ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 2005

LES HISTIOCYTOSES ET LES HISTIOCYTOMES CUTANÉS CHEZ LE CHIEN:

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

THÈSE

pour le

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

présentée et soutenue publiquement devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE CRÉTEIL

Le.....

par

Marie-Claude BRUCKNER-REVOLTE

Née le 04 octobre 1963 à Paris XII (seine)

JURY

Président : M. Professeur à la Faculté de Médecine de CRETEIL

Membres

Directeur: Dr. MARIGNAC G.

Maître de conférences dans l'unité de parasitologie à l'E.N.V.A.

Assesseur: Pr. FONTAINE J.J.

Professeur dans l'unité d'histologie et d'anatomie pathologique de l'E.N.VA.

LISTE DES MEMBRES DU CORPS ENSEIGNANT

Directeur: M. le Professeur COTARD Jean-Pierre

Directeurs honoraires: MM. les Professeurs PARODI André-Laurent, PILET Charles

Professeurs honoraires: MM, BORDET Roger, BUSSIERAS Jean, LE BARS Henri, MILHAUD Guy, ROZIER Jacques, THERET Marcel, VUILLAUME Robert

DEPARTEMENT DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET PHARMACEUTIQUES (DSBP)

Chef du département : M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur - Adjoint : M. DEGUEURCE Christophe, Professeur

-UNITE D'ANATOMIE DES ANIMAUX DOMESTIQUES

Mme CREVIER-DENOIX Nathalie, Professeur* M. DEGUEURCE Christophe, Professeur Mlle ROBERT Céline, Maître de conférences

M. CHATEAU Henri, AERC

-UNITE DE PATHOLOGIE GENERALE, MICROBIOLOGIE, IMMUNOLOGIE

Mme QUINTIN-COLONNA Françoise, Professeur*

M. BOULOUIS Henri-Jean, Professeur

Mme VIALE Anne-Claire, Maître de conférences

-UNITE DE PHYSIOLOGIE ET THERAPEUTIQUE

M. BRUGERE Henri, Professeur * Mme COMBRISSON Hélène, Professeur M. TIRET Laurent, Maître de conférences

-UNITE DE PHARMACIE ET TOXICOLOGIE

Mme ENRIQUEZ Brigitte, Professeur *

Mme HUYNH-DELERME, Maître de conférences contractuel

M. TISSIER Renaud, Maître de conférences

- UNITE D'HISTOLOGIE , ANATOMIE PATHOLOGIQUE

M. CRESPEAU François, Professeur * M. FONTAINE Jean-Jacques, Professeur

Mme BERNEX Florence, Maître de conférences Mme CORDONNIER-LEFORT Nathalie, Maître de conférences

-UNITE DE BIOCHIMIE

M. BELLIER Sylvain, Maître de conférences* M. MICHAUX Jean-Michel, Maître de conférences

- UNITE DE VIROLOGIE

M. ELOIT Marc, Professeur *

Mme ALCON Sophie, Maître de conférences contractuel

-DISCIPLINE: PHYSIQUE ET CHIMIE BIOLOGIQUES ET

MEDICALES

M. MOUTHON Gilbert, Professeur

-DISCIPLINE : BIOLOGIE MOLECULAIRE

Melle ABITBOL Marie, Maître de conférences contractuel

-DISCIPLINE · ETHOLOGIE M. DEPUTTE Bertrand, Professeur

DEPARTEMENT D'ELEVAGE ET DE PATHOLOGIE DES EQUIDES ET DES CARNIVORES (DEPEC)

Chef du département : M. FAYOLLE Pascal, Professeur - Adjointe : Mme BEGON Dominique , Professeur

-UNITE DE MEDECINE

M. POUCHELON Jean-Louis, Professeur*

M. CLERC Bernard, Professeur

Mme CHETBOUL Valérie, Professeur

M. MORAILLON Robert, Professeur

M. BLOT Stéphane, Maître de conférences

M. ROSENBERG Charles, Maître de conférences contractuel Melle MAUREY Christelle, Maître de conférences contractuel

- UNITE DE CLINIQUE EQUINE M. DENOIX Jean-Marie, Professeur *

M. TNIBAR Mohamed, Maître de conférences contractuel

M. AUDIGIE Fabrice, Maître de conférences

Mme DESJARDINS-PESSON Isabelle, Maître de confér..contractuel

-UNITE DE REPRODUCTION ANIMALE

M. MIALOT Jean-Paul, Professeur * (rattaché au DPASP)

M. NUDELMANN Nicolas, Maître de conférences

Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, Maître de conférences (rattachée au DPASP)

M. FONTBONNE Alain, Maître de conférences

M. REMY Dominique, Maître de conférences (rattaché au DPASP)

Melle CONSTANT Fabienne, AERC (rattachée au DPASP)

- UNITE DE PATHOLOGIE CHIRURGICALE

M. FAYOLLE Pascal, Professeur *

M. MAILHAC Jean-Marie, Maître de conférences

M. MOISSONNIER Pierre, Professeur Mme VIATEAU-DUVAL Véronique, Maître de conférences

M. DESBOIS Christophe, Maître de conférences

Mlle RAVARY Bérangère, AERC (rattachée au DPASP) M. ZILBERSTEIN Luca, Maître de Conférences contractuel

M. HIDALGO Antoine, Maître de Conférences contractuel

- UNITE DE RADIOLOGIE

Mme BEGON Dominique. Professeur*

M. RUEL Yannick, AERC

- UNITE DE PARASITOLOGIE ET MALADIES PARASITAIRES

M. CHERMETTE René, Professeur *

M. POLACK Bruno, Maître de conférences

M. GUILLOT Jacques, Professeur

Melle MARIGNAC Geneviève, Maître de conférences contractuel

M. PARAGON Bernard, Professeur

(rattaché au DEPEC)

M. GRANDJEAN Dominique, Professeur (rattaché au DEPEC)

DEPARTEMENT DES PRODUCTIONS ANIMALES ET DE LA SANTE PUBLIQUE (DPASP)

Chef du département : M. CERF Olivier, Professeur - Adjoint : M. BOSSE Philippe, Professeur

-UNITE DES MALADIES CONTAGIEUSES

M. TOMA Bernard, Professeur

M. BENET Jean-Jacques, Professeur*

Mme HADDAD HOANG XUAN Nadia, Maître de confér.contractuel

M. SANAA Moez, Maître de conférences

-UNITE D'HYGIENE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS D'ORIGINE ANIMALE

M. BOLNOT François, Maître de conférences *

M. CARLIER Vincent, Professeur

M. CERF Olivier, Professeur

Mme COLMIN Catherine, Maître de conférences M. AUGUSTIN Jean-Christophe, Maître de conférences

- UNITE DE ZOOTECHNIE, ECONOMIE RURALE

M. BOSSE Philippe, Professeur

M. COURREAU Jean-François, Professeur*

Mme GRIMARD-BALLIF Bénédicte, Maître de conférences

Mme LEROY Isabelle, Maître de conférences M. ARNE Pascal, Maître de conférences

M. PONTER Andrew, Maître de conférences

- UNITE DE PATHOLOGIE MEDICALE DU BETAIL ET DES ANIMAUX DE BASSE-COUR

Mme BRUGERE-PICOUX Jeanne, Professeur

M.MAILLARD Renaud, Maître de conférences associé

M. MILLEMANN Yves, Maître de conférences*

M. ADJOU Karim, Maître de conférences

Ingénieurs Professeurs agrégés certifiés (IPAC) : Mme CONAN Muriel, Professeur d'Anglais Mme CALAGUE, Professeur d'Education Physique * Responsable de l'Unité

AERC: Assistant d'Enseignement et de Recherche Contractuel

A Monsieur le Professeur De la faculté de Médecine de Créteil Qui nous a fait l'honneur de présider notre jury de thèse Hommage respectueux.

A Madame le Docteur MARIGNAC G.

Maître de conférences à l'E.N.V.A.

Qui nous a fait l'honneur de diriger cette thèse

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur FONTAINE J.J.

Professeur à l'E.N.V.A.

Qui nous a fait l'honneur de faire partie de notre jury de thèse.

Sincères remerciements.

A ma famille

A mes parents. J'espère qu'ils sont fiers de moi.

A Anne, François et Philippe. Toute mon affection.

A Paul-Emile Wagner, mon arrière grand-oncle, sorti d'Alfort en 1910. Toute mon admiration.

A Philippe, merci pour tes encouragements, ta patience et ton aide. Sans toi ce travail ne serait pas fini.

A Juliette, Emile et Jeanne, mes enfants chéris, ce travail c'est aussi pour vous que je l'ai fait.

A vous quatre, tout mon Amour.

Votre amour à tous m'est très précieux.

A mes amis

A tous ceux qui m'ont encouragée et aidée. Une pensée particulière pour Anne-Marie qui m'a soutenue.

Je rends hommage à son courage et lui dédie ce travail.

Votre amitié à tous m'est très chère.

A tous un grand MERCI.

Les histiocytoses et les histiocytomes cutanés chez le chien :

Etude bibliographique

NOM et Prénom: BRUCKNER-REVOLTE Marie-Claude

Résumé: La notion d'histiocyte a beaucoup évolué ces dernières années, grâce à la technique

d'immunomarquage. En parallèle, la classification des affections liées aux désordres histiocytaires a

changé.

Après un rappel sur la cellule histiocytaire et sa fonction dans la réponse immunitaire spécifique et non

spécifique, l'étude des désordres histiocytaires avérés, ayant une expression cutanée chez le chien est

envisagée. Il s'agit de l'histiocytome cutané canin, des Histiocytoses cutanée et systémique, du sarcome

histiocytaire et de l'histiocytose maligne. L'épidémiologie, la clinique et les examens complémentaires à

mettre en œuvre pour établir le diagnostic sont présentés. Un chapitre est consacré à l'étiopathogénie, qui

reste encore, souvent hypothétique.

Enfin une dernière partie aborde les traitements possibles et le pronostic de chaque affection.

Mots clés : Histiocytose / Histiocytome cutané / Carnivore / Chien / Tumeur / Maladie de la peau

Jury:

Président:

Directeur: Dr. MARIGNAC G.

Assesseur: Pr. FONTAINE J. J.

Adresse de l'auteur : Marie-Claude BRUCKNER REVOLTE

18 rue des mûres

91540 MENNECY

Cutaneous histiocytosis and histiocytomas in dogs:

A literature review

SURNAME: BRUCKNER-REVOLTE

Given name: Marie-Claude

Summary: Knowledge of histocytes has greatly improved in the last few years thanks to the use of

immunophenotyping technique. At the same time, the classification of histocytic cell disorders has also

changed. After a presentation of the histiocytes and their function in specific and nonspecific immune

responses, the primary histiocytic disorders of cutaneous expression in dogs are studied, such as canine

cutaneous histiocytoma, cutaneous and systemic histiocytosis, histiocytic sarcoma and malignant

histiocytosis.

The epidemiological and clinical data together with the ancillary tests needed for diagnosis are reviewed

herein. The following chapter addresses the current hypotheses for the etiopathogeny of these diseases.

Finally the prognoses and available treatments are reviewed.

Keywords: Histiocytosis / Cutaneous histiocytoma / Small animals / Dog / Tumor / Skin disease

Jury:

Président : Pr.

Director: Dr. MARIGNAC G.

Assessor: Pr. FONTAINE J.J.

Author's address: Marie-Claude BRUCKNER-REVOLTE

18 rue des mûres

91540 MENNECY

Table des matières

| I. Introduction. | <u>5</u> | |
|--|----------|----------|
| II. L'histiocyte | <u>6</u> | |
| A. Historique - Définition. | | 6 |
| B. Ontogenèse de la lignée histiocytaire. | | 7 |
| 1. Différenciation en macrophage | | 9 |
| 2. Différenciation en cellule dendritique. | | <u>9</u> |
| a) La cellule de Langerhans | 9 | |
| b) La cellule dendritique interstitielle | 10 | |
| c) La cellule dendritique des organes lymphoïdes | 10 | |
| C. Répartition des histiocytes dans l'organisme. | | 11 |
| D. Ultrastructure et phénotype des cellules de la lignée histiocytaire | | 12 |
| 1. Ultrastructure | | 12 |
| a) Monocyte et Macrophage. | 12 | |
| b) Cellules dendritiques. | 12 | |
| 2. Enzymologie et immunohistochimie. | | 14 |
| 3. Immunophénotypage. | | 15 |
| a) Définition | 15 | |
| b) Immunophénotypage chez le chien. | 16 | |
| c) Phénotype des cellules histiocytaires normales. | 18 | |
| E. Fonctions des histiocytes. | | 18 |
| 1. Monocyte/Macrophage. | | 19 |
| a) Phagocytose | 19 | |
| b) Sécrétion de facteurs de l'inflammation. | 19 | |
| c) Présentation de l'antigène. | 20 | |
| 2. Cellules dendritiques. | | 21 |
| a) Endocytose de l'antigène. | 21 | |
| b) Modification de l'antigène. | 21 | |
| c) Activation et migration : exemple des cellules de Langerhans | 21 | |
| d) Présentation de l'antigène. | 26 | |
| III. Aspects épidémiologiques, cliniques et hypothèses diagnostiques des dés | sordres_ | |
| histocytaires | 29 | |

| A. Classification des désordres histiocytaires | <u> 29</u> |
|---|------------|
| 1. Exclusion de certaines affections. | 29 |
| 2. Désordres histiocytaires secondaires. | 30 |
| 3. Désordres histiocytaires primaires. | 31 |
| B. L'histiocytome cutané | 31 |
| 1. Epidémiologie | 31 |
| 2. Etude clinique | 32 |
| 3. Diagnostic différentiel. | 32 |
| C. Histiocytoses cutanées et systémiques | 33 |
| 1. Epidémiologie | 33 |
| a) Histiocytose cutanée | |
| b) Histiocytose systémique | |
| 2. Etude clinique. | 34 |
| a) Histiocytose cutanée | |
| b) Histiocytose systémique | |
| 3. Diagnostic différentiel. | 35 |
| D. Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne | 36 |
| 1. Epidémiologie. | 36 |
| a) Sarcome histiocytaire localisé | |
| b) Sarcome histiocytaire disséminé ou histiocytose maligne | |
| 2. Etude clinique. | 37 |
| a) Sarcome histiocytaire localisé | |
| b) Histiocytose maligne | |
| 3. Diagnostic différentiel. | 38 |
| IV. Examens complémentaires et hypothèses étiopathogéniques | |
| A. Examens complémentaires. | 39 |
| 1. Histiocytome. | 39 |
| a) Cytologie | |
| b) Histologie | |
| c) Enzymologie et immunohistochimie | |
| d) Immunomarquage | |
| 2. Histiocytoses cutanée et systémique. | 45 |
| a) Cytologie | |
| b) Histologie | |

| c) Enzymologie et immunohistologie. 4' | <u>7</u> |
|---|------------|
| d) Immunomarquage | <u>7</u> |
| e) Utilisation de l'imagerie pour le diagnostic de l'histiocytose systémique4 | <u>8</u> |
| 3. Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne. | 50 |
| a) Examens sanguins. 50 | 0 |
| b) Imagerie5 | <u>1</u> |
| c) Cytologie5 | <u>1</u> |
| d) Histologie52 | <u>2</u> |
| e) Enzymologie et immunohistochimie50 | <u>6</u> |
| f) Immunophénotype 50 | <u>6</u> |
| B. Etiopathogénie | 62 |
| 1. Histiocytome. | 62 |
| a) Origine virale, bactérienne ou fongique. | 2 |
| b) Phénotype et dissémination de la cellule de l'histiocytome cutané canin 62 | 2 |
| c) Evènement déclencheur. | <u>3</u> |
| d) Phénomène de régression spontanée de l'HCC | <u>3</u> |
| 2. Histiocytoses cutanée et systémique. | 67 |
| a) Origine virale, bactérienne ou fongique | 7 |
| b) Facteur génétique. | 7 |
| c) Origine néoplasique. | 7 |
| d) Comparaison entre l'HCL humaine et les histiocytoses cutanée e | <u>:t</u> |
| systémique du chien | <u>8</u> |
| e) Mécanismes de dérèglement immunitaire 6 | 9 |
| f) Rôle supposé des lymphocytes T CD8+ | <u>2</u> |
| g) Dissémination de l'histiocytose | <u>2</u> |
| 3. Histiocytose maligne et sarcome histiocytaire | <u> 73</u> |
| a) Facteur génétique. | <u>3</u> |
| b) Evolution maligne d'un dysfonctionnement immunitaire | <u>4</u> |
| c) Dissémination | <u>5</u> |
| V. Pronostic et traitement. 70 | <u>6</u> |
| A. Histiocytome. | 76 |
| B. Histiocytoses | 76 |
| 1. Histiocytose cutanée | <u>76</u> |
| 2. Histiocytose systémique. | 77 |

| C. Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne. | 78 |
|---|----|
| 1. Sarcome histiocytaire localisé. | 78 |
| 2. Sarcome histiocytaire disséminé (Histiocytose maligne) | 78 |
| Conclusion. 81 | |
| Bibliographie 82 | |
| Annexe 1 : index des abréviations91 | |
| Annexe 2 : liste des tableaux | |

I.Introduction

La notion d'histiocyte a beaucoup évolué ces trente dernières années, en grande partie grâce à la technique d'immunomarquage. Celle-ci a permis de donner à la cellule histiocytaire toute son importance au sein du système immunitaire. C'est depuis peu que l'on comprend l'importance du Système Immunitaire Cutané en tant que première barrière de l'organisme contre les agressions. Certains types de cellules histiocytaires y tiennent une place centrale, puisqu'ils permettent d'initier une réponse spécifique, mais qu'ils sont aussi un élément fondamental de l'Immunité non spécifique.

Les connaissances concernant les troubles et proliférations histiocytaires chez l'Homme et les animaux ont progressé récemment de façon parallèle. Ces affections, d'expression clinique variable, ont un pronostic très différent. Les diagnostiquer de façon fiable est donc essentiel.

Après avoir rappelé l'historique de la notion d'histiocyte, nous étudierons l'ontogenèse de ces cellules, leur distribution dans l'organisme et leurs fonctions. Dans un deuxième temps, nous présenterons les différentes affections impliquant les histiocytes chez le chien, en présentant leurs aspects cliniques et épidémiologiques. Nous détaillerons ensuite les éléments de leur diagnostic et les hypothèses concernant leur étiopathogénie. Enfin, une dernière partie sera consacrée au pronostic et aux possibilités thérapeutiques dont nous disposons à l'heure actuelle.

II.L'histiocyte

A. Historique - Définition

En 1887, Metchnikoff identifie le macrophage en rapportant sa capacité de phagocytose et de déplacement par mouvements amiboïdes. En 1924, Aschoff introduit le terme d'histiocyte, pour désigner une grande cellule de la rate et des nœuds lymphatiques, à la morphologie peu spécifique. Le terme « histiocyte » est une abréviation pour « histiogenic wandering cell ». Ce terme rend compte de sa capacité à se mouvoir (wandering), et lui suppose une origine tissulaire (histiogenic vient du grec « histos » : tissu). L'histiocyte est alors considéré comme un composant du système réticulo-endothélial (qui comprend les macrophages fixes ou disséminés, et des cellules endothéliales spécialisées), contribuant à la résistance des mammifères aux éléments pathogènes.

C'est en 1973 que Steinman et Cohn (*in* : Seljelid et Eskeland 1993) ont identifié la cellule dendritique des organes lymphoïdes ; le terme d'histiocyte a alors été utilisé pour désigner à la fois les cellules de la lignée monocytaire/macrophagique, et les cellules dendritiques (cellules de Langerhans, cellules dendritiques dermiques et cellules interdigitées des tissus lymphoïdes). Chez les mammifères, on a montré que les histiocytes avaient une origine myéloïde (Affolter et Moore 2002a – Cline 1994 – Seljelid et Eskeland 1993). La figure 1 schématise la définition actuelle de l'histiocyte.

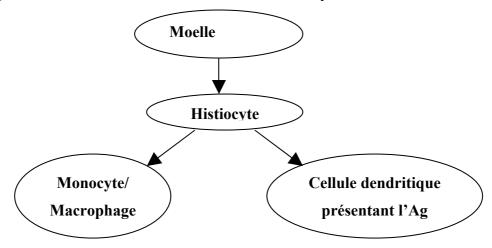


Figure 1 : Schéma récapitulant la notion d'histiocyte (d'après Affolter et Moore 2002a – Cline 1994).

B.Ontogenèse de la lignée histiocytaire

Rappelons que les cellules impliquées dans la réponse immunitaire sont issues de cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse. Ces cellules souches sont à l'origine de quatre lignées cellulaires principales :

- la lignée érythroïde (précurseurs des érythrocytes)
- la lignée mégacaryocytaire (à l'origine des plaquettes)
- la lignée myéloïde (à l'origine des granulocytes et des histiocytes)
- la lignée lymphoïde (à l'origine des lymphocytes) (Roitt et coll. 1989).

Les monocytes circulants, les macrophages tissulaires et la plupart des cellules dendritiques ont un précurseur commun dans la moelle osseuse portant l'antigène CD34 Des expériences de cultures cellulaires *in vitro* à partir de ce précurseur, et en présence de diverses cytokines, ont permis de mieux comprendre l'ontogenèse des cellules histiocytaires (Affolter et Moore 2002a – Cline 1994).

La figure 2 représente le schéma de différenciation des cellules histiocytaires à partir des cellules souches de la moelle osseuse.

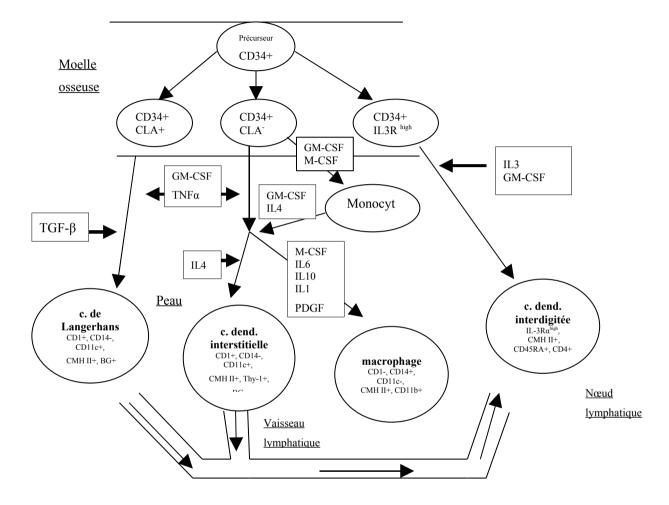


Figure 2 : Schéma de l'ontogenèse des cellules histiocytaires, insistant sur les relations de certaines de ces cellules entre elles et le rôle joué par les cytokines et facteurs de croissance dans l'acquisition des différents phénotypes (d'après Affolter et Moore 2002a et b – Shortman et Caux 1997).

1. Différenciation en macrophage

Une cellule souche de la moelle osseuse CD34+ (ou un monocyte sanguin *in vitro*) se différencie en macrophage (CD14+, CD1-, CD16+, CD68+) sous l'influence de nombreux facteurs (GM-CSF, TNFα, M-CSF et PDGF) et de certaines cytokines (IL-6, IL-10, et IL-1). Notons que la présence d'IL-4 antagonise cette différenciation et favorise la formation de cellules dendritiques dermiques (Affolter et Moore 2002a – Caux et coll. 1996b - Strunk et coll. 1996)

2. Différenciation en cellule dendritique

La plupart des études concernant la différenciation et l'ontogenèse des cellules dendritiques ont été conduites chez l'homme et la souris. Dans ces espèces, il a été établi que les principales cellules dendritiques dérivent de la même cellule souche CD34+ que les monocytes et les macrophages. Il existe trois schémas de développement différents à partir d'une cellule souche myéloïde, donnant naissance à trois sous-populations de cellules dendritiques (Affolter et Moore 2002a – Caux et coll. 1996a et b – Olweus et coll. 1997 – Shortman et Caux 1997).

a)La cellule de Langerhans

Elle dérive d'une cellule CD34+, CLA+ (Cutaneous Lymphocyte associated Antigen) de la moelle osseuse (Katz et coll. 1979). Le GM-CSF (remplaçable par l'IL-3), associé au TNFα permet *in vitro* la maturation de cellules précurseurs CD34+ en cellules de Langerhans ou en cellules dendritiques. Le GM-CSF est produit par de nombreuses cellules, dont les fibroblastes, les kératinocytes, les monocytes et les lymphocytes T. L'IL-3 est produite par les cellules T stimulées par un antigène, les mastocytes activés, ou les kératinocytes. L'IL-3 joue donc probablement un rôle crucial dans l'hématopoïèse induite par un antigène, alors que le GM-CSF pourrait être surtout impliqué dans l'hématopoïèse constitutive (Caux et coll. 1996a). Le TGF-β sécrété par les kératinocytes est responsable de la formation du granule de Birbeck observé dans certaines espèces, et de l'expression de l'E-cadherine, un ligand des kératinocytes, à la surface des cellules de Langerhans (Geissmann et coll. 1998 *in* : Affolter et Moore 2002a – Shortman et Caux 1997).

b)La cellule dendritique interstitielle

Le GM-CSF et le TNFα permettent, en association avec l'IL-4, la différenciation en cellule dendritique (Caux et coll. 1996b) d'une cellule souche CD34⁺ CLA⁻, ou *in vitro* d'un monocyte sanguin (Affolter et Moore 2002a - Caux et coll. 1996b – Sallusto et Lanzavecchia 1994). La cellule dendritique migre dans de nombreux tissus et réside à proximité des capillaires sous forme de cellule dendritique interstitielle. Une sous-population migre dans la zone péri-vasculaire du derme et devient la cellule dendritique dermique (Meunier et coll. 1993). Dans certaines conditions, il se pourrait que *in vivo* des monocytes pénètrent dans les tissus, et se différencient *in situ* en cellules dendritiques interstitielles sous l'influence de l'IL-3 ou de l'IL-4, libérée localement par les mastocytes (Shortman et Caux 1997).

c)La cellule dendritique des organes lymphoïdes

Chez l'homme, une importante sous population de cellules dendritiques des organes lymphoïdes appartient à une lignée différente. Ces cellules se développent à partir d'un précurseur myéloïde CD34+ IL-3Rα^{high}, et leur différenciation subit principalement l'influence de l'IL-3. Elles migrent par voie sanguine, indépendamment d'une stimulation antigénique, dans les organes lymphoïdes en tant que cellules dendritiques immatures. C'est dans les zones T-dépendantes des nœuds lymphatiques et sous l'action du GM-CSF qu'elles subissent une maturation et deviennent des cellules présentant l'antigène fonctionnelles. Elles constituent la majeure partie des cellules dendritiques interdigitées des zones T des ganglions lymphatiques (Olweus et coll. 1997).

Chez la souris, il a été mis en évidence des cellules dendritiques, dérivées d'un précurseur lymphoïde de la moelle osseuse. Des observations suggèrent l'existence de cellules identiques chez l'homme, mais rien n'est prouvé dans d'autres espèces (Affolter et Moore 2002 – Caux et coll. 1996b - Shortman et Caux 1997).

En conclusion, il faut remarquer qu'il existe plusieurs voies de différenciation pour différents types de cellules histiocytaires, des passerelles entre les cellules dendritiques présentant l'antigène et les cellules monocytaires/macrophagiques. De plus, il faut souligner l'importance des différents facteurs et cytokines du microenvironnement local dans cette différenciation.

C.Répartition des histiocytes dans l'organisme

Les histiocytes sont distribués de façon très vaste dans tout l'organisme. Le tableau I récapitule les localisations de ces cellules.

| | Lignée monocytaire/macrophagique | Cellules dendritiques |
|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|
| Tissus lymphoïdes | Macrophage splénique et | Cellule dendritique thymique |
| | thymique | Cellule interdigitée des nœuds |
| | Macrophages des ganglions | lymphatiques |
| | lymphatiques | Cellule dendritique folliculaire |
| Parenchymes et tissus conjonctifs | Cellule de Küpfer du foie | Cellule dendritique interstitielle |
| | Macrophage du mésangium rénal | |
| | Macrophage alvéolaire du poumon | |
| | Macrophage de la capsule | |
| | synoviale | |
| | Ostéoclaste | |
| | Cellule dendritique de la thyroïde | |
| Epithéliums | | Cellule de Langerhans de la peau |
| | | et des muqueuses |
| Tissu nerveux | Cellule microgliale du cerveau | |
| Fluides circulants | Monocyte du sang | Cellule dendritique du sang |
| | | Cellule voilée de la lymphe |
| | | afférente |

Tableau I: Distribution des cellules histiocytaires dans l'organisme (d'après Affolter et Moore 2002a – Headington et Cerio 1990 – Roitt et coll. 1989 – Vuillaume 2003).

D.Ultrastructure et phénotype des cellules de la lignée histiocytaire

1.Ultrastructure

a)Monocyte et Macrophage

Les monocytes sanguins représentent un pool circulant et migrent dans les tissus où ils deviennent des macrophages. Le monocyte sanguin est une grande cellule, plus volumineuse qu'un lymphocyte, dont le diamètre est d'environ 10 à 20 µm. Il possède habituellement un noyau en forme de fer à cheval, qui peut être aussi rond ou lobé. Son cytoplasme, abondant, contient des granules faiblement azurophiles. Il est hérissé de microvillosités et possède un appareil de Golgi développé et de nombreux lysosomes intra-cytoplasmiques. Chez le chien, les monocytes représentent environ 5% des leucocytes (Secchi et Lecaque 1981 – Delmann et Brown 1987 - Roitt et coll. 1989).

Le macrophage est une volumineuse cellule d'un diamètre de 20µm environ. Il est pourvu de pseudopodes tentaculaires et d'expansions cytoplasmiques en forme de crochet. Son noyau est souvent réniforme et son cytoplasme contient d'abondants lysosomes et phagolysosomes. L'appareil de Golgi est volumineux, et le réticulum endoplasmique granuleux, siège de la synthèse des hydrolases lysosomiales, est développé (Secchi et Lecaque 1981 – Weiss et Greep 1977 – Banks 1993). Cette ultrastructure est représentée par les figures 3a et 3b (Poirier et coll. 1999).

b)Cellules dendritiques

La cellule de Langerhans du chien a été particulièrement étudiée. Il s'agit d'une cellule dendritique épidermique, présente également dans l'épithélium buccal et lingual. C'est une grande cellule au cytoplasme granuleux comprenant des phagosomes et des mitochondries, à la membrane nucléaire irrégulièrement repliée. Elle ne possède pas de granule mélanique, de desmosome, ni de tonofilament. Les premières études menées par Moore et Mariassy (1986) chez le chien n'avaient pas permis de mettre en évidence de granule de Birbeck, caractéristique de cette cellule chez les rongeurs et l'homme. Puis l'équipe de Marchal (1993) a observé dans leur cytoplasme **de façon inconstante** des éléments en forme de fermeture-éclair, comparables à ces granules.

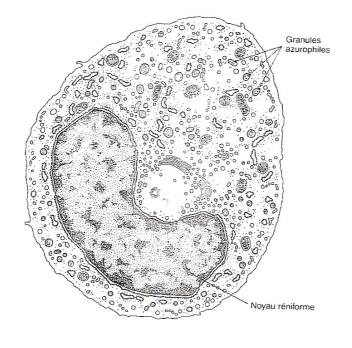


Figure 3a : Ultrastructure du monocyte (Poirier et coll. 1999).

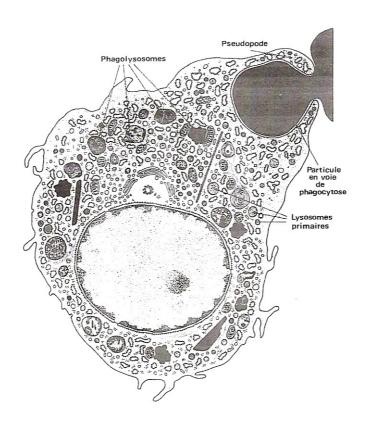


Figure 3b : Ultrastructure du macrophage (Poirier et coll. 1999).

2. Enzymologie et immunohistochimie

Des techniques enzymatiques et immunohistochimiques rendent plus aisée l'identification du type cellulaire impliqué dans un infiltrat ou un néoplasme. Le tableau II présente les principaux marqueurs disponibles pour reconnaître les différentes cellules, et en particulier les histiocytes.

| Marqueur | Type cellulaire identifié |
|----------|---------------------------|
|----------|---------------------------|

| Enzymologie | | |
|-------------------------------|--|--|
| α naphtyl acétate estérase | monocyte, histiocyte , plasmocyte, c. de Langerhans | |
| chloracétate estérase | neutrophiles, mastocytes | |
| phosphatase acide | monocyte, histiocyte, plasmocyte | |
| estérase non spécifique | monocyte, histiocyte | |
| lysozyme | monocyte, histiocyte (macrophage++), c. bronchique et rénale, glande mammaire | |
| α-1-antitrypsine | monocyte, histiocyte | |
| α -1-antichymotrypsine | macrophage, c. du tractus gastrointestinal | |
| 5'nucléotidase | cellules endothéliales | |
| Immunohistochimie | | |
| Cytokératine | Epithéliums squameux et glandulaires | |
| Vimentine | Fibroblastes, c. de Schwann, c. endothéliales, lymphocyte, | |
| | monocyte, histiocyte, mélanocyte, c. de Langerhans | |
| Desmine | muscles lisses et striés | |
| Protéine S100 | mélanocyte, c. du tissu nerveux, c. de Langerhans, c. myoépithéliale, | |
| | canaux et glandes sudoripares | |
| Myoglobine | muscle strié | |
| Laminine | membrane basale | |

Tableau II : Exemples de marqueurs utilisés afin d'identifier le type cellulaire

(Moore 1986b – Scott et coll. 2001)

3.Immunophénotypage

a)Définition

La technique d'immunophénotypage fait appel à l'utilisation d'anticorps qui se fixent sur les antigènes cellulaires. Elle permet de caractériser les différents types de lymphocytes (cytotoxiques, auxiliaires...), les cellules présentant l'antigène et les macrophages, mais

n'indique pas si les cellules concernées sont ou non néoplasiques. Elle s'utilise donc en complément de l'étude histologique traditionnelle. Cette technique s'utilise dans l'idéal sur des coupes de tissus congelés, sur des frottis cellulaires ou sanguins non fixés, ou sur des fluides (sang principalement). Malheureusement, l'acheminement des prélèvements congelés est un peu compliqué à mettre en œuvre. C'est pourquoi, elle est dans certains cas pratiquée, par défaut, sur des tissus fixés dans le formol. Or cette substance modifie la structure des protéines. Certains antigènes ne sont donc plus identifiables par les anticorps. L'efficacité de la technique est alors réduite.

Malgré son apport précieux dans le domaine du diagnostic et du pronostic, cette technique est encore réservée, dans le domaine vétérinaire, à quelques laboratoires spécialisés (Moore et coll. 2000). En pratique, elle est utilisée en recherche fondamentale pour élucider la pathogénie des désordres prolifératifs (lymphocytaires ou histiocytaires), mais son coût élevé la rend peu utilisable dans le domaine du diagnostic vétérinaire.

b)Immunophénotypage chez le chien

En 1994, lors du premier groupe de travail sur les antigènes canins leucocytaires (Canine Leukocyte Antigen Workshop: CLAW), il a été mis en évidence des anticorps monoclonaux identifiant certaines molécules à la surface des leucocytes canins. Il s'agissait de trouver des équivalents chez le chien aux groupes de différenciation (« cluster of differentiation » ou CD) humains (Cobbold et Metcalfe 1994).

Le tableau III récapitule les marqueurs les plus utiles au diagnostic, des affections des cellules de la lignée blanche en médecine vétérinaire, et les conditions dans lesquelles on peut les détecter (Moore et coll. 2000).

L'utilisation de l'immunomarquage est essentielle au diagnostic différentiel de certaines affections d'aspect histologique très semblable. Cette technique a permis de faire progresser très récemment nos connaissances concernant les maladies histiocytaires. Certaines affections ont ainsi pu être inclues ou exclues du groupe des histiocytoses sur la base du phénotype des cellules impliquées.

| CD canins principaux | Cellules exprimant ces molécules | Conditions de leur détection |
|----------------------|----------------------------------|------------------------------|
|----------------------|----------------------------------|------------------------------|

| CD1a, b et c | Thymocytes corticaux | Cellules non fixées* | |
|--|--|--------------------------------------|--|
| | Cellules présentant l'antigène | | |
| | (certaines sous-populations de cellules B et monocytes pour CD1c) | | |
| TCR/CD3 | Cellules T matures et thymocytes Cellules non fixées* | | |
| (Récepteur des cellules T associé au complexe CD3) | | Tissus fixés par le formol | |
| BCR/CD79 | Cellules B à tous les stades | Cellules non fixées* | |
| (Récepteur des cellules B associé aux molécules CD79a et b) | (y compris plasmocytes) | Tissus fixés par le formol | |
| CD4 | Cellules T auxiliaires | Cellules non fixées* | |
| | Neutrophiles (≠ autres espèces) | | |
| | Macrophages et cellules dendritiques dans certaines conditions | | |
| CD8 | Cellules T cytotoxiques | Cellules non fixées* | |
| | Sous-population de cellules NK | | |
| CD11/CD18 | CD11a: tous les leucocytes | Cellules non fixées* | |
| (β2 intégrine : molécule d'adhésion leucocytaire) | CD11b: granulocytes, monocytes, certains macrophages | s, CD18 : Tissus fixés par le formol | |
| | CD11c : granulocytes, monocytes, cellules dendritiques présentant l'antigène | | |
| | CD18: 10 fois plus sur les macrophages et les granulocytes que sur les lymphocytes | | |
| CD21 | Cellules B matures | Cellules non fixées* | |
| | Cellules folliculaires dendritiques | | |
| CD45 (antigène commun à tous les | Tous les leucocytes expriment une ou plusieurs formes de CD45 | Cellules non fixées* | |
| leucocytes) | CD45RA : toutes les cellules B CD45RA : tissus fixés par | | |
| | | | |

^{*: «} Cellules non fixées » englobe les frottis simplement séchés à l'air libre, le sang sur anticoagulant, et les coupes de tissu congelé. Il s'agit de la meilleure méthode de détection des antigènes de surface. Les marqueurs détectables sur des tissus fixés (par exemple par le formol) sont précisés.

Tableau III : Les plus importants marqueurs de surface en diagnostic vétérinaires (d'après Moore et coll. 2000 – Cobbold et Metcalfe 1994).

c)Phénotype des cellules histiocytaires normales

Le tableau IV expose le phénotype des cellules histiocytaires de la **peau saine** chez le chien. Notons que certains marqueurs de surface n'apparaissent qu'après activation et maturation de ces cellules.

| | Macrophage | Cellule de Langerhans | Cellule dendritique dermique |
|--------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| CD1 | Négatif | POSITIF | POSITIF |
| CD11 | CD11b : Positif | CD11c : Positif | CD11b : Positif |
| CD18 | Positif | Positif | CD11c : Positif |
| CD14 | POSITIF | Négatif | Négatif |
| CMH classe II | Faiblement positif | POSITIF | POSITIF |
| CD40 | | Positif | Positif |
| CD86 et CD80 | | Positif après activation | Positif après activation |
| E-cadherine | Négatif | POSITIF | Négatif |
| CD4 | Variable | Négatif | Positif après activation |
| Granule de Birbeck | Négatif | POSITIF (organites | Négatif |
| | | similaires chez le chien) | |
| Divers marqueurs | CD16+ | CLA+ | CLA+ |
| | CD68+ | CCR1O+ | CD54+(ICAM1) |
| | CD35+ | CCR6+ | CD90+(Thy-1) |
| | CD32+ (récept. aux IG) | CD23+ et CD32+ (récept. pour | CD23+, CD64+, CD32+ |
| | | Ig) | (récept. pour Ig) |
| | | | |

Tableau IV : Phénotype des cellules histiocytaires cutanées normales (d'après Affolter et Moore 2002a – Cline 1994 - Marchal et coll. 1993)

E. Fonctions des histiocytes

Après avoir détaillé l'ontogenèse, la répartition tissulaire et les caractéristiques morphologiques des histiocytes, nous abordons à présent leurs fonctions.

1.Monocyte/Macrophage

Les macrophages sont des acteurs essentiels de **l'immunité non spécifique**. Ils sont capables de phagocyter puis de lyser des particules ou des éléments pathogènes. Durant ce processus, ils sécrètent de nombreux médiateurs contribuant au développement et à la résolution de l'inflammation. Enfin, ils sont capables de présenter l'antigène aux lymphocytes.

a)Phagocytose

La phagocytose est impliquée dans la défense contre les infections. Les macrophages sont équipés de récepteurs pour certains lipopolysaccharides et hydrates de carbone bactériens, et de molécules reconnaissant l'ARN ou des protéines virales. Ils possèdent aussi des récepteurs pour les Ig et le complément. Ils adhèrent donc facilement à des particules ou à des microorganismes auxquels se sont liés des Ig ou des fractions du complément Les bactéries ou autres pathogènes sont internalisés par phagocytose ou endocytose. Puis, après fusion des lysosomes avec les phagosomes, elles sont « digérées » par des protéases (Affolter et Moore 2002a – Seljelid et Eskeland 1993 - Roitt et coll. 1989).

b)Sécrétion de facteurs de l'inflammation

Après activation lors du processus de phagocytose, le macrophage sécrète plus de cent substances biologiquement actives, notamment de nombreux facteurs contribuant au développement de l'inflammation. Parmi ceux-ci, citons des protéases, des facteurs du complément, des cytokines (TNFα, IL-1, IL-6), des chémokines (MIP-1, -2, -3, IL-8, chémokine dérivée du macrophage [MDC]), des métabolites bactéricides... Ces chémokines sont capables d'attirer à proximité du macrophage activé des cellules NK et des acteurs de l'immunité spécifique, tels que des lymphocytes T. Ceux-ci vont à leur tour libérer des substances augmentant l'activité antimicrobienne et antitumorale des macrophages. Enfin, les macrophages sécrètent des cytokines ayant une action autocrine. Les produits libérés par les macrophages interviennent aussi dans la résorption ultérieure de l'inflammation et dans la réorganisation tissulaire (élastase, collagénase, hyaluronidase, facteur stimulant les fibroblastes, facteur de l'angiogénèse...) (Affolter et Moore 2002a – Seljelid et Eskeland 1993 - Roitt et coll. 1989). La figure 4 détaille ce phénomène de sécrétion.

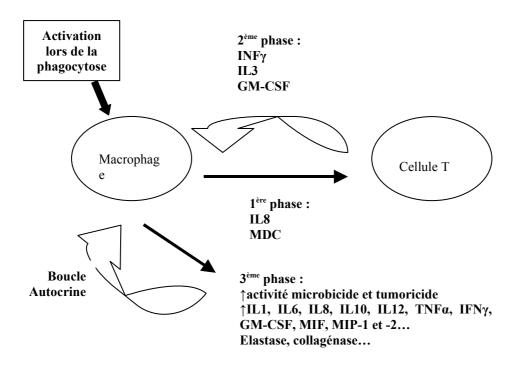


Figure 4. Activation du macrophage : interactions entre les acteurs de l'immunité naturelle et spécifique (Affolter et Moore 2002a – Seljelid et Eskeland 1993).

c)Présentation de l'antigène

En complément de leur fonction phagocytaire, les macrophages sont capables de présenter l'antigène en association avec les molécules de classe I ou II du CMH, par un mécanisme similaire à celui de la cellule dendritique. Cependant, leur compétence est faible dans ce domaine (Affolter et Moore 2002a). C'est pourquoi les étapes de la présentation de l'antigène sont détaillées dans le paragraphe suivant.

2. Cellules dendritiques

Ce sont les cellules spécialisées dans la fonction de présentation de l'antigène (cellules « professionnelles »). Elles sont capables de capter, digérer, puis présenter l'antigène (Ag) aux lymphocytes de façon à induire une **réponse immunitaire spécifique.**

a)Endocytose de l'antigène

Sous forme immature, les cellules dendritiques sont capables, d'englober et d'endocyter les antigènes étrangers. Elles les reconnaissent grâce à un certain nombre de récepteurs à leur surface : récepteur au mannose sur les cellules dendritiques dermiques, langerine sur les cellules de Langerhans, récepteur aux Ig sur ces deux types de cellules. Les kératinocytes interviennent pour mettre l'antigène exogène à la disposition des cellules de Langerhans. A ce stade, ces cellules expriment un petit nombre de molécules du CMH de type II et de molécules accessoires (CD80, CD86) (Affolter et Moore 2002a – Sallusto et Lanzavecchia 1994 – Stingl et Bergstresser 1995).

b)Modification de l'antigène

Après certaines transformations, l'antigène est exprimé à la surface de la cellule, et présenté associé aux molécules de classe I ou II. Les antigènes lipidiques ou glycolipidiques des membranes de certaines bactéries, comme les mycobactéries, peuvent être présentés aux lymphocytes T cytotoxiques en association avec les molécules CD1 (a, b, c ou d). Les cellules de Langerhans sont riches en CD1a, tandis que les cellules dendritiques dermiques expriment plutôt les CD1b et c (Affolter et Moore 2002a – Calabi et Bradbury 1991 – Porcelli et coll. 1998).

c)Activation et migration : exemple des cellules de Langerhans

La cellule de Langerhans est prise comme modèle pour décrire ce processus, car c'est chez elle qu'il a été le mieux étudié. On sait qu'une fois qu'elle a capté, digéré et exprimé l'antigène à sa surface, la cellule de Langerhans migre par voie lymphatique vers les ganglions. C'est dans les zones paracorticales riches en cellules T qu'elle présente l'antigène aux lymphocytes T et initie la réponse du système immunitaire spécifique (Delverdier et coll. 1988). Pour migrer, la cellule de Langerhans doit d'abord pouvoir se détacher des kératinocytes environnants (figure 5b).

(1)Détachement des kératinocytes

La cohésion kératinocyte-cellule de Langerhans se fait essentiellement par l'E-cadhérine (molécule d'adhésion) et son ligand kératinocytaire. De plus des chémokines (MIP-3α, CCL27, CCL28) sécrétées par le kératinocyte et ayant des récepteurs sur la cellule de Langerhans (CCR6, CCR10) contribuent à l'attraction-cohésion de ces deux cellules (figure 5a).

Les évènements permettant le détachement de la cellule de Langerhans et du kératinocyte ont surtout été étudié en cas de traumatisme cutané ou lors de pénétration d'un antigène exogène (figure 5b).

Suite à un traumatisme épidermique :

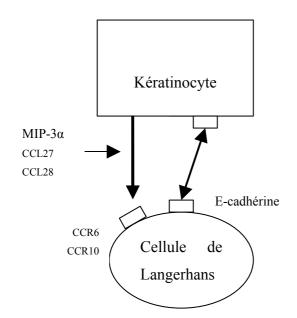
- les kératinocytes sécrètent du TNFα, qui se fixe sur des récepteurs à la surface de la cellule de Langerhans
- les cellules de Langerhans libèrent de l'IL-1β, capable de stimuler la production de TNFα par les kératinocytes. (Kimber et coll. 2000)

Cela entraîne une baisse de l'expression de l'E-cadhérine. L'adhésion entre le kératinocyte et la cellule de Langerhans va donc diminuer. On assiste également à une diminution du nombre de récepteurs CCR6 et CCR10 à la surface de la cellule de Langerhans. La chimio-attraction entre le kératinocyte et la cellule de Langerhans par l'intermédiaire des chémokines MIP-3 α , CCL27 et CCL28 diminue en parallèle. Les cellules de Langerhans perdent également leurs récepteurs CCR1 et CCR5, et donc tout chimiotactisme pour les chémokines MIP-1 α et β libérées dans les foyers inflammatoires (Affolter et Moore 2002a – Kimber et coll. 2000).

En résumé:

- ces cellules de Langerhans activées ne sont plus attachées physiquement aux kératinocytes (l'E-cadhérine n'est plus exprimée par les cellules de Langerhans)
- elles ont perdu toute chimio-attraction pour les substances libérées localement par les kératinocytes et les cellules de l'inflammation.

La migration des cellules est donc possible (Affolter et Moore 2002a – Ansel et coll. 1990 – Dieu et coll. 1998 - Kimber et coll. 2000 - Sallusto et Lanzavecchia 1994).



E-cadhérine : molécule d'adhésion possédant un ligand sur le kératinocyte

MIP-3α, CCL27 et CCL28: chémokines sécrétés par le kératinocyte, ayant pour récepteurs sur la cellule de Langerhans CCR6 et CCR10 et contribuant à l'attraction entre ces deux cellules.

Figure 5a : Eléments mis en jeu dans la cohésion cellule de Langerhans-kératinocyte (d'après Affolter et Moore 2002a).

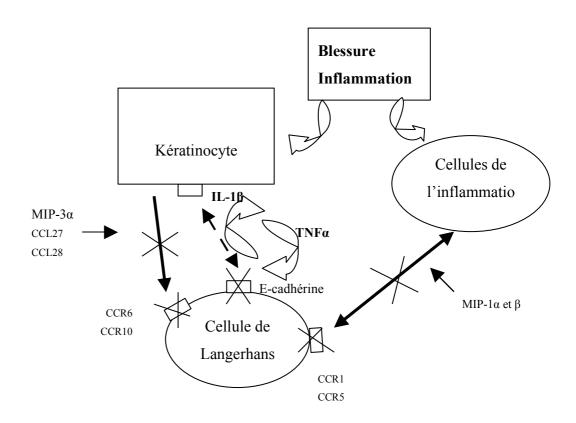


Figure 5b : Modifications qui surviennent après un traumatisme cutané, ou le contact avec un polysaccharide bactérien (d'après Affolter et Moore 2002a) et aboutissent au détachement cellule de Langerhans-keratinocyte.

(2) Migration et attraction dans le ganglion lymphatique

La cellule de Langerhans activée, exprime de nouveaux récepteurs (CCR7), et devient en conséquence sensible à des chémokines différentes (MIP-3β et Secondary Lymphoid tissue Cytokine [SLC]). Ces substances l'attirent dans la zone paracorticale du nœud lymphatique. La cellule de Langerhans sécrète alors des enzymes qui dégradent les protéines de la matrice extra cellulaire et facilitent sa migration (métalloprotéases). En parallèle, elle exprime à sa surface de nouvelles molécules d'adhésion qui vont favoriser sa progression vers le ganglion

lymphatique (Affolter et Moore 2002a – Aiba et coll. 1993 – Dieu et coll. 1998 - Kimber et coll. 2000).

(3)Evolution morphologique et phénotypique

C'est sous forme de cellule voilée que la cellule de Langerhans pénètre dans le ganglion, via les lymphatiques afférents. Cette cellule possède de longues expansions cellulaires, d'où son nom, et un noyau convoluté. La cellule voilée donne ensuite naissance à la cellule dendritique interdigitée du paracortex. Celle-ci présente un noyau allongé et irrégulier, sa membrane plasmique est très étroitement en contact avec les lymphocytes qui l'entourent. Elle ne possède plus de granule de Birbeck (Delverdier et coll. 1988). Durant leur migration, les marqueurs de surface des cellules de Langerhans se modifient. On constate une augmentation de l'expression des molécules du CMH de type I et II, du CD1, des molécules d'adhésion (ICAM et β intégrines) et des antigènes CD80 et CD86. En parallèle, ces cellules ne sont plus capables de capter l'antigène, mais deviennent de puissantes cellules immunostimulantes (Affolter et Moore 2002a - Shortman et Caux 1997 – Stingl et Bergstresser 1995 - Strunk et coll. 1996).

(4)Régulation de l'activation

A la suite du contact avec un antigène, les kératinocytes et les cellules dendritiques dermiques libèrent de l'IL-10 qui inhibe la synthèse du TNFα, et de l'IL-1β. L'IL-10 interfère avec l'activation de la cellule de Langerhans, sans doute en régulant l'expression de molécules de surface. L'IL-10 et d'autres substances (neuropeptide, hormone stimulant le mélanocyte) peuvent également induire la formation de lymphocytes T suppresseurs. Ces mécanismes limitent l'activation des cellules de Langerhans dans le temps, et préviennent une réponse excessive (Affolter et Moore 2002a – Kimber et coll. 2000).

(5) Autres histiocytes cutanés ou cas des cellules dendritiques dermiques

On connaît mal le schéma d'activation et de migration des cellules dendritiques dermiques, mais on sait que le mastocyte dermique est capable, comme le kératinocyte dans l'épiderme, de libérer du TNF α . On peut donc supposer que ce mastocyte initie l'activation et la migration de la cellule dendritique dermique (Affolter et Moore 2002a).

d)Présentation de l'antigène

Dans la zone paracorticale du ganglion lymphatique, la cellule dendritique interdigitée présente l'antigène au lymphocyte T auxiliaire (CD4+) et initie son activation. Ceci se déroule en plusieurs étapes (figure 6).

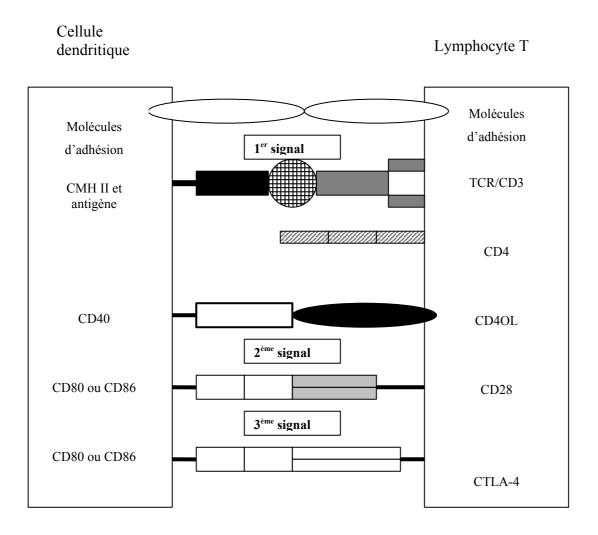


Figure 6 : Interaction entre la cellule dendritique et le lymphocyte T auxiliaire (CD4+) lors de la présentation de l'antigène (d'après Affolter et Moore 2002a).

L'interaction entre les molécules du CMH de classe II couplées à l'antigène sous forme de peptide et le récepteur de la cellule T (TCR + CD3) associé au CD4 est un **premier signal** qui déclenche l'expression du CD40L sur le lymphocyte. L'antigène CD40 de la cellule dendritique se lie alors au CD40L, ce qui a plusieurs conséquences :

- la cellule dendritique sécrète des cytokines (IL-1, TNFα) et des chémokines (IL8, MIP-1α, MIP-1β...) qui attirent de nombreux lymphocytes. Elle exprime également plus de molécules du CMH (lui permettant d'activer ces nouveaux lymphocytes), de CD58 (molécule d'adhésion), de CD80 et de CD86.
- le lymphocyte T exprime dans un premier temps plus de CD28 (ligand du CD80 ou CD86) à sa surface, puis dans un deuxième temps, la molécule CTLA-4.

L'interaction entre les molécules CD80 (ou CD86) et CD28 crée un **second signal** nécessaire au développement de la réponse immunitaire.

Les molécules CD80 et CD86 ont une plus forte affinité pour le CTLA-4 que pour le CD28. Elles se lient donc préférentiellement au CTLA-4 lorsqu'il se voit exprimé. Ceci constitue un **troisième signal** qui régule la réponse immunitaire (Affolter et Moore 2002a).

Cette présentation aux lymphocytes T auxiliaires est la fonction essentielle des cellules dendritiques. Remarquons que, comme toutes les cellules de l'organisme, les cellules dendritiques sont également capables d'activer des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+) dans un contexte de classe I du CMH.

Les cellules dendritiques jouent donc un rôle central dans la réponse immunitaire spécifique à un antigène exogène en le présentant aux lymphocytes auxiliaires (CD4+) et éventuellement cytotoxiques (CD8+). De plus, elles pourraient, par l'intermédiaire de cytokines, stimuler les cellules NK (Natural Killer), qui à leur tour accroîtraient les capacités antimicrobiennes et antitumorales des macrophages (Affolter et Moore 2002a). Les cellules dendritiques seraient ainsi capables de stimuler à la fois les acteurs de l'immunité spécifique et naturelle. Elles serviraient en quelque sorte de passerelle entre ces deux systèmes agissant en synergie.

En conclusion de cette présentation de la cellule histiocytaire, nous pouvons remarquer que, grâce aux techniques d'immunomarquage, la définition de l'histiocyte a grandement évolué. On sait à présent que ce terme englobe à la fois les macrophages/monocytes et les cellules dendritiques. Sur le plan fonctionnel, on constate que ces cellules sont des acteurs essentiels de la réponse immunitaire spécifique et non spécifique, grâce à leurs compétences dans le domaine de la présentation de l'antigène (apanage de la cellule dendritique) et de la phagocytose (réservée essentiellement aux macrophages). Les histiocytes étant distribués très largement dans l'organisme, l'expression clinique de leurs dysfonctionnements peut être variable. Ce sont ces affections dans leur expression cutanée chez le chien que nous allons étudier à présent.

III. Aspects épidémiologiques, cliniques et hypothèses diagnostiques des désordres histiocytaires

Comme nous l'avons vu, la notion de cellule histiocytaire a évolué depuis plusieurs années. On connaît aussi beaucoup mieux l'importance du rôle de cette lignée cellulaire au sein du système immunitaire cutané. Parallèlement, ces nouvelles connaissances ont obligé les pathologistes à revoir leur classification des troubles et tumeurs « histiocytaires ». En effet, celle-ci reposait auparavant uniquement sur des considérations histologiques : cellule ronde de taille supérieure au lymphocyte, rapport nucléo cytoplasmique... Les techniques d'immunohistochimie et de recherche d'antigènes leucocytaires ont permis d'identifier sans ambiguïté le phénotype de la cellule d'origine d'un certain nombre d'affections encore mal connues. Ainsi, il a été possible de restreindre le groupe des désordres histiocytaires avérés. Chez l'homme, une classification récente des désordres histiocytaires a été établie par Favara et Feller, dans le cadre de groupes de travail dédiés à ces affections (1997). Chez le chien, ces nouvelles techniques ont permis, de la même façon, de classer les désordres histiocytaires.

A. Classification des désordres histiocytaires

1.Exclusion de certaines affections

Avant l'utilisation de la technique d'immunomarquage, certaines affections faisaient partie, sur des bases histologiques, du groupe des désordres histiocytaires. Elles en sont à présent exclues. On peut citer l'exemple de l'histiocytome cutané atypique et du lymphosarcome histiocytaire. Le cas de l'histiocytome malin fibreux (HMF) est un peu particulier et reste sujet à discussion. Pour certains, ce terme regrouperait des sarcomes d'origine cellulaire diverse, mais d'aspect histologique semblable : fibrosarcomes, leiomyosarcomes, rhabdomyosarcomes, liposarcomes, sarcomes des cellules synoviales et sarcomes histiocytaires.

Des études immunohistochimiques effectuées sur des HFM cutanés et spléniques confirmeraient cette hypothèse, puisqu'elles ne permettent pas de dégager un profil commun entre ces tumeurs, toutes appelées HFM (Thoolen et coll. 1992 – Hendrick et coll. 1992).

Cependant, l'analyse histologique d'un certain nombre de tumeurs étiquetées soit HFM, soit Sarcome Histiocytaire Localisé (SHL), a montré qu'il existait des tumeurs ayant un aspect microscopique mixte : certaines zones de ces tumeurs ont les caractéristiques histologiques d'un HFM tandis que d'autres ressemblent à un SHL. Ceci a conduit Kerlin et Hendrick (1996) à émettre deux hypothèses :

- ces tumeurs pourraient provenir d'un même précurseur qui se différencierait en HFM ou en SHL, avec des types intermédiaires.
- l'HFM et le SHL seraient dérivés de types cellulaires différents, et au moins l'un des deux pourrait évoluer vers le phénotype de l'autre.

L'évaluation à grande échelle des antigènes leucocytaires des HFM permettrait d'identifier formellement le ou les types cellulaires impliqué(s) dans la prolifération tumorale, et donc de préciser définitivement ce que recouvre ce terme (Affolter et Moore 2000a – Affolter et Moore 2002a – Affolter et Moore 2002b – Hendrick et coll. 1992 – Kerlin et Hendrick 1996 – Moore 1986a - Thoolen et coll. 1992 – Vail 2001).

Nous ne traiterons pas ici des affections qui ne sont pas liées, de façon formelle, à des désordres histiocytaires.

Les maladies dans lesquelles les histiocytes ont un rôle avéré peuvent être classées en deux catégories, selon que les désordres histiocytaires sont primaires ou secondaires.

2. Désordres histiocytaires secondaires

Dans toutes les affections histiocytaires cutanées, on observe l'accumulation d'histiocytes dans le derme ou/et l'épiderme. On connaît parfois la raison de cette accumulation :

- réponse à la pénétration d'un antigène exogène, ce qui est le cas lors d'infections bactériennes, fongiques ou parasitaires (exemple de la leishmaniose cutanée dans laquelle on observe un infiltrat riche en macrophages et en cellules dendritiques), ou réaction à un corps étranger, végétal ou non.
- maladie métabolique : l'hypercholestérolémie peut entraîner une accumulation de macrophages chargés en lipides formant des nodules cutanés (xanthomes).

 néoplasie cutanée : les cellules cutanées tumorales (qui, dans ce cas, ne sont pas des histiocytes) ou les tissus envahis par la tumeur, libèrent des cytokines à l'origine d'une accumulation de cellules dendritiques (Affolter et Moore 2002a).

Les affections envisagées ci-dessus sont classées dans les **désordres histiocytaires** secondaires. En effet, dans ces situations, la raison de l'accumulation des cellules histiocytaires est connue, et est extrinsèque à ces cellules. En revanche, on classera dans les **désordres histiocytaires primaires** les affections dans la pathogénie desquelles un **dysfonctionnement intrinsèque aux histiocytes** semble intervenir.

3. Désordres histiocytaires primaires

Les **désordres histiocytaires primaires** sont les suivants :

- Histiocytome cutané canin (Canine cutaneous histiocytoma)
- Histiocytoses cutanées et systémiques (Cutaneous and systemic histiocytosis)
- Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne (Histiocytic sarcoma and Malignant histiocytosis) (Affolter et Moore 2002a).

Les histiocytes jouent un rôle central dans la genèse de ces maladies. Nous avons donc décidé d'exclure de notre étude les affections histiocytaires secondaires, pour nous consacrer aux affections histiocytaires avérés, dites primaires, ayant une expression cutanée chez le chien.

B.L'histiocytome cutané

Il s'agit d'une **néoplasie cutanée bénigne** dont nous allons présenter ci-dessous les aspects épidémiologiques et cliniques.

1. Epidémiologie

L'histiocytome est une tumeur cutanée **fréquente**. Il représente 3 à 14% des tumeurs cutanées du chien en fonction des études (Morris et Dobson 2001 - Vail 2001).

Contrairement aux autres tumeurs cutanées bénignes, l'histiocytome est une affection du **chien jeune**, puisque 50% environ des cas ont été observés avant l'âge de 2 ans (Taylor et

coll. 1969). L'incidence décroît avec l'âge pour n'être signalée qu'occasionnellement chez le chien âgé (Magnol et coll.1982).

Des formes multiples ont été décrites, plus souvent chez les Shar-pei (Bender et Muller 1989 – Moore et coll. 2000). Ces formes représentent 1 à 4 % selon les auteurs (Farez-Payen 1995).

Les races pures sont plus exposées, et en particulier les Boxers, Teckels (Taylor et coll. 1969), Cockers, Dogues allemands, Bull terriers, Shetlands (Magnol et coll. 1982 - Vail 2001), Epagneuls et Schnauzers (Marchal et coll. 1995b). D'autres races, comme les Caniches, sont peu touchées (Taylor et coll. 1969).

Il n'y a pas de prédisposition liée au sexe (Taylor et coll. 1969).

2. Etude clinique

L'histiocytome est une tumeur généralement **unique**. Dans les formes multicentriques les nodules évoluent ou non de façon synchrone. Une adénopathie satellite, due à la migration de cellules histiocytaires, est possible. Elle disparaît spontanément avec la régression de l'histiocytome (Maliver et Lagadic 2003 – Moore et coll. 2000).

Les **parties antérieures** du chien sont les plus atteintes : la tête (29% des cas, dont la moitié sur le pavillon auriculaire) (Taylor et coll. 1969), le cou, les membres antérieurs. D'autres localisations sont observées moins fréquemment telles que le tronc ou la queue (Taylor et coll. 1969 – Magnol et coll. 1982).

L'histiocytome est un nodule cutané circulaire, indolore, en forme de dôme, et de croissance rapide. Sa surface est brillante et peu épaisse, souvent alopécique et précocement ulcérée. Le diamètre de la tumeur va de 0,5 à 4,0 cm, la taille moyenne étant comprise entre 1 et 2 cm (Magnol et coll. 1982 – Taylor et coll. 1969 – Vail 2001).

3. Diagnostic différentiel

L'histiocytome cutané canin (HCC) est à différencier du mastocytome, du lymphome cutané épidermotrope, des lésions granulomateuses, du plasmocytome cutané, et de la tumeur

vénérienne transmissible (Theilen et Madewell 1987 - Yager et Wilcock 1994). En cas de nodule cutané unique, l'épidémiologie peut aider au diagnostic. Si le chien est jeune, on peut suspecter un HCC. Mais on ne peut écarter un mastocytome, d'aspect clinique voisin, deuxième tumeur cutanée la plus fréquente chez le jeune chien. Une cytoponction peut suffire à suspecter un mastocytome en permettant de visualiser les granulations cytoplasmiques caractéristiques (Magnol et coll. 98). L'examen cytologique permet dans ce cas de décider de l'attitude thérapeutique, en envisageant une exérèse plus ou moins large. Mais le diagnostic de certitude (impératif car le pronostic est totalement différent) est histopathologique (Farez-Payen 95). Si le chien est âgé (voire très âgé), on suspectera plutôt un plasmocytome ou un lymphome cutané épidermotrope. La cytoponction peut suffire à l'identification d'un plasmocytome mais pour différencier l'HCC du lymphome cutané épidermotrope, il faut avoir recours à l'examen histologique, voire immunohistologique. En ce qui concerne les tumeurs vénériennes, elles sont proches de l'HCC à l'histologie. Mais elles ont quasiment disparu (en France), et leur aspect clinique et leur localisation sont différents de l'HCC. Dans sa rare forme multiple, il faudra différencier l'HCC de l'histiocytose cutanée et pour cela réaliser un examen histologique (Maliver et Lagadic 2003 - Yager et Wilcock 1994).

On a donc vu que même si le diagnostic est orienté par l'épidémiologie et la clinique, il est nécessaire d'avoir recours à l'examen cytologique et histologique. Dans certains cas, l'apport de l'immunomarquage peut se montrer précieux, même si son utilisation est rare en pratique vétérinaire.

C.Histiocytoses cutanées et systémiques

Il s'agit de maladies histiocytaires multicentriques, considérées comme non néoplasiques.

1.Epidémiologie

a)Histiocytose cutanée

Les Golden retrievers, les Bergers allemands, les Colleys et les Epagneuls sont prédisposés à l'histiocytose cutanée. Par contre, il semble ne pas y avoir de prédisposition

sexuelle. L'âge des animaux atteints varie entre 3 et 9 ans (Affolter et Moore 2000a – Dobson et Duncan. 2003 – Ettinger 2000).

b)Histiocytose systémique

L'histiocytose systémique atteint particulièrement le **Bouvier Bernois**. On sait à présent qu'elle affecte aussi d'autres races de façon moins fréquente, comme le Rottweiler, le Labrador, le Golden retriever, le Doberman, le Berger belge, le Caniche, le Border colley, l'Irish water spaniel, et les races croisées. Les chiens affectés ont entre 2 et 8 ans (âge médian : 4,5 chez le Bouvier Bernois). Bien que les observations initiales laissaient supposer que les mâles étaient prédisposés, des études plus récentes et sur des échantillons plus importants ne montrent au plus qu'une très légère surreprésentation des individus de sexe mâle (Affolter et Moore 2000a et 2000b – Ettinger 2000 – Paterson et coll. 1995 – Scott et coll. 1987).

2. Etude clinique

Lors l'histiocytose cutanée, les lésions sont limitées à la peau, alors que dans l'histiocytose systémique, **l'atteinte cutanée est constante**, mais d'autres organes sont également affectés.

a)Histiocytose cutanée

L'histiocytose cutanée atteint la peau et le tissu sous-cutané. Les lésions sont le plus souvent multiples. On peut observer des plaques ou nodules fermes, cutanés ou sous-cutanés, parfois alopéciques, situés sur la tête, le cou, le périnée, le scrotum et les extrémités. Le tronc est rarement affecté. Ces nodules, qui ne sont ni prurigineux, ni douloureux, peuvent mesurer jusqu'à 4 cm de diamètre Il s'agit de lésions d'évolution fluctuante : certaines peuvent régresser et réapparaître, tandis que d'autres se développent à des localisations différentes. On observe parfois, une implication des nœuds lymphatiques (Affolter et Moore 2000a – Calderwood Mays et Bergeron 1986 – Maliver et Lagadic 2003 – Moore et coll. 1998).

b)Histiocytose systémique

L'histiocytose systémique atteint préférentiellement la peau, mais elle affecte aussi un ou plusieurs autres organes. On peut observer des lésions cutanées sur le flanc, le museau, le chanfrein, les paupières et le scrotum. Notons que les **yeux** (les paupières et/ou la sclère) **sont**

affectés de façon presque constante : conjonctivites, glaucomes ou uvéites peuvent être des signes évocateurs d'histiocytose systémique, en particulier sur un Bouvier Bernois. On observe parfois une adénomégalie généralisée. Cette affection peut toucher également la cavité nasale, d'où une respiration sifflante, ainsi que d'autres organes comme le poumon, la rate, le foie, le rein et la moelle osseuse. Il s'agit d'une maladie évoluant de façon chronique, comme l'histiocytose cutanée, mais beaucoup plus débilitante, s'accompagnant de léthargie, anorexie et perte de poids. Ces symptômes peu pathognomoniques ne permettent pas d'apprécier l'étendue des lésions viscérales sans examen complémentaire : Radiographie, échographie, voire autopsie (Affolter et Moore 2000a – Ettinger 2000 – Maliver et Lagadic 2003 – Moore et coll. 1998 - Paterson et coll. 1995 - Vail 2001).

3. Diagnostic différentiel

En raison de leur évolution lente et de leur aspect nodulaire multiple, le diagnostic clinique différentiel des histiocytoses cutanées comprend la panniculite nodulaire stérile, le mycosis fongoïde, le mastocytome multicentrique, le mélanocytome multicentrique et l'histiocytose systémique. Le diagnostic différentiel de l'histiocytose systémique comprend toute affection tumorale ou infectieuse à manifestation majoritairement cutanée et d'aspect nodulaire (lymphome cutané épithéliotrope ou non, histiocytose maligne, maladies infectieuses granulomateuses multicentriques...). L'examen histologique suffit généralement pour établir le diagnostic. Cependant, dans certains cas, l'examen histologique ne permet pas d'identifier avec certitude une histiocytose (cutanée ou systémique). Ainsi, l'expression histologique du lymphome cutané non épidermotrope est parfois assez similaire à celle des histiocytoses. La technique d'immunomarquage trouve alors tout son intérêt (Affolter et Moore 2000b – Maliver et Lagadic 2003 - Scott et coll. 1987).

Le diagnostic différentiel des histiocytoses cutanée et systémique nécessite l'utilisation de l'imagerie (bilan d'extension). Néanmoins, certains éléments peuvent orienter le diagnostic vers une histiocytose systémique : la race (Bouvier Bernois), l'âge (moyen) et l'évolution clinique (lésions cutanées d'évolution fluctuante, avec une atteinte oculaire, mauvaise réponse aux traitements). Les résultats des examens complémentaires utiles à l'établissement du diagnostic sont exposés dans la partie suivante.

D.Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne

Il s'agit de proliférations histiocytaires malignes. Leur évolution est rapide et elles possèdent un fort potentiel métastatique. Affolter et Moore proposent en 2002 de regrouper ces deux entités sous le terme de sarcome histiocytaire, localisé ou disséminé en fonction de l'étendue des lésions. Ceci présuppose que l'histiocytose maligne ne soit pas d'emblée multicentrique, mais qu'elle résulte de la dissémination d'un sarcome histiocytaire unique, d'origine viscérale. Cette hypothèse est intéressante dans la mesure où, nous le verrons plus loin, ces deux néoplasies ont des phénotypes tout à fait similaires (Affolter et Moore 2002).

1. Epidémiologie

Notons tout d'abord qu'il s'agit d'affections rares.

a)Sarcome histiocytaire localisé

La plupart des chiens atteints ont entre 6 et 11 ans. Il n'y a pas de prédisposition liée au sexe (Affolter et Moore 2000a).

Les Flat Coated retrievers semblent prédisposés. On observe également des sarcomes histiocytaires chez les Golden Retrievers, Labradors, Bouviers Bernois, Dobermans et Rottweilers (Affolter et Moore 2000a - Affolter et Moore 2002b).

b)Sarcome histiocytaire disséminé ou histiocytose maligne

Les chiens affectés par la maladie sont d'âge moyen à âgés (3-12 avec un âge moyen de 7 ans). On considère que les Bouviers Bernois ont 225 fois plus de risques que les chiens d'autres races de développer une histiocytose maligne (Paterson et coll. 1995). Dans cette race, les mâles semblent plus touchés que les femelles (Rosin et coll. 1986). D'autres races sont aussi prédisposées : Rottweilers et tous les retrievers des deux sexes (Affolter et Moore 2002b – Jacobs et coll. 2002).

2. Etude clinique

a)Sarcome histiocytaire localisé

On observe la présence d'une masse à proximité d'une articulation, plus particulièrement du coude ou du genou. Les lésions cutanées se présentent habituellement sous la forme de nodules ou de plaques rouges à pourpre, recouvertes d'un épiderme épaissi et alopécique. Cette masse atteint le derme profond, le tissu sous-cutané, et peut même infiltrer les tissus sous-jacents comme les fascia, les muscles et parfois l'espace synovial (Goldschmidt et Hendrick 2002 - Gross et Affolter 1998 – Pool et Thompson 2002). Une tumeur isolée peut aussi occasionnellement être détectée sur la rate, le foie, la paroi gastrique et la langue. Ces lésions isolées se développent rapidement et sont localement agressives et délabrantes. La dissémination métastatique n'apparaît que tardivement lorsque la tumeur est située sur un membre (Jacobs et coll. 2002).

b)Histiocytose maligne

Schalm a observé et décrit, pour la première fois, en 1978, chez un Caniche de 10 ans, un cas d'histiocytose maligne. Il l'a appelée « réticulose médullaire histiocytaire ». Ce terme faisait référence à l'observation d'une importante érythrophagocytose histiocytaire et la prolifération anormale de cellules du système réticuloendothélial dans la moelle osseuse et les organes lymphatiques (Schalm 1978).

La peau n'est que très rarement affectée lors d'histiocytose maligne (ou sarcome histiocytaire disséminé). Les lésions sont essentiellement viscérales. La clinique frustre et peu pathognomonique reflète l'atteinte multicentrique. Les commémoratifs font état de perte de poids, léthargie, anorexie. On remarque souvent une adénomégalie et/ou une splénomégalie. En fonction des organes atteints, on peut observer des symptômes variés : troubles respiratoires (dyspnée, toux), neurologiques (centraux et/ou périphériques) (Affolter et Moore 2000a – Affolter et Moore 2002b - Moore et Rosin 1986 – Uno et coll. 1993 - Wellman et coll. 1985)...

3. Diagnostic différentiel

Dans notre démarche diagnostique, il faut d'abord faire un bilan d'extension grâce à l'imagerie (radiographie et échographie). Ensuite en fonction de la localisation des lésions, les hypothèses sont différentes.

Lorsque l'on est confronté à un sarcome histiocytaire largement disséminé, il est important de le différencier d'un lymphome multicentrique à grandes cellules, dont la distribution lésionnelle peut être similaire, mais le pronostic très différent.

Si les lésions sont limitées au poumon et aux ganglions trachéobronchiques, on doit envisager dans le diagnostic différentiel la possibilité d'un carcinome pulmonaire à grandes cellules ou d'une maladie pulmonaire granulomateuse.

Après avoir éliminé la possibilité d'une atteinte multicentrique, il faut faire la différence entre le sarcome histiocytaire, un hémangiopéricytome, un schwannome, et d'autres sarcomes.

Le recours à l'examen histologique prend alors toute son importance et permet le plus souvent d'établir un diagnostic. En cas de doute il faudra utiliser la technique d'immunomarquage. Le chapitre suivant présente en détail les resultats des différents examens complémentaires utiles au diagnostic.

IV.Examens complémentaires et hypothèses étiopathogéniques

A.Examens complémentaires

Comme vu précédemment, après le recueil de l'anamnèse et l'examen clinique, des hypothèses diagnostiques sont proposées. Des examens complémentaires adaptés sont à mettre en œuvre pour établir un diagnostic précis.

1. Histiocytome

a)Cytologie

Les histiocytomes font partie du groupe des tumeurs à cellules rondes. Ces tumeurs cutanées ou sous-cutanées exfolient facilement. La ponction à l'aiguille fine de ce type de tumeur permet en général d'obtenir un prélèvement à cellularité élevée. A l'examen cytologique, on note la présence de cellules isolées, rondes ou ovales, à bords nets. Dans le cas de l'histiocytome cutané canin, ces cellules possèdent un grand cytoplasme finement basophile, microvacuolaire. Leur noyau est excentré, ovalaire, à chromatine fine. On remarque de nombreuses mitoses normales. La population cellulaire est parfois polymorphe, du fait de la présence de petits lymphocytes (Fournel-Fleury et coll.1994 – Magnol et Marchal 1998). L'examen cytologique ne dispense pas de l'examen histologique, plus précis, dans lequel l'architecture tumorale est conservée.

b)Histologie

(1)Microscopie photonique

Une population habituellement monomorphe et dense de cellules mononucléées d'aspect histiocytaire part de la jonction dermo-épidermique et infiltre le derme, et parfois le tissu sous-cutané. Dans les lésions jeunes, la couche basale de l'épiderme peut être envahie, soit par des cellules tumorales isolées, soit par des petits groupes de cellules.

Ces cellules circulaires ou ovalaires ont un cytoplasme abondant, discrètement acidophile et granuleux, des contours mal délimités. Elles possèdent un noyau de taille variable, vésiculeux, ovalaire, réniforme ou plus irrégulier (comme « cabossé »), **fréquemment mitotique** (2,4 à 8,7 mitoses pour 1000 cellules tumorales, avec une moyenne de 5,5). Habituellement, on peut noter un ou plusieurs nucléoles. Environ 73% des cellules ont un nucléole unique. On observe souvent une ulcération de l'épiderme au dessus de la tumeur, les cellules tumorales superficielles se mêlant alors à un exsudat inflammatoire (Taylor et coll. 1969-Magnol et coll. 1982-Vail 2001). Lors d'invasion de l'épiderme par les cellules tumorales, on peut remarquer des plages d'histiocytes en position intra-épidermique ressemblant aux microabcès de Pautrier, caractéristiques du mycosis fongoïde (Moore et coll. 1996 – Goldschmidt et Hendrick 2002).

Les marges profondes des lésions anciennes sont souvent infiltrées par une population cellulaire polymorphe comprenant des lymphocytes, des plasmocytes ainsi que quelques neutrophiles. Cet infiltrat leucocytaire peut être diffus, péri-folliculaire ou péri-vasculaire, et intra-tumoral ou périphérique. Ces lésions comportent souvent des foyers de nécrose, riches en lymphocytes (Cockerlell et Slauson 1979 - Magnol et coll. 1982 – Marchal et coll. 1995b - Taylor et coll. 1969).

(2)Microscopie électronique

La cellule qui prédomine dans l'infiltrat dermique est une cellule de taille moyenne (de 10 à 14µm de diamètre), irrégulière avec un cytoplasme abondant. Son noyau central et volumineux (5 à 8µm de diamètre), à la membrane nucléaire irrégulièrement repliée ou indentée, a une chromatine le plus souvent condensée le long de la membrane nucléaire. Parfois, on note de gros nucléoles. Le cytoplasme comporte des ribosomes, des mitochondries de taille moyenne, un corps de Golgi peu développé, des fibrilles. Aucun granule de Birbeck n'est visible. On remarque des granules cytoplasmiques dans la plupart des cellules tumorales ; certains contiennent de petites quantités d'un matériel granuleux et ressemblent à des lysosomes. Cependant, les phosphatases acides en sont absentes (Glick et coll. 1976 - Kelly 1970 - Marchal et coll. 1995b).

Marchal et ses collaborateurs ont mis en évidence la présence de corps lamellaires, de structures paracristallines, et d'inclusions pléomorphes. Les corps lamellaires sont constitués d'arrangements membranaires concentriques séparés par une zone plus claire de 20 nm

d'épaisseur. Les structures paracristallines sont formées de l'accumulation de tubules de 20 nm de diamètre régulièrement disposés au sein d'une membrane. Les inclusions pléomorphes sont constituées d'une partie membranaire fusionnée avec une partie vésiculaire dense aux électrons. Cette association donne naissance à des granules de formes variables : en écouteurs téléphoniques, en panier, en anneaux (Marchal et coll. 1995b). Ces inclusions, si elles n'ont pour le moment jamais été décrites dans les cellules de Langerhans normales du chien, ont déjà été observées dans le cytoplasme de la cellule de Langerhans de l'épithélium du vagin de la souris, et ce de façon abondante en période de diæstrus (Marchal et coll. 1995b). Elles sont aussi fréquemment décrites dans l'histiocytose auto-involutive congénitale humaine, une tumeur bénigne des cellules de Langerhans (Marchal et coll. 1995a).

c)Enzymologie et immunohistochimie

On note:

- une réaction positive diffuse à l'alpha-naphtyl acétate estérase (marqueur de phagocytes mononucléés comme les granulocytes) (Glick et coll. 1976-Kelly 1970).
- l'expression du <u>lysozyme</u> (marqueur des histiocytes) dans 60% des histiocytomes (Moore 1986a).
- un marquage négatif avec l'anti-protéine <u>S100</u>, ce qui n'exclut pas une origine langerhansienne de la tumeur, car chez le chien les cellules de Langerhans sont négatives pour la protéine S100 (Marchal et coll. 1995a).

Les caractéristiques cytologiques et enzymologiques des cellules de l'histiocytome cutané canin sont donc en faveur d'une **origine histiocytaire**, mais ne permettent pas de déterminer à quel type cellulaire précis appartiennent les cellules de l'histiocytome (Kelly 1970- Marchal et coll. 1995a). Le diagnostic de certitude fait appel à l'immunomarquage.

d)Immunomarquage

Le phénotype des cellules de l'histiocytome cutané canin est détaillé ci-dessous.

Marquage positif:

CD1, Ca CMH II, E-cadherine (marqueurs les plus caractéristiques de la cellule de Langerhans).

Ca CD11a et Ca CD11c, CD11b (variable), Ca CD18, Ca CD45, CD44 (LFA-3),

CD54 (ICAM-1), CD49d (VLA-4), CLAW No.23, CLAW No.123

Marquage négatif:

CD14, CD4

ACM1 (marqueurs des macrophages)

CD90 (Thy-1) (marqueur caractéristique des cellules dendritiques dermiques du chien)

Ce phénotype, ainsi que les observations en microscopie photonique et électronique, confirment l'origine histiocytaire des cellules constituant l'histiocytome, et sont plus particulièrement en faveur d'une origine **langerhansienne.** Il serait plus approprié de le renommer « **langerhansome** ». (Fournel et coll. 1994 - Magnol et Marchal 1998 - Moore et coll. 1996 - Marchal et coll. 1995a - Kipar et coll. 1998 - Schouben 1998).

Nous connaissons à présent les caractéristiques cytologiques, histologiques, immunoenzymologiques et phénotypiques de l'histiocytome cutané canin. L'anamnèse et la clinique, associées à l'examen histologique suffisent généralement à identifier un histiocytome (tableau V). Cependant, il est parfois difficile de différencier celui-ci d'une autre affection cutanée : par exemple, un histiocytome chez un chien âgé peut être confondu avec un mycosis fongoïde. Dans ce cas de figure, le recours à l'immunomarquage est alors nécessaire (tableau V) pour distinguer une population histiocytaire (CD1+), d'une population lymphocytaire tumorale (CD3+) (Maliver et Lagadic 2003).

| Affection | Clinique | Histologie |
|--|--|--|
| | | Caractéristiques immunohistochimiques |
| Histiocytome cutané canin | Nodule en général isolé Chien jeune Parties antérieures du corps Régression spontanée | Population cellulaire monomorphe Cytoplasme abondant, discrètement basophile, microvacuolaire Noyaux excentrés, ovales ou indentés : peu d'anisocaryose, pas d'hyperchromasie (chromatine fine) Infiltration dermique (± épiderme) partant de la jonction dermo-épidermique →EPIDERMOTROPISME Infiltrat lymphocytaire ± envahissant Parfois : agrégats cellulaires intra épithéliaux mimant les microabcès de Pautrier Nombreuses mitoses Cellules CD1+ |
| Mastocytome | Nodules solitaires ou multiples, indistinguables macroscopiquement des histiocytomes Parfois, aspect atypique : empâtement du périnée ou du fourreau | Granulations cytoplasmiques basophiles caractéristiques si le mastocytome est bien différencié (M.G.G. ou au bleu de Toluidine) Noyaux généralement ronds Pas d'infiltration de l'épiderme, ni d'hyperplasie épidermique Nécrose, œdème et vasculite associés, présence d'éosinophiles Peu de mitoses (sauf grade III) |
| Lymphome cutané épidermotrope (Mycosis fongoïde) | Nombreux nodules, érythème prurigineux ± associé Chien âgé de 11 ans en moyenne Jonctions cutanéo-muqueuses | Population cellulaire souvent nettement pléomorphe Rapport noyau/cytoplasme élevé (cytoplasme peu abondant) Noyaux tourmentés Epidermotropisme et folliculotropisme de l'infiltrat cellulaire Pas d'hyperplasie épidermique mais présence de microabcès de Pautrier : accumulation de cellules lymphomateuses formant des thèques intraépithéliales Atypies cellulaires Cellules de l'infiltrat : CD8+ et CD3+ |

Tableau V : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytome cutané canin (d'après Fournel et coll. 1994 – Guvenc et coll. 2002 - Magnol 1990 – Magnol 1998 – Scott et coll. 2001 – Ogilvie et Moore 1997 – Yager et Wilcock 1994).

| Affection | Clinique | Histologie |
|---|---|---|
| Plasmocytome cutané | Nodule unique Chien adulte ou âgé (9,7 ans) Oreille, lèvre, doigt Chirurgie souvent curative | Caractéristiques immunohistochimiques Pléomorphisme très marqué → atypie plasmocytaire Noyaux excentrés, chromatine mottée, anisocaryose Cytoplasme ± basophile, zone chromophobe juxtanucléaire Pas d'épidermotropisme Pas d'infiltration lymphocytaire |
| Inflammation chronique localisée (furonculose, dermatite granulomateuse nodulaire) | | Présence de nombreux macrophages →ressemblance avec histiocytome en voie de régression Pas d'hyperplasie épidermique et infiltrat mixte et non lymphocytaire |
| Histiocytose cutanée | Nombreux nodules dermiques : confusion possible avec des cas d' histiocytomes multiples Tête, cou, périnée, scrotum, extrémités | Cellules pléomorphes d'aspect histiocytaire Derme moyen à profond → ANGIOCENTRISME des lésions Nombreux lymphocytes et neutrophiles Thrombose et nécrose si angioinvasion Cellules CD1+, CD4+, Thy1+ |
| Tumeur vénérienne transmissible : Sarcome de Sticker | Nodule isolé ou multiple, d'aspect variable, souvent ulcéré Organes génitaux, muqueuses (orale, nasale, conjonctivale), peau (face et membres) | Population cellulaire d'aspect histiocytaire Cellules en amas, rondes à polyédriques Noyau central et chromatine mottée (aspect en gros grains) Un ou plusieurs nucléoles nets Cytoplasme peu étendu, faiblement basophile et microvacuolaire Si régression spontanée et nécrose, présence de nombreux lymphocytes Index mitotique élevé Index Ki 67 et pourcentage de cellules apoptotiques permettant de différencier HCC et Tumeur vénérienne |

Tableau V (suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytome cutané canin (d'après Fournel et coll. 1994 – Guvenc et coll. 2002 - Magnol 1990 – Magnol et coll. 1998 – Scott et coll. 2001 – Ogilvie et Moore 1997 – Yager et Wilcock 1994).

2. Histiocytoses cutanée et systémique

Les lésions cutanées n'ont pas un aspect pathognomonique d'histiocytose. La cytologie non plus. Le diagnostic de certitude nécessite donc l'examen histologique de biopsies cutanées. La différence entre histiocytose cutanée et systémique se fera par la recherche de lésions viscérales, généralement par radiographie ou échographie.

a)Cytologie

L'examen cytologique ne permet pas facilement de différencier les histiocytoses cutanée et systémiques des autres tumeurs histiocytaires. Il révèle la présence de grandes cellules ovalaires ou légèrement effilées, à noyau excentré, à chromatine fine et nucléole bleuté net, à cytoplasme étendu finement basophile et microvacuolaire. L'index mitotique est faible et les mitoses normales (Fournel-Fleury et coll.1994 – Magnol et coll. 1998). L'examen histologique est souvent nécessaire au diagnostic de certitude, associé aux éléments épidémiologiques, cliniques et éventuellement immunohistochimiques.

b)Histologie

(1)Microscopie photonique

L'aspect histologique des lésions cutanées d'histiocytose cutanée et systémique est similaire. Le derme profond et le tissu sous-cutané contiennent un infiltrat multinodulaire de grandes cellules histiocytaires au cytoplasme souvent vacuolaire et faiblement éosinophile. Celles-ci s'accompagnent de neutrophiles et de lymphocytes disséminés. Ces infiltrats pléocellulaires sont situés autour des vaisseaux et forment des coiffes périvasculaires (angiotropisme). Les histiocytes ont des noyaux larges, ronds à ovales, repliés, indentés ou tordus. Des images de mitoses sont parfois observées. De petits lymphocytes représentent jusqu'à 50% de la population cellulaire infiltrante. L'évolution lésionnelle se caractérise par la coalescence des nodules dermiques et sous-cutanés, à l'origine de l'apparition d'une panniculite et d'une dermatite profonde. L'infiltrat cellulaire s'étend alors le long des vaisseaux sanguins, s'accumule autour des structures annexielles (follicule pileux, glandes...) et gagne le derme superficiel. L'absence d'invasion de l'épiderme et de la couche externe de la base des follicules pileux est une constante histologique. Avec l'expansion des nodules,

l'infiltrat peut s'étendre dans le derme tout entier (Affolter et Moore 2000b - Goldschmidt et Hendrick 2002).

Il faut insister sur l'**absence de formation de granulome** (contrairement à ce que l'on observe fréquemment dans la dermatose périannexielle). La population cellulaire mixte de l'histiocytose cutanée n'est pas structurée et la lésion ressemble à une inflammation sans organisation particulière (Brearley et coll. 1994 - Goldschmidt et coll. 2002).

L'histiocytose cutanée ressemble histologiquement à l'histiocytome, mais il faut noter :

- l'absence d'épidermotropisme
- l'angiotropisme.
- les infiltrats périvasculaires sont essentiellement histiocytaires et lymphocytaires, les autres types de cellules inflammatoires étant moins nombreuses (Maliver et Lagadic 2003).

Dans le cas d'histiocytose systémique, on remarque de façon plus fréquente une invasion des vaisseaux sanguins. En conséquence, on peut observer l'effondrement des parois vasculaires et l'obstruction de ces vaisseaux, à l'origine de thrombose et de nécrose secondaire, en particulier cutanée (Affolter et Moore 2000b – Maliver et Lagadic 2003 - Scott et coll. 2001).

Les nœuds lymphatiques atteints se caractérisent par la présence de nombreux histiocytes dans les zones médullaires, sous capsulaires, dans le paracortex... Dans les autres organes affectés, on note l'accumulation nodulaire d'histiocytes, de petits lymphocytes et de neutrophiles autour des vaisseaux sanguins. Là encore, la nécrose ischémique est une conséquence fréquente de l'invasion vasculaire (Affolter et Moore 2000b).

Dans le cas où est observé, dans la peau ou d'autres organes, un infiltrat cellulaire hétérogène, sans prédominance d'histiocytes, on peut confondre une histiocytose avec une dermatite granulomateuse ou pyogranulomateuse, d'origine infectieuse ou idiopathique. Il est alors nécessaire d'utiliser des colorations spéciales pour explorer l'éventuelle présence d'un agent infectieux (Brearley et coll. 1994 - Maliver et Lagadic 2003 – Morris et Dobson 2001).

(2)Microscopie électronique

L'étude en microscopie électronique pour ces deux affections, montre des histiocytes typiques, sans caractère de malignité, comportant des noyaux irréguliers, des filopodes et d'abondants lysosomes.

c)Enzymologie et immunohistologie

Les études histochimiques révèlent que ces cellules sont positives pour les marqueurs classiques des histiocytes : phosphatase acide, estérase non spécifique et lysozyme (Scott et coll. 2001).

d)Immunomarquage

Les cellules histiocytaires des lésions cutanées d'histiocytose expriment les antigènes CD1b, CD1c, CD11c, et du CMH de classe II, ce qui confirme leur appartenance à la lignée de cellules dendritiques présentant l'antigène. De plus, ces cellules expriment les antigènes CD4 et CD90 (Thy-1). L'expression de Thy-1 associée à celle de CD11b (une molécule d'adhésion de la famille des intégrines) les rattache aux cellules dendritiques dermiques péri vasculaires, du chien comme de l'homme. L'antigène CD4 est présent sur les cellules dendritiques activées, et est aussi observé dans les cas d'histiocytose langerhansienne humaine.

En ce qui concerne les molécules d'adhésion, on observe l'expression des intégrines CD11a/CD18, CD11b, CD49d, des molécules d'adhésion intercellulaires ICAM-1(CD54) et ICAM-3 (Affolter et Moore 2000b – Maliver et Lagadic 2003).

Les lymphocytes présents dans l'infiltrat sont à plus de 50% des cellules T CD8⁺, les cellules T CD4⁺ étant moins représentées. On observe ces cellules T CD8⁺ quel que soit le stade de la maladie. Contrairement à ce qui se passe pour l'histiocytome, ces cellules T semblent ici sans rapport avec une quelconque régression lésionnelle. Le rôle de ces lymphocytes dans l'histiocytose n'est pas élucidé à l'heure actuelle (Affolter et Moore 2000b – Maliver et Lagadic 2003).

En conclusion, les histiocytoses cutanée et systémique ont des expressions cliniques différentes, mais partagent des similarités histologiques correspondant à une accumulation de **cellules dendritiques dermiques activées,** plutôt qu'une prolifération de cellules

dendritiques épithéliales (cellules de Langerhans). En cela, les histiocytoses du chien diffèrent des histiocytoses langerhansiennes humaines (Affolter et Moore 2000b).

e)Utilisation de l'imagerie pour le diagnostic de l'histiocytose systémique

Dans la mesure où des organes internes sont infiltrés par des cellules histiocytaires, l'imagerie est utile pour objectiver ces atteintes. Ainsi, des radiographies pulmonaires peuvent montrer des lésions de densification diffuse du champ pulmonaire, associées à la présence de bronchogrammes (Dobson et Duncan 2003). Dans tous les cas, l'imagerie n'est pas spécifique, et seul le recours à l'histologie et l'immunohistochimie permet de préciser le diagnostic.

Ces examens complémentaires, associés au tableau clinique, vont nous permettre de différencier une histiocytose cutanée ou systémique d'un lymphome cutané non épidermotrope ou de maladies infectieuses granulomateuses multicentriques. Le tableau VI récapitule ces affections.

Notons que la dermatose granulomateuse multinodulaire périannexielle idiopathique est considérée par certains comme une forme d'histiocytose cutanée. Les lésions sont des nodules multiples, aux contours bien définis, partiellement alopéciques et apparaissant surtout sur le museau. L'œil peut également être touché. Il existe des ressemblances dans l'évolution clinique entre ces deux entités, et de plus, on ne peut généralement pas distinguer histologiquement des lésions avancées de dermatose périannexielle de lésions d'histiocytose cutanée (Paterson et coll. 1995).

Remarquons que, lorsqu'un diagnostic d'histiocytose cutanée est posé après recours à l'examen histologique (et éventuellement immunophénotypique), il faut toujours rechercher la présence de lésions internes, dont les symptômes peuvent être frustres. En effet, nous verrons que le pronostic et le traitement des histiocytoses cutanées et systémiques sont très différents.

| Affection | Clinique | Histologie |
|--|---|---|
| Histiocytose | Cutanée: Plaques ou proliférations nodulaires, généralement non prurigineuses, érythémateuses, et occasionnellement ulcérées Tête, cou, périnée, scrotum et extrémités Systémique: lésions cutanées + adénomégalie et symptômes généraux | Bandes de cellules histiocytaires modérément pléomorphes dans le derme moyen à profond Cytoplasme discrètement éosinophile, souvent vacuolé ANGIOCENTRISME des lésions Nombreux lymphocytes et neutrophiles Thrombose et nécrose si angioinvasion Mitoses rares lésion non organisée → Pas de formation de granulome lysozyme: positif CD1+ |
| Lymphome cutané non épidermotrope | Nodules, plaques et ulcères | Infiltration diffuse et mal circonscrite, cutanée et sous-cutanée de lymphocytes malins pléomorphes (décrits comme lymphocytaires, lymphoblastiques, ou histiocyaires en fonction de l'examen cytologique) Cellules néoplasiques mêlées à des lymphocytes normaux, des plasmocytes, et des histiocytes. Index mitotique : modéré à élevé CD3+ (CD8+ ou CD8-, CD4-) |
| Maladies infectieuses granulomateuses multicentriques: Dermatite granulomateuse ou pyogranulomateuse d'origine infectieuse ou idiopathique | Nodules cutanés, isolés ou multiples, diffus ou localisés, éventuellement alopéciques, parfois ulcérés | Cellules inflammatoires infiltrantes d'aspect normal, non néoplasiques, pas de pléomorphisme cellulaire Existence parfois de cellules géantes Formations de granulome Si origine infectieuse (cas le plus fréquent : bactéries, champignons) : culture, colorations spéciales, voire éventuellement réponse aux traitements tels que des antibiotiques →POSITIF Si origine idiopathique : stérile |

Tableau VI: Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytoses cutanées et systémiques (d'après Baines et coll. 2000 – Fournel-fleury et coll. 1994 – Goldschmidt et Hendrick 2002 – Jacobs et coll. 2002 – Morris et Dobson 2001 – Scott et coll. 1987).

3. Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne

Les examens sanguins et les techniques d'imagerie permettent de suspecter des anomalies viscérales dans le cas de l'histiocytose maligne sans atteinte cutanée. Les organes le plus souvent infiltrés sont : la rate, les nœuds lymphatiques, le foie, la moelle osseuse et les poumons. Le système nerveux central, les reins, les muscles striés, le myocarde, l'estomac et les glandes surrénales sont parfois impliqués, mais de façon plus occasionnelle. Les examens de biopsie ou de cytoponction de ces organes permettent ensuite un diagnostic de certitude. Le sarcome histiocytaire à localisation cutanée sera facilement identifié par biopsie/exérèse et analyse histologique.

a)Examens sanguins

Une anémie, une thrombocytopénie et une leucocytose neutrophilique sont les modifications sanguines les plus souvent observées. L'anémie est le plus souvent peu régénérative, mais des cas d'anémie hémolytique et d'ictère associé sont signalés. Divers mécanismes peuvent être à l'origine de cette anémie : un phénomène inflammatoire chronique, l'occupation de l'espace hématopoïétique par des cellules tumorales, ou bien l'érythrophagocytose par les cellules tumorales (Moore et Rosin 1986 – Ramsey et coll. 1996 – Rosin et coll. 1986 – Schalm 1978 – Schouben et coll. 1998 – Wellmann et coll. 1985).

L'augmentation des enzymes hépatiques est parfois observée (Rosin et coll. 1986 – Couturier 2003).

Il a été rapporté un cas d'histiocytose maligne, chez un chien, associé a une augmentation du fer sérique et une hyperferritinémie. On ignore, à l'heure actuelle, si les cellules malignes sont capables de produire de la ferritine, ou si cette hyperferritinémie est liée à la capacité d'érythrophagocytose de la tumeur (Newlands et coll. 1994 – Vail 2001).

On constate parfois une insuffisance rénale associée à une hypercalcémie paranéoplasique. Le mécanisme de cette hypercalcémie est mal connu, mais on sait que des peptides ressemblant à la parathormone peuvent être produits par des cellules cancéreuses. Ces substances pourraient entraîner une résorption osseuse à distance, et modifier en parallèle les capacités de réabsorption rénale du calcium (Hugnet et coll. 2001).

b)Imagerie

(1)Radiographie

Schmidt et ses collaborateurs (1993) remarquent des anomalies sur les clichés thoraciques dans 11 cas sur 13. Les clichés révèlent une masse médiastinale dans 77% des cas et montrent des anomalies pulmonaires (opacification alvéolaire, partielle ou totale d'un lobe, densification interstitielle diffuse ou opacification nodulaire unique ou multiple) dans 54%. Un épanchement pleural est observé dans 23% des cas. La palpation ou la radiographie abdominale révèlent une hépatomégalie dans 94% des cas de cette même étude. Une splénomégalie ou de l'ascite sont parfois visibles sur les clichés abdominaux sans que cela soit pathognomonique (Couturier 2003).

(2)Echographie

L'étude de Ramirez et de ses collaborateurs en 2002 sur 16 cas d'histiocytose maligne montre des anomalies spléniques dans 80% des cas. Il s'agit le plus souvent de nodules hypoéchogènes de 0,5 à 4 cm de diamètre. La rate a souvent des dimensions supérieures à la normale. Dans 63% des cas, le foie a un aspect anormal : on peut alors observer une hépatomégalie et/ou des nodules hypo ou hyperéchogènes. Dans 69% des cas, les chiens présentent une hypertrophie des ganglions lymphatiques iliaques ou mésentériques. Notons encore la présence possible d'anomalies diverses, rénales, surrénales, pancréatiques, ovariennes et/ou gastro-intestinales dans de moindres proportions. Le plus souvent ce sont des nodules hypoéchogènes (Couturier 2003 – Ramirez et coll. 2002).

c)Cytologie

Il est difficile de différencier cytologiquement les tumeurs malignes histiocytaires des tumeurs mésenchymateuses hétérogènes à composante histiocytaire. Lors d'examen cytologique de tumeur maligne histiocytaire caractéristique, on observe des cellules ovalaires à noyaux ronds, à chromatine fine, à nucléole bleuté, plus ou moins net, souvent unique, à cytoplasme finement basophile, microvacuolaire et à contours flous. L'index mitotique est souvent élevé et les mitoses atypiques nombreuses. Il peut exister des atypies cellulaires plus ou moins importantes. Dans quelques cellules, on peut remarquer une différenciation fusiforme à peine ébauchée. La présence d'un comportement macrophagique exacerbé (cytophagocytose) est un élément important du diagnostic cytologique (Fournel-Fleury et

coll.1994 – Magnol et Marchal 1998). Le recours à l'examen histologique qui respecte l'organisation tissulaire, contrairement à l'examen cytologique après ponction à l'aiguille fine, permet de préciser le diagnostic.

d)Histologie

(1)Microscope photonique

L'aspect histopathologique est similaire quel que soit l'origine tissulaire du prélèvement (poumon, rate, foie...). Les lésions cutanées du sarcome histiocytaire localisé ont les mêmes caractéristiques que celles de l'histiocytose maligne, ce qui inciterait à adopter le terme de sarcome histiocytaire disséminé pour remplacer celui d'histiocytose maligne, afin de simplifier la classification des maladies histiocytaires. Le sarcome localisé à localisation cutanée atteint préférentiellement le derme profond et le tissu sous-cutané (Affolter et Moore 2000a – Affolter et Moore 2002b - Moore et Rosin 1986 – Rosin et coll. 1986).

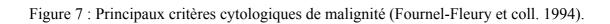
On constate la prolifération de cellules histiocytaires d'aspect malin. Les critères histologiques de malignité sont présentés figure 7.

Les cellules histiocytaires sont de grandes cellules mononucléées pléomorphes. Leur taille varie de 10 à 30 µm de diamètre). Elles possèdent un abondant cytoplasme discrètement éosinophile. Elles peuvent être fusiformes et agencées en faisceaux et en tourbillon, ou être rondes et disposées en nappes ou non organisées. Ces trois types cellulaires peuvent coexister dans le même prélèvement. Les volumineux noyaux de ces cellules sont de forme et de taille variables (anisocaryose): ronds, encochés, ovales ou bien encore tordus. Ils contiennent un ou plusieurs nucléoles de forme irrégulière. On dénombre une à sept mitoses par champ observé (grossissement X400). Certaines d'entre elles ont un aspect atypique. On remarque fréquemment des cellules géantes multinucléées (jusqu'à 235µm de diamètre). Ces cellules néoplasiques sont rondes ou étoilées avec de longs processus cytoplasmiques. Les cellules tumorales comportent occasionnellement des vacuoles de phagocytose contenant des neutrophiles, des érythrocytes (phénomène d'érythrophagocytose), dépôts d'hémosidérine ou des débris cellulaires. L'importance de l'infiltrat leucocytaire réactionnel varie, allant de quelques cellules dispersées à, plus rarement, une infiltration dense. On observe des neutrophiles et des petits lymphocytes en quantité variable. Dans les tumeurs les plus volumineuses, on remarque des zones de nécrose et d'hémorragie. Souvent, et surtout dans le cas de lésions de grande taille, l'architecture du tissu infiltré est profondément modifiée par l'infiltration tumorale. La cytoponction d'organes atteints, de moelle osseuse ou d'ascite permet d'observer les mêmes cellules caractéristiques et peut suffire au diagnostic (Affolter et Moore 2000a - Affolter et Moore 2002b – Brown et coll. 1994 - Gross et Affolter 1998 – Hayden et coll. 1993 - Jacobs et coll. 2002 - Moore et Rosin 1986 - Pool et Thompson 2002).

(2)Microscope électronique

Les cellules tumorales ne sont pas attachées l'une à l'autre par des jonctions intercellulaires, et ne possèdent pas de tonofilaments intracellulaires. Les cellules tumorales mononucléées sont pourvues d'un noyau ovoïde ou irrégulier, dont la membrane est convolutée et la chromatine marginée. Les nucléoles sont souvent multiples et de grande taille. La plupart des cellules possèdent un abondant cytoplasme contenant de nombreuses mitochondries, divers organites (réticulum endoplasmique granuleux et lisse, polyribosomes, microvésicules) et des gouttelettes lipidiques nichées parfois dans les replis de la membrane nucléaire. La présence de lysosomes et phagolysosomes est quasiment constante. Certains contiennent des érythrocytes en cours de digestion. Les cellules géantes multinucléées ont des caractéristiques cytoplasmiques semblables (Hayden et coll. 1993 – Moore et Rosin 1986 – Ramsey et coll. 1996).

| CRITERES CYTOLOGIQUES | LESION BEGNINE | LESION MALIGNE |
|---|---------------------------|-----------------------------|
| Amas cellulaires | Monomorphes | Pléomorphes |
| Taille des cellules | © 0 0 0 0 | |
| Taille des noyaux | Isocytose Isocaryose | Anisocytose Anisocaryose |
| Mitoses | Rares/normales (typiques) | Nombreuses/atypiques |
| Macrocaryose | 0 0 | |
| 1 Rapport Noyau/Cytoplasme | 0 0 | 1 N/C 0 0 |
| Hyperchromatisme | | |
| Chromatine irrégulièrement mottée | NON () | OUI |
| Volume nucléolaire total « anisonucléolose » | (i) | (i) (ii) nb≥5 |
| Noyaux - multiples - polylobés - irréguliers | 0 0 | |
| Cytoplasme - hyperbasophilie - vacuolisation | | |
| Secrétions anormales | | |
| Perte de la différenciation | | Mastocytome GIII |



e)Enzymologie et immunohistochimie

On observe une positivité pour le **lysozyme**. Le marquage est moins constant en utilisant l'α1-antitrypsine, et il est négatif avec l'α1-antichymotrypsine humaine, qui est pourtant un bon marqueur histiocytaire chez l'homme (Goldschmidt et Hendrick 2002 - Hayden et coll. 1993 – Moore 1986a - Moore et Rosin 1986 – Ramsey et coll. 1996).

f)Immunophénotype

Les cellules tumorales sont positives pour les antigènes CD1b et c (a), CD18/CD11c, CMH II, ICAM-1, CD44, et CD45. De plus, elles sont négatives pour l'expression du CD4, de l'E-cadhérine, et dans la majorité des cas pour la molécule Thy-1. Ce phénotype est proche de celui de cellules de Langerhans. Cependant, les cellules tumorales ne sont pas épidermotropes et sont dépourvues d'E-cadhérine. Ce phénotype atypique est intermédiaire entre celui de la cellule de Langerhans et celui de la cellule dendritique dermique (tableau VII). On considère donc ces cellules comme étant des **cellules dendritiques présentant** l'antigène ayant subi une transformation maligne. A l'heure actuelle, on suppose que les sarcomes histiocytaires tissulaires dérivent des cellules dendritiques interstitielles.

Les lymphocytes présents dans l'infiltrat réactionnel sont majoritairement des cellules T CD8+ (Affolter et Moore 2000, 2002a et b – Goldschmidt et Hendrick 2002 – Gross et Affolter 1998 - Jacobs et coll. 2002).

| | Immunophénotype |
|------------------------------|--|
| Cellule de Langerhans | Positif: CD1, CD11c, CD18, CMH II, E-cadhérine, CD40, CCR6 |
| | <u>Négatif</u> : CD14, CD4 , CD90 , CCR7 |
| Cellule dendritique dermique | <u>Positif</u> : CD1, CD11b et c, CMH II, CD40, CD4, CD90 |
| | <u>Négatif</u> : CD14, E-cadhérine |
| Histiocytome | Positif: CD1, CD11c, CMH II, E-cadhérine, ICAM 1, VLA-4, |
| | LFA-3 |
| | <u>Négatif</u> : CD14, C D4 , C D90 |
| Histiocytoses cutanée et | <u>Positif</u> : CD1, CD11c, CD11b, CMH II, CD4 , CD90 , CD11c/CD18, |
| systémique | CD49d, ICAM1, ICAM3, CCR6, CCR7 |
| | <u>Négatif</u> : CD14, E-cadhérine |
| Sarcome histiocytaire et | Positif: CD1, CD11c/CD18, CMH II, ICAM 1 |
| histiocytose maligne | <u>Négatif</u> : CD4, CD90, E-cadhérine |

Tableau VII : Comparaison des phénotypes des cellules dendritiques normales et des cellules des troubles histiocytaires (d'après Affolter et Moore 2000a et b, 2002a et b – Cline 1994 – Goldschmidt et Hendrick 2002 - Gross et Affolter 1998 – Jacobs et coll. 2002 – Kipar et coll. 1998 - Maliver et Lagadic 2003 - Marchal et coll. 1993 et 1995a – Moore et coll. 1996).

L'aspect clinique polymorphe du Sarcome Histiocytaire nécessite une démarche diagnostique rigoureuse. En effet, le SH peut être localisé à la peau, n'atteindre que le poumon, ou bien être largement disséminé dans l'organisme (Histiocytose Maligne). On utilise l'imagerie médicale (radiographies, échographies...) afin de déterminer, s'il y a lieu, quels organes internes sont atteints. En fonction de la distribution lésionnelle, les hypothèses diagnostiques sont différentes, comme nous l'avons vu précédemment. C'est en confrontant la clinique et les caractéristiques histologiques et immunophénotypiques des lésions que le praticien peut poser un diagnostic (c.f. tableaux VIII, IX et X). Malheureusement, l'évolution clinique est rapidement fatale lors d'HM, ce qui laisse parfois peu de temps pour entreprendre une large investigation clinique.

| Affection | Clinique | Histologie |
|--|---|---|
| Histiocytose maligne (forme multicentrique viscérale) | Bouvier Bernois Anorexie, perte de poids, apathie adénomégalie, splénomégalie, hépatomégalie dyspnée Pas de réponse + à la chimiothérapie | Infiltrat diffus à multifocal de grandes cellules rondes à polygonales. Noyaux ovales à réniformes, de taille variables, hyperchromatiques, nucléoles souvent multiples. Cytoplasme abondant, faiblement basophile, contenant parfois des érythrocytes phagocytés, de l'hémosidérine et des débris cellulaires → ERYTHROPHAGOCYTOSE Formes géantes multinucléées Nombreuses mitoses, dont certaines atypiques Cellules inflammatoires en quantité modérée CD1+, lysozyme : Positif, α1-antichymotrypsine : ± |
| Lymphome multicentrique à grandes cellules | Perte de poids, syndrome paranéoplasique possible adénomégalie, splénomégalie, hépatomégalie Réponse + à la chimiothérapie | Population homogène (plus monomorphe que dans l'HM) de grandes cellules assez nettement centroblastiques (de taille supérieur à 2 hématies) en nappes denses Noyaux plurinucléolés Cytoplasme hyperbasophile, modérément abondant (moins abondant que dans l'HM) Atypies cellulaires caractéristiques et répétitives Absence de population lymphoïde résiduelle et de plasmocytose CD3+ |

Tableau VIII : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytose maligne dans sa forme largement disséminée (d'après Fournel-Fleury et coll. 1994 – Goldschmidt et Hendrick 2002 – Jacobs et coll. 2002 – Wilson et Dungworth 2002 – Vail 2001).

| Affection | Histologie | |
|---|--|--|
| Forme pulmonaire | Grandes cellules mononucléées pléomorphes dispersées dans un stroma | |
| d'histiocytose maligne | fibrovasulaire Nombreuses cellules géantes multinucléées Noyaux de taille très variable (anisocaryose), souvent assez grands Nombreux nucléoles Cytoplasme de volume variable, pouvant être abondant, souvent vacuolisé Mitoses fréquentes et souvent atypiques PHAGOCYTOSE CARACTERISTIQUE d'érythrocytes, de neutrophiles, de cellules tumorales par les cellules mononucléées et les cellules multinucléées Lysozyme: POSITIF | |
| Carcinome pulmonaire à grandes cellules → très rare | Grandes cellules rondes à polyédriques mononucléées infiltrant et oblitérant le parenchyme alvéolaire Noyaux volumineux, ronds, ovales ou comme tordus Cytoplasme abondant, éosinophile, parfois vacuolisé L'infiltration tumorale progresse le long des bronchioles adjacentes Existence de formes à cellules géantes, difficiles à différencier de l'HM Lysozyme: NEGATIF α1-antichymotrypsine: NEGATIF Cytokératine: POSITIF (origine épithéliale de la tumeur) | |
| Maladie pulmonaire granulomateuse lymphomatoïde | Grandes cellules mononucléaires indifférenciées et pléomorphes (plasmocytoïdes) COMPOSANTE INFLAMMATOIRE SIGNIFICATIVE : nombre variable de lymphocytes, plasmocytes, éosinophiles, neutrophiles, macrophages et cellules multinucléées Distribution angiocentrique et péribronchiolaire des lésions Nécrose ischémique si angioinvasion (fréquent) CD3 : variable Lysozyme : NEGATIF α1-antichymotrypsine : NEGATIF Bonne réponse à la chimiothérapie en 2 semaines environ | |

Tableau IX : Diagnostic différentiel histologique des lésions d'histiocytose maligne limitées au poumon (d'après Fournel-Fleury et coll. 1994 – Goldschmidt et Hendrick 2002 – Jacobs et coll. 2002 – Wilson et Dungworth 2002 – Vail 2001)

| Affection | Clinique | Histologie |
|--------------------------------|---|---|
| Sarcome histiocytaire localisé | Masse solitaire, cutanée ou sous-cutanée Croissance rapide Partie distale d'un membre, proche d'une articulation (parfois, nodule isolé sur le foie ou la rate) | Grandes cellules pléomorphes, rondes, polygonales ou en forme de fuseau Existence de cellules géantes multinucléées Noyaux ronds, ovales ou encochés Cytoplasme abondant Mitoses atypiques Infiltrats inflammatoires minimes |
| Hémangiopéricytome | Chien d'âge moyen ou âgé Tumeur solitaire du tissu sous-cutané, multilobulée et infiltrante Autour de l'articulation d'un membre | Cellules pléomorphes : épaisses, fines, en forme de poire ou en fuseau séparées par des quantités variables de stroma collagène cellules fusiformes formant une spirale périvasculaire, arrangement en paquet ou disposition rayonnante également possible Cellules tumorales souvent mal séparées des tissus environnants Activité mitotique, atypies cellulaires et pléomorphisme cellulaire augmentant avec les récidives locales |
| Schwannome | Rare chez le chien Tumeur molle ou ferme, bien circonscrite, non encapsulée dans le derme ou l'hypoderme | Forme bénigne: cellules fusiformes ondulées disposées en palissades, en paquets ou en spirale, Cellularité faible, cellules distribuées dans une matrice muqueuse ou fibrillaire Noyaux petits et normochromatiques Petits nerfs parfois visibles dans ou à côté de la tumeur Forme maligne: ressemble à l'hémangiopéricytome Pléomorphisme modéré Cellules disposées en paquets, au sein d'un stroma collagène ou muqueux Cellules parfois disposées en spirale, plutôt autour d'amas de collagène que de vaisseaux sanguins Pas de disposition palissadique classique Cellularité plus importante Noyaux ovales Lymphocytes et mastocytes dispersés Index mitotique: bas à modéré |

 $Tableau\ X: Diagnostic \ différentiel \ clinique\ et \ histologique\ du \ sarcome\ histiocytaire\ localisé$ $(d'après\ Goldschmidt\ et\ Hendrick\ 2002-Pool\ et\ Thompson\ 2002).$

| Hémangiosarcome | Masse bien définie Dermique ou sous-cutanée Rouge marron à noire, saignant à la coupe Molle ou ferme Amputation peut être curative | Cellules néoplasiques très pléomorphes (ovoïdes, en fuseau, polygonales) formant des travées Noyaux pléomorphes et hyperchromatiques, proéminents Mitoses fréquentes Entre les travées : stroma parfois acellulaire, hyalin, éosinophile Existence possible de zones denses ressemblant à des sarcomes peu différenciés, et de zones hémorragiques ressemblant à des hématomes → diagnostic difficile |
|---------------------------------|---|--|
| Sarcome des cellules synoviales | Rare Chiens de grande race Age variable Masse près d'une articulation ou d'un tendon grasset surtout, puis coude, épaule Masse ferme, zones fluctuantes Evolution ± rapide (1 mois à 1 an, métastases fréquentes, récidives fréquentes même après amputation) | Cellules tumorales : 2 types possibles : - cellules en fuseau ressemblant à des fibroblastes - cellules ovales, polygonales ou stellaires ressemblant à des cellules synoviales Fréquence variable des cellules géantes polynucléées Noyaux excentrés, ronds à ovales, de taille variable Un ou plusieurs nucléoles proéminents Existence de zones contenant du matériel muqueux, entourées de cellules tumorales Index mitotique : variable |
| Plasmocytome | Nodule unique Chien adulte ou âgé (9,7 ans) Oreille, lèvre, doigt Chirurgie souvent curative | Pléomorphisme très marqué → atypie cellulaire Noyaux excentrés, chromatine mottée, anisocaryose Cytoplasme ± basophile, zone chromophobe juxtanucléaire Pas d'infiltration lymphocytaire Confusion possible avec une histiocytose maligne si la tumeur est très anaplasique (remaniée) → cas très rares |
| Mastocytome | Nodules solitaires ou multiples, ressemblant aux histiocytomes Parfois, aspect atypique : empâtement du périnée ou du fourreau | Grade III: cellules anaplasiques de taille variable, s'étendant dans le tissu sous-cutané Noyaux parfois grands Nucléoles proéminents Granules cytoplasmiques moins nombreux et difficiles à visualiser sans marquage spécial (par rapport aux grades I et II) Nombreuses figures de mitoses, souvent atypiques → infiltrat éosinophile, zones de collagénolyse multifocale, glandes apocrines dilatées permettent de reconnaître un mastocytome |

Tableau X (suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique du sarcome histiocytaire localisé (d'après Goldschmidt et Hendrick 2002 – Pool et Thompson 2002).

B. Etiopathogénie

Nos connaissances en matière d'étiopathogénie ont progressé en grande partie grâce aux techniques d'immunomarquage. Mais il faut remarquer que la plupart des éléments détaillés ciaprès ne sont encore qu'au stade d'hypothèses. De plus, ils sont souvent extrapolés à partir de connaissances établies chez l'homme. Il faut donc les envisager avec prudence, en particulier lorsqu'il s'agit de médecine canine. Des recherches ultérieures devraient permettre de confirmer ou d'infirmer ces différentes hypothèses.

1.Histiocytome

a)Origine virale, bactérienne ou fongique

La fréquence des histiocytomes sur des animaux jeunes et leur tendance à la régression spontanée ont fait naître l'hypothèse d'une étiologie virale. De plus, certains auteurs ont mis en évidence en microscopie électronique des structures cristallines qu'ils ont supposées de type viral (Kelly 1970 – Glick et coll. 1976). On sait à présent qu'il s'agit de structures paracristallines formées par le regroupement de tubules (Marchal et coll. 1995a et b). Les tentatives de transmission de cellules néoplasiques ou les inoculations de filtrats acellulaires par voie intraoculaire, intradermique, ou sous-cutanée n'ont donné aucun résultat positif (Taylor et coll. 1969). Les recherches histologiques de bactéries et d'éléments fongiques ont également échoué (Taylor et coll. 1969). Il faut noter que depuis l'étude exhaustive de Taylor et ses collaborateurs sur 520 cas d'histiocytomes, aucune autre étude n'a été pratiquée afin de mieux cerner l'étiologie de cette tumeur. Or elle date de 1969.

b)Phénotype et dissémination de la cellule de l'histiocytome cutané canin

Comme nous l'avons vu précédemment, les cellules constituant l'histiocytome ont un phénotype et une ultrastructure comparables aux cellules de Langerhans, du fait de leur expression du CD1a, c et (b), des molécules du CMH de classe II et du CD11c (Baines et coll. 2002 - Kipar et coll. 1998-Marchal et coll. 1995a - Moore et coll. 1996). De nombreuses molécules d'adhésion sont exprimées de façon assez constante à la surface des cellules des histiocytomes canins : CD44 (LFA-3), CD49d (VLA-4) et ICAM-1 en particulier. Celles-ci ne sont pas présentes normalement sur les cellules de Langerhans canines. Ces molécules d'adhésion confèrent aux cellules de l'histiocytome un phénotype de cellule de Langerhans activée, devenue capable de migrer vers les nœuds lymphatiques. Lors d'histiocytose cutanée langerhansienne (HCL) chez l'homme, on observe

l'expression de ces mêmes molécules d'adhésion à la surface des cellules de Langerhans impliquées (Aiba et coll. 1993 - Moore et coll. 1996). Cependant, contrairement à ce qui se passe chez l'homme, l'histiocytome canin n'essaime pas dans d'autres organes, à l'exception parfois des nœuds lymphatiques de drainage. Donc, l'histiocytome cutané canin (HCC) serait une **forme limitée d'HCL, restant localisée à la peau** (Moore et coll. 1996). Il est possible que l'expression de l'**E-cadhérine** (une molécule d'adhésion aux kératinocytes) sur les cellules de l'histiocytome soit importante pour expliquer cette absence presque constante de migration.

c)Evènement déclencheur

A l'heure actuelle, on suppose que ce désordre prolifératif serait lié à un stimulus, encore inconnu, induisant le recrutement et la prolifération de cellules précurseurs de la moelle osseuse. Celles-ci se différencieraient ensuite *in situ* en cellules de Langerhans. La persistance dans l'organisme d'un antigène (endogène ou exogène) pourrait constituer un stimulus approprié (Kipar et coll. 1998 – Marchal et coll. 1995a).

d)Phénomène de régression spontanée de l'HCC

Cockerlell et Slauson (1979) ont classé les histiocytomes en quatre stades, en fonction de l'importance croissante de l'infiltrat lymphocytaire. On remarque que celui-ci augmente parallèlement à la régression de l'HCC. Cette régression serait liée à l'activité de cellules T cytotoxiques CD8+ et témoignerait d'un rejet immunitaire de la tumeur du type rejet de greffe (Cockerlell et Slauson 1979 – Marchal et coll. 1995a – Taylor et coll. 1969). La Figure 8 illustre ce phénomène.

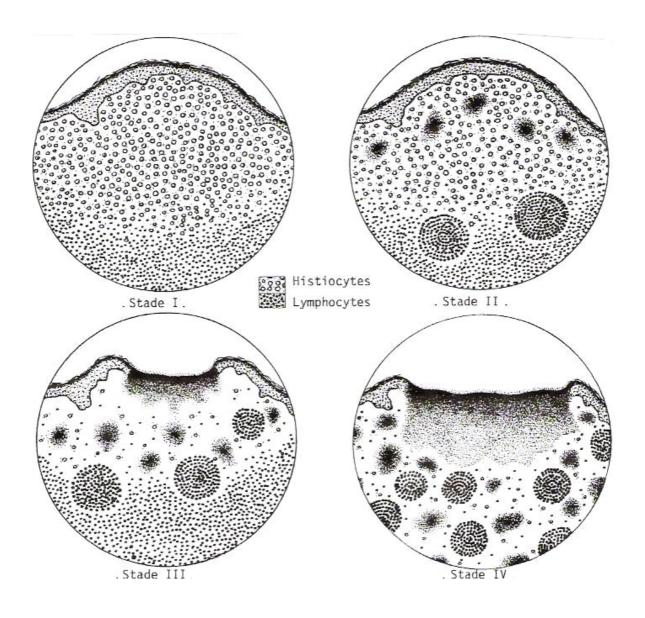


Figure 8 : Différents stades d'infiltration lymphocytaire illustrant la séquence des évènements conduisant au rejet de la tumeur (Magnol et coll. 1982 – Cockerell et Slauson 1979).

Les lymphocytes T CD8+ doivent être activés pour exercer leur cytotoxicité. Cette activation peut se faire de deux façons différentes (figure 9).

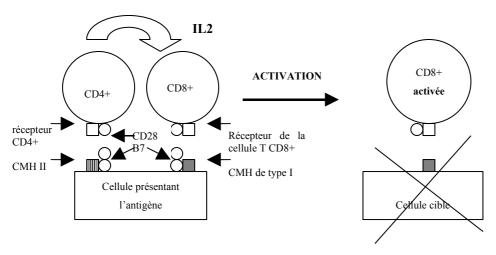
• Par une cellule dendritique présentant l'antigène.

Nous avons vu précédemment que les histiocytes tumoraux ont un phénotype de cellule de Langerhans activée. Ceci dépend en fait du stade lésionnel : les cellules isolées des lésions « jeunes » ont le phénotype et les fonctions des cellules de Langerhans immatures, alors que celles que l'on isole de lésions en voie de régression possèdent le phénotype et les fonctions des cellules de Langerhans activées ou matures.

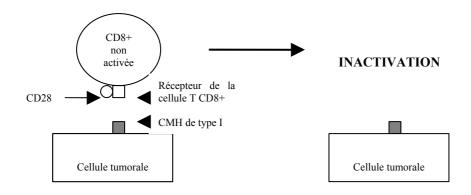
Elles possèdent une plus forte expression du CMH I et II, de l'ICAM-1, et leur capacité de stimulation en RML est élevée. Ces cellules activées sont capables de migrer vers le ganglion lymphatique, où elles pourraient activer les cellules dendritiques résidentes et les lymphocytes CD4+. Ces derniers déclencheraient alors l'activation des cellules T CD8+ (Baines et coll. 2002 – Kipar et coll. 1998 – Moore et coll. 1996 et 1998 – Schwartz 1992).

• Par les cellules tumorales *in situ*

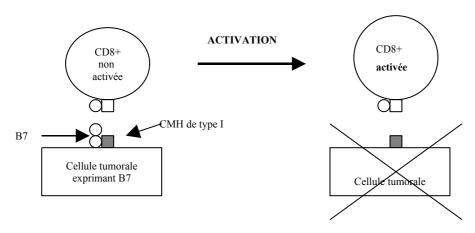
Les histiocytes tumoraux pourraient subir une différentiation locale et exprimer les molécules B7 (CD80/CD86), ce qui leur permettrait d'activer directement les lymphocytes T cytotoxiques *in situ* et d'induire ainsi leur propre destruction (Moore et coll. 1996 et 1998 – Schwartz 1992).



1er schéma d'activation des lymphocytes T cytotoxiques par une CPAg



Absence d'activation par une cellule tumorale n'exprimant pas B7 (CD80/CD86)



2ème schéma d'activation des lymphocytes T cytotoxiques.

L'expression des molécules B7 permet l'activation du lymphocyte T CD8+.

Une fois le lymphocyte activé, la présence des molécules B7 n'est plus indispensable à la lyse.

Figure 9 : Schémas d'activation des lymphocytes T cytotoxiques par les cellules présentant l'antigène et par les cellules tumorales (d'après Schwartz 1992).

L'étiologie de l'histiocytome cutané canin est encore mal comprise Son étude serait intéressante, et utile en tant que modèle animal de l'histiocytose langerhansienne auto-involutive de l'homme (ancienne maladie d'Hashimoto-Pritzker) (Marchal et coll. 1995a). De nouvelles techniques permettent de mettre en évidence des charges virales ou bactériennes très faibles (PCR...). En les appliquant à l'histiocytome, peut-être permettraient-elles de mieux comprendre son étiopathogénie ?

2. Histiocytoses cutanée et systémique

a)Origine virale, bactérienne ou fongique

Il n'a jamais été mis en évidence chez le chien, ni chez l'homme, d'agent viral, bactérien ou fongique que ce soit par culture, coloration spéciale ou microscopie électronique. Remarquons qu'aucun essai de transmission d'histiocytoses cutanées ou systémiques n'a jamais été rapporté dans la littérature (Calderwood Mays et Bergeron 1986 – McClain et Weiss 1994 – Moore 1984).

b)Facteur génétique

Chez le chien, certaines races sont particulièrement exposées à l'histiocytose systémique, et il a été mis en évidence une prédisposition de lignées de Bouviers Bernois, aussi bien à l'histiocytose systémique qu'à l'histiocytose maligne. La maladie se transmettrait sur un mode polygénique (Affolter et Moore 2002a - Moore 1984 – Padgett et coll. 1995).

c)Origine néoplasique

Des arguments sont en faveur de l'origine néoplasique des cellules de l'histiocytose langerhansienne humaine : il a été montré chez l'homme que l'histiocytose langerhansienne est souvent une prolifération clonale, c'est à dire ayant pour origine une seule cellule. Or, il est admis que la plupart des néoplasies résultent de la multiplication d'une cellule clone ayant subi une ou plusieurs mutations génétiques. De plus, certaines anomalies génomiques ont été détectées récemment dans les cellules d'histiocytose langerhansienne humaine. Tout ceci est en faveur de l'hypothèse selon laquelle l'HCL serait une maladie néoplasique. Cependant, les caractéristiques de la mitose et de l'apoptose des cellules d'HCL ne sont pas celles que l'on observe lors de néoplasie. De même, il n'a pas été possible d'isoler une lignée immortelle de cellules histiocytaires à partir

d'un cas d'histiocytose cutanée ou systémique. Ceci ne renforce pas la thèse de l'origine néoplasique de cette affection.

Une autre hypothèse suppose que l'HCL ne serait pas d'emblée monoclonale, mais évoluerait de la polyclonalité à la monoclonalité. On peut observer ce type d'évolution lors de certaines infections virales ou bactériennes, lorsqu'il y a stimulation persistante du système immunitaire. Le fait que tous les infiltrats des HCL humaines ne soient pas monoclonaux renforce cette hypothèse. La question de l'origine néoplasique ou non de la maladie n'est donc pour le moment pas résolue (Brearley et coll. 1994 - Brichard 2000 - Geissmann et coll. 1997a – Laman et coll. 2003 - Petersen et coll. 2003 - Willman 1994 - Yu et coll. 1994).

d)Comparaison entre l'HCL humaine et les histiocytoses cutanée et systémique du chien

Les caractéristiques cliniques de la maladie et son évolution sont assez similaires chez l'homme et le chien : évolution lente, avec des phases de rémission et d'exacerbation des symptômes, atteinte d'un seul organe ou d'emblée multicentrique... Cependant, l'aspect histologique des lésions est différent. De plus, comme nous avons vu plus haut, la cellule impliquée dans les histiocytoses cutanée et systémique chez le chien est la **cellule dendritique dermique**, et non pas la cellule de Langerhans (Affolter et Moore 2000b).

Mais la cellule de Langerhans est-elle si différente de la cellule dendritique dermique ?

- Ces deux cellules se développent à partir d'un précurseur commun de la moelle osseuse CD34+ (Affolter et Moore 2000b - Meunier et coll. 1993).
- Les cellules de Langerhans et les cellules dendritiques dermiques sont toutes les deux impliquées dans la capture et la présentation d'antigènes (Affolter et Moore 2000b - Meunier et coll. 1993).
- Elles ont des caractéristiques morphologiques distinctes et n'expriment pas les mêmes marqueurs de surface. En particulier, des molécules d'adhésion différentes sont exprimées par ces deux cellules. Mais on sait que ces caractéristiques sont sous l'influence de facteurs microenvironnementaux, comme la présence de certaines cytokines. Ces différences morphologiques et immunophénotypiques pourraient

refléter les dissemblances de leur microenvironnement tissulaire (épiderme pour la cellule de Langerhans, et derme pour la cellule dendritique dermique (Affolter et Moore 2000b - Meunier et coll. 1993 – Murphy et coll. 1986).

Ces cellules paraissent donc très proches l'une de l'autre. Dans ce contexte, les histiocytoses cutanée et systémique du chien pourraient être comparées aux histiocytoses langerhansiennes humaines en ce qui concerne leur étiologie et leur pathogénie (Affolter et Moore 2000b).

e)Mécanismes de dérèglement immunitaire

Dans la mesure où les histiocytoses cutanée et systémique du chien répondent favorablement à l'administration de substances immunomodulatrices, on émet l'hypothèse qu'un dérèglement immunitaire entre dans la pathogénie de ces affections. Le facteur déclenchant pourrait être la persistance d'un stimulus antigénique encore indéterminé. La prolifération/accumulation cellulaire observée serait secondaire à des troubles de la régulation immunitaire. On met en cause la sécrétion inadéquate de cytokines et un défaut de l'interaction entre le lymphocyte et la cellule dendritique (Affolter et Moore 2000a et b – Geissmann et coll. 1997a).

(1)Rôle des cytokines

Des récepteurs au **GM-CSF** ont été mis en évidence à la surface des cellules de l'histiocytose langerhansienne humaine, et les taux sériques en GM-CSF de patients se sont avérés élevés. Enfin, du GM-CSF, du **TNFα** et de l'**IL1** ont été détectés dans les zones lésionnelles. Il est donc vraisemblable que ces cytokines jouent un rôle dans la pathogénie de la maladie. Elles sont produites principalement par les cellules de l'HCL et les lymphocytes T, et probablement aussi par des cellules du microenvironnement (De Graaf et coll. 1996 - Emile et coll. 1995 – Geissmann et coll. 1997a – Laman et coll. 2003).

Ces cytokines sont présentes en condition normale lors de l'activation et de la migration des cellules de Langerhans vers les nœuds lymphatiques. Leur production est probablement régulée après cette migration. Leur présence en abondance dans les lésions d'histiocytose langerhansienne pourrait indiquer qu'un signal régulateur manque en situation pathologique, avec pour résultat l'accumulation et/ou la prolifération des cellules de Langerhans (De Graaf et coll. 1996). Ou bien, une mutation génomique pourrait intervenir sur la production du GM-CSF (un des principaux facteurs de croissance et de différenciation des cellules de Langerhans) ou la fonction de son

récepteur. Cette mutation serait alors responsable de la prolifération clonale observée dans la plupart des cas d'HCL (Emile et coll. 1995).

Des chémokines sont également produites en quantité importante par les cellules dendritiques des lésions d'HCL : CCL5 (RANTES), CCL17 (TARC), CCL22 (MDC). Celles-ci ont la capacité d'attirer les lymphocytes T (Laman et coll. 2003).

Toutes ces substances sont capables de favoriser localement le **recrutement** des cellules présentant l'antigène et d'autres acteurs de la réaction inflammatoire ainsi que leur **rétention**.

• Recrutement de CPA

Le GM-CSF, TNF α et l'IL-4 influent *in vitro* sur la différenciation des cellules précurseurs en cellules dendritiques (Ansel et coll. 1990 - Caux et coll.1992 - Caux et coll. 1996a et b – Shortman et Caux 1997). Ces cytokines (GM-CSF, TNF α , IL-4 mais aussi IL-1) peuvent sans doute *in vivo* induire la différenciation en cellule dendritique interstitielle de monocytes ayant pénétré dans les tissus (Caux et coll. 1992 - Caux et coll. 1996 - Shortman et Caux 1997). De plus, des études *in vivo* ont montré que le GM-CSF a la propriété d'attirer les cellules de Langerhans (Kaplan et Cohn 1993, *in* : Chu et Jaffe 1994). De même, un stimulus inflammatoire (LipoPolySaccharide bactérien) ou le TNF α peuvent déclencher la production de MIP-3 α par les cellules endothéliales et les monocytes. Cette chémokine est alors capable d'attirer les cellules dendritiques immatures (exprimant le CCR6) au site de l'inflammation (Dieu et coll. 1998). Ces cytokines, que ce soit par chimio-attraction ou en favorisant l'hématoporèse *in situ*, sont donc capables de contribuer à l'accumulation histiocytaire caractéristique de la maladie

• Recrutement de cellules de l'inflammation

Comme nous l'avons dit plus haut, les chémokines produites par les cellules de l'HCL sont capables d'attirer des lymphocytes T. De même, en déclenchant l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules endothéliales, l'IL1 et le $TNF\alpha$ favorisent le recrutement de cellules de l'inflammation (De Graaf et coll. 1996 – Laman et coll. 2003).

Rétention des CPA

Le TNF α et l'IL1 (produits par le kératinocyte et la cellule de Langerhans) sont capables de transformer les cellules de Langerhans immatures en cellules dendritiques. Lors de ce phénomène de maturation, l'expression de molécules d'adhésion à la surface des cellules de Langerhans

augmente. Ces molécules de la famille des intégrines permettent aux cellules de Langerhans activées d'adhérer à la fibronectine de la matrice extracellulaire, ce qui pourrait contribuer à l'accumulation et à la rétention de ces cellules (Chu et Jaffe 1994 – De Graaf et coll. 1996 – Tsao et coll. 1994).

En conditions normales, le TNFα et l'IL1 favorisent l'activation des cellules de Langerhans, et donc leur transformation en cellules dendritiques matures. Or, dans le cas de l'HCL, on voit apparaître des cellules ayant un phénotype de cellule de Langerhans **partiellement** activée. Ces cellules possèdent un phénotype intermédiaire entre les cellules immatures et les cellules activées, ce qui entraîne l'expression inattendue de certaines molécules à leur surface. Ainsi, on remarque que les cellules de l'HCL continuent d'exprimer le CCR6 (qui disparaît lors d'une activation normale : voir première partie pour plus de détails). Dans la mesure où le MIP-3α (ligand du CCR6) est présent dans la peau, la persistance du CCR6 peut contribuer à la rétention des cellules de Langerhans en région cutanée et empêcher leur migration vers les nœuds lymphatiques. Ce défaut d'activation des cellules de Langerhans pourrait être lié à une anomalie de l'interaction entre la molécule CD40 et son ligand (CD40L). Les conditions environnementales locales (cytokines) sont peut-être en cause (Affolter et Moore 2000b – Emile et coll. 1994 - Fleming et coll. 2003 – Laman et coll. 2003).

(2)Interaction inadéquate entre la cellule présentant l'antigène et le lymphocyte

Les cellules dendritiques des lésions d'histiocytose cutanée langerhansienne ont des capacités de présentation de l'antigène réduites par rapport aux CPA provenant de zones normales. Ce défaut de présentation peut provenir d'une anomalie d'expression de molécules telles que CD80, CD86, CD28 ou CTLA-4, ou bien d'un trouble de l'interaction entre celles-ci (Affolter et Moore 2000b).

Des substances comme la ciclosporine A et le léflunomide sont efficaces lors d'histiocytose cutanée ou systémique. Or ces molécules agissent essentiellement sur les lymphocytes (Silva et coll.1996 – Takaori et coll. 1992). On peut donc supposer que le lymphocyte joue un rôle essentiel dans la pathogénie des histiocytoses :

• soit en libérant des cytokines et/ou des chémokines de façon excessive, ce qui aurait pour conséquence l'accumulation de cellules dendritiques.

• soit en exprimant de façon insuffisante la molécule CTLA-4 après l'activation, ce qui serait à l'origine de l'absence du signal régulant l'interaction entre le lymphocyte T et la cellule dendritique (Affolter et Moore 2000b).

f)Rôle supposé des lymphocytes T CD8+

Le rôle joué par l'infiltrat lymphocytaire CD8+, majoritaire dans les histiocytoses cutanée et systémique canines, n'est pas clair. En effet, on constate la présence de lymphocytes T CD8+ quel que soit le stade de la maladie. Il est donc peu probable que ces cellules interviennent dans la régression des lésions (Affolter et Moore 2000b).

La présence des lymphocytes T pourrait être secondaire à l'attraction exercée par les cytokines produites dans les zones lésionnelles. Une fois dans les foyers d'HCL, ils interagiraient avec les CPA. *A contrario*, les lymphocytes pourraient être les premières cellules à infiltrer les lésions. Ils contribueraient ensuite à créer un microenvironnement capable d'attirer, d'activer et de retenir les CPA en migration, en produisant du GM-CSF et du TNFα (Affolter et Moore 1998 et 2000b – Caux et coll. 1992).

g)Dissémination de l'histiocytose.

Les cellules de l'histiocytose ont un phénotype de cellules dendritiques partiellement activées, donc capables d'avoir une activité migratoire (Affolter et Moore 2000b - Emile et coll. 1994). Cette migration est, en principe, dirigée par les molécules exprimées à leur surface. Or, les cellules de l'HCL ont un phénotype voisin des cellules de Langerhans, mais elles migrent dans des sites inattendus pour celles-ci. Chez l'homme, on explique cette large dissémination par l'expression inhabituelle de facteurs d'adhésion (Brichard 2000 - De Graaf et coll. 1994 et 1995). De plus, toujours chez l'homme, il existe une corrélation entre la perte de l'expression de l'Ecadhérine à la surface des cellules de l'histiocytose, et la dissémination de la maladie (accompagnée d'un mauvais pronostic vital) (Geissmann et coll. 1997a et b). Chez le chien, il faut noter que les cellules de l'histiocytose, qu'elle soit cutanée ou systémique, n'expriment jamais l'E-cadhérine, puisqu'il s'agit de cellules dendritiques dermiques activées. La dissémination est sans doute favorisée par la perte d'une molécule d'adhésion à un élément du derme (collagène, fibroblastes...), et par l'expression de molécules d'adhésion absentes des cellules dermiques activées normales. Ceci expliquerait que l'on trouve des lésions d'histiocytose dans le poumon, le foie, la rate...

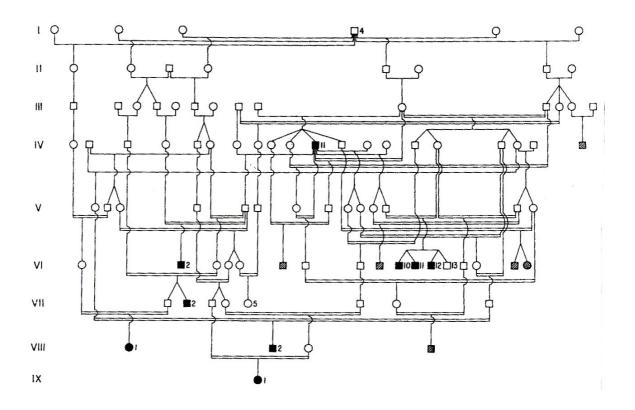
L'expression de récepteurs aux chémokines est sans doute également impliquée dans la dissémination ou non de la maladie.

On connaît encore mal l'étiopathogénie des histiocytoses cutanée et systémique, mais de nombreuses expérimentations sont en cours pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu. Ces recherches se font essentiellement chez l'Homme et les rongeurs. Chez le chien, il nous faut bien souvent extrapoler à partir des données existant chez l'être humain. On peut le regretter, et ce d'autant plus que le Bouvier Bernois, fortement prédisposé génétiquement aux histiocytoses, représenterait un modèle animal intéressant pour la recherche fondamentale humaine.

3. Histiocytose maligne et sarcome histiocytaire

a)Facteur génétique

Parmi les races prédisposées au sarcome histiocytaire, le Bouvier Bernois est particulièrement affecté par la forme disséminée. En effet, cette maladie est rare dans toutes les autres races (même parmi celles dites « prédisposées »), mais assez commune chez les Bouviers Bernois. Dans cette race, une étude faite par Padgett et ses collaborateurs révèle que sur 500 affections tumorales, diagnostiquées à l'histologie, 127 -soit 25% - sont des histiocytoses (systémiques ou malignes). Ils ont montré que, chez le Bouvier Bernois, le facteur génétique est évident et concerne ces deux affections de façon similaire. Leur étude élimine les hypothèses d'une transmission de type autosomal, récessif ou dominant, ainsi que liée au sexe. La maladie semble se transmettre sur un mode polygénique (Moore et Rosin 1986 - Padgett et coll. 1995 - Rosin et Moore 1986). L'analyse du pedigree et des liens familiaux de 9 chiens Bouviers Bernois atteints d'histiocytose maligne ou systémique (figure 10) montre qu'au sein d'une même lignée, il existe des individus atteints d'histiocytose systémique et d'histiocytose maligne, ce qui laisse supposer une relation entre ces deux affections. Remarquons d'autre part que l'héritabilité de cette affection est de 0,298, ce qui suggère qu'une sélection avisée pourrait permettre de diminuer sa fréquence (Padgett et coll. 1995). A l'heure actuelle des travaux sur les causes génétiques sont menés au C.N.R.S. de Rennes. Le but est d'identifier le ou les gènes responsables et de mettre au point un test de dépistage par P.C.R (André et Hedan 2005). A long terme cela permettrait peut-être d'éradiquer l'histiocytose maligne au sein de la race Bouvier Bernois.



□: mâle symbole noir : animal atteint d'histiocytose maligne

o: femelle symbole hachuré : animal atteint d'histiocytose systémique

Figure 10 : Pedigree de chiens Bouviers Bernois atteints d'histiocytose (Moore et Rosin 1986)

b)Evolution maligne d'un dysfonctionnement immunitaire

A partir de leur aspect **morphologique et phénotypique**, il est possible de considérer les sarcomes histiocytaires localisés ou disséminés (histiocytose maligne), comme représentant une autre forme d'**histiocytose cutanée langerhansienne canine** (HCL), au même titre que

l'histiocytome et les histiocytoses cutanées et systémiques (Affolter et Moore 2000a, 2002a et b-Goldschmidt et Hendrick 2002 - Gross et Affolter 1998 – Jacobs et coll. 2002).

De plus, en considérant la fréquence élevée, au sein d'une même lignée de Bouvier Bernois, de l'histiocytose maligne **et** systémique, il semble exister une corrélation entre ces deux affections. Ces maladies pourraient représenter des manifestations cliniques différentes d'une anomalie commune sous-jacente, génétique et/ou immunologique. Celle-ci aurait pour conséquence la prolifération de cellules dendritiques, avec une évolution vers la néoplasie dans le cas du sarcome histiocytaire et de l'histiocytose maligne (Moore et Rosin 1986 – Padgett et coll. 1995 – Ramsey et coll. 1996).

Les dysfonctionnements supposés à l'origine d'une prolifération de cellules dendritiques ont été développés dans le chapitre précédent (excès de sécrétion de cytokines localement, interaction inadéquate entre la cellule dendritique et la cellule T...). Mais quel pourrait être le facteur à l'origine de la **cancérisation** de cette prolifération, au départ réactionnelle ? Il est difficile à l'heure actuelle de répondre à cette question.

Dans le cas des HCL où la population cellulaire est clonale, le comportement « bénin » ou « malin » du clone pourrait dépendre d'un certain nombre de facteurs comme la nature des mutations génétiques du clone, le microenvironnement tissulaire, et la réponse individuelle de l'hôte (Willman 1994).

c)Dissémination

A l'heure actuelle, on ne sait pas si l'histiocytose maligne est d'emblée multicentrique, ou si elle est le stade terminal d'un sarcome histiocytaire localisé d'un organe interne, qui aurait essaimé très rapidement et de façon très invasive (Affolter et Moore 2002b).

V.Pronostic et traitement

A.Histiocytome

L'examen histologique peut sembler inquiétant de prime abord, car contrairement à la majorité des tumeurs bénignes, l'histiocytome possède un index mitotique élevé et un faible taux de cellules apoptotiques (du moins avant qu'une régression spontanée n'apparaisse) (Guvenc et coll. 2002 - Martin De Las Mulas et coll. 1999). Ces caractéristiques microscopiques peuvent entraîner une erreur de diagnostic si le pathologiste n'est pas formé à l'histologie vétérinaire et conduire à des traitements préjudiciables pour l'animal (Magnol et coll. 1998).

Dans la mesure où l'histiocytome peut être confondu cliniquement avec d'autres tumeurs plus agressives, comme le mastocytome, l'exérèse chirurgicale est souvent pratiquée. Celle-ci est généralement curative et les récidives très rares. Taylor, Dorn et Luis (1969), sur 520 cas étudiés, n'ont noté que 3 récidives au site d'exérèse et 3 cas où un nouvel histiocytome est apparu à un autre emplacement. En l'absence d'intervention, les histiocytomes régressent généralement en 3 mois environ, du fait d'une réaction immunitaire de l'organisme du type rejet de greffe (Magnol et coll. 1982).

Le pronostic de cette tumeur bénigne est donc favorable, et l'exérèse chirurgicale le traitement de choix.

Dans les rares cas d'adénopathie satellite associée à un histiocytome, on observe qu'elle régresse spontanément après l'exérèse du nodule (Moore et coll. 2000).

B.Histiocytoses

1. Histiocytose cutanée.

La maladie, quoique récurrente et chronique, est bénigne, et il existe des cas de rémission spontanée. Le pronostic est donc *à priori* favorable. Environ 50% des animaux atteints répondent

bien à l'administration de glucocorticoïdes à doses immunosuppressives (2-4 mg/kg une fois par jour, puis à jour alterné en diminuant les doses au maximum). D'autres molécules immunorégulatrices sont utilisables en cas d'absence de réponse aux corticoïdes : ciclosporine A (1 à 4 mg/kg en une ou deux fois par jour, puis en cherchant la plus petite dose efficace, à administrer tous les deux jours), ou léflunomide (2 à 4 mg/kg une fois par jour). A l'arrêt du traitement, certains animaux présentent des périodes de rémission plus ou moins longues, tandis que d'autres développent aussitôt de nouvelles lésions nécessitant la reprise de la thérapie de façon continue. Dans ce dernier cas, le pronostic à long terme est à nuancer du fait des effets secondaires du traitement (Affolter et Moore 2000a - Calderwood Mays et Bergeron 1986 – Dobson et Duncan 2003 - Maliver et Lagadic 2003).

2. Histiocytose systémique

Le pronostic est beaucoup plus réservé quand il s'agit d'une histiocytose systémique. En effet, cette affection répond mal aux traitements, et du fait de sa forme chronique et débilitante, l'euthanasie est souvent réclamée par les propriétaires. L'évolution est généralement assez lente. Des périodes d'exacerbation des symptômes alternent avec des périodes de rémission. La période de survie des animaux atteints varie de 2 à 48 mois, la moyenne étant comprise entre 9 et 10 mois (Dobson et Duncan 2003 – Ettinger 2000 – Paterson et coll. 1995 – Vail 2001).

Des traitements divers sont répertoriés dans la littérature : glucocorticoïdes (généralement inefficaces), azathioprine (2 mg/kg une fois par jour tous les jours pendant 7 jours, puis à jour alterné), ciclosporine, léflunomide, et même l'association vincristine-cyclophosphamide utilisée lors de lymphome. Ils semblent retarder l'évolution de la maladie, mais leur efficacité est difficilement objectivable du fait du caractère fluctuant des symptômes (Dobson et Duncan 2003 – Ettinger 2000 – Paterson et coll. 1995 – Vail 2001). Quelques cas de succès thérapeutiques ont néanmoins été rapportés sur des chiens traités avec de la ciclosporine A, du léflunomide et de l'adriamycine (Affolter et Moore 2000b). Chez l'homme, des molécules cytostatiques comme l'étoposide par voie générale se sont avérées efficaces lors l'histiocytose cutané langerhansienne (HCL). De même, une rémission complète a été obtenue lors de l'utilisation d'INFα par voie systémique dans un cas limité à la peau, mais disséminé (Kwong et coll. 1997). Le mécanisme d'action de l'INF dans ce cas est mal connu. Les cellules de l'HCL possèdent un récepteur pour l'INFγ, contrairement aux cellules de Langerhans normales, activées ou non (Chu et Jaffe 1994). Il est possible que l'INF induise un signal régulateur de la prolifération et/ou de l'accumulation des cellules histiocytaires. Les cytokines ont un rôle important dans la pathogénie de cette affection,

même si elle est incomplètement comprise. Cela laisse envisager un traitement de la maladie avec des antagonistes spécifiques de cytokines, ou bien des γ globulines par voie intraveineuse. Elles agiraient en inhibant les cytokines proinflammatoires (Kannourakis et Abbas 1994 - Laman et coll. 2003). De même, en bloquant les récepteurs CCR6 des cellules d'HCL par des anticorps monoclonaux, on limiterait l'accumulation histiocytaire dans la peau (Fleming et coll. 2003). Le modèle animal pourrait être intéressant dans un contexte de recherche sur la pathologie humaine. Sur le long terme, ces recherches pourraient bénéficier aux animaux atteints, à condition que ces traitements d'avenir n'aient pas un coût prohibitif.

C.Sarcome histiocytaire et histiocytose maligne

1. Sarcome histiocytaire localisé

Le pronostic se doit d'être réservé. Lorsqu'un examen histologique des ganglions lymphatiques régionaux a permis d'éliminer la présence de métastase (bilan d'extension négatif), l'exérèse chirurgicale **complète** est parfois curative. Cela implique l'amputation du membre atteint car la tumeur est souvent très agressive localement. Si l'exérèse complète est impossible du fait de sa localisation, on peut envisager un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Les résultats de la chimiothérapie sont malheureusement souvent décevants, mais il faut citer le cas d'un jeune chien atteint d'un SHL de la langue, guéri grâce à un traitement par radiothérapie (Affolter et Moore 2000a et 2002b – Pool et Thompson 2002).

2. Sarcome histiocytaire disséminé (Histiocytose maligne)

Les lésions étant multicentriques, on ne peut pas envisager de traitement chirurgical. La réponse à la chimiothérapie est souvent mauvaise. Des résultats encourageants auraient été obtenus en utilisant de la doxorubicine liposomale : Vail (2001) rapporte un cas de rémission complète, mais dans la majorité des cas, la durée de survie reste faible en dépit de ce traitement (Affolter et Moore 2000a – Ettinger 2000 – Vail 2001 – Wellman 1985). Visonneau et ses collaborateurs ont expérimenté un traitement de l'histiocytose maligne faisant intervenir l'injection par voie intra-veineuse de cellules T cytotoxiques dérivées d'une souche leucémique humaine. Ces cellules sont irradiées avant l'injection afin qu'elles ne puissent plus se multiplier de façon anarchique. Les injections de cellules T ont été associées dans 2 cas sur 4 à l'administration de ciclosporine A. Tous les chiens avaient des lésions cutanées avec métastases ganglionnaires, un seul présentait des anomalies pulmonaires. Ce

traitement a permis d'obtenir une rémission clinique chez **tous les animaux traités**, avec un recul de 9 à 22 mois de suivi en fonction des cas. Ce résultat très encourageant, même s'il reste pour le moment expérimental, permet d'espérer que des traitements efficaces seront bientôt disponibles à grande échelle (Visonneau et coll. 1997). Une équipe japonaise a isolé une lignée de cellules d'histiocytose maligne. Ceci permettra d'étudier plus facilement *in vitro* les cellules de l'histiocytose maligne et la pathogénie de cette affection, ainsi que de développer des possibilités thérapeutiques (Sakai et coll. 2003).

Le terme de désordre histiocytaire regroupe donc plusieurs affections d'expression clinique et de pronostic très différents. Certaines sont des maladies néoplasiques, alors que la question n'est pas tranchée pour d'autres. En guise de conclusion, nous proposons une comparaison épidémiologique, clinique et pronostique de ces différents désordres et tumeurs histiocytaires (tableau XI).

On remarque que même si l'origine cellulaire de ces différents désordres est voisine, il existe de très grandes variations concernant l'expression clinique, l'aspect histologique et le pronostic vital pour les animaux atteints. Le diagnostic de ces affections repose sur la prise en compte de la clinique et la mise en œuvre de nombreux examens complémentaires. En pratique, le recours à des techniques pointues et donc onéreuses telles que l'échographie et l'immunomarquage, n'est pas toujours possible. Le praticien doit donc alors se contenter de l'anamnèse, de l'évolution clinique et de l'examen histologique pour établir son diagnostic.

| Affection | Races prédisposées | Age moyen | Organes touchés | Aspect histologique | Pronostic et réponse aux traitements |
|----------------------------|--|---|---|--|---|
| Histiocytome cutané | Boxer, Teckel, Cocker Spaniel, Dogue allemand, Shetland | Surtout les jeunes chiens. | Peau: lésion unique le plus souvent. Exceptionnellement nœuds lymphatiques de drainage | Prolifération épidermotrope de cellules CD1+, CD11c+, CMH II+, CD4-CD90- | Bon après exérèse complète. Régression spontanée. Faible risque de récidive |
| Histiocytose cutanée | Golden Retriever Berger allemand toutes races | Surtout les jeunes chiens | Peau : lésions multiples. Nœuds lymphatiques parfois | Accumulation angiocentrique et non épidermotrope de cellules CD1+, CD11c+, CMH II+, CD90+, CD4+ | Favorable a priori, suivant la réponse au traitement immunomodulateur |
| Histiocytose systémique | Bouvier Bernois, Rottweiler, Golden Retriever Doberman | Adultes (moyenne de 7 ans pour le Bouvier Bernois) | Peau: lésions multiples. Nœuds lymphatiques, tissu oculaire, rate, foie, moelle osseuse, poumon | Idem Histiocytose cutanée | Réservé. Evolution chronique avec phases de rémission possible. Répond mal aux traitements |
| Sarcome histiocytaire | Bouvier Bernois, Rottweiler, Golden Retriever Doberman | Adultes (moyenne de 6 ans pour le Bouvier Bernois) | Tissu sous-cutané ou organes internes (rate) | Accumulation d'histiocytes très atypiques CD1+, CD11c+, CMH II+ | Réservé pour la forme sous-cutanée à très réservé pour les lésions primitives internes Evolution rapidement fatale avec métastases fréquentes. |
| Histiocytose maligne | Bouvier Bernois, Rottweiler, Golden Retriever Doberman | Adultes (moyenne de 6 ans pour le Bouvier Bernois) | Dissémination multicentrique rapide (poumon, foie, rate) Peau : atteinte très rare | Idem sarcome histiocytaire | Sombre. Fatal à court terme et répondant mal aux traitements |

Tableau XI : Comparaison épidémiologique, histologique, clinique et pronostique des différentes pathologies histiocytaires (d'après Maliver et Lagadic 2003 – Affolter et Moore 2000b).

Conclusion

Nous avons donc vu que sous le terme d'histiocytose on regroupe un spectre divers de proliférations histiocytaires dont l'aspect clinique, histopathologique, immunologique et le comportement sont distincts. Ces proliférations sont encore pour certaines mal comprises. On ne connaît pas précisément la nature des cellules impliquées, ni leur fonctionnement. D'autre part la cause exacte de ces affections reste toujours inconnue : des facteurs génétiques, chez le Bouvier Bernois, sont vraisemblables. Un dérèglement du système immunitaire, un dysfonctionnement local des cytokines, une mauvaise interaction entre les CPA et les lymphocytes sont probables. Enfin une multiplication clonale est aussi envisageable.

Des techniques performantes (immunomarquage) ont néanmoins permis des avancées notables dans la compréhension de la pathogénie de ces désordres. Des progrès restent à faire et avec eux la classification est susceptible de changer à nouveau.

Bibliographie

- 1 AFFOLTER V.K., MOORE P.F. (2002 b) Localised and disseminated histiocytic sarcoma of dendritic cell origin in dogs. *Vet. Pathol.*, **39** (1), 74-83.
- 2 AFFOLTER V.K., MOORE P.F. (2002 a) Histiocytes in skin disease. *In : Proceedings of the fourth worldcongress of veterinary dermatology*. San Francisco, 30-08 au 02-09-2000. Oxford: Blackwell Science (Adv. Vet. Dermatol. 4), 111-130.
- 3 AFFOLTER V.K., MOORE P.F. (2000 b) Canine cutaneous and systemic histiocytosis: reactive histiocytosis of dermal dendritic cells. *Am. J. Dermatopathol.*, **22** (1), 40-48.
- 4 AFFOLTER V.K., MOORE P.F. (2000 a) Canine Cutaneous Histiocytic Diseases. *In*: BONAGURA J.D.: *Kirk and current veterinary therapy-XIII. Small animal practice*. Philadelphia: W.B Saunders, 588-591.
- 5 AIBA S., NAKAGAWA S., AZAWA H., MIYAKE K., YAGITA H., TAGAMI H. (1993) Up-regulation of α4 Integrin on activated Langerhans cells: Analysis of adhesion molecules on Langerhans cells relating to their migration from skin to draining Lymph Nodes. *J. Invest. Dermatol.*, **100** (2), 143-147.
- 6 ANDRE C., HEDAN B. (2005) Etude génétique de l'histiocytose maligne du Bouvier Bernois. Prat. *Vet. Anim. Comp.*, **14** (1), 19.
- 7 ANSEL J., PERRY P., BROWN J., DAMM D., PHAN T., HART C. et al (1990) Cytokine modulation of keratinocyte cytokines. *J. Invest. Dermatol.*, **94** (6), 101-107.
- 8 BAINES S.J. (2000) Cutaneous T cell lymphoma mimicking cutaneous histiocytosis : differianciation by flow cytometry. *Vet. Rec.*, **147** (1), 11-16.
- 9 BAINES S.J., Mc INNES E., Mc CONNELL I. (2002) Maturation states of dendritic cells in canine cutaneous histiocytoma . *In*: *Proceedings of the fourth world congress of veterinary dermatology*. San Francisco, 30-08 au 02-09- 2000. Oxford: Blackwell Science (Adv. Vet. Dermatol. 4), 131-141.
- 10 -BANKS W.J. (1993) *In : Applied Veterinary histology*. Third Edition. Baltimore : Williams and Wilkins Ed, 527p.
- 11 -BENDER W.M., MULLER G.H. (1989) Multiple, resolving, cutaneous histiocytoma in dog. J. Am. Vet. Med. Assoc., 194 (4), 535-537.
- 12 -BREARLEY M.J., DUNN K.A., SMITH K.C., BLUNDENA.S. (1994) Systemic histocytosis in a Bernese mountain dog. *J. Small. Anim. Pract.*, **35** (5), 271-274.

- 13 -BRICHARD B.B. (2000) Histiocytose de Langerhans : nouveautés concernant la comprehension d'une maladie enigmatique. *Louvain Méd.*, **119**, 127-133.
- 14 -BROWN D.E., THRALL M.A., GETZY D.M., WEISER M.G., OGILVIE G.K. (1994) Cytology of canine malignant histiocytosis. *Vet. Clin. Path.*, **23** (4), 118-122.
- 15 -CALABI F., BRADBURY A. (1991) The CD1 system. Tissue Antigens, 37, 01-09.
- 16 -CALDERWOOD-MAYS M.B., BERGERON J.A. (1986) Cutaneous histiocytosis in dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., 188 (4), 377-381.
- 17 -CAUX C., DEZUTTER-DAMBUYAT C., SCHMITT D., BANCHEREAU J. (1992) GM-CSF and TNFα cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells. *Nature*, **360** (11), 259-261.
- 18 -CAUX C., VANBERVLIET B., MASSACRIER C., DEZZUTER-DAMBUYAT C., SAINT-VIS B.et al. (1996b) CD 34+ Hematopoietic Progenitors from human cord blood differentiate along two independent dendritic cell pathways in response to GM-CSF+TNFα. *J. Exp. Med.*, **184**, 695-706.
- 19 -CAUX C., VANBERVLIET B., MASSACRIER C., DURAND I., BANCHEREAU J. (1996a) Interleukin-3 cooperates with tumor necrosis factorα for the development of human dendritic / Langerhans cells from cord blood CD34+ hematopoietic progenitor cells. *Blood*, **87** (6), 2376-2385.
- 20 -CHU T., JAFFE R. (1994) The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br. J. Cancer.*, **70**, S04-S10.
- 21 -CLINE M.J. (1994) Histiocytes and Histiocytosis. *Blood*, **84** (9), 2840-2853.
- 22 COBBOLD S., METCALFE Su. (1994) Monoclonal antibodies that define canine homologues of human CD antigens: Summary of the First International Canine Leukocyte Antigen Workshop (CLAW). *Tissue Antigens*, **43**, 137-154.
- 23 -COCKERELL G.L., SLAUSON D.O. (1979) Patterns of lymphoid infiltrate in the canine cutaneous histiocytoma. *J. Comp. Path.*, **89** (2), 193-203.
- 24 -COUTURIER L. (2003) Interêt de l'imagerie dans l'histiocytose maligne. *Point Vet.*, **34** (241), 74-79.
- 25 -DE GRAAF J.H., TAMMINGA R.Y., KAMPS W.A., TIMENS W. (1995) Expression of cellular adhesion molecules in Langerhans cell histiocytosis and normal Langerhans cells. *Am. J. Pathol.*, **147** (4), 1161-1171.
- 26 -DE GRAAF J.H., TAMMINGA R.Y., KAMPS W.A., TIMENS W. (1994) Langerhans cell histiocytosis: Expression of Leukocyte cellular adhesion molecules suggest abnormal homing and differenciation. *Am. J. Pathol.*, **144** (3), 466-472.

- 27 -DE GRAAF J.H., TAMMINGA R.Y., DAM-MEIRING A., KAMPS W.A., TIMENS W. (1996) The presence of cytokines in Langerhans cell histiocytosis. *J. Pathol.*, **180**, 400-406.
- 28 -DELMANN H.D., BROWN E.M. (1987) Blood and bone marrow. *In : Texbook of Veterinary Histology*. Third Edition. Philadelphia : Lea et Fabiger, 468 pages.
- 29 -DELVERDIER M., VAN HAVERBEKE G., CABANIE P. (1988) Le système Langerhansien. *Rev. Med. Vet.*, **139** (7), 731-735.
- 30 -DIEU M-C., VANBERVLIET B., VICARI A., BRIDON J-M., BRIERE F., ZLONITK A., (1998) Selective recrutement of immature and mature dendritic cells by distinct chemokines expressed in different anatomic sites. *J. Exp. Med.*, **188** (2), 373-386.
- 31 -DOBSON J.M., DUNCAN B.X. (2003) *Canine and Feline oncology*. Second Ed. Gloucester: British Small Animal Veterinary Association., 344 pages.
- 32 -EMILE J.F., FRAITAG S., LEBORGNE M., DE PROST Y., BROUSSE N. (1994) Langerhans cell histiocytosis cells are activated Langerhans'cells. *J. Pathol.*, **174**, 71-76.
- 33 -EMILE J.F., FRAITAG S., ANDRY P., LEBORGNE M., BROUSSE N. (1995) Expression of GM-CSF receptor by Langerhans'cell histiocytosis cells. *Virchows Arch.*, **427**, 125-129.
- 34 -FAREZ-PAYEN S. (1995) L'histiocytome cutané canin. Act. Vet., (1340), 19-20.
- 35 -FAVARA B.E., FELLER A.C. (1997) Contemporary classification of histiocytic disorders. *Med. Pediatr. Oncoll.*, **29**, 157-166.
- 36 -FAVARA B.E., JAFFE R. (1994) The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. Br. *J. Cancer.*, **70**, S17-S23.
- 37 -FLEMING M.D, PINKUS J.L., ALEXANDER S.W., TAM C., LODA M., SALLAN S.E., (2003) Coincident expression of the chemokine receptors CCR6 and CCR7 by pathologic Langerhans cells in LCH. *Blood*, **101** (7), 2473-2475.
- 38 -FOURNEL-FLEURY C., MAGNOL J.P., GUELFI J.F. (1994) Atlas en couleur de cytologie du cancer chez le chien et le chat. Paris : Editions du PMCAC, 423 pages.
- 39 -GEISSMANN F., EMILE J.F., ANDRY P., THOMAS C., FRAITAG S., DE PROST Y., BROUSSE N. (1997b) Lack of expression of E-Cadherin is associated with dissemination of Langerhans'cell histiocytosis and poor outcome. *J. Pathol.*, **181**, 301-304.
- 40 -GEISSMANN F., EMILE J.F., DONADIEU J., ANDRY P., THOMAS C. et BROUSSE N. (1997a) Aspects cliniques et physiopathologiques de l'histiocytose Langerhansienne : une proliferation clonale de cellules dendritiques de Langerhans. *Hematol.*, **3** (1), 33-43.
- 41 -GLICK A.D., HOLSCHER M., CAMPBELL G.R. (1976) Canine cutaneous Histiocytoma: Ultrastructural and cytochemical observations. *Vet. Pathol.*, **13**, 374-380.

- 42 -GOLDSCHMIDT M.H., HENDRICK M.J. (2002) Tumors of the skin and soft tissues: Canine cutaneous histiocytoma. *In*: MEUTEN D.J. editor. *Tumors in domestic animals*. Fourth Ed. Ames: Iowa State Press, 45-117.
- 43 -GROSS T.L., AFFOLTER V.K. (1998) Advances in skin oncology. *In : Proceedings of the third world congress of veterinary dermatology*. Edinburgh, Scotland, 11-14 September 1996, Oxford : Butterworth-Heinemann, (Adv. Vet. Dermatol. 3), 596 pages.
- 44 -GUVENC T., HALIGUR M., ORMAN M.N., HAZIROGLU R. (2002) Mitosis and apoptosis in canine cutaneous histiocytoma and transmissiible venereal tumour. *Acta Vet. Hungaricae*, **50** (5), 315-321.
- 45 -HAYDEN D.W., WATERS D.J., BURKE B.A., MANIVEL J.C. (1993) Disseminated malignant histocytosis in a Golden retriever: Clinicopathologic, Ultrastructural and immunohistochemical findings. *Vet. Pathol.*, **30** (3), 256-264.
- 46 -HEADINGTON J.J., CERIO R. (1990) Dendritic cells and the dermis: 1990. Am. J. Dermatopathol., 12 (3), 217-220.
- 47 -HENDRICK M.J., BROOKS J.J., BRUCE E.H. (1992) Six cases of malignant fibrous histiocytoma of canine spleen. *Vet. Pathol.*, **29** (4), 351-354.
- 48 -HUGNET T., HUGNET-BRUCHON C., DEGORCE-RUBIALES F., POUJADE A. (2001) Histiocytose maligne associée à une hypercalcémie paranéoplasique. *P. M. C. A. C.*, **36** (1), 23-27.
- 49 -JACOBS R.M., MESSICK J.B., VALLI V.E. (2002) Tumors of the hemolymphatic system : Histiocytic Proliferative diseases. *In* : MEUTEN D.J. editor. *Tumors in domestic animals*. Fourth Ed. Ames : Iowa State Press, 119-198.
- 50 -KANNOURAKIS G., ABBAS A. (1994) The role of cytokines in the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Br. J. Cancer.*, **70**, S37-S40.
- 51 -KATZ S.I., TAMAKI K., SACHS D.H. (1979) Epidermal Langerhans cells are derived from cells originating in bone marrow. *Nature*, **282**, 324-326.
- 52 -KELLY D.F. (1970) Canine Cutaneous Histiocytoma. A light and electron Microscopy Study. *Vet. Pathol.*, **7**, 12-27.
- 53 -KERLIN R.L., HENDRICK M.J. (1996) Malignant fibrous histiocytoma and malignant histiocytosis in the dog convergent or divergent phenotypic differentiation? *Vet. Pathol.*, **33** (6), 713-716.
- 54 -KIMBER I., CUMBERBATCH M., DEARMAN R.J., BHUSHAN M., GRIFFITHS C.E.M. (2000) Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization. *Brit. J. Dermatol.*, **142**, 401-412.

- 55-KIPAR A., BAUMGARTNER W., KREMMER E., FRESE K., WEISS E. (1998) Expression of major histocompatibility complex class II antigen in neoplastic cells of canine cutaneous histocytoma. *Vet. Immunol. Immunopathol.*, **62** (1), 1-13;.
- 56 -KRAEGEL S.A., MADEWELL B.R., ETTINGER S.J. (ed.), FELDMAN E.C. (2000) Tumors of the skin. *In*: ETTINGER S.J, editor. *Textbook of veterinary internal medecine diseases of the dog and cat* Vol 1 and 2 -Fifth Ed. Philadelphia: W.B. Saunders,520-528.
- 57 -KWONG Y.L., CHAN A.C. (1997) Widespread skin-limited Langerhans cell histiocytosis :Complete remission with interferon alfa. *J. Am. Acad. Dermatol.*, **36**, 628-629.
- 58 -LAMAN J.D, LEENEN P.J, ANNELS N.E., HOGENDOORN P.C., EGELER R.M. (2003) Langerhans-cell histiocytosis' insight into DC biology. *Trends in Immunology.*, **24** (4), 190-196.
- 59 -Mac CLAIN K., WEISS R.A. (1994) Viruses and Langerhans cell histiocytosis: Is there a link? *Br. J. Cancer.*, **70**, S34-S36.
- 60 -MAGNOL J.P. (1990) Tumeurs cutanés du chien et du chat. *Rec. Med. Vet.*, **166** (11(n°spécial)), 1061-1074.
- 61 -MAGNOL J.P., DEVAUCHELLE P., AGACHE S. (1982) L'histiocytome cutané canin Revue bibliographique et observations personnelles. *Rev. Med. Vet.*, **133** (6), 391-401.
- 62 -MAGNOL J.P., MARCHAL T., DELISLE F., DEVAUCHELLE P., FOURNEL C. (1998) *Cancérologie clinique du chien*. Saint-Pierre -La-Palud : Th. Marchal, 426 pages.
- 63 -MALIVER P., LAGADIC M. (2003) Les désordres et tumeurs histiocytaires du chien. *Point Vet.*, **34** (241), 18-23.
- 64 -MARCHAL T., DEZUTTER-DAMBUYAT C., MAGNOL J-P., FOURNEL C., SCHMITT D. (1993) CD18 Birbeck granule-containing dendritic cells present in dog epidermis are equivalent of human epidermal Langerhans cells. *Eur. J. Dermatol.*, **3** (2), 149-152.
- 65 -MARCHAL T., DEZUTTER-DAMBUYAT C., FOURNEL C., MAGNOL J.P., SCHMITT D., (1995a) Immunophenotypic and ultrastructural evidence of Langerhans cell origin of the cutaneous histiocytoma. *Acta. Anat.*, **153**, 189-202.
- 66 -MARCHAL T., SAINT-ANDRE I., MAGNOL J.P., DEZUTTER-DAMBUYAT C., SCHMITT D. (1995b) Les cellules dendritiques du chien et du chat : Modèles d'étude en pathologie humaine. *Path. Biol.*, **43** (10), 910-920.
- 67 -MARTIN DE LAS MULAS J. (1999) Apoptosis and mitosis in tumors of the skin and subcutaneous tissues of the dog. *Res. Vet. Sci.*, **66**, 139-146.
- 68 -MEUNIER L., GONZALES-RAMOS A., COOPER K.D. (1993) Heterogeneous populations of Class II MHC+ cells in human dermal cell suspensions. *J. Immunol.*, **151** (8), 4067-4080.

- 69 -MOORE P.F. (1986b) Characterization of cytoplasmic lysozyme immunoreactivity as a histiocytic marker in normal canine tissues. *Vet. Pathol.*, **23** (6), 763-769.
- 70 -MOORE P.F. (1986a) Utilization of cytoplasmic lysozyme immunoreactivity as a histiocytic marker in canine histiocytic disorders. *Vet. Pathol.*, **23** (6), 757-762.
- 71 -MOORE P.F. (1984) Systemic histiocytosis of bernese Montain dogs. *Vet. Pathol.*, **21**, 554-563.
- 72 -MOORE P.F., AFFOLTER V.K., OLIVRY T., SCHRENZEL M.D. (1998) The use of immunological reagents in defining the pathogenesis of canine skin diseases involving proliferation of leukocytes. *In*: *Proceedings of the third world congress of veterinary dermatology*. Edinburgh, Scotland, 11-14 September 1996, Oxford: Butterworth-Heinemann, (Adv. Vet. Dermatol.3), 77-94.
- 73 -MOORE P.F., AFFOLTER V.K., VERNAU W. (2000) Immunophenotyping in the dog. *In*: BONAGURA J.D: *Kirk and current veterinary therapy-XIII. Small animal practice*. Philadelphia: W.B. Saunders 505-509.
- 74 -MOORE P.F., MARIASSI A.T. (1986) Dendritic(Langerhans) cells in canine epidermis: Ultrastucture and distribution. *Anat. Histol. Embryol.*, **15**, 178-179.
- 75 -MOORE P.F., ROSIN A. (1986) Malignant histiocytosis of Bernese Mountain dogs. *Vet. Pathol.*, **23**, 1-10.
- 76 -MOORE P.F., SCHRENZEL M.D., AFFOLTER V.K., OLIVRY T., NAYDAN D. (1996) Canine cutaneous histiocytoma is an epidermotrophic Langerhans cell histiocytosis that expresses CD 1 and specific beta2-integrin molecules. *Am. J. Pathol.*, **148** (5), 1699-1708.
- 77 -MORRIS J., DOBSON J. (2001) *Small Animal Oncology*. Oxford (U.K): Blackwell science Ltd, 298 pages.
- 78 -MURPHY G.F., MESSADI D., FONFERKO E., HANCOCK W.W. (1986) Phenotypic transformation of macrophages to Langerhans cells in skin. *Am. J. Pathol.*, **123** (3), 401-406.
- 79 -NEWLANDS C.E., HOUSTON D.M., VASCONCELOS D.Y. (1994) Hyperferritinemia associated with malignant histiocytosis in a dog. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **205** (6), 849-851.
- 80 -OGILVIE G.K., MOORE A.S. (1997) *Manuel pratique de cancérologie Vétérinaire*. Editions du Point Vétérinaire. Maisons-Alfort (France), 539 pages.
- 81 -OLWEUS J., MANSOUR A.B., WARNKE R., THOMPSON P.A., CARBALLIDO J., PICKER L.J., et al. (1997) Dendritic cell ontogeny: A human dendritic cell lineage of myeloid origin. *Proc. Natl. Acad. Sci.* USA., **94**, 12551-12556.
- 82 -PADGETT G.A., MADEWELL B.R., KELLERT E.T., JODAR L., PACKARD M. (1995) Inherance of histiocytosis in Bernese Mountain dogs. *J. Small. Anim. Pract.*, **36** (3), 93-98.

- 83 -PATERSON S., BOYDELL P., PIKE R. (1995) Systemic histiocytosis in the Bernese Mountain dog. *J. Small. Anim. Pract.*, **36** (5), 233-236.
- 84 -PETERSEN B.L., RENGTVED P., BANK M.I., CARTENSENH. (2003) High expression of markers of apoptosis in Langerhans cell histiocytosis. *Histopathology*, **42**, 186-193.
- 85 -POIRIER J., RIDADEAU-DUMAS J.L., CATALA M., ANDRE J.M., BERNARDIN J.M. (1999) Le système immunitaire. *In : Biologie moleculaire*. Paris : Edition Masson., 430 pages.
- 86 -POOL R.R., THOMPSON D.L. (2002) Tumors of joints: Canine histiocytic sarcoma. *In*: MEUTEN D.J. editor. *Tumors in domestic animals*. Fourth Ed. Ames: Iowa State Press, 237-239 pages.
- 87 -PORCELLI S.A., SEGELKE B.W., SUGITA M., WILSON I.A, BRENNER M.B. (1998) The CD1 family of lipid antigen-presenting molecules. *Immunol. Today*, **19** (8), 362-368.
- 88 PULLEY L.T., STANNARD A.A. (1990) Tumors of the skin and soft tissues. *In*: MOULTON J.E. Editor. Tumors in domestics animals. Third Edition, Berkeley and Los Angeles: University of California Press, 34-38.
- 89 -RAMIREZ S., DOUGLAS J.P., ROBERSON I.D. (2002) Ultrasonographic features of canine abdominal malignant histocytosis. *Vet. Radiol. Ultrasound.*, **43** (2), 167-170.
- 90 -RAMSEY I.K. (1996) Malignant histiocytosis in three Bernese Mountain dogs. *Vet. Rec.*, **138** (18), 440-444.
- 91 -ROITT I.M., BROSTOFF J., MALE D.K. (1989) *Immunologie fondamentale et appliquée*. Second Ed. Auckland : MEDSI/Mc GRAW-HILL.
- 92 -ROSIN A., MOORE P., DUBIELZIG R. (1986) Malignant Histocytosis in Bernese Mountain dogs. J. Am. Vet. Med. Assoc., **188** (9), 1041-1045.
- 93 -SAKAI H., NAKANO H., YAMAGUCHI R., YONEMARU K., YANAI T., MASEGI T. (2003) Establishment of a new canine cell line (CCT) originated from a cutaneous malignant histocytosis. *J. Vet. Med. Sci.*, **65** (6), 731-735.
- 94 -SALLUSTO F., LANZAVECCHIA A. (1994) Efficient presentation of soluble antigen by cultured human dendritic cell is maintained by granulocyte/Macrophage colony-stimulating factor plus interleukin 4 and downregulated by tumor necrosis factor α. *J. Exp. Med.*, **179**, 1109-1118.
- 95 -SCHALM O.W. (1978) Histiocytic medullary reticulosis. Canine Pract., 5 (4), 42-44.
- 96 -SCHMIDT M.L., RUTTEMAN G.R. (1993) Clinical and radiographic manifestations of canine malignant histocytosis. *Vet. Q.*, **15** (3), 117-120.

- 97 -SCHOUBEN Y., HERIPRET D., FOURNEL C. (1998) Histiocytose maligne leucémique chez un Bouvier Bernois. P. M. C. A. C., 33 (4), 317-322.
- 98 -SCHWARTZ R.H. (1992) Costimulation of T Lymphocytes: The role of CD28, CTLA-4, and B7/BB1 in interleukin-2 production and immunotherapy. *Cell*, **71**, 1065-1068.
- 99 -SCOTT D.W., ANGARO D.K., SUTER M.M. (1987) Systemic histiocytosis in two dogs. *Canine Pract.*, **14** (3), 7-12.
- 100 -SCOTT D.W., MILLER W.H., GRIFFIN C.E. (2001) MULLER and KIRK's. *Small Animal Dermatology*. Sixth ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1528 pages.
- 101 -SECCHI J., LECAQUE D. (1981) Atlas d'Histologie. Paris : Ed.Maloine, 270 pages.
- 102 -SELJELID R., ESKELAND T. (1993) The biology of macrophages: General principles and properties. *Eur. J. Haematol.*, **51** (), 267-275.
- 103 -SHORTMAN K., CAUX C. (1997) Dendritic cell Development: Multiple Pathways to Nature's Adjuvants. *Stem Cells*, **15**, 409-419.
- 104 -SILVA H.T., CAO W., SHORTHOUSE R., MORRIS R.E. (1996) Mechanism of action of Leflunomide: *In vivo* uridine administration reverses its inhibition of lymphocyte proliferation. *Transplant. Proc.*, **28** (6), 3082-3084.
- 105 -STINGL G., BERGSTRESSER P.R. (1995) Dendritic cells: a major story unfolds. *Immunol. Today*, **16** (7), 330-333.
- 106 -STRUNK D., RAPPERSBERGER K., EGGER C., STROBL H., KRÖMER E., ELBE A. et al. (1996) Generation of human dendritic cell /Langerhans Cells from circulating CD34+hematopoietic progenitor cells. *Blood*, **87** (4), 1292-1302.
- 107 -TAKAORI K., NIO Y., INOUE K., TUN T., FUKUMOTO M., HASHIDA T. et al. (1992) A comparative study on immunosuppressive effects of cyclosporin A and FK 506 on peripheral blood lymphocytes in dog . *Biotherapy*, **4**, 129-137.
- 108 -TAYLOR O.N., DORN C.R., OSMAN H.L. (1969) Morphologic and Biologic Characteristics of the canine cutaneous histiocytoma. *Cancer Research*, **29**, 83-92.
- 109 -THEILEN G.H., MADEWELL B.R. (1987) Tumors of the skin and subcutaneous tissues. *In*: *Veterinary cancer Medicine*. Second edition. Philadelphia: Lea and Febiger, 267-299.
- 110 -THOOLEN R.J., VOS J.H., VAN DER LINDE-SIPMAN J.S., DE WEGER R.A., VAN UNNIK J.A., MISDORP W., et al (1992) Malignant fibrous histiocytosis with multiple skin lesions in a dog. *Res. Vet. Sci.*, **53**, 198-204.
- 111-TSAO T.C., XIA W., RODBERG G.M., PINTO C.E, KRADIN R.L(1994) Interferon-Gamma and Tumor Necrosis Factor-Alpha promote the binding of dendritic cells to fibronectin. *Path. Biol.*, **62**, 120-126.

- 112 -UNO Y., MOMOI Y., WATARI T., GOITSUKA R., TSUJIMOTO H., SHIMADA T., *et al* (1993) Malignant histiocytosis with multiple skin lesions in a dog. *J. Vet. Med. Sci.*, **55** (6), 1059-1061.
- 113 -VAIL D.M. (2001) Tumor of the skin and subcutaneous tissues. Histiocytic disorders. *In*: WITHROW S.J., Mac EWEN E.G. editors. *Small Animal clinical Oncology*. Third edition. Philadelphia: WB Saunders company, 667-671.
- 114 VISONNEAU S., CESANO A., TRAN T., JEGLUM K.A., SANTOLI D. (1997) Successful treatement of canine malignant histococytosis with the human major histocompatibility complex Nonrestricted cytotoxic T-cell Line TALL-104. *Clin. Can. Res.*, **3**, 1789-1797.
- 115 VUILLAUME C. (2003) Histiocytose maligne du Bouvier Bernois : Revue bibliographique et étude de 8 cas cliniques suspects Thèse pour le diplôme d'état de Docteur Vétérinaire Lyon n° 48.
- 116 -WEISS L., GREEP R.O. (1977) *Histology*. Fourth edition. New York: Ed Mc Graw-Hill book company, 1209 pages.
- 117 -WELLMAN M.L., DAVENPORT D.J., MORTON D., JACOBS R.M. (1985) Malignant histiocytosis in four dogs. *J. Am. Vet. Med. Assoc.*, **187** (9), 919-921.
- 118 -WILLMAN C.L. (1994) Detection of clonal histiocytes in Langerhans cell histiocytosis: biology and clinical significance. *Br. J. Cancer.*, **70**, 29-33.
- 119 -WILSON D.E., DUNGWORTH D.L. (2002) Tumors of the respiratory tract: Malignant histiocytosis. *In*: MEUTEN D.J. editor. *Tumors in domestic animals*. Fourth Ed. Ames: Iowa State Press, 365-399.
- 120 -YAGER J.A., WILCOCK B.P. (1994) Color atlas and text of surgical pathology of the dog and cat Dermatology and skin tumors Vol.1 London: Wolfe publication, 316 pages.
- 121 -YU R.C., CHU C., BULUWELA L., CHU A.C. (1994) Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet*, **343**, 767-768.

Annexe 1 : index des abréviations

| Abréviation | Signification |
|-------------|--|
| Ag | Antigène |
| B.C.R | B Cell Receptor |
| C.C.L | Chemokine |
| C.C.R | Chemokine Receptor |
| C.D | Cluster of Differenciation |
| C.L.A | Cutaneous Lymphocyte-associated Antigene |
| C.L.A.W | Canine Leukocyte Antigene Workshop |
| C.M.H | Complexe Majeur d'Histocompatibilité |
| C.P.A | Cellule Presentant l'Antigene |
| C.T.L.A-4 | Cytotoxic T Lymphocyte Antigen 4 |
| G.B / B.G | Granule de Birbeck / Birbeck granule |
| G.M-C.S.F | Granulocyte-Macrophage-Colony Stimulating Factor |
| H.C.C | Histiocytome Cutané Canin |
| H.C.L | Histiocytose Cutanée Langerhansienne |
| H.F.M | Histiocytome Fibreux Malin |
| H.M | Histiocytose Maligne |
| I.C.A.M | Inter Cellular Adhesion Molecule |
| Ig | Immunoglobuline |
| IL | Inter-Leukine |
| INF | Interferon (cytokine antivirale) |
| L.F.A | Leukocyte Factor of Activation |
| L.I.F | Leukemia Inhibatory Factor |
| M.C.P | Monocyte Chemotractic Proteins |
| M.D.C | Macrophage Derivated Chemokine |
| M.G.G | May Grünvald Giemsa |
| M.I.P | Macrophage Inflammatory Protein |
| N.K | Natural Killer |
| P.C.R. | Polymerase Chain Reaction |
| P.D.G.F | Platelet-derived growth factor |
| R.M.L | Reaction Mixte Lymphocytaire |
| RANTES | Regulated on Activation Normal T-Cell expressed and secreted |
| S.A.L.T | Skin Associated Lymphoid Tissue |
| S.L.C | Secondary Lymphoid tissue Cytokine |
| T.A.R.C | Thymus and Activation-Regulated Chemokines |
| T.C.R | T Cell Receptor |
| T.G.F | Transforming Growth Factor |
| T.N.F | Tumor Necrosis Factor |
| V.L.A | Very late Activation |
| W.H.O. | World Health Organisation |

Annexe 2 : liste des tableaux

| Tableau I: Distribution des cellules histiocytaires dans l'organisme (d'après Affolter et |
|--|
| Moore 2002a - Headington et Cerio 1990 - Roitt et coll. 1989 - Vuillaume 2003)11 |
| Tableau II : Exemples de marqueurs utilisés afin d'identifier le type cellulaire |
| (Moore 1986b – Scott et coll. 2001) |
| Tableau III : Les plus importants marqueurs de surface en diagnostic vétérinaires (d'après |
| Moore et coll. 2000 – Cobbold et Metcalfe 1994) |
| Tableau IV: Phénotype des cellules histiocytaires cutanées normales (d'après Affolter et |
| Moore 2002a – Cline 1994 - Marchal et coll. 1993) |
| Tableau V : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytome cutané canin |
| (d'après Fournel et coll. 1994 – Guvenc et coll. 2002 - Magnol 1990 – Magnol 1998 – Scott et |
| coll. 2001 – Ogilvie et Moore 1997 – Yager et Wilcock 1994) |
| Tableau V (suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytome cutané |
| canin (d'après Fournel et coll. 1994 – Guvenc et coll. 2002 - Magnol 1990 – Magnol et coll. |
| 1998 – Scott et coll. 2001 – Ogilvie et Moore 1997 – Yager et Wilcock 1994)44 |
| Tableau VI: Diagnostic différentiel clinique et histologique des histiocytoses cutanées et |
| systémiques (d'après Baines et coll. 2000 - Fournel-fleury et coll. 1994 - Goldschmidt et |
| Hendrick 2002 – Jacobs et coll. 2002 – Morris et Dobson 2001 – Scott et coll. 1987)49 |
| Tableau VII : Comparaison des phénotypes des cellules dendritiques normales et des cellules |
| des troubles histiocytaires (d'après Affolter et Moore 2000a et b, 2002a et b - Cline 1994 - |
| Goldschmidt et Hendrick 2002 - Gross et Affolter 1998 - Jacobs et coll. 2002 - Kipar et coll. |
| 1998 - Maliver et Lagadic 2003 - Marchal et coll. 1993 et 1995a - Moore et coll. 1996)57 |
| Tableau VIII : Diagnostic différentiel clinique et histologique de l'histiocytose maligne dans |
| sa forme largement disséminée (d'après Fournel-Fleury et coll. 1994 - Goldschmidt et |
| Hendrick 2002 – Jacobs et coll. 2002 – Wilson et Dungworth 2002 – Vail 2001) 58 |
| Tableau IX : Diagnostic différentiel histologique des lésions d'histiocytose maligne limitées |
| au poumon (d'après Fournel-Fleury et coll. 1994 – Goldschmidt et Hendrick 2002 – Jacobs et |
| coll. 2002 – Wilson et Dungworth 2002 – Vail 2001)59 |
| Tableau X : Diagnostic différentiel clinique et histologique du sarcome histiocytaire localisé |
| (d'après Goldschmidt et Hendrick 2002 – Pool et Thompson 2002)60 |
| Tableau X (suite) : Diagnostic différentiel clinique et histologique du sarcome histiocytaire |
| localisé (d'après Goldschmidt et Hendrick 2002 – Pool et Thompson 2002) |

| Tableau | XI: | Comparaisor | épidémiologique, | histologique, | clinique | et | pronostique | des |
|-----------|--------|-----------------|--------------------|----------------|-----------|-----|---------------|-------|
| différent | es pat | thologies histi | ocytaires (d'après | Maliver et Lag | adic 2003 | - A | Affolter et M | loore |
| 2000b) | | | | | | | | 80 |