



**HAL**  
open science

# Maladie de Kimura et hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie: similitudes et critères distinctifs à propos de 2 cas

Ségolène Fays

► **To cite this version:**

Ségolène Fays. Maladie de Kimura et hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie: similitudes et critères distinctifs à propos de 2 cas. Sciences du Vivant [q-bio]. 2003. hal-01733182

**HAL Id: hal-01733182**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733182>**

Submitted on 14 Mar 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

163808

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1  
2003

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY  
N° 36

**THÈSE**

pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**



Présentée et soutenue publiquement  
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Ségolène FAYS**

le 10 Avril 2003

**MALADIE DE KIMURA ET HYPERPLASIE ANGIOLYMPHOÏDE  
AVEC ÉOSINOPHILIE**

**Similitudes et critères distinctifs. A propos de 2 cas.**

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Luc SCHMUTZ	Professeur	Président
M. Jean-Michel VIGNAUD	Professeur	}
Melle Annick BARBAUD	Professeur	}Juges
M. François TRUCHETET	Docteur en Médecine	}





**THÈSE**

pour obtenir le grade de  
**DOCTEUR EN MÉDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
dans la cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

**Ségolène FAYS**

le 10 Avril 2003



**MALADIE DE KIMURA ET HYPERPLASIE ANGIOLYMPHOÏDE  
AVEC ÉOSINOPHILIE**

**Similitudes et critères distinctifs. A propos de 2 cas.**

Examineurs de la thèse :

M. Jean-Luc SCHMUTZ	Professeur	Président
M. Jean-Michel VIGNAUD	Professeur	}
Melle Annick BARBAUD	Professeur	}Juges
M. François TRUCHETET	Docteur en Médecine	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY I

**FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY**

-----  
**Président de l'Université : Professeur Claude BURLET**

**Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND**

**Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI**

**Asseseurs**

du 1<sup>er</sup> Cycle :

du 2<sup>ème</sup> Cycle :

du 3<sup>ème</sup> Cycle :

de la Vie Facultaire :

**Mme le Docteur Chantal KOHLER**

**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**

**Mr le Professeur Henry COUDANE**

**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Georges GRIGNON

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET  
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON  
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE  
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT  
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT  
Pierre LAMY – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ  
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT  
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI  
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET  
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES  
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER  
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY  
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET – Marie-Claire LAXENAIRE – Adrien DUPREZ – Paul VERT

=====  
**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS -  
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

-----  
**42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3<sup>ème</sup> sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

-----  
**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

1<sup>ère</sup> sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2<sup>ème</sup> sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*

Professeur Jean-Claude HOFFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT

Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM

Professeur Jacques FELBLINGER

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie cellulaire*)**

Professeur Claude BURLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Nutrition*)**

Professeur Olivier ZIEGLER

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)**

Professeur Alain LE FAOU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Professeur Bernard FORTIER

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)**

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine et santé au travail*)**

Professeur Guy PETIET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)**

Professeur Henry COUDANE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)**

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)**

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS - Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Réanimation médicale*)**

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Thérapeutique*)**

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

-----

**49<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI  
Professeur Xavier DUCROCQ

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE  
Professeur Thierry CIVIT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes)**

Professeur Jean-Pierre KAHN

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie)**

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

**5<sup>ème</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean-Marie ANDRE

-----

**50<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE  
Professeur Didier MAINARD

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)**

Professeur François DAP

-----

**51<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Pneumologie)**

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET

Professeur Jean-François CHABOT

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL –  
Professeur Christian de CHILLOU de CHURET

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Gérard FIEVE

-----

**52<sup>ème</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)**

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie digestive)**

**3<sup>ème</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

**4<sup>ème</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

-----

**53<sup>ème</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (Médecine interne)**

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL

Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

**2<sup>ème</sup> sous-section : (Chirurgie générale)**

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

-----



54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Pédiatrie*)

Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET  
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie infantile*)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale*)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4<sup>ème</sup> sous-section : (*Endocrinologie et maladies métaboliques*)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)

Professeur Hubert GERARD

-----

55<sup>ème</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Ophthalmologie*)

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

-----

27<sup>ème</sup> section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

-----

64<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42<sup>ème</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2<sup>ème</sup> sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3<sup>ème</sup> sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE

Docteur Laurent ANTUNES

-----

**43<sup>ème</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)**

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER  
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

-----

**44<sup>ème</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)**

Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK  
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Physiologie*)**

Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

-----

**45<sup>ème</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)**

Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION  
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD

**2<sup>ème</sup> sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)**

Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

-----

**46<sup>ème</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)**

Docteur Mickaël KRAMER – Docteur François ALLA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication (type biologique)*)**

Docteur Pierre GILLOIS

-----

**47<sup>ème</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)**

Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Immunologie*)**

Docteur Marie-Nathalie SARDA

**4<sup>ème</sup> sous-section : (*Génétique*)**

Docteur Christophe PHILIPPE

-----

**48<sup>ème</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,  
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>ère</sup> sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)**

Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT

**3<sup>ème</sup> sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)**

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT

Docteur Damien LOEUILLE

-----

**54<sup>ème</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,  
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**5<sup>ème</sup> sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction*)**

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

-----

**19<sup>ème</sup> section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Michèle BAUMANN

-----

**32<sup>ème</sup> section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE**

Monsieur Jean-Claude RAFT

-----

**40<sup>ème</sup> section : SCIENCES DU MÉDICAMENT**  
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

-----

**60<sup>ème</sup> section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE**  
Monsieur Alain DURAND

-----

**64<sup>ème</sup> section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**  
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

-----

**65<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE CELLULAIRE**  
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD  
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

-----

**67<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE**  
Madame Nadine MUSSE

-----

**68<sup>ème</sup> section : BIOLOGIE DES ORGANISMES**  
Madame Tao XU-JIANG

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS**

**Médecine Générale**  
Docteur Alain AUBREGE  
Docteur Louis FRANCO

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON  
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN  
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET  
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER  
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT – Professeur Adrien DUPREZ  
Professeur Paul VERT – Professeur Jean PREVOT

=====

**DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Norman SHUMWAY (1972)  
*Université de Stanford, Californie (U.S.A)*  
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)  
*Université Catholique, Louvain (Belgique)*  
Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)  
*Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)*  
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)  
*Université de Californie, San Francisco (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)*  
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur James STEICHEN (1997)  
*Université d'Indianapolis (U.S.A)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des  
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc Schmutz,  
Professeur de Dermato-Vénérologie.

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de nos vifs remerciements pour votre accueil bienveillant dans votre Service, vos conseils, votre disponibilité et votre enseignement tout au long de notre cursus.

Que vous trouviez ici un modeste témoignage de notre reconnaissance pour l'intérêt que vous nous avez toujours porté et pour l'extrême indulgence que vous nous avez manifestée.

## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Jean-Michel Vignaud,  
Professeur d'Anatomie et Cytologie Pathologiques.

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Nous garderons toujours un excellent souvenir de votre enseignement à la Faculté et dans votre Service d'Anatomie Pathologique.

Nous avons apprécié votre profond souhait de nous inculquer les bases de la Dermato-Pathologie, avec patience et disponibilité.

Veillez trouver ici l'assurance de notre gratitude pour la bienveillance que vous nous avez toujours manifestée.

## A NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Mademoiselle le Professeur Annick Barbaud,  
Professeur de Dermato-Vénérologie.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Au cours des années passées à vos côtés, nous avons pu apprécier vos brillantes qualités intellectuelles et pédagogiques. Votre esprit soucieux de clarté dans les vues d'ensemble et de perfection dans les détails a toujours fait notre admiration.

Permettez-nous, au travers de ce travail de vous témoigner notre haute considération et notre profond respect.

## A NOTRE JUGE

Monsieur le Docteur Truchetet,  
Médecin des Hôpitaux.

Nous garderons un excellent souvenir de nos stages effectués dans votre Service.

L'exactitude de vos déductions cliniques et thérapeutiques est pour nous un modèle. Votre esprit critique a toujours fait notre admiration. Nous apprécions votre sens profond de l'humain et le grand respect que vous témoignez au malade.

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

## A MES PARENTS

Vous m'avez permis de mener mes études dans les meilleures conditions.

Grâce à vous j'ai appris le goût du travail soigné et approfondi, sans se soucier des efforts à fournir pour y parvenir. Vous m'avez, tous les deux, toujours guidée et soutenue, sans jamais m'influencer.

Que ce travail soit l'occasion de vous témoigner de ma profonde affection et de ma plus grande admiration.

## A BLAISE

Je te dédie affectueusement ma thèse. Tu m'as toujours portée pour traverser les moments difficiles avec une extrême gentillesse. Sois assuré de ma profonde admiration.

A MES FRERES Thierry et Dominique, A MES BELLES-SŒURS Marianne et Anne-Valérie et à tous les petits Fays : Simon, Clémence, Matthieu, Charles, Thomas et Cécile.

## A TOUTE MA FAMILLE

## A MES GRANDS PARENTS

Je suis tellement triste de ne plus vous avoir à mes côtés pour partager tous ces moments joyeux. Je ne vous oublie pas.

A MES BEAUX-PARENTS, A « LA GRAND-MERE », A BORIS ET MARIE-CHARLOTTE. En remerciement de l'affection que vous me portez.



A ceux qui m'ont aidé à apprendre la Dermatologie, Sophie, Frédérique et Samuel

A TOUS MES AMIS

A MES COLLEGUES

ET A TOUT LE PERSONNEL DE L'HÔPITAL FOURNIER

## SERMENT

"Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque".

# TABLE DES MATIERES

<b><u>I. INTRODUCTION</u></b>	20
<b><u>II. CAS CLINIQUES</u></b>	22
<b>II.1. Première observation</b>	22
II.1.1. Présentation clinique	22
II.1.2. Examens biologiques	24
II.1.3. Investigations radiologiques	24
II.1.4. Etude anatomopathologique macroscopique et en microscopie optique	25
II.1.5. Etude en microscopie électronique	30
II.1.6. Le diagnostic retenu	31
II.1.7. Evolution	31
<b>II.2. Deuxième observation</b>	33
II.1.1. Présentation clinique	33
II.1.2. Examens biologiques	35
II.1.3. Investigations radiologiques	35
II.1.4. Etude en microscopie optique	35
II.1.5. Etude en microscopie électronique	38
II.1.6. Le diagnostic retenu	40
II.1.7. Evolution	40
<b><u>III. REVUE DE LA LITTERATURE</u></b>	42
<b>III.1. Historique</b>	42
<b>III.2. Description clinique</b>	48
III.2.1. La maladie de Kimura	48
III.2.1.1. Le terrain	48
III.2.1.2. Les lésions	49
III.2.1.3. Les signes fonctionnels	50
III.2.1.4. Les signes cliniques associés	50
III.2.1.5. Les signes biologiques	51
III.2.1.6. Imagerie	51
III.2.1.7. Associations rapportées	52
III.2.1.8. Evolution	53
III.2.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie	55
III.2.2.1. Le terrain	55
III.2.2.2. Circonstances déclenchantes	55
III.2.2.3. Les lésions	56
III.2.2.4. Les signes fonctionnels	59
III.2.2.5. Les signes cliniques associés	59
III.2.2.6. Les signes biologiques	60
III.2.2.7. Associations rapportées	60
III.2.2.8. Evolution	61

<b>III.3. Histologie</b>	62
III.3.1. La maladie de Kimura	62
III.3.1.1. Microscopie optique	62
III.3.1.2. Etude en immunohistochimie	64
III.3.1.3. Microscopie électronique	66
III.3.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie	67
III.3.2.1. Microscopie optique	67
III.3.2.2. Etude en immunohistochimie	72
III.3.2.3. Microscopie électronique	73
<b>III.4. Etiopathogénie</b>	78
III.4.1. La maladie de Kimura	78
III.4.1.1. Cellules impliquées	79
III.4.1.2. Rôle de l'interleukine 5	82
III.4.1.3. Rôle des autres interleukines	84
III.4.1.4. Rôle d'une participation virale?	85
III.4.1.5. Origine de la fibrose	86
III.4.1.6. Mécanismes de l'atteinte rénale	86
III.4.1.7. La prolifération tumorale serait plutôt de nature réactionnelle	87
III.4.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie	88
III.4.2.1. La nature de la cellule endothéliale caractéristique	88
III.4.2.2. L'HALE est-elle de nature réactionnelle ou néoplasique?	89
III.4.2.3. Rôle des shunts artérioveineux	90
III.4.2.4. L'infiltrat à polynucléaires éosinophiles	93
III.4.2.5. Rôle de l'interleukine 5	94
III.4.2.6. Controverse sur le rôle de l'HHV-8	94
III.4.2.7. Distribution des molécules d'adhésion, IgE et CD 23 dans l'HALE	95
III.4.2.8. Influence hormonale	96
III.4.2.9. Rôle des vaccins	97
<b>III.5. Traitement</b>	98
III.5.1. La maladie de Kimura	98
III.5.1.1. L'excision chirurgicale	98
III.5.1.2. La corticothérapie générale	99
III.5.1.3. Corticothérapie locale	99
III.5.1.4. Corticothérapie intralésionnelle	99
III.5.1.5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens	100
III.5.1.6. La ciclosporine	100
III.5.1.7. La radiothérapie	101
III.5.1.8. Suplatast tosilate ( IPD Capsule ®)	101
III.5.1.9. La pentoxifylline	102
III.5.1.10. Chimiothérapie	102
III.5.1.11. Prise en charge de l'atteinte rénale associée	102

III.5.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie	103
III.5.2.1. L'excision chirurgicale	103
III.5.2.2. La corticothérapie	104
III.5.2.3. Le traitement par laser	104
III.5.2.4. La pentoxifylline	105
III.5.2.5. L'interféron alpha 2 a	106
III.5.2.6. Electrocoagulation et curetage	106
III.5.2.7. La cryochirurgie	107
III.5.2.8. Indométhacine farnesil (INFREE ®)	107
III.5.2.9. Injections sclérosantes	107
III.5.2.10. Chimiothérapie	108
III.5.2.11. Les rétinoïdes	108
III.5.2.12. La radiothérapie	109
<b><u>IV. DISCUSSION</u></b>	<b>111</b>
<b>IV.1. Confrontation de nos observations à la littérature</b>	<b>111</b>
IV.1.1. Présentation clinique et paraclinique	111
IV.1.2. Diagnostic histologique	112
IV.1.3. Diagnostic différentiel	113
IV.1.4. Discussion de la stratégie thérapeutique	114
<b>IV.2. Rapports nosologiques entre les deux entités. Synthèse</b>	<b>115</b>
<b><u>V. CONCLUSION</u></b>	<b>119</b>
<b><u>VI. BIBLIOGRAPHIE</u></b>	<b>121</b>

## **INTRODUCTION**

## I. INTRODUCTION

En 1948, la **maladie de Kimura** était décrite pour la première fois au Japon (93).

Vingt ans plus tard, Wells et Whimster rapportaient les premières observations **d'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie (HALE)** (173).

Wilson-Jones et Bleehen décrivaient la même année que Wells et Whimster le **pseudogranulome pyogénique**, couramment rattaché à l'HALE (176).

Après avoir considéré que la maladie de Kimura appartenait au groupe des tumeurs de l'endothélium vasculaire et qu'elle pouvait, à ce titre, être assimilée avec l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie chez des patients occidentaux (173), on pense aujourd'hui qu'il s'agit en réalité d'un processus réactionnel allergique ou autoimmun auquel participent les vaisseaux sanguins, les lymphocytes et les éosinophiles.

**Si la maladie de Kimura et l'hyperplasie angiolymphoïde ont été parfois confondues, les publications actuelles décrivent de façon distincte ces deux entités** (37, 91).

Nous proposons, à la lumière de deux cas du service de Dermatologie de l'Hôpital Fournier de Nancy, ainsi qu'à partir des données de la littérature, d'essayer de dégager les aspects communs et distinctifs de ces deux entités.



## **CAS CLINIQUES**

## **II. CAS CLINIQUES**

### **II.1. Première observation**

#### **II.1.1 Présentation clinique**

L'histoire de la maladie de cette patiente de 50 ans aux antécédents personnels d'atopie (rhinite saisonnière), remonte en 1996 où elle voit apparaître des adénopathies cervicales. Cinq ganglions cervicaux étaient initialement prélevés, puis six autres en sous maxillaire six mois plus tard, et à nouveau deux au niveau de la loge sous maxillaire droite en 1997. Toutes les études histologiques arrivaient alors à la même conclusion, avec un aspect de lymphadénite réactionnelle sans caractère spécifique ni suspect.

Lorsque la patiente est vue dans le Service de Dermatologie, en juillet 2001, elle était en bon état général, n'avait pas de signes cliniques pouvant faire penser à un désordre infectieux. Elle n'avait jamais reçu d'injection de collagène, qui aurait éventuellement pu induire une réaction inflammatoire. L'examen clinique montrait six lésions nodulaires jugales gauches fermes et indolores, sept sur la joue droite, accompagnées d'adénopathies cervicales et sous maxillaires droites (observation 1, figures 1, 2, 3).



**Observation 1. Figure 1.** Nodules sous cutanés de la joue gauche et de la région cervicale.



**Observation 1. Figure 2.** Lésions similaires sur la joue controlatérale.



**Observation 1. Figure 3.** Vue de profil de la joue.

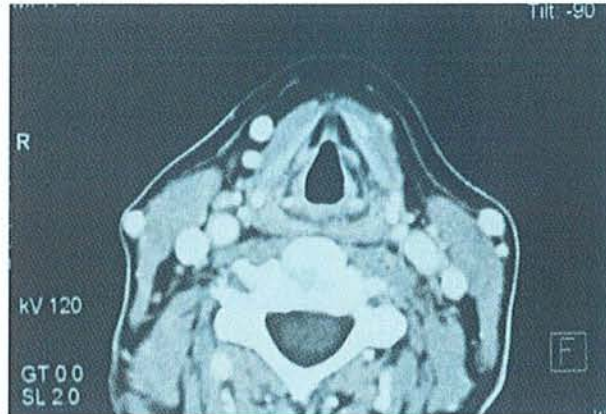
La taille des lésions nodulaires variait de 0,5 à 2 cm. Les autres aires ganglionnaires étaient libres et le reste de l'examen clinique était normal.

### **II.1.2. Examens biologiques**

Les examens biologiques courants étaient normaux, sans hyperéosinophilie à la numération formule sanguine. On notait une élévation des IgE. La recherche d'IgE spécifiques du *Candida albicans* était négative.

### **II.1.3. Investigations radiologiques**

Le scanner cervicofacial montrait la présence de nodules sous cutanés de la face et des adénopathies jugulocarotidiennes bilatérales infra centimétriques (observation 1, figure 4).



**Observation 1. Figure 4.** Tomodensitométrie céphalique après injection de produit de contraste, mettant en évidence des lésions nodulaires bien limitées sous cutanées de la face et des adénopathies cervicales.

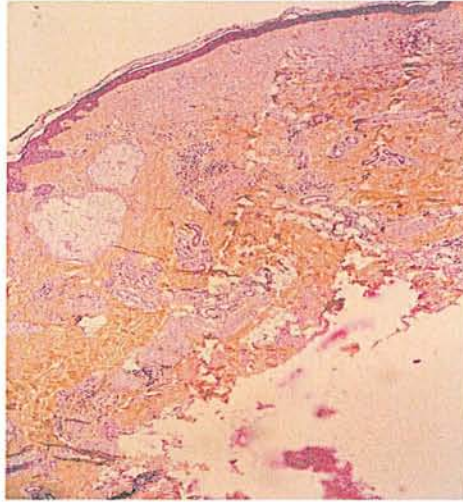
#### II.1.4. Etude anatomopathologique macroscopique et en microscopie optique

L'examen macroscopique d'une des lésions de la joue dont l'exérèse avait été faite en totalité montrait une formation nodulaire ferme, jaunâtre, bien limitée ressemblant à un ganglion (observation 1, figure 5).



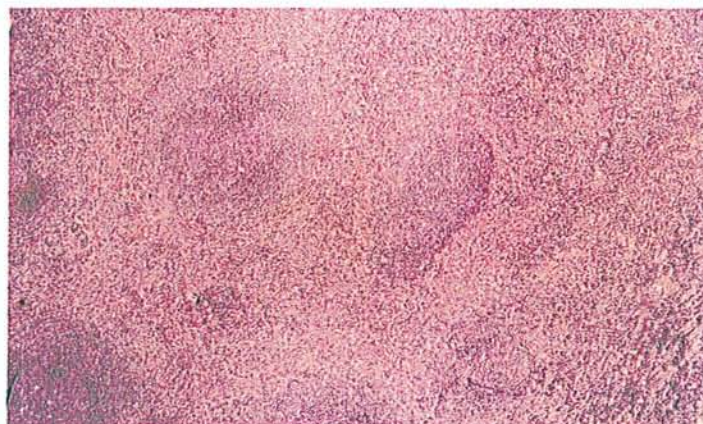
**Observation 1. Figure 5.** Aspect macroscopique d'une lésion de la joue. Nodule ferme, jaunâtre, rappelant l'aspect d'un ganglion.

L'examen histologique de la peau recouvrant le nodule était normal (observation 1, figure 6),

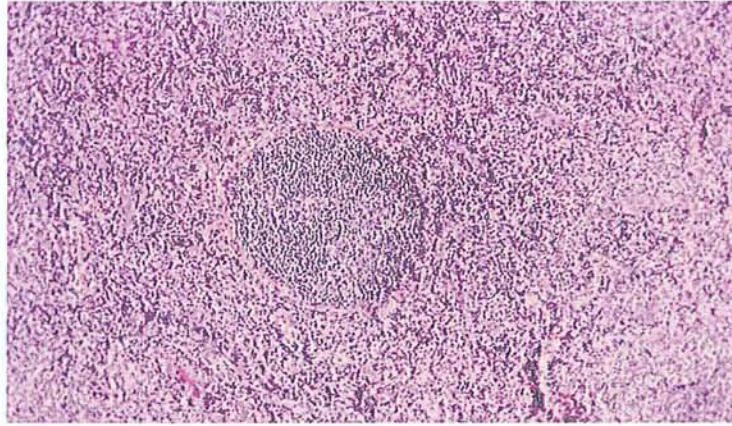


**Observation 1. Figure 6.** Microscopie optique. Coloration HES. Grossissement x 40.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Vue d'ensemble de la peau recouvrant la lésion, ne montrant pas d'anomalie particulière.

Par contre, plus profondément, se trouvait une formation nodulaire partiellement cernée par une pseudocapsule fibrosée mince. Ce nodule était constitué par un tissu lymphoïde, formé de volumineux follicules à centre germinatif et contenant de nombreux macrophages (observation 1, figures 7 et 8).

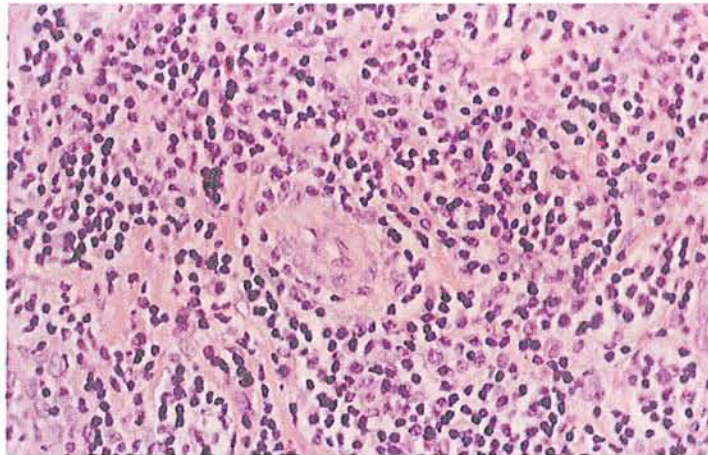


**Observation 1. Figure 7.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 100.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Tissu lymphoïde formé de follicules.

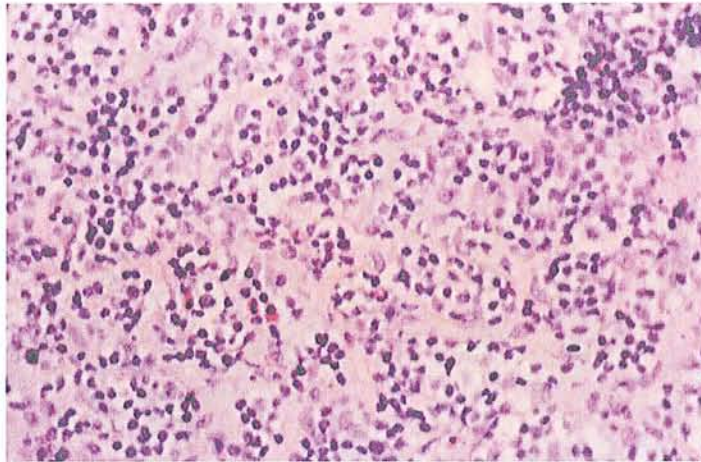


**Observation 1. Figure 8.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 200.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Follicule lymphoïde à centre germinatif.

Les zones interfolliculaires étaient le siège d'une hyperplasie vasculaire, formée de veinules bordées de cellules endothéliales turgescents, environnées par des polynucléaires éosinophiles assez nombreux (observation 1, figures 9 et 10).

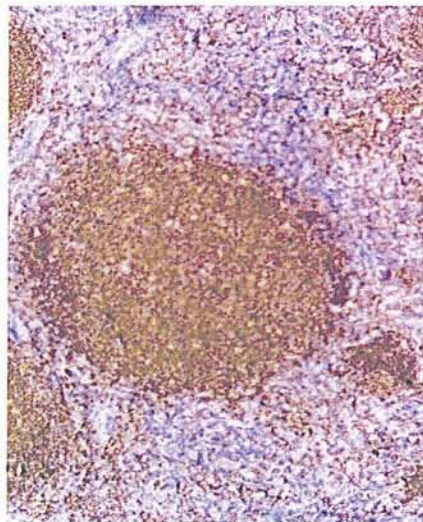


**Observation 1. Figure 9.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 400.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Hyperplasie vasculaire au sein du tissu lymphoïde.



**Observation 1. Figure 10.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 400.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Infiltration éosinophilique.

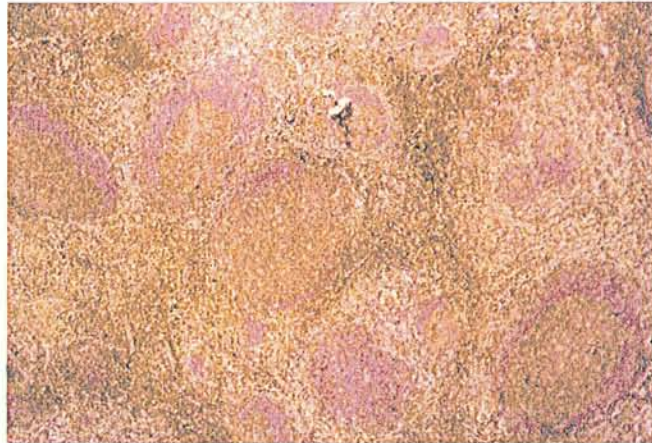
L'étude immunohistochimique confirmait le caractère réactionnel des follicules lymphoïdes, qui étaient peuplés de centroblastes et de centrocytes B, CD20 +, sans expression de la protéine Bcl2 (observation 1, figure 11).



**Observation 1. Figure 11.** Etude immunohistochimique. Grossissement x 200.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Marquage CD 20 des follicules lymphoïdes.

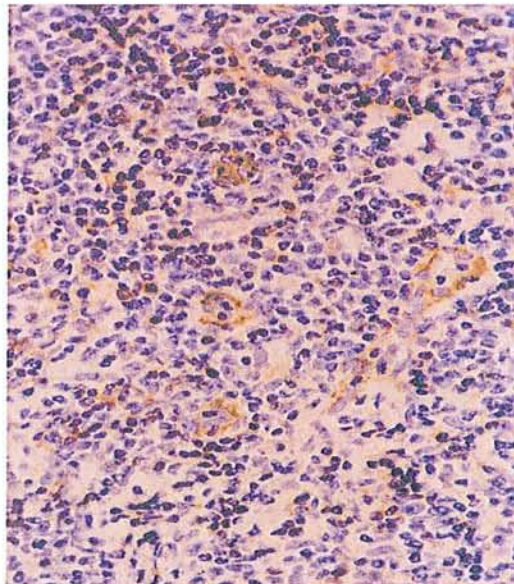


Les zones interfolliculaires étaient constituées de cellules lymphoïdes B assez nombreuses d'aspect activé, ainsi que d'une majorité de lymphocytes T, CD3+ non atypiques (observation 1, figure 12).



**Observation 1. Figure 12.** Etude immunohistochimique. Grossissement x100.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Zones interfolliculaires marquées par le CD 3.

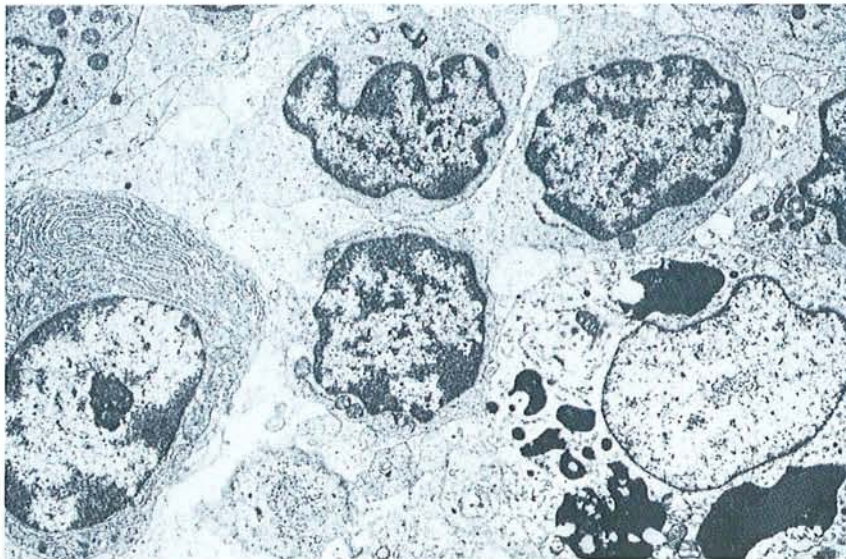
Les cellules endothéliales hyperplasiques étaient marquées par le CD31 (observation 1, figure 13).



**Observation 1. Figure 13.** Etude immunohistochimique. Grossissement x 400.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique Pr Plénat CHU Brabois)  
Marquage CD 31 des cellules endothéliales.

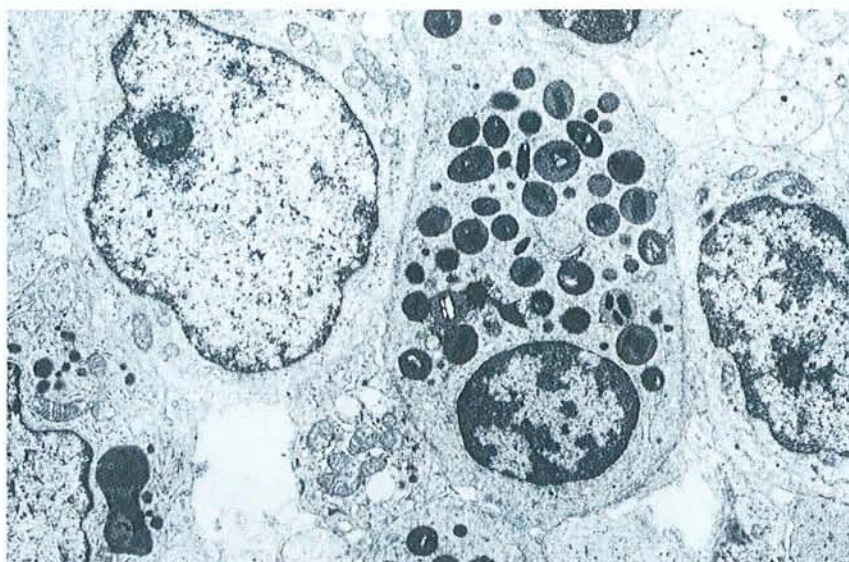
### II.1.5. Microscopie électronique

L'étude de ce tissu tumoral en microscopie électronique montrait un gros nodule cellulaire repoussant toutes les structures dermiques. Ce nodule était formé de cellules lymphoïdes avec une très nette prédominance de lymphocytes (observation 1, figure 14).



**Observation 1. Figure 14.** Microscopie électronique. Grossissement x 5900.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Pr Plénat Dr Guedenet CHU Nancy.)  
Cellules lymphoïdes, avec prédominance de lymphocytes.

Etaient observés dans une moindre proportion des plasmocytes, des histiocytes, des macrophages, et des éosinophiles parfois relativement nombreux (observation 1, figure 15).



**Observation 1. Figure 15.** Microscopie électronique. Grossissement x 7800.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique. CHU Brabois. Dr Guedenet)  
Infiltration éosinophilique au sein des cellules lymphoïdes.

D'autre part, la vascularisation de cette lésion paraissait bien développée.

#### II.1 6. Le diagnostic retenu

L'ensemble de ce tableau anatomoclinique amenait au diagnostic de **maladie de Kimura**.

#### II.1.7. Evolution

Un traitement a été débuté par Disulone à la posologie de 100 mg par jour. Les lésions ont amorcé une tendance à la régression, après quelques mois de traitement (observation 1, figures 16 et 17, photos à 6 mois de traitement). Cette posologie a été ensuite augmentée à 200 mg par jour, en espérant une efficacité

supérieure. Après 9 mois, la progression de la maladie paraissait bien contrôlée, même si toutes les lésions n'avaient pas encore disparu.



**Observation 1. Figures 16 et 17.**

Evolution initialement favorable après 6 mois de traitement par Disulone, avec une régression de la taille des lésions.

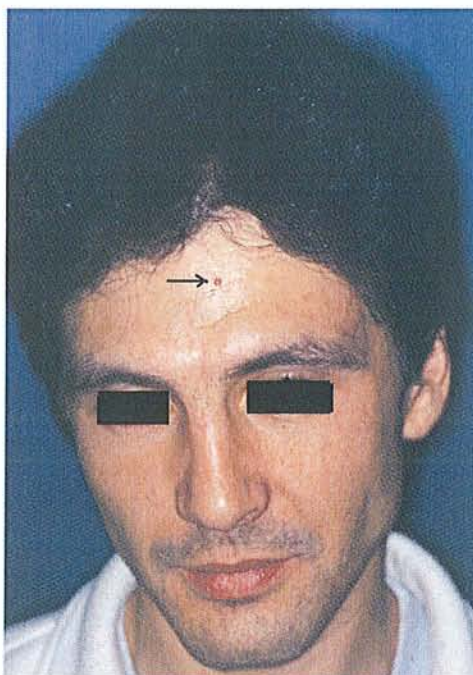
Malheureusement, plus d'un an après avoir instauré ce traitement, les lésions ont retrouvé leur taille initiale, nous obligeant à changer de stratégie thérapeutique. Nous lui avons alors proposé il y a quelques semaines un traitement par ciclosporine à 2,5 mg/kg/jour.

## II.2. Deuxième observation

### II.2.1. Présentation clinique

Un homme de 32 ans présentait cinq lésions tumorales angiomeuses du visage, apparues de façon successive, quelques mois avant la consultation.

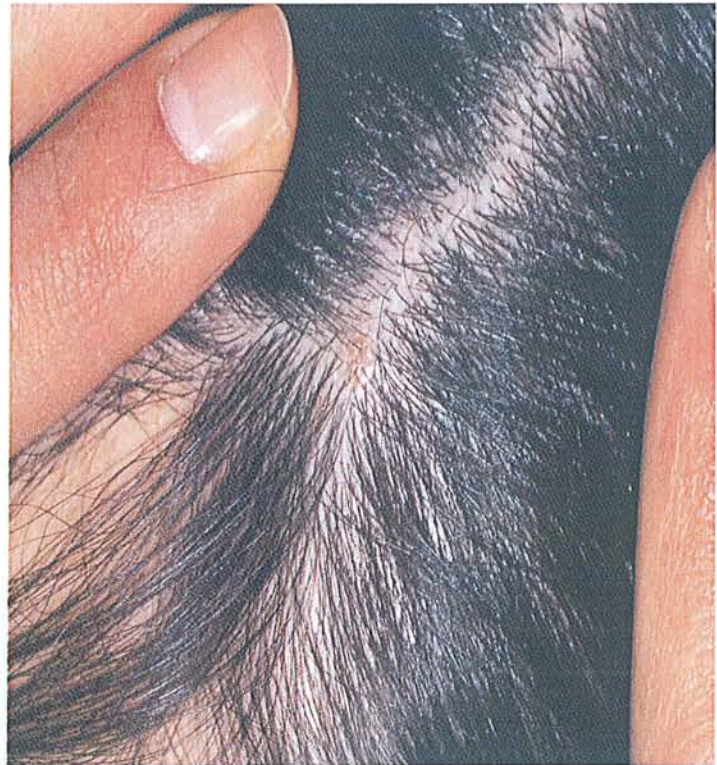
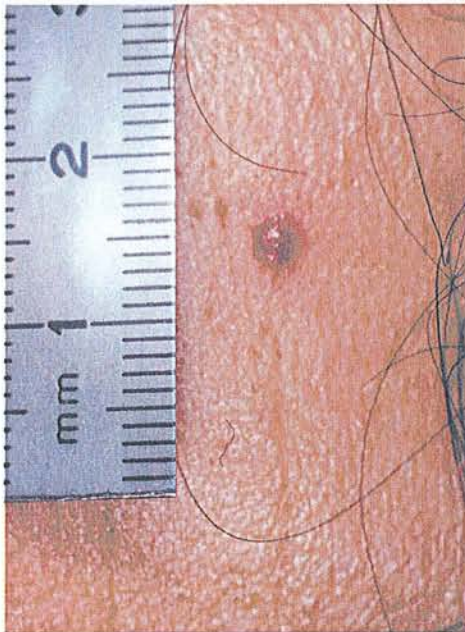
La première lésion était survenue dans la région médio frontale (observation 2, figure 1), puis avaient suivi quatre autres lésions, sur la joue droite, la région prétragienne (observation 2, figure 2), la tempe (observation 2, figure 3), et dans le cuir chevelu (observation 2, figure 4).



**Observation 2. Figure 1.** Lésion angiomeuse médio frontale, apparue au début de la maladie.



**Observation 2. Figure 2.** Lésions de la joue et de la région prétragienne, d'aspect vasculaire.



**Observation 2. Figures 3 et 4.** Lésions de la tempe et du cuir chevelu.

Ces lésions prurigineuses étaient violacées, mesuraient de 0,4 à 0,8 centimètre de diamètre et saignaient facilement au contact pendant plusieurs minutes malgré un tamponnement efficace. La lésion prétragienne était proéminente et légèrement pédiculée (observation 2, figure 2).

Le patient n'avait pas d'antécédent particulier et n'était pas d'origine méditerranéenne.

L'état général était conservé et l'examen clinique sans particularité.

### **II.2.2. Examens biologiques**

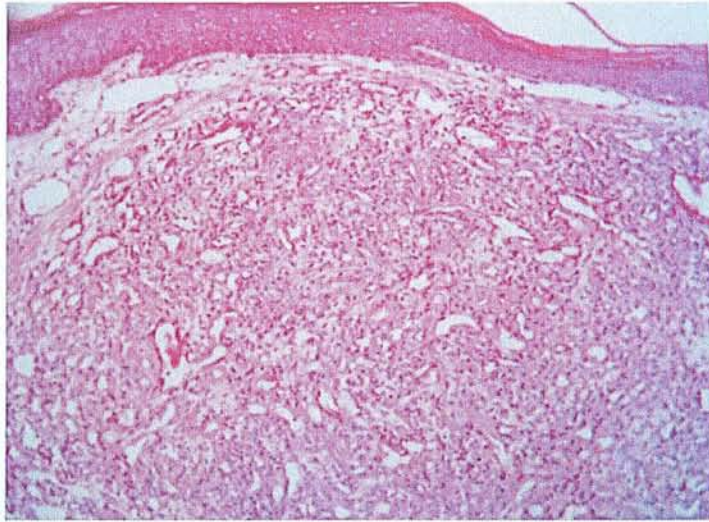
Le bilan biologique standard était sans particularité. La sérologie HIV demandée initialement devant la suspicion clinique de maladie de Kaposi, était négative.

### **II.2.3. Investigations radiologiques**

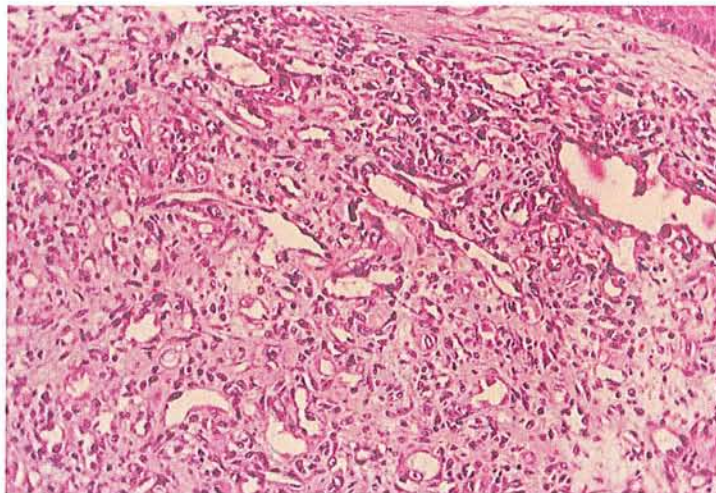
La radiographie pulmonaire et l'échographie abdominopelvienne réalisées à titre systématique étaient normales.

### **II.2.4. Etude en microscopie optique**

L'étude anatomopathologique de la lésion prétragienne prélevée dans un premier temps montrait, sous un épiderme normal, une prolifération cellulaire au sein du derme, faite d'éléments fusiformes ou globuleux, aux noyaux boursoufflés, nucléolés, parfois en mitose. Ces éléments s'agençaient autour de fentes vasculaires de taille irrégulière. Le derme adjacent à cette prolifération nodulaire plus ou moins bien limitée était le siège d'un infiltrat inflammatoire dense. Cet aspect évoquait initialement un sarcome de Kaposi (observation 2, figures 5 et 6).



**Observation 2. Figure 5.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 100.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique des Drs Vinot Husson Huriet Nodari. Nancy)  
Prolifération tumorale au sein du derme.

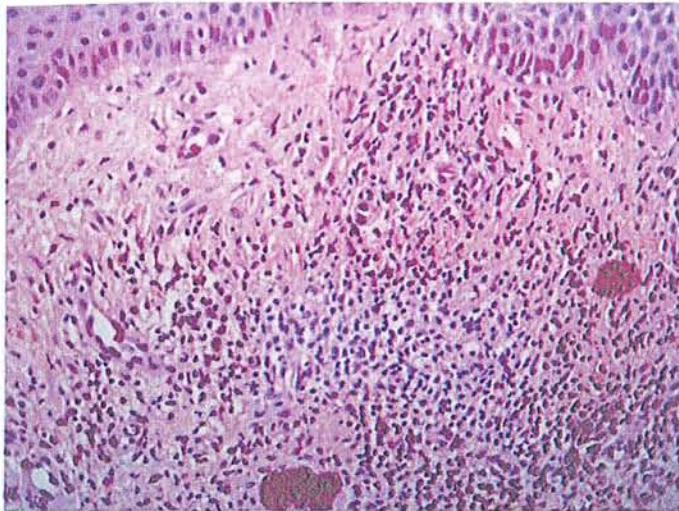


**Observation 2. Figure 6.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 200.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique des Drs Vinot Husson Huriet. Nancy)  
Prolifération d'éléments fusiformes ou globuleux, s'agençant autour de fentes vasculaires.



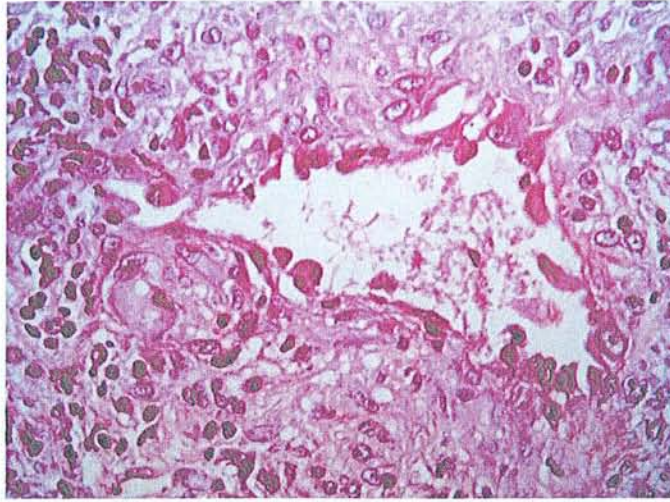
Les caractéristiques de ces lésions étaient, en fait, peu évocatrices d'un sarcome de Kaposi. Tout d'abord, le caractère hémorragique n'est pas habituel dans cette tumeur. Par ailleurs, le patient signalait une régression partielle des lésions depuis leur apparition, ce qui est également peu en faveur de ce diagnostic.

Les autres lésions ont donc été retirées, à la fois à titre diagnostique et thérapeutique. Leur analyse anatomopathologique montrait, au sein du derme, des structures capillaires dont certaines étaient bordées de cellules endothéliales cubiques ou cylindriques leur conférant un aspect épithélioïde, avec un noyau bombant dans la lumière (observation 2, figures 7 et 8).



**Observation 2. Figure 7.** Microscopie optique. Coloration HES.  
Grossissement x 200.

(Laboratoire d'Anatomie Pathologique. CHU Brabois. Pr Plénat)  
Prolifération de structures capillaires au sein du derme.



**Observation 2. Figure 8.** Microscopie optique. Grossissement x 400.  
(Laboratoire d'Anatomie Pathologique. CHU Brabois. Pr Plénat)  
Capillaire bordé par des cellules endothéliales, avec un noyau bombant dans la lumière.

Ces formations capillaires étaient séparées par des éléments inflammatoires chroniques principalement constitués par des lymphocytes associés à quelques polynucléaires éosinophiles. La recherche d'*Herpes virus* de type 8 par immunomarquage sur coupes histologiques était négative.

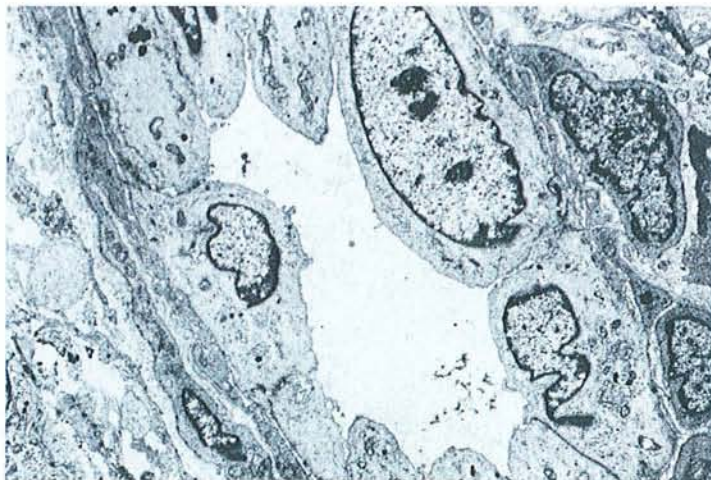
#### **II.2.5. Etude en microscopie électronique**

L'étude en microscopie électronique précisait cette formation vasculaire dense aux parois parfois si épaisses que les lumières étaient réduites à un espace quasi virtuel (observation 2, figure 9).



**Observation 2. Figure 9.** Microscopie électronique. Grossissement x 7800.  
 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Pr Plénat. Dr Guedenet. CHU Nancy.)  
 Formation vasculaire dense dont les lumières des vaisseaux sont rendues par  
 endroit quasi inexistantes (flèches).

La matrice cytoplasmique des cellules endothéliales apparaissait fibrillaire. Les lumières vasculaires qui étaient respectées étaient bordées de cellules endothéliales particulières, bombantes, faisant hernie dans les vaisseaux, leur conférant un aspect de « pierre tombale » (observation 2, figure 10).



**Observation 2. Figure 10.** Microscopie électronique. Grossissement x 4600.  
 (Laboratoire d'Anatomie Pathologique. Pr Plénat. Dr Guedenet CHU Nancy.)  
 Lumière vasculaire bordée par des cellules endothéliales bombantes dans la lumière  
 mimant une rangée de pierres tombales.

### II.2.6. Le diagnostic retenu

Au vu des aspects clinique et histologique, le diagnostic d'**hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie ou hémangiome épithélioïde** était secondairement retenu.

### II.2.7. Evolution

Avec trois ans de recul, le patient est indemne de toute lésion : les tumeurs avaient déjà amorcé une régression spontanée et les résidus tumoraux ont été retirés par biopsie-exérèse. Aucune récurrence n'a été signalée.

# **REVUE DE LA LITTERATURE**

### III. REVUE DE LA LITTERATURE

#### III.1. Historique

Ce chapitre concernant l'historique de la maladie de Kimura et de l'HALE permet de mieux appréhender la confusion qui a régné pendant de nombreuses années autour de ce "spectre" des tumeurs vasculaires et lymphoïdes.

La première description d'une **atteinte ganglionnaire bénigne avec infiltration éosinophilique** remonte à **1937** par les chinois *Kim et Szeto* (92).

En **1948**, le japonais *Kimura* décrit sous l'appellation « **granulome inhabituel associé à des modifications hyperplasiques du tissu lymphoïde** » des lésions **sous cutanées disséminées accompagnées d'adénopathies et d'une hyperéosinophilie sanguine** (93). L'aspect histologique était une prolifération vasculaire associée à des polynucléaires éosinophiles et à un infiltrat lymphoïde s'organisant en follicules.

En **1962**, 21 cas identiques sont rapportés en *Chine* sous le terme de « **granulome éosinophile des ganglions et des tissus mous** » (32).

En 1966, *Kawada* (89) collige 95 cas japonais de « **folliculose éosinophilique cutanée** » en rattachant à cette affection, dont il fait une entité, le nom de celui qui fut le premier à la décrire. Apparaît alors pour la première fois le terme de « **maladie de Kimura** ».

En 1969, *Wells et Whimster* (173) rapportent un groupe de malades atteints de lésions vasculaires inhabituelles, riches en cellules endothéliales formant des ébauches vasculaires associées à un infiltrat inflammatoire. Ils décrivent, cette fois dans la *littérature occidentale*, sous le titre « **hyperplasie angiolymphoïde sous cutanée avec éosinophilie** », neuf observations caractérisées par la présence de **nodules sous cutanés** persistants de la tête et du cou associés à **une éosinophilie sanguine variable**.

*Les auteurs suggèrent que le stade tardif de cette affection pourrait correspondre à la maladie de Kimura.*

**La confusion entre les deux entités remonterait à cette année-là (147).**

La même année *Wilson-Jones et Bleehen* (176) présentent 14 sujets présentant des **nodules angiomateux acquis du cuir chevelu et de la région auriculaire ou juxta-auriculaire** dont l'histologie offre des **similitudes troublantes avec celle observée dans les neuf cas de Wells**, à l'exception de leur siège primitivement dermique et de la rareté des follicules lymphoïdes.

Wilson-Jones et Bleehen, estimant que cette affection bénigne peut simuler un granulome pyogénique, l'intitulent « **pseudogranulome pyogénique** ».

Les critères distinctifs énoncés par Wilson Jones et Bleehen étaient les suivants :

-composante éosinophile moins importante dans le pseudogranulome pyogénique que dans l'HALE,

-atteinte moins profonde dans le pseudogranulome pyogénique que dans l'HALE,

-présence de follicules lymphoïdes dans l'HALE.

Les autres éléments cliniques ou histologiques étant mineurs, on voit que ces trois critères ne permettent pas la distinction précise de ces deux affections. **L'HALE et le pseudogranulome pyogénique ne sont, en fait, qu'une seule et même maladie** (112). Les différents aspects observés sont essentiellement dus à la localisation plus ou moins profonde des tumeurs et/ou au stade évolutif de l'affection. Ce sont les lésions précoces angiomateuses de l'HALE qui correspondraient le plus à la description du pseudogranulome pyogénique (179). Le degré d'éosinophilie cutanée étant variable dans l'HALE, voire totalement absent, ce facteur ne peut donc être considéré comme critère distinctif. La profondeur des lésions est également variable (41, 138), ainsi que la réaction inflammatoire, qui ne s'organise pas forcément en follicules. Les critères fournis dans la description initiale du pseudogranulome pyogénique ne sont donc pas suffisants pour le différencier de l'HALE.

En 1971, *Mehregan et coll.* présentent **des observations similaires à celles de Wells et Whimster, mais où le siège lésionnel se situe essentiellement dans le derme et également dans l'hypoderme**. Ils proposent alors le terme simplifié d' « **hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie** » (112), et suppriment donc le qualificatif « sous cutané » attribué par Wells et Whimster (173).

En 1976, *Takenaka et coll.* (156) reprennent le terme de « **granulome éosinophile des tissus mous** » pour décrire des lésions correspondant en fait à une **maladie de Kimura**.



Au cours de ces années, en Chine la maladie de Kimura est aussi couramment qualifiée de « **lymphogranulome éosinophilique** » (39, 82).

*Rosai et coll.* (141) en **1979** rapportent une série d'observations personnelles concernant des affections touchant les tissus dermiques et hypodermiques, les vaisseaux de moyen calibre, le tissu osseux ou l'endocarde, et ayant en commun une « *prolifération vasculaire qui comporte des cellules hautement distinctives endothéliales de morphologie très particulière histiocytoïde* », associée fréquemment à un *infiltrat inflammatoire* comportant des polynucléaires éosinophiles et neutrophiles, des lymphocytes, des plasmocytes.

Ainsi Rosai et coll. concluent à un groupe d'entités déjà rapportées dans le passé sous des titres divers, qui peuvent concerner des tissus différents (26, 140, 141), et qui ont pour dénominateur commun la *prolifération d'une cellule très particulière de nature probablement endothéliale, mais d'aspect histiocytoïde*. Malgré des caractères microscopiques pouvant faire suggérer un angiosarcome, la plupart ont une évolution indolente et autolimitée.

Pour toutes ces raisons, Rosai et coll. proposent de regrouper ces affections au sein d'un même spectre qu'ils intitulent « **hémangiome histiocytoïde** ».

Différentes pathologies ont été incluses dans le « spectre » des hémangiomes histiocytoïdes:

- le granulome pyogénique atypique,
- l'HALE,
- la maladie de Kimura,
- le granulome pseudopyogénique,
- l'angioplasie papuleuse,
- l'hémangiome artérioveineux inflammatoire,

- les proliférations vasculaires inflammatoires (43, 141).

**Par la suite Rosai n'a plus inclus la maladie de Kimura dans les hémangiomes histiocytoïdes**, car les cellules histiocytoïdes sont peu nombreuses (140). Toutefois, cet avis n'a pas fait l'unanimité et d'autres auteurs comme Olsen (125) et Burrall (27) ont continué à inclure la maladie de Kimura parmi les hémangiomes histiocytoïdes.

Complicant encore la situation, certains ont rapproché l'HALE et la maladie de Kimura. Certes, dans le cas de la maladie de Kimura, les cellules endothéliales sont parfois turgescentes, mais les lumières vasculaires ne comportent pas cette prolifération de cellules endothéliales épithélioïdes que Castro décrit comme "bizarres et extravagantes"(29).

**En 1982, Rosai et coll. séparent cette fois la maladie de Kimura de l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie (140).**

**En 1986, Weiss et coll. (172) proposent d'inclure l'HALE, encore appelée « hémangiome épithélioïde » par Enzinger (52), dans un groupe de tumeurs vasculaires épithélioïdes comprenant en outre l'hémangioendothéliome épithélioïde et l'angiosarcome épithélioïde. En effet, toutes ces entités ont en commun la présence d'une cellule endothéliale d'allure histiocytoïde ou « épithélioïde ».**

Cette pléthore de terminologie, en plus de la mauvaise compréhension de la pathogénie, est à l'origine de la confusion concernant ces désordres inflammatoires vasculaires.

## III.2. Description clinique

### III.2.1. La maladie de Kimura

#### III.2.1.1 Le terrain

La maladie de Kimura affecte principalement les **sujets jeunes de sexe masculin** (75, 33), avec un sexe ratio variant selon les études de 3 à 7 (106).

Elle touche presque exclusivement les **patients originaires d'Extrême Orient**, mais peut toutefois survenir de façon plus exceptionnelle chez des sujets caucasiens (61), comme dans la première observation présentée. La maladie de Kimura est rare, même dans les pays asiatiques. Une idée de la prévalence de cette maladie dans les pays asiatiques a été fournie par cette étude rétrospective réalisée au centre hospitalier de Lanzhou en Chine, qui a comptabilisé 35 cas de maladie de Kimura sur les 130 000 biopsies qu'ils ont effectuées entre 1970 et 1995. 0,02 % des biopsies correspondait à une maladie de Kimura (182).

La maladie de Kimura peut survenir à tout âge, avec un pic de fréquence se situant dans les **troisième et quatrième décennies** (106).

Certaines études épidémiologiques ont mis en évidence une proportion plus importante de sujets **atopiques** parmi les patients atteints de maladie de Kimura, que dans la population générale (156).

### III.2.1.2. Les lésions

#### -Description clinique des lésions :

Il s'agit de **nodules ou de placards sous cutanés assez mal limités**, de taille variable pouvant atteindre celle d'une paume de main.

Leur consistance peut être **ferme** ou au contraire **molle**. Les lésions ne sont pas fixées au plan profond, mais adhèrent à la **peau sus jacente, qui est le plus souvent de couleur normale** ou légèrement brunâtre, exceptionnellement rouge violacée. Elles sont multiples dans 40 % des cas, et ont une croissance généralement lente.

#### -Leur siège :

La maladie de Kimura possède un tropisme particulier pour la **sphère ORL**, le site de prédilection étant la **région périauriculaire**. Les **glandes salivaires principales** (parotide, sous-maxillaires) (158) peuvent être concernées, avec des tuméfactions parfois très volumineuses, occasionnellement symétriques. L'atteinte orbitaire, moins fréquente, est à l'origine d'une exophtalmie (57, 91).

Plus rarement ont été observées des localisations aux membres, sur les fesses, dans la région mammaire, aux avant-bras et sur le cuir chevelu. L'atteinte des muqueuses (palais mou, épiglotte) (35), exceptionnelle, est surtout l'apanage des formes disséminées.

Enfin, de façon anecdotique ont été rapportées des localisations de maladie de Kimura au cordon spermatique (168), à la main (104), aux muscles striés squelettiques (98), à la prostate (98), au rein (73), au nerf médian (101).

### **III.2.1.3. Les signes fonctionnels**

En dehors d'un **prurit** signalé dans moins de 20 % des cas (105), les lésions sont le plus souvent **asymptomatiques**.

### **III.2.1.4. Les signes cliniques associés**

Des **adénopathies** locales, voire plus à distance sont quasi toujours présentes (114), généralement de petite taille et non inflammatoires.

Ces adénopathies peuvent être isolées, sans atteinte cutanée associée, et donc constituer la seule présentation de la maladie (13, 65).

Leur histologie se rapproche tantôt de celle des lésions cutanées, tantôt de celle d'une lymphadénite chronique, ce qui est illustré par la première observation. Le diagnostic n'en est alors rendu que plus difficile. Pour notre patiente, le diagnostic a été posé seulement après quasiment 4 ans d'évolution, les premiers prélèvements des ganglions cervicaux n'ayant montré, en effet, qu'une lymphadénite chronique.

### III.2.1.5. Les signes biologiques

Une **hyperéosinophilie** est quasi toujours associée (100 % des cas de Zhang (183)), avec une moyenne de 2 347 éosinophiles/ml. Elle accompagne souvent les efflorescences tumorales et disparaît avec elle (90).

L'hyperéosinophilie peut toutefois précéder de plusieurs mois le développement des masses tumorales (102).

Le myélogramme, lorsqu'il est réalisé, peut montrer la présence de **polynucléaires éosinophiles dans la moelle** (90).

Dans un certain nombre de cas, on constate une **augmentation du taux sérique d'immunoglobulines E**, mais il n'y a pas de données chiffrées sur la fréquence de cette augmentation (106).

Rappelons que la patiente de notre première observation présentait une augmentation des IgE. Celle-ci est peut-être en rapport avec son terrain atopique, qui, comme nous l'avons vu précédemment, pourrait être un terrain favorisant.

**La recherche d'IgE anti-*Candida albicans*** s'est parfois révélée positive chez des patients présentant une maladie de Kimura (156).

### III.2.1.6. Imagerie

Les examens radiologiques peuvent être utiles dans l'exploration de la maladie de Kimura, afin de préciser au mieux son extension.

*Som et Biller* (150) ont exploré par **scanner** et par **imagerie par résonance magnétique** leur patient atteint d'une maladie de Kimura affectant la glande parotide et les ganglions lymphatiques cervicaux. Le **scanner** a montré une **prise de contraste** de la parotide et des ganglions ipsilatéraux atteints. La prise de contraste des zones atteintes étant similaire à celle de l'artère carotide, la participation vasculaire est ainsi suggérée par les auteurs.

Les lésions explorées par **imagerie par résonance magnétique** ont été caractérisées par un **hypersignal T1 et T2**.

Si ces explorations radiologiques ne permettent pas de montrer de signes spécifiques ni de faire le diagnostic, elles apprécient l'étendue régionale de la maladie.

#### **III.2.1.7. Associations rapportées**

Dans 74 % des cas de la série de Zhang, on déplorait une **urticaire chronique** (183). D'autres auteurs ont semble-t-il retrouvé cette association (89). Il n'est toutefois pas précisé si cette urticaire a été contemporaine de la maladie, et si celle-ci a régressé lors du traitement des lésions tumorales.

Des cas de **dermatite atopique** (44), de **lichen amyloïde** (44, 158), de **prurigo** (89), **prurit généralisé** (89) et d'**asthme** (80) ont été également observés en association avec la maladie de Kimura, faisant discuter leur éventuelle relation avec celle-ci.

Ces associations n'ont toutefois été trouvées que dans des cas sporadiques. Aucune conclusion ne peut donc être tirée de façon formelle concernant de possibles liens entre ces entités.



Deux cas de rectocolite hémorragique ont été rapportés, de survenue concomitante avec une maladie de Kimura (149, 154). Certes, il n'y a que deux publications d'une telle association, mais il semble exister un lien physiopathogénique entre ces deux entités, comme nous le verrons par la suite.

### III.2.1.8. Evolution

Le plus souvent, la maladie de Kimura suit une **évolution chronique, indolente et bénigne**, sans altération de l'état général. Les **poussées tumorales** peuvent alterner avec des périodes de **rémission** complète.

Les **régressions spontanées** sont possibles.

Les **récidives** après traitement sont classiques, de 15 à 40% (90).

Malgré une présentation clinique inquiétante, avec atteinte des glandes salivaires et présence d'adénopathies, faisant souvent évoquer à tort l'hypothèse de tumeurs des glandes salivaires ou de lymphome, aucune évolution maligne de la maladie n'a jusqu'à présent été signalée.

Le pronostic bénin de la maladie doit toutefois être tempéré par la possibilité d'une **atteinte rénale** parfois associée.

La maladie de Kimura touche le rein dans environ 6 % des cas (71). L'atteinte rénale est la seule manifestation viscérale de la maladie de Kimura, pouvant évoluer vers un syndrome néphrotique (114).

Yamada (180) analyse une série japonaise de 175 patients où l'on relève 21 cas avec une protéinurie (12%) dont 13 syndromes néphrotiques, mais sans précision sur l'histologie rénale dans la plupart des cas. Plus d'une douzaine d'observations

supplémentaires de syndromes néphrotiques au cours de la maladie de Kimura a été publiée depuis, principalement dans la littérature anglo-saxonne (3, 9, 31, 61, 110, 111, 133, 166, 146, 153).

Dans quelques cas la **poussée nodulaire inaugurale et le syndrome néphrotique ont coïncidés**, mais **le plus souvent, le syndrome néphrotique suit le syndrome tumoral** avec un décalage qui peut se compter en années, jusqu'à 19 ans dans l'observation de Matsumoko (111).

De façon exceptionnelle (26, 41) le **syndrome néphrotique est la manifestation révélatrice isolée** de la maladie de Kimura. Le diagnostic peut alors être porté plusieurs années après l'atteinte rénale sur des données histologiques d'une tumeur d'une glande parotidienne ou lacrymale par exemple, ou encore d'adénopathies périphériques (106).

D'exceptionnels **cas pédiatriques** ont été rapportés (134). Un cas a récemment été décrit chez un enfant de 13 ans présentant un syndrome néphrotique, avec insuffisance rénale nécessitant le recours à une hémodialyse. Il présentait depuis plusieurs mois une hyperéosinophilie, et a développé dans les suites une maladie de Kimura, avec une anémie ne répondant curieusement pas à l'érythropoïétine, mais aux corticoïdes. La question est posée de la relation entre tous ces évènements (74).

Du point de vue histologique, la diversité des lésions rénales contraste avec l'aspect monomorphe des atteintes sous cutanées et ganglionnaires. Ont été décrites en effet, **des lésions glomérulaires minimes, des glomérulopathies extramembraneuses, des glomérulonéphrites membranoprolifératives, des hyalinoses segmentaires et focales** (156). Des **dépôts d'IgE le long des membranes basales glomérulaires** ont parfois été observés (61).

Notons que ces atteintes rénales possiblement observées au cours de la maladie de Kimura n'apportent pas d'argument supplémentaire aux tenants d'une séparation

nosologique avec l'HALE. En effet, deux observations de syndrome néphrotique au cours d'une HALE ont été publiées (6, 151). Ceci reste toutefois exceptionnel.

### III. 2.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie

#### III.2.2.1. Le terrain

Les **données épidémiologiques sur le sexe ratio paraissent contradictoires**. Alors que certains retrouvent une prédominance masculine (125), d'autres notent au contraire une distribution équilibrée entre les deux sexes (67, 106) ou une plus forte prévalence de l'affection chez la femme, allant de 55 à 70 % selon les séries, avec une moyenne de 52% (47, 77, 125).

Plus de 90 % des patients sont de **race blanche**.

L'HALE survient également, comme pour la maladie de Kimura, chez des **sujets jeunes**, en moyenne de 32 ans.

#### III.2.2.2. Des circonstances déclenchantes sont parfois retrouvées

D'après les études bibliographiques, 9 % des cas sont survenus après un **traumatisme local**, avec un intervalle séparant les deux évènements allant de 7 mois à 20 ans (114, 167). Un cas d'HALE est survenu sur un site traité antérieurement par une cryothérapie (45).

Dans quelques cas la **grossesse** aurait joué un rôle déclenchant ou aggravant (125). Cependant, cette influence hormonale n'est pas constante. En effet, si, dans une observation de Wilson Jones l'affection débute pendant une première grossesse, une récurrence survient quelques années plus tard alors que cette même patiente est de nouveau enceinte (176).

La grossesse, par contre, n'a entraîné aucune modification chez la patiente de Reed (138).

La ménopause ne semble pas exercer d'influence, de même que la prise d'oestrogénostatifs à visée contraceptive.

### **III.2.2.3. Les lésions**

#### **-Description des lésions**

Il s'agit le plus souvent de **lésions d'allure vasculaire, nodulaires ou papuleuses, de teinte rosée ou rouge sombre, plus rarement de masses sous cutanées recouvertes d'une peau normale.**

L'atteinte du cuir chevelu peut entraîner une zone alopecique en regard des lésions. Généralement compressibles, elles sont fixées à des degrés variables aux plans profonds.

Leur **surface**, parfois **érodée**, peut être surmontée de **croûtes**.

Des aspects bulleux ont été exceptionnellement rapportés (171), ainsi que des lésions simulant des nodules de prurigo (144).

Dans 79 % des cas la lésion est **unique**.

Lorsqu'elles sont **multiples**, elles sont le plus souvent contiguës, pouvant devenir coalescentes pour former un placard multinodulaire (50).

Les formes profuses s'accompagnent de lésions disséminées sur le corps (86, 144).

La taille des lésions est comprise entre **0,2 et 2 centimètres en moyenne**, pouvant atteindre **10 cm**.

**-Leur siège :**

Les **zones auriculaires** et le **front** sont le plus souvent atteints, mais 14 % des cas d'HALE ne concernent nullement ces régions.

Certaines localisations ont été rapportés de façon plus rare : **palmaire** (62), **pénienne** (125, 136, 152), **orbito oculaire** (22, 68, 125).

**L'atteinte muqueuse** n'est pas fréquente, mais peut révéler l'affection (20). L'atteinte orale se manifeste par un nodule asymptotique solitaire, ou encore par une macule, une plaque, voire une ulcération (162). Les lésions muqueuses concernent principalement les lèvres. Sont moins touchés le palais, la langue, l'épiglotte , les sinus, les cornets ou la muqueuse nasale (20, 125, 137). L'extension des lésions peut se faire dans de rares cas aux fascias et aux muscles sous jacents (40).

Des **localisations osseuses** (épiphyse fémorales, tibiales, os du crâne, périoste pubien, phalanges distales des doigts, métatarses, sinus maxillaires) sont rapportées dans la littérature (99).

D'exceptionnelles localisations au niveau **d'artères de gros calibre** ont été publiées, mettant en évidence le *caractère potentiellement intravasculaire et thrombosant de l'HALE*.

Lorsque l'HALE est localisée au niveau de *l'artère temporale*, elle peut *simuler une maladie de Horton* (95, 135). C'est alors l'examen histologique de l'artère temporale, prélevée initialement dans l'hypothèse d'une artérite temporale, qui met en évidence une prolifération de cellules endothéliales épithélioïdes dans la lumière vasculaire par endroit obstruée, avec possible rupture focale de la média. L'adventice est le siège d'une inflammation avec de petits lymphocytes et parfois d'une néovascularisation entre la média et l'adventice.

Delbarre (45) rapporte un cas d'HALE localisée sur la tempe, avec perception d'un thrill en regard, ayant permis de mettre en évidence un *anévrisme de l'artère temporale superficielle* sous jacent à la lésion cutanée. Il a été suggéré que la prolifération des cellules endothéliales à partir de l'intima, gagnant progressivement l'adventice pourrait être responsable d'une dilatation anévrysmale du vaisseau. Par ailleurs, l'artériographie carotidienne réalisée chez ce patient a mis en évidence un drainage précoce dans la veine temporale superficielle, laissant supposer la présence de shunts artérioveineux.

A ce propos, une publication mentionne le cas d'un patient ayant des lésions nodulaires d'HALE dans le creux poplité et qui a développé une fistule entre l'artère et la veine poplitée (116).

En ce qui concerne les rares localisations vasculaires, une coïncidence étrange a été rapportée avec une lésion cutanée d'HALE survenue sur le site d'une malformation artérioveineuse préexistante (115). Le lien entre les deux entités n'est pas clairement établi.

Lorsque la maladie atteint le réseau artériel, un **bilan angiographique** est préconisé afin de délimiter la lésion et ses éventuelles communications vasculaires (125). Une embolisation préopératoire suivie d'une exérèse chirurgicale semble être le traitement le plus adapté de ces lésions vasculaires.

#### **III.2.2.4. Les signes fonctionnels associés**

Ils sont présents dans 79 % des cas.

Une **douleur à la pression** et la **sensation d'une masse pulsatile** sont retrouvées respectivement chez 31 % et 21 % des patients (125).

Il existe un **prurit** localisé en regard des lésions dans 15 % des cas, mais celui-ci peut être généralisé (144).

Des **saignements** spontanés ou provoqués par des traumatismes minimes sont parfois observés (13% des cas rapportés par Olsen) (125).

#### **III.2.2.5. Les signes cliniques associés**

Les **adénopathies** régionales sont nettement **moins fréquentes que dans la maladie de Kimura**, observées chez seulement 19 % des patients (125). L'analyse histologique montre *le plus souvent une hyperplasie réactionnelle* (125). Toutefois

Reed a rapporté une observation où des cellules endothéliales sont groupées en amas dans le sinus périphérique d'un ganglion (138).

La présence d'adénopathie pourrait être liée à la taille des lésions.

Elles régressent spontanément ou après traitement de l'HALE.

Contrairement à la maladie de Kimura, l'atteinte des glandes salivaires n'a été signalée que dans une observation et concernait une glande salivaire accessoire satellite d'une lésion labiale (132).

#### III.2.2.6. Les signes biologiques

L'**hyperéosinophilie** est **inconstante**, notée dans 20 à 72 % des cas, selon les séries (125, 132). Elle serait plus volontiers associée à des lésions multiples et/ou récidivantes (137).

#### III.2.2.7. Associations rapportées

Des lésions d'HALE associées à une **mucinose folliculaire** ont été rapportées dans plusieurs cas (25, 96, 177), sans pouvoir toutefois trouver une réelle relation entre ces deux entités.

Bernard et coll. ont rapporté l'association avec un **purpura thrombopénique** (17). Leur observation est intéressante, mettant en évidence *l'évolution parallèle du taux de plaquettes et des signes cutanés*. Les auteurs s'interrogent sur le mécanisme de la thrombopénie. La positivité des complexes immuns circulants et du test de Dixon au cours de l'évolution plaiderait pour une origine autoimmune. L'autre



hypothèse formulée par Bernard, qui procède par analogie avec le syndrome de Kasabach-Merrit, fait envisager une consommation intravasculaire des plaquettes au sein des lésions.

Dupre (48) a rapporté un cas d'HALE survenu au cours d'un **cancer pulmonaire**. Cette association n'ayant jamais été retrouvée par la suite, ceci laisse supposer à une coïncidence.

Un seule publication a souligné l'association entre une HALE et un **lymphome bien différencié de type B** (18).

#### **III.2.2.8. Evolution**

Comme pour la maladie de Kimura, l'HALE est une affection **bénigne**.

La rareté des cas de **résolution spontanée** (125, 173) en fait une maladie à **évolution chronique**, d'autant que les **récidives** sont fréquentes, notées chez un tiers des patients (125), survenant dans des délais de quelques semaines à un an. Les récurrences après traitement sont évidemment plus fréquentes lorsque l'exérèse chirurgicale ou l'électrocoagulation ont été incomplètes. La présence d'une hyperéosinophilie sanguine serait un facteur prédictif de récurrence (137).

Le pronostic peut parfois être **plus réservé dans des formes extensives**, caractérisées par des lésions disséminées et par **l'atteinte possible des tissus adjacents**. Rappelons que deux cas de syndrome néphrotique sont survenus au cours d'une HALE, mais ceci ne pourrait être qu'une simple coïncidence (6, 151).

### **III.3. Histologie**

#### **III.3.1. La maladie de Kimura**

##### **III.3.1.1. Microscopie optique**

Du point de vue histologique, les **constations sont identiques au sein des tumeurs sous cutanées, des ganglions ou des glandes salivaires** (33, 61, 98). Néanmoins, notons que **l'aspect microscopique des adénopathies est moins spécifique que celui des lésions cutanées**. En effet, il n'est parfois retrouvé qu'un aspect d'**adénite chronique banale** (161), comme nous l'avons montré chez notre patiente.

Dans le diagnostic de la maladie de Kimura, l'examen cytologique des ganglions atteints n'a qu'une valeur limitée (105). Pour établir le diagnostic initial, il est impératif de faire l'exérèse du ganglion, par contre l'aspiration à l'aiguille fine pour examen cytologique peut avoir un intérêt en cas de récurrences, évitant au patient des biopsies répétées (36).

En cas d'atteinte cutanée les **lésions sont plus profondes que l'HALE**, s'étendant du derme réticulaire, à travers l'hypoderme, parfois jusqu'au fascia et au muscle (67).

### Plusieurs contingents cellulaires sont regroupés :

\*La maladie de Kimura est caractérisée par une **prolifération lymphohistiocytaire diffuse** organisée par endroit en **follicules lymphoïdes avec centres germinatifs proéminents** (114, 183). Ces centres germinatifs contiennent des lymphoblastes et des histiocytes au centre, alors que leur périphérie est constituée par des lymphocytes. L'étude en immunofluorescence montre des centres germinatifs contenant de nombreux dépôts d'IgE et des dépôts variables d'IgG, IgM et de fibrinogène (114, 119).

\*Un **infiltrat éosinophile** d'importance variable est toujours présent, s'insinuant entre les follicules, ou bien pénétrant jusqu'au centre de ceux-ci où ils peuvent réaliser des foyers de nécrose ou des abcès à éosinophiles (106,114). Une **réaction inflammatoire mixte**, comportant également des plasmocytes et des mastocytes y est associée.

\*On trouve toujours une **fibrose** de cellularité variable qui entoure et pénètre les lésions, même récentes, sans toutefois faire disparaître l'architecture des glandes salivaires ou des adénopathies.

\***L'abondance de la vascularisation** est remarquable et constante, conséquence d'une prolifération des veinules post capillaires (1, 37, 119). Les parois sont le plus souvent fines, mais les cellules endothéliales sont parfois turgescentes.

\*On peut enfin noter la présence occasionnelle de **cellules géantes multinucléées de type Warthin-Finkeldey**, essentiellement au sein des centres

germinatifs (67, 73, 80, 83). Ces cellules, de taille comprise entre 15 et 20 microns, ont un cytoplasme éosinophile peu abondant et de nombreux noyaux ronds ou ovales à chromatine dispersée ou vésiculeuse, et au nucléole bien visible.

Les polycaryocytes de Warthin-Finkeldey ne sont pas pathognomoniques de la maladie (98,114).

Ces cellules ont été identifiées pour la première fois dans les amygdales de patients atteints de rougeole par Warthin et Finkeldey en 1931 (cités par Kamel) (83). Depuis, des cellules similaires ont été décrites au cours de multiples affections : maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien, SIDA, lupus érythémateux disséminé, thyroïdite de Hashimoto, néoplasie non lymphoïde avec population lymphoïde associée (46, 83).

### **III.3.1.2. Etude en immunohistochimie**

L'étude immunohistochimique de la maladie de Kimura n'est pas réalisée de façon systématique (67, 73, 98, 183).

Elle montre une répartition normale des éléments lymphoïdes B et T, avec des lymphocytes B marqués par le CD 20 au centre des follicules lymphoïdes, et des zones lymphocytaires T en périphérie et entre les follicules, révélées par les anticorps anti CD 3, CD 43 et CD 45.

**L'infiltrat inflammatoire périvasculaire est constitué principalement de lymphocytes T CD 4 positif (145).**

Les **cellules endothéliales** expriment fortement les marqueurs endothéliaux, comme **l'antigène anti facteur VIII et l'UEA-1**, mais n'expriment pas le lysozyme (67).

Katoh et coll. (88) soulignent l'intérêt de l'anticorps anti actine musculaire lisse pour la mise en évidence des cellules périendothéliales et des veinules post capillaires très nombreuses.

Une étude réalisée par cytométrie de flux et immunohistochimie a mis en évidence des **cellules HLA-DR+CD4+ dans le sang circulant, dans la peau et dans les ganglions lymphatiques** des patients atteints de maladie de Kimura (155), ce qui montre une prolifération de lymphocytes T activés.

Dans une étude plus récente, les **protéines spécifiques des polynucléaires éosinophiles** (« *eosinophil major basic protein* » (MBP) et « *eosinophil cationic protein* » (ECP)), **des mastocytes** (*mast cell tryptase*) et **des polynucléaires neutrophiles** (« *neutrophil elastase* ») ont **rarement été mises en évidence dans la substance extracellulaire** (35). Ceci pourrait suggérer selon les auteurs une **diminution des phénomènes de dégranulation, essentiellement des polynucléaires éosinophiles.**

Dans l'étude de Helander (67) concernant 4 cas de maladie de Kimura et 22 cas d'HALE, la comparaison des dépôts de MBP montre que dans la **maladie de Kimura**, il existe une **infiltration massive d'éosinophiles intacts au sein des follicules lymphoïdes**, avec **peu de dépôts extracellulaires des protéines des granules éosinophiles**, alors que dans l'**HALE**, il existe seulement un **nombre**

**modéré d'éosinophiles intacts, avec des dépôts marqués extracellulaires,** suggérant une **dégranulation**. Ces constatations seront analysées ultérieurement.

Dans les 2 cas il existe un marquage cellulaire pour les protéines des granules éosinophiliques MCP et ECP, correspondant bien aux nombreux éosinophiles vus sur les coupes HES.

La tryptase des mastocytes a été localisée dans de nombreux mastocytes, avec minimes dépôts extracellulaires.

En ce qui concerne l'étude immunohistochimique des cellules de Warthin-Finkeldey, l'expression des marqueurs CD 43, CD 3, CD 4 suggèrerait l'origine lymphocytaire T « helper » de ces cellules (83).

### **III.3.1.3. Microscopie électronique**

#### **-L'infiltrat inflammatoire :**

L'étude en microscopie électronique montre une **augmentation du nombre de mitochondries et des ribosomes dans le cytoplasme des cellules prolifératives** (183). Le **réticulum endoplasmique** est abondant dans le cytoplasme des plasmocytes (183).

On observe parfois une dégranulation dans le cytoplasme des éosinophiles.

Les **granulations** spécifiques des **éosinophiles** sont modifiées, avec une **augmentation de leur taille**. Morphologiquement, elles se présentent comme des structures tubaires caractéristiques donnant à la matrice un aspect irrégulier (103).

### -La composante vasculaire :

Les **veinules post capillaires prolifèrent** et sont accompagnées de nombreux **fibroblastes**.

La paroi de certains vaisseaux devient étirée et oedémateuse et peut être infiltrée par du plasma (183), alors que dans les lésions anciennes, le nombre des vaisseaux est réduit et ceux-ci sont parfois fibrosés (183).

### III.3.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie

#### III.3.2.1. Microscopie optique

L'**épiderme** est en général normal. Parfois une hyperkératose et une hyperacanthose sont notées en cas de lichénification.

Les lésions sont situées moins profondément que dans la maladie de Kimura, s'étendant du derme papillaire jusqu'à la partie superficielle de l'hypoderme (67), le plus souvent bien circonscrites.

Deux contingents sont intimement mêlés : une composante vasculaire et un infiltrat inflammatoire (174).

\*La **composante vasculaire** est la plus typique.

La prolifération vasculaire est hétérogène, souvent exubérante, de taille variable, composée de plusieurs types de structures vasculaires :

-des vaisseaux matures bien différenciés de nature artérielle ou veineuse, caractérisés par une couche unique de cellules endothéliales. Ces vaisseaux ne sont pas suggestifs sur le plan diagnostique.

-des vaisseaux immatures de taille variable, ramifiés, disposés de façon anarchique, aux parois épaissies et irrégulières. Celles-ci peuvent être pluristratifiées (endothélium formé par une ou plusieurs couches de cellules) et former des papilles intraluminales. Elles sont souvent le siège de dépôts de mucine (139).

Il n'y a pas de nécrose fibrinoïde, ni d'éléments de leucocytoclasie au niveau des parois vasculaires.

Les vaisseaux sont bordés par des cellules endothéliales proéminentes, turgescentes, tantôt globoïdes, tantôt pyramidales, possédant un cytoplasme éosinophile, parfois vacuolaire, bombant en "raquette" dans la lumière, qui devient alors souvent virtuelle. Différentes dénominations ont été employées pour qualifier cette cellule : **cellule histiocytoïde** (141) (cytoplasme éosinophile et vésiculeux évoquant le cytoplasme d'un histiocyte), **épithélioïde** (55), **cellule en "pierre tombale"** (176).

Cette **cellule "histiocytoïde"** a été décrite plus en détails par Rosai (141) :

- Son noyau: Il est le plus souvent volumineux et présente fréquemment une forme ovale. La membrane nucléaire présente des indentations marquées (noyau anfractueux et échancré) donnant parfois l'impression de lignes continues traversant le noyau, de façon similaire à ce que l'on observe dans les cellules



de Langerhans au cours de l'histiocytose X. La chromatine dispersée confère au noyau un aspect vésiculeux particulier.

Un ou deux nucléoles de grande taille sont notés dans la plupart des cellules. Le noyau est parfois polylobé, mais on peut observer des cellules multinucléées et des cellules en cours de mitose.

Les figures de mitose sont fréquentes dans les foyers angiogéniques, mais il n'y a pas d'anaplasie, ni de mitoses atypiques (125).

- Le cytoplasme: Il est abondant, éosinophile et parfois vésiculeux. La vacuolisation du cytoplasme est assez fréquente. Rosai suggère, d'ailleurs, que la formation des lumières vasculaires résulterait d'un phénomène de vacuolisation intra cytoplasmique aboutissant, par fusion de vacuoles contiguës, à des cavités de diamètre progressivement croissant.

- Sa morphologie : Il s'agit d'une des caractéristiques les plus frappantes de cette cellule "hautement distinctive" (141): au lieu de l'aspect aplati et fusiforme habituel des cellules endothéliales ordinaires, elle offre une forme ovale, arrondie ou cuboïde qui lui confère une ressemblance avec une cellule histiocytaire ou une cellule épithéliale.

- Son arrangement est variable au sein de l'infiltrat : La cellule histiocytoïde est rarement isolée dans l'interstitium. Le

plus souvent, elle forme avec d'autres grandes cellules du même type des nids compacts dont certains comporteraient l'ébauche de lumières aboutissant à la formation de canaux vasculaires bien définis, parfois dilatés ("caverneux"), occupés par des hématies et du plasma. L'aspect en pavés des cellules endothéliales qui bordent les vaisseaux les plus gros aboutit parfois à des images glandulaires.

De l'acide mucosaccharide, le plus souvent de l'acide hyaluronique, est identifié au sein de la prolifération vasculaire, en association avec des cellules musculaires lisses et des fibres élastiques (125).

Les parois vasculaires peuvent s'amincir focalement, avec une réticuline réduite, ce qui favorise l'expansion éventuelle d'un sac anévrysmal (125).

Certaines lumières sont obstruées par une prolifération endothéliale endovasculaire (125). Olsen a remarqué, sur le plan histologique, dans sa série de 116 patients atteints d'HALE, des shunts artérioveineux dans 51% des lésions se situant dans l'hypoderme et dans 9 % des lésions dermiques. Ceux-ci seraient plus fréquents lorsqu'il y a une prolifération endothéliale endovasculaire (125).

\*Entre les vaisseaux ou à côté des groupements vasculaires s'observe un **granulome polymorphe contenant des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes, des plasmocytes, des macrophages, des mastocytes et des**

**histiocytes**. L'infiltrat inflammatoire est habituellement diffus, moyennement dense. Il est plus marqué au voisinage des vaisseaux anormaux en périphérie de la tumeur (176).

Le **contingent de polynucléaires éosinophiles est variable**, allant de moins de 5% à 20% de l'infiltrat (176). Il est **parfois absent**. Les éosinophiles paraissent répartis de façon diffuse dans le tissu lymphoïde et dans les zones d'angiogénèse. Alors que la composante vasculaire s'observe surtout dans les zones les plus superficielles, les **nodules lymphoïdes sont notés le plus souvent en profondeur dans l'hypoderme** (174).

L'étude immunopéroxydasique montre le **caractère polyclonal** de l'infiltrat lymphoplasmocytaire (174).

\*Le **stroma** entourant les agrégations vasculaires est à la fois fibreux et myxoïde (125).

Cette description histologique comporte des variantes. Ainsi, la **phase initiale est caractérisée par une angiogénèse prédominante, alors qu'un infiltrat dense avec des follicules lymphoïdes s'étendant profondément dans le derme correspondrait à une lésion plus ancienne.**

#### Colorations spécifiques des lésions d'HALE (75)

Certaines colorations ont été réalisées à titre expérimental, mais ne sont **nullement nécessaires au diagnostic.**

-Coloration à l'orcéine : le **réseau élastique est normal sauf autour des vaisseaux anormaux où il est absent**. Dans les vaisseaux matures, il existe un fin réseau élastique périthélial normal.

-Coloration à l'argent : elle met en évidence autour des **vaisseaux néoformés des fibres de réticuline tendant à former une lame concentrique autour de ceux-ci**, mais sans former de membrane basale.

-Coloration au PAS : elle révèle qu'il n'existe **pas de membrane basale complète autour des vaisseaux néoformés alors que celle-ci est normale autour des vaisseaux matures**.

-Coloration au bleu Alcian : elle montre une **augmentation des mucopolysaccharides acides** surtout dans les zones périthéliales des vaisseaux.

-Coloration à l'HES ou au trichrome de Masson : le **collagène est normal**, avec parfois des amas de collagène au niveau des lésions.

-Coloration au Soudan : elle **ne met pas en évidence de graisse dans les vacuoles** des cellules endothéliales.

### III.3.2.2. Etude en immunohistochimie

Comme dans la maladie de Kimura, les **cellules endothéliales expriment les marqueurs endothéliaux** (facteur VIII, *Ulex europaeus*) (7, 125, 152).

Toutefois, la **positivité du marquage est inconstante** et semble plus fréquente au niveau des cellules bordant les cavités vasculaires (174, 178) qu'au niveau de celles formant les cordons cellulaires non canalisés.

A l'inverse de la maladie de Kimura, **l'infiltration nodulaire ou diffuse de lymphocytes T prédomine** et surtout les **enzymes spécifiques des polynucléaires éosinophiles sont retrouvées en grande quantité dans la substance extracellulaire** (67). Le mécanisme physiopathologique serait donc différent de celui de la maladie de Kimura.

Le marquage est également **positif pour l'actine et la vimentine** (7).

### **III.3.2.3. Microscopie électronique**

La première description ultra structurale d'une HALE remonte à 1974 par Daniels et coll. (42). Les auteurs ont centré principalement leur description sur la prolifération vasculaire atypique.

#### **\* Architecture de la prolifération vasculaire:**

Trois aspects ont été décrits :

-Une **prolifération de vaisseaux matures**, dont les cellules endothéliales sont disposées en une couche unique en contact étroit avec des péricytes augmentés en nombre pouvant réaliser jusqu'à trois couches discontinues. Une membrane basale épaissie entoure ces vaisseaux et cerne les péricytes en se dédoublant à leur niveau. Les lumières vasculaires de diamètre variable, sont soit

béantes, soit étroites voire filiformes, occupées par des amas de globules rouges ou de plaquettes. Ces **lumières sont bordées par des cellules endothéliales particulières, bombant dans la cavité vasculaire**. Leur cytoplasme émet des **projections pseudopodiques formant des ponts**, des labyrinthes irréguliers qui tendent à combler la lumière vasculaire.

Dans la paroi des vaisseaux les plus larges, dont l'aspect suggère une origine artérielle, on n'observe pas de lame élastique interne nettement individualisée, mais un matériel amorphe fragmenté, situé entre les cellules endothéliales et la média, et représentant peut être du tissu élastique néoformé ou anormal.

-A côté de ces vaisseaux bien individualisés, des **amas cellulaires sans lumière vasculaire distincte** sont notés. Les cellules qui les constituent sont jointives mais **pauvres en système de jonction**. Leur interface présente des vésicules de pinocytose. Comme les cellules endothéliales, elles émettent des **expansions interdigitées** (174). Ces **cellules peu cohésives** semblent séparées par une **lumière virtuelle très anfractueuse**. A leur contact s'observe une ébauche de lame basale et des péricytes. Kindlom et Fassina (94) ont montré des images de transition entre les cordons cellulaires pleins, les vaisseaux à lumière étroite et les vaisseaux plus larges, comme si les cordons représentaient des vaisseaux peu différenciés. Ces constatations sont **en faveur de la nature endothéliale de ces structures et contre une origine histiocytaire parfois évoquée** (29, 141).

-Les cellules épithélioïdes peuvent être beaucoup plus **éparses dans le conjonctif**, et s'observer de façon isolée.

### \* Aspect des cellules proliférantes

Les cellules bordant les cavités vasculaires sont de grande taille, pouvant atteindre 15 à 20 microns, et donnent l'impression de **rangées de "pierres tombales"** faisant protrusion dans la lumière, aspect déjà constaté en microscopie optique.

#### • Leur noyau :

Il est le plus souvent unique, avec une forme ovale ou arrondie, avec des contours indentés ou parfois convolutés (174). La chromatine apparaît normale.

L'étude ultra structurale des cellules multinucléées montre que ce sont des amas de cellules endothéliales avec de nombreuses microvillosités.

#### • Le cytoplasme :

-Le trait le plus caractéristique semble être la très grande abondance de **filaments cytoplasmiques intermédiaires**, par rapport aux cellules endothéliales normales (42, 94, 174). Il s'agit de filaments regroupés en faisceaux épais disposés parallèlement au noyau, certains de 100 à 150 Å et d'autres de 55 à 75 Å, associés à des corps denses. Quant à la nature de ces filaments, il s'agirait pour certains d'actine (29) et pour d'autres de vimentine (172).

-Les cellules contiennent généralement une **grande quantité d'organelles**. Des corps de Weibel Palade sont observés de manière relativement éparses dans le cytoplasme. Des amas de microtubules de 22

nanomètres de diamètre ont été observés dans de nombreuses cellules par Wright, et représenteraient des corps de Weibel Palade anormaux (178).

Certains auteurs insistent sur la présence fréquente de **vacuoles** qui, pour certaines paraissent vides, et pour d'autres contiennent un matériel granuleux (177).

• La membrane plasmique :

-Elle comporte de nombreux **replis et villosités**. Comme il l'avait déjà été observé en microscopie optique, les cellules qui tapissent les cavités vasculaires émettent parfois des **prolongements cytoplasmiques à type de pseudopodes** qui forment des ponts anastomosés entre eux et qui tendent à combler les lumières (177).

-Des vésicules de **pinocytose**, présentes en grande quantité à la surface des cellules (177), témoigneraient d'une activité membranaire intense.

\* Les systèmes de jonction

Les **desmosomes semblent peu nombreux** et mal individualisés (179), par contre des **digitations intercellulaires** sont observées de façon régulière au niveau des zones latérobasales des cellules de sorte que la **continuité entre les cellules est conservée**.

Au niveau des cordons cellulaires "pleins", les cellules apparaissent jointives. Séparées par une lumière virtuelle anfractueuse, elles sont pauvres en système de jonction et en fait peu cohésives (174).

Entre les cellules endothéliales et leur membrane basale souvent amincie voire absente, ou au contraire plurilamellaire, on note fréquemment des **hémidesmosomes**.



\* Les polynucléaires éosinophiles

Leur aspect est **normal**.

\* Les vaisseaux lymphatiques

Lorsqu'ils sont observés au sein des lésions, ils sont **normaux** et donc bordés par des cellules d'aspect bien différent des cellules endothéliales anormales, ce qui va à l'encontre de l'hypothèse de Wells qui supposait une origine lymphatique à la prolifération vasculaire anormale (173).

### III.4. Etiopathogénie

En ce qui concerne la physiopathologie de ces deux affections, le nombre d'hypothèses formulées rend compte de notre ignorance dans ce domaine.

Les caractéristiques cliniques et histologiques de la **maladie de Kimura** sont plutôt évocatrices d'un désordre **inflammatoire allergique ou autoimmun** de cause inconnue (114), où les vaisseaux sanguins, les lymphocytes et les éosinophiles participeraient. Alors que celles de l'**HALE** suggèraient initialement un processus primitif, probablement un désordre néoplasique de l'endothélium vasculaire, avec une réponse inflammatoire variable (56), les dernières constatations plaident également pour un **processus réactionnel**.

#### III.4.1. La maladie de Kimura

La cause de la maladie de Kimura demeure inconnue, mais plusieurs hypothèses ont été soulevées, incluant des **interférences avec la régulation immunologique**, à l'origine d'une réaction anormale à un stimulus antigénique (en particulier le *Candida albicans*, ou une infection parasitaire) ou à un néoplasme (51, 114, 117, 157).

Les faits suivants vont dans le sens d'un mécanisme immunologique :

- éosinophilie sanguine
- infiltration d'éosinophiles et de mastocytes dans les lésions

-élévation du taux d'Ig E

-fluorescence IgE dans les follicules

-réaction immédiate très positive aux antigènes de *Candida* chez certains patients (80, 156)

-association occasionnelle avec un terrain atopique, comme un asthme (116), une rhinite allergique (156) ou une dermatite atopique (122).

### III.4.1.1. Cellules impliquées

#### III.4.1.1.1. Rôle des éosinophiles

Le rôle des éosinophiles dans les maladies allergiques est bien connu. Les éosinophiles contiennent des **protéines cytotoxiques dans leurs granules**, comme l'*eosinophil cationic protein (ECP)* et la *major basic protein (MBP)*. Ces protéines, que l'on retrouve dans l'asthme, **activent les mastocytes** et sont à l'origine d'une libération **d'histamine**. Certains ont montré que les **taux d'ECP et de MBP sont plus élevés chez des patients atteints de maladie de Kimura**, par rapport à des sujets témoins, et que ces taux diminuent pendant les périodes de rémission (117).

#### III.4.1.1.2. Prolifération lymphocytaire T

Des études immunohistochimiques ont permis de montrer des modifications de l'activité lymphocytaire T dans la maladie de Kimura. L'équipe de Tabata (155), qui a centré ses études sur la peau et les ganglions lymphatiques de la maladie de Kimura, a montré une **prolifération de cellules HLA-DR+ CD4+ dans les ganglions et le sang**. L'activation des cellules helper T est connue pour **augmenter la fonction cellulaire B**. La prolifération de cellules CD4 peut **augmenter le taux**

**d'IgE et la production folliculaire lymphoïde**, phénomènes observés dans cette maladie. Pour certains, cette production de cellules CD4 pourrait suggérer un désordre néoplasique ou prolifératif T à l'origine de la maladie de Kimura (12). En effet, l'augmentation des cellules HLA-DR+ CD4+ apparaît trop élevée, selon certains auteurs pour être de nature réactionnelle (155). Toutes ces données parfois contradictoires révèlent, une fois de plus, notre ignorance pour expliquer la survenue de cette maladie.

#### III.4.1.1.3. Implication des mastocytes

Une étude quantitative des mastocytes au sein des lésions de Kimura a montré qu'il existe une **augmentation significative des mastocytes** (178). Plus la lésion est ancienne, moins il y a de mastocytes, par contre, la prolifération vasculaire est plus dense. Cette constatation suggère que les mastocytes pourraient jouer un rôle dans la maladie de Kimura à son stade précoce, bien que sa possible implication dans l'angiogénèse ne doive pas être directe.

L'équipe d'Aoki s'est intéressée aux caractères ultrastructuraux des mastocytes de la maladie de Kimura (8). **Deux types de mastocytes** ont été identifiés : le type **S**, avec une prédominance d'éléments cristallisés ou en volute dans leurs granules (S : *scroll*) ; et le type **P**, aux granules de structure filamenteuse ou particulaire (P : *particulate*). Chez un **sujet normal (absence de stimulation des mastocytes)**, **95 % des mastocytes étaient de type S**, avec **peu de phénomènes de dégranulation**, et plus de 95 % des granules contenaient du matériel cristallin. Dans seulement 31 % des cas de maladie de **Kimura**, ces types S de mastocytes ont été retrouvés, et avec moins de 5% des granules contenant une structure

cristalline. **69 % des mastocytes avaient des granules de structure particulière.** Presque la moitié de ces mastocytes de type P trouvés dans la maladie de Kimura avait des **vésicules qui avaient perdu le contenu de leurs granules, mais toutefois sans formation de canaux de dégranulation ou d'extrusion de granules.**

Au sein des mastocytes rencontrés dans les lésions de Kimura existe donc une apparente « **solubilisation** » **du contenu des granules mastocytaires**, qui se manifeste par le passage d'une structure cristalline ou en volute vers des structures réticulaires ou particulières (aspect observé après stimulation des mastocytes). Un tel aspect des mastocytes suggère une **activation par un mécanisme non anaphylactique** (58). Le phénomène de dégranulation non anaphylactique des mastocytes est caractérisé par une **dégranulation lente**, qui se fait petit à petit, contrairement au mécanisme anaphylactique, où il existe une libération rapide des granules dans l'espace extracellulaire, avec ouverture des canaux de dégranulation. **Les mastocytes, dans la maladie de Kimura, sont donc stimulés et relarguent de façon continue le contenu de leurs granules, par un mécanisme non anaphylactique (« piecemeal degranulation »).**

Jusqu'à quelques années, on pensait que les IL-4 et 5 étaient uniquement secrétées par les lymphocytes T activés, or des études récentes ont montré que les **mastocytes constituent également une source d'IL-4 et 5** (12). Il a été rapporté plus récemment que les mastocytes expriment avec l'IL-4 et 5 de l'IL-13. Toutes ces interleukines pourraient induire la **synthèse d'IgE par les lymphocytes B et former un rétrocontrôle positif de la synthèse d'IgE** (129).

L'étude en microscopie immunoélectronique a permis de montrer que **l'histamine, la sérotonine, le TNF alpha (*Tumor Necrosis Factor alpha*), et la chymase étaient secrétés par les mastocytes lors de la phase de dégranulation non anaphylactique.**

#### III.4.1.2. Rôle de l'interleukine 5

L'interleukine 5 (IL-5), produite par les lymphocytes T activés (T helper 2) est un **stimulateur sélectif de l'activation des éosinophiles, de leur différenciation, de leur prolifération et de leur chimiotactisme** (10, 141, 181). De plus, elle **augmente l'habilité des cellules B à produire des IgE** (130).

Terada (157) a voulu avancer dans la recherche d'une hypothèse immunologique et a étudié l'activation et l'infiltration éosinophilique de la maladie de Kimura.

Dans son étude, **après stimulation d'un granulome de maladie de Kimura avec de l'antigène *Candida*, de l'IL5 était produite et relarguée.**

Plusieurs travaux autres que ceux de Terada suggèrent une réaction d'hypersensibilité contre le *Candida albicans* (76, 79, 156). Toutefois jamais de *C. albicans* n'a été isolé au sein des lésions de Kimura.

Afin de savoir pourquoi les lymphocytes des patients atteints de maladie de Kimura produisaient de l'IL-5, l'équipe de Enokihara (51) a étudié l'expression de l'ARNm de l'IL-5. Ils ont ainsi mis en évidence que les **lymphocytes des patients atteints expriment l'ARNm de l'IL-5**, contrairement à ceux des sujets témoins qui n'expriment pas cette lymphokine (158).

D'ailleurs, d'autres études ont montré une **stimulation de l'expression du gène de l'IL-5 au sein des ganglions lymphatiques et dans les cellules mononucléées sanguines de sujets atteints de maladie de Kimura**, pouvant expliquer l'éosinophilie et le taux élevé d'IgE (51, 78, 107).

Les lymphocytes du sang circulant des patients atteints produisent donc in vivo de l'IL-5.

Voici une théorie proposée (114). Une **production locale d'IL 5 engendre une infiltration éosinophilique au sein du granulome**. Une fois les éosinophiles migrés au sein du site inflammatoire, ils sont **activés à nouveau par l'IL 5** ce qui aboutit à une augmentation de la densité cellulaire. Ces éosinophiles sont ensuite **sauvés de leur mort programmée** et survivent pendant une période plus longue que celle des éosinophiles normaux.

Il en découle une **accumulation d'éosinophiles au niveau du site de l'inflammation et dans le sang circulant**. Ceci concorde avec la constatation de Terada, qui a montré une grande proportion d'éosinophiles hypodenses, éosinophiles ayant une viabilité prolongée (157).

La production d'IL-5, qui pourrait possiblement être induite entre autre par le *Candida*, contribue donc à l'éosinophilie de la maladie de Kimura. Les travaux de recherche dévoileront peut-être d'autres facteurs induisant la production d'IL-5.

Une autre constatation met également en avant le rôle de l'IL-5. Deux cas ont été publiés **d'atteinte concomitante de maladie de Kimura et de rectocolite hémorragique** (149, 154). Des études ont donc été réalisées pour tenter de trouver un lien entre ces deux pathologies, peut-être un trouble immunitaire systémique. L'équipe de Sugaya (154) a tenté de les relier par l'expression de l'IL-5. En effet, une

sécrétion d'IL-5 a déjà été observée au niveau de la lamina propria des cellules T dans la RCH (59). Il a donc été suggéré que **l'IL-5 pourrait être le pivot central entre les deux entités**. De l'ARN messenger pour l'IL-5 a été mis en évidence par RT-PCR (*Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction*) dans les cellules mononucléées et dans des lésions coliques, laissant suggérer que l'IL-5 pourrait également jouer un rôle dans la RCH.

La découverte du mécanisme induisant l'expression du gène de l'IL-5 pourrait, à l'avenir, permettre de clarifier la pathogénie de cette affection.

#### **III.4.1.3. Rôle des autres interleukines**

Il a été montré par PCR (87) une **expression plus forte de l'ARN messenger des interleukines 4, 5, 13 dans les cellules mononucléées circulantes des sujets atteints de maladie de Kimura**, que chez des sujets témoins.

Aux côtés de l'IL-5, les **IL 4 et 13** semblent également jouer un rôle important dans le développement de cette maladie. En effet, **ces cytokines peuvent aussi initier et amplifier la synthèse des IgE (78), et induire la molécule d'adhésion vasculaire-1 qui est nécessaire pour la migration des éosinophiles sur les cellules endothéliales (19, 160)**. Le niveau d'interféron gamma, qui a un rétrocontrôle négatif sur les IgE, ne diffère pas entre les patients atteints et les sujets témoins (87).

Le ***granulocyte macrophage colony stimulating factor* (GM-CSF)**, le **TNF alpha** et **l'IL-2**, ainsi que des antigènes concernant les éosinophiles, le **CD 4**, le **CD**



**25, et l'HLA-DR** ont également été impliqués dans la physiopathologie de cette maladie (157).

La maladie de Kimura pourrait être une affection dans laquelle les lymphocytes relarguent des cytokines, comme le GM-CSF et le TNF alpha qui seraient à l'**origine de l'activation des éosinophiles** (163).

La diminution de ces interleukines au cours d'un traitement efficace plaide en faveur de leur participation (87).

#### **III.4.1.4. Rôle d'une participation virale ?**

Suite à la découverte d'une sérologie positive pour ***l'Epstein Barr Virus*** (EBV) chez un patient atteint de maladie de Kimura, l'équipe de Nagore a recherché par PCR des séquences d'ADN de l'EBV au sein de la lésion cutanée, avec étude en parallèle de 10 témoins (121). Seule l'étude sur la lésion cutanée a révélé une positivité pour l'EBV. Néanmoins, ces données ne portent que sur un seul cas, et il conviendrait de faire cette étude sur un grand nombre de patients.

Certains ont imaginé une participation éventuelle de *l'human herpes virus* de type 8 (HHV-8). A ce jour, il n'a jamais été mis en évidence d'ADN d'HHV-8 au sein de ces lésions (169).

#### III.4.1.5. Origine de la fibrose

Il est concevable que la **libération**, depuis les mastocytes, **d'histamine et de TNF alpha puisse stimuler la prolifération des fibroblastes ou l'accumulation de collagène** (49).

Il est possible que le relargage lent, « petit à petit », mais chronique de médiateurs ou de cytokines par les phénomènes de dégranulation non anaphylactique contribue au recrutement d'éosinophiles et à la **fibrose tissulaire** observés dans ce processus pathologique.

#### III.4.1.6. Mécanismes de l'atteinte rénale

La pathogénie des manifestations rénales de la maladie de Kimura demeure inconnue. On avait soulevé un moment l'hypothèse d'une substance antigénique néphrotoxique relarguée par les nodules sous cutanés mais l'évolution manifestement dissociée entre l'atteinte rénale et les localisations cutanées rend l'hypothèse caduque.

On a recherché en vain jusqu'à présent un facteur étiologique commun aux lésions tumorales et aux manifestations rénales : les virus, les parasites et surtout le *Candida albicans* ont été successivement incriminés. Ce facteur étiologique quel qu'il soit pourrait **altérer l'immunorégulation des cellules T ou induire une réaction d'hypersensibilité de type 1 médiée par des IgE avec relargage de lymphokines produisant à la fois l'agrégation des éosinophiles, des lymphocytes et la**

**protéinurie** (114). Celle-ci pourrait résulter de la sécrétion d'un **facteur de perméabilité glomérulaire** dont la nature exacte demeure imprécise mais dont l'existence a été prouvée au cours du syndrome néphrotique primitif avec lésions glomérulaires minimales et hyalinose segmentaire et focale (72, 182). Peut-être pourrait-on envisager une **antigénémie persistante à l'origine de dépôts d'IgE le long de la membrane capillaire glomérulaire, avec lésions du glomérule expliquant la protéinurie** (3, 118). Rappelons que des dépôts d'IgE ont effectivement été visualisés par immunofluorescence le long des capillaires et des zones péri-mésangiales (118, 156). Des études rapportent aussi un **détachement marqué des podocytes à l'origine d'un décollement épithélial** (31, 118, 156). La destruction mésangiale serait corrélée avec l'activité de la glomérulonéphrite et à la sévérité de la protéinurie.

#### III.4.1.7. La prolifération tumorale serait plutôt de nature réactionnelle

Chim et coll. (34) ont étudié la clonalité par PCR des réarrangements des gènes pour les récepteurs gamma des cellules T (TCR- $\gamma$ ) et delta (TCR- $\delta$ ).

**Aucune clonalité n'a été mise en évidence.** Pour les auteurs, cette constatation privilégie l'hypothèse d'une **nature réactionnelle de la prolifération tumorale**, plus que néoplasique, d'autant plus qu'il n'y a jamais d'évolution vers un lymphome malin.

Nous ne pouvons donc malheureusement conclure ce chapitre. Les données physiopathologiques sont encore imprécises hypothétiques et du domaine de la recherche fondamentale.

### **III.4.2 L'HALE**

L'étiopathogénie est, elle aussi, énigmatique et fait l'objet de nombreuses controverses concernant la nature et l'origine de la cellule épithélioïde, le caractère réactionnel ou tumoral de l'affection et les stimulus qui concourent à l'apparition de la lésion.

#### **III.4.2.1. La nature de la cellule endothéliale caractéristique**

Avant l'ère de l'immunohistochimie, cette cellule a soulevé bien des interrogations concernant son origine.

Alors que certaines caractéristiques la rapprochaient d'une *cellule endothéliale* (propriété de border les lumières vasculaires, présence de corps de Weibel–Palade, existence d'une membrane basale, vacuolisation intracytoplasmique analogue à ce que l'on observe dans l'angiosarcome cutané), d'autres lui trouvait une *ressemblance avec une cellule histiocytaire* (noyau lobé et plicaturé, activité membranaire importante). C'est pourquoi Castro (29) a suggéré qu'il s'agissait d'une forme de transition entre une cellule endothéliale et une cellule histiocytaire.

Toutefois Rosai (141), s'appuyant sur les données expérimentales de Majno (107), a estimé que le noyau d'une cellule endothéliale, sous l'effet de divers stimuli, dont l'histamine, peut acquérir la morphologie de la cellule discutée dans ce paragraphe. L'aspect indenté de son noyau n'étant donc pas spécifique d'un

histiocyte, il a opté pour la nature endothéliale de cette cellule, tout en admettant qu'elle est atypique par l'existence de traits communs aux histiocytes. C'est la raison pour laquelle Rosai l'a appelée "**cellule endothéliale histiocytoïde**".

**Le développement de l'immunohistochimie a démontré l'origine endothéliale**, avec une négativité pour les sérums antilysozyme et anti alpha 1 chymotrypsine que reconnaissent normalement les cellules histiocytaires (125, 172, 174).

#### **III.4.2.2. L'HALE est-elle de nature réactionnelle ou néoplasique ?**

Cette notion a été beaucoup discutée et a opposé différentes équipes.

Initialement, pour Rosai il s'agissait plutôt d'un processus prolifératif néoplasique (141), alors que dès 1979, Grimwood, en ayant montré des dépôts d'IgA, IgM et C3 au niveau des lésions vasculaires énonça qu'il s'agissait d'une lésion inflammatoire de nature réactionnelle, peut-être secondaire à des perturbations immunologiques (62).

**-L'infiltrat lymphoïde** est de nature polyclonale, en faveur d'une **nature réactionnelle** (81).

L'étude par des anticorps monoclonaux des leucocytes (113) montre que l'infiltrat inflammatoire de l'HALE évolue en fonction de la durée d'évolution des lésions. Il est plus marqué dans les lésions évoluant depuis moins de 3 mois. Une population monomorphe T a été trouvée par cette étude. D'après leur étude sur l'infiltrat lymphocytaire, les auteurs évoquent plutôt une réponse réactionnelle (113).

#### **-L'hyperplasie vasculaire :**

Le caractère potentiellement agressif de certaines lésions, avec extension aux tissus sous jaccents (172) a parfois conduit à supposer une nature néoplasique.

Toutefois, la plupart des auteurs privilégient la thèse d'un **processus réactionnel**, avec une hyperplasie vasculaire survenant en réponse à un stimulus déterminé. En effet, en faveur de cette supposition, ont été avancées l'activité mitotique faible et l'efficacité des corticoïdes, évoquant plutôt une origine inflammatoire.

Différents stimulus ont été supposés, pouvant être à l'origine du processus hyperplasique, tels un traumatisme local, retrouvé chez 9 % des patients, une grossesse, ou une infection (125). Jusqu'à présent, aucun facteur, n'a été identifié de façon formelle.

#### **III.4.2.3. Rôle des shunts artérioveineux**

Nous avons déjà évoqué l'existence parfois associée de shunts artérioveineux.

Ils sont observés au sein des lésions avec une fréquence variable selon les séries (125, 132). Certains les retrouveraient de façon significative quand la biopsie est faite de façon large et suffisamment profonde, surtout lorsqu'il y a des antécédents de traumatisme (55, 125).

Olsen et Helwig ont trouvé des shunts artérioveineux quand il y avait un antécédent de traumatisme dans 8 cas sur 10 (125).

Cette possible relation avec un traumatisme antérieur explique la localisation préférentielle sur le scalp, région exposée et très vascularisée.

Pour certains, l'HALE serait un processus réactionnel qui résulterait d'une lésion puis de la réparation d'une artère ou d'une veine (55).

Moesner et coll. (116) rapportent le cas d'un homme présentant des lésions d'HALE du creux poplité, satellites d'une fistule artérioveineuse poplitée objectivée par l'artériographie. Ils établissent un lien entre les lésions cutanées et l'anomalie vasculaire dont l'exérèse n'a cependant pas entraîné la régression des nodules d'HALE, contrairement à ce qui a été observé dans le cas de Nix (123).

Ces données conduisent certains auteurs à attribuer un **rôle aux shunts artérioveineux dans l'étiopathogénie de la maladie, notamment en ce qui concerne les récurrences dont on connaît la fréquence élevée, qui pourraient être expliquées plus par la persistance de ces shunts, que par un potentiel réellement néoplasique de ces lésions.**

Nous avons vu que l'HALE peut avoir un caractère primitivement vasculaire (95, 135), ce que suggèrent les hypothèses histogénétiques. **Tout se passe comme si, à l'intérieur d'un vaisseau lésé, une prolifération endothéliale obstruit la lumière puis entoure le vaisseau.** Cette hypothèse est également soutenue par Reed et Terzakis (138), qui, constatant la présence d'une dilatation anévrysmale des vaisseaux préexistants, en concluent que ces structures vasculaires sont à l'origine des vaisseaux néoformés.

Plus récemment, une observation supplémentaire d'HALE associée à une malformation artérioveineuse (MAV) a été publiée (126). La MAV a été confirmée au niveau du pavillon de l'oreille, par artériographie. Les auteurs suggèrent que la MAV pourrait être un facteur favorisant le développement d'une HALE. Chez leur patient, ils ont mesuré les taux de rénine, d'*eosinophil cationic protein* et d'IL-5, qui étaient élevés avant le traitement et qui ont diminué après traitement chirurgical. A noter que, dans le cas rapporté, la lésion a récidivé un an et demi après un premier geste chirurgical, et qu'à nouveau la malformation artérioveineuse est réapparue, confirmée par artériographie. Cette évolution parallèle suggère un lien entre ces deux pathologies. Les auteurs pensent que la MAV provoque la réaction inflammatoire observée.

Plusieurs équipes (3, 53) avaient déjà impliqué la **rénine** dans la pathogénie de l'HALE par le biais des propriétés d'angiogénèse que possède l'angiotensine II. Ils avaient montré que les cellules contenaient de la rénine et avaient donc suggéré que la rénine pourrait être un agent pathogénique pour l'HALE. En sachant qu'il existe une stimulation du système rénine-angiotensine dans les ischémies rénales ou dans les formations artérioveineuses rénales, Fernandez et coll. ont imaginé que la **rénine**, élevée dans l'HALE, pourrait être **induite par une MAV**, d'une façon similaire à ce qui est observé dans le rein (53). Il est connu que **l'angiotensine II stimule la formation de nouvelles structures vasculaires** (54). **La rénine, par l'intermédiaire de l'angiotensine, pourrait donc contribuer à la prolifération des cellules endothéliales de l'HALE et stimuler la circulation collatérale pour compenser l'ischémie locale induite par la MAV.**



De plus, il faut savoir que l'angiotensine II stimule la sécrétion du **platelet-activating structurale** (PAF) par les cellules endothéliales (28). Le PAF **favorise la dilatation des vaisseaux ainsi que l'activation et la migration des éosinophiles.**

Élément complémentaire, Onishi et coll. (126) ont supposé que les éosinophiles activés de l'HALE pourraient libérer des protéines cytotoxiques, comme l'**ECP** (*Eosinophil Cationic Protein*) ou le **MBP** (*Major Basic Protein*) de leurs granules. Chez leur patient (126) le taux d'ECP était élevé et a baissé après la chirurgie, ainsi que le taux d'**IL-5**.

Notons que l'on retrouve des notions comparables avec la maladie de Kimura.

De ceci découle que l'**HALE pourrait être le fruit d'une chaîne de réactions inflammatoires, où interviendraient la rénine, l'ECP, et d'autres protéines cytotoxiques des éosinophiles, des cytokines et d'autres facteurs** (126). De ce processus inflammatoire découlerait une **cytotoxicité contre les cellules endothéliales des vaisseaux aberrants (peut-être les shunts artérioveineux ?), dans le but de restaurer la circulation d'une façon physiologique** (126).

#### III.4.2.4. L'infiltrat à polynucléaires éosinophiles

Le **caractère réactionnel** de l'infiltrat est reconnu de façon unanime (81).

Certains ont émis l'hypothèse que la réaction éosinophilique tissulaire serait l'expression d'une réaction médiée par les mastocytes, peut-être par le biais de l'histamine.

Cette possibilité n'a pas été retenue car il n'y a pas de parallélisme entre la distribution des mastocytes et celle des polynucléaires éosinophiles au sein des lésions (69).

Hirashima (69) a essayé de mettre en évidence un facteur chimiotactique pour les éosinophiles au cours de l'affection.

Les lymphocytes des lésions cutanées et du sang périphérique des patients atteints secrètent spontanément de l'ECF (*eosinophil chemotactic factor*), alors que les lymphocytes des sujets sains témoins ne sont capables d'en produire qu'après stimulation par la concanavaline A. Hirashima formule donc l'hypothèse selon laquelle au cours de l'HALE, **les lymphocytes T sont sous une forme activée, qui est capable de produire de l'ECF en réponse à des stimuli de nature encore indéterminée.**

Ainsi pourrait être expliquée l'hyperéosinophilie sanguine et tissulaire.

#### **III.4.2.5. Rôle de l'IL-5**

Un récent rapport indique que le **taux d'IL-5 est corrélé à la sévérité de l'HALE**. Ceci pourrait aller en faveur d'une origine allergique, avec des désordres immunologiques (126, 162).

#### **III.4.2.6. Controverse sur le rôle de l'HHV-8**

Par analogie avec la découverte de l'HHV-8 dans le sarcome de Kaposi, plusieurs équipes se sont attelées à rechercher ce virus au sein des troubles hémangioprolifératifs cutanés, dont l'HALE (81).

Une publication antérieure de 1996 rapportait dans quatre cas la présence de séquences d'ADN de l'HHV-8, chez des patients HIV négatifs, au sein de lésions cutanées d'hyperplasie angiolymphoïde (64).

Toutefois, les publications les plus récentes n'ont pas retrouvé ce virus dans les lésions et le réfutent complètement comme pouvant jouer un rôle dans l'induction de la pathologie (18, 82, 100).

#### **III.4.2.7. Distribution des molécules d'adhésion, IgE et CD 23 dans l'HALE**

Des investigations anciennes avaient montré la présence d'IgE au contact des parois vasculaires de l'HALE (65).

Afin de réévaluer cette théorie, l'équipe de Von Den Driesch (170) a étudié la distribution des IgE et des récepteurs CD23/Fcε par études immunohistochimiques.

Les résultats de cette étude montrent que la **prolifération de cellules endothéliales se fait avec la participation de molécules d'adhésion (intégrine, superantigène des immunoglobulines, sélectines)**. Grâce à l'expression de ces molécules, les cellules peuvent être capables d'interactions moléculaires avec les cellules du système immunitaire (qui correspondent aux caractéristiques des cellules inflammatoires constatées dans l'HALE). Les interactions ICAM-1/LFA-1 et LFA-2/LFA-3 contribuent aux phénomènes d'adhésion dans l'HALE et favorisent la migration des cellules T et des monocytes au sein des tissus (170). Cependant, la plupart des molécules d'adhésion trouvées sur les cellules endothéliales sont exprimées de façon constitutionnelle et ne sont donc pas spécifiquement à l'origine de la pathologie. Mais, **l'intensité de la positivité de l'ICAM-1, de l'HLA-DR, VLA-2**

**et VCAM-1 indique clairement une activation d'origine immunologique de la prolifération des cellules endothéliales.**

Peters (132) avait déjà trouvé des dépôts d'IgE dans l'adventice et en périphérie des vaisseaux atteints. Von den Driesch (170) a confirmé cette donnée, en précisant que des IgE sont retrouvées également à la surface de 30 % des cellules interstitielles, avec mise en évidence de récepteurs Fcε . L'IL-4, connue pour induire l'expression du CD23 sur les cellules de Langerhans, pourrait également jouer un rôle (170). Von den Driesch a aussi trouvé autour des vaisseaux des mastocytes IgE+. Probablement que ces cellules relarguent des médiateurs angiocentriques et des facteurs chémotactiques pour les éosinophiles. Tous les résultats de l'étude de Von den Driesch (170) confirment ceux de Cerio (30) qui avait montré une **activation immunologique pour les cellules endothéliales et les cellules interstitielles.**

**Ces éléments, associés à l'hyperéosinophilie sont donc plus en faveur d'un processus réactionnel que d'un processus néoplasique.**

#### **III.4.2.8. Influence hormonale**

Comme nous l'avons déjà vu, certains auteurs avaient constaté une influence de la grossesse sur l'évolution de l'HALE. Des études concernant les récepteurs hormonaux ont donc été faites, en particulier par Moy et coll. (120). Des **récepteurs pour les oestrogènes et la progestérone** ont été mis en évidence au sein du tissu tumoral, ce qui pourrait suggérer que l'HALE est une tumeur hormonodépendante, mais cette étude n'a porté que sur quelques cas, ne permettant pas d'élargir cette notion à tous les cas d'HALE.

#### **III.4.2.9. Rôle des vaccins**

Plusieurs auteurs signalent des cas d'HALE survenus aux sites de vaccination pour la diphtérie ou le tétanos, ou les sites de désensibilisation pour les pollens (2, 5, 66). Bien qu'il soit difficile de prouver de façon formelle le rôle étiologique des vaccins ou des désensibilisations dans la survenue de l'HALE, il existe pourtant des associations troublantes. La pathogénie pourrait être multifactorielle, en imaginant une réponse immunitaire aberrante au site du vaccin.

## **III.5. Traitement**

### **III.5.1. La maladie de Kimura**

Etant mal codifié dans la littérature, le traitement de la maladie de Kimura n'obéit pas à un consensus particulier. Si de nombreux traitements ont été essayés, ils ne l'ont été que sur de courtes séries, ne permettant donc pas de valider une seule stratégie thérapeutique.

#### **III.5.1.1. L'excision chirurgicale**

C'est le moyen le plus fréquemment employé, qui permet, de plus, d'aboutir au diagnostic histologique.

Toutefois, la chirurgie peut s'avérer très délabrante en cas de lésions multiples, profondes ou étendues, nécessitant le recours à d'autres thérapeutiques.

Elle doit être suffisamment large et profonde (exérèse totale) pour éviter les récurrences.

Les résultats sont parfois aléatoires et la récurrence est classique, avec un taux allant jusque 25 % des cas traités par excision chirurgicale seule (4).

### **III.5.1.2. La corticothérapie générale**

Elle constitue l'alternative à l'exérèse chirurgicale la plus souvent utilisée.

Elle est indiquée dans les formes inaccessibles à la chirurgie, ou dans les formes profuses pour lesquelles la chirurgie serait trop délabrante. Les masses récidivantes sont parfois bien jugulées sous corticothérapie générale poursuivie au long cours à faible dose, mais au prix des effets secondaires de cette thérapeutique.

Le recours aux corticoïdes s'explique aisément par le fait que la maladie de Kimura est probablement une réaction immunitaire aberrante.

Le plus souvent il s'agit d'un traitement de quelques mois, initialement à la dose de 1 mg/kg/jour, avec une décroissance sur quelques mois, en fonction de l'évolution de la maladie.

### **III.5.1.3. Corticothérapie locale**

Les dermocorticoïdes peuvent trouver leur intérêt en cas de lésions prurigineuses, mais ne semblent pas en diminuer leur taille (158).

### **III.5.1.4. Corticothérapie intralésionnelle**

L'injection de corticoïdes dans les lésions tumorales a été tentée, mais s'est révélée dans la majorité des cas inefficace. Elle peut toutefois permettre une

réduction lésionnelle, et peut être couplée à d'autres moyens thérapeutiques comme l'exérèse chirurgicale ou la radiothérapie.

#### **III.5.1.5. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

L'indométacine semble la molécule la plus utilisée. Les AINS peuvent induire une légère régression tumorale (158).

#### **III.5.1.6. La ciclosporine**

Kaneko et coll. (85) rapportent un succès thérapeutique d'une maladie de Kimura du pavillon de l'oreille dès le septième jour d'un traitement par ciclosporine à 5 mg/kg/jour. La dose a été progressivement diminuée et le traitement stoppé au bout de 6 mois, sans récurrence à l'arrêt.

L'équipe de Katagiri (87) avait auparavant noté l'efficacité de ce traitement et avait comparé les taux d'ARN messager pour l'IL-4, 5, 13 dans les cellules mononucléées avant et après instauration du traitement. Ils avaient noté que les transcrits (ARNm) pour ces cytokines diminuaient dans les cellules mononucléées de manière dose dépendante, ainsi que le taux d'IgE.

La ciclosporine supprime l'expression de l'ARNm et la synthèse à la fois des cytokines Th1 et Th2 in vitro, avec un effet plus important sur les cytokines Th1 (87).

Dernièrement, une autre équipe a souligné l'intérêt de la ciclosporine dans la prise en charge thérapeutique d'une maladie de Kimura associée à un lichen amyloïde (158), avec une posologie quotidienne de 5 mg/kg. L'effet thérapeutique



semble assez rapide, avec une régression spectaculaire des nodules sous cutanés et des lésions de lichen amyloïde, ainsi qu'une diminution du taux d'éosinophiles et d'IgE dans le sang circulant. Toutefois dans ce cas, la ciclosporine n'a eu qu'un effet suspensif, puisque les lésions ont récidivé après arrêt du traitement.

#### **III.5.1.7. La radiothérapie**

La radiothérapie conventionnelle a été longtemps utilisée en première intention.

Actuellement, la radiothérapie sera réservée pour les patients en échec du traitement médical et pour lesquels la chirurgie n'est pas possible (114). La radiothérapie, non dénuée d'effets secondaires, peut toutefois être critiquée ici pour traiter une tumeur bénigne.

L'électron thérapie limite les altérations des tissus profonds mais expose plus fréquemment à des récives.

#### **III.5.1.8. Suplatast tosilate (IPD-1151T): IPD Capsule ®**

Il s'agit d'un médicament antiallergique, qui a montré son efficacité dans un cas de maladie de Kimura associé à un asthme, et où le taux d'éosinophiles, d'IgE et *d'eosinophil cationic protein* (ECP) s'est normalisé (164) . On voit apparaître cette molécule dans la littérature, principalement japonaise, à la fin des années 90 et semble trouver son indication principale dans les asthmes allergiques. Elle inhibe sélectivement la production des cytokines Th2. Il en résulte alors une diminution des IL-4 et 5.

### **III.5.1.9. Pentoxifylline**

Cette molécule n'a fait l'objet que de publications ponctuelles.

Par analogie au succès thérapeutique rapporté dans un cas d'HALE (131), Hongcharu (71) a tenté ce traitement pour prendre en charge une maladie de Kimura avec des ulcérations orales invalidantes, à la posologie de 400 mg par jour pendant 2 mois. Au bout de 4 semaines, les lésions cutanées et muqueuses avaient disparu.

### **III.5.1.10. Chimiothérapie**

Le 5-fluoro-uracile a été utilisé en association avec l'azathioprine (Imurel®) et des corticoïdes par voie générale, sans que l'on puisse évaluer réellement leur efficacité en raison du traitement combiné avec un immunosuppresseur et une corticothérapie (37).

### **III.5.1.11. Prise en charge de l'atteinte rénale associée**

La survenue d'un syndrome néphrotique impose une corticothérapie générale (3, 31, 118).

Les atteintes rénales sévères feront appel à des traitements plus agressifs avec utilisation combinée de corticoïdes, cyclophosphamide et antiagrégants plaquettaires, recommandés pour préserver la fonction rénale (118). Parfois, malgré l'utilisation de ces protocoles, l'atteinte rénale demeure réfractaire au traitement, et la rémission complète n'est pas toujours possible.

Les patients présentant un syndrome néphrotique seront traités par corticothérapie, à une posologie initiale habituellement de 1 mg/kg/jour pendant deux à quatre semaines.

Les syndromes néphrotiques avec lésions glomérulaires minimes, glomérulopathie membranoproliférative ou glomérulopathie extramembraneuse guérissent sous corticoïdes. La guérison est obtenue d'emblée, ou parfois après une ou plusieurs rechutes.

Quelques cas de hyalinose segmentaire et focale ont évolué vers l'insuffisance rénale chronique (180).

La ciclosporine pourrait avoir une certaine efficacité. C'est du moins ce que suggère Senel (146) dont le patient traité après transplantation par une association d'azathioprine, de bolus de corticoïdes et de ciclosporine, récupère une partie de sa fonction rénale en dépit de l'aggravation des lésions rénales histologiques de fibrose.

### **III.5.2. L'HALE**

#### **III.5.2.1. L'excision chirurgicale**

Elle constitue le traitement de référence, lorsqu'elle est réalisable. Certains recommandent de la faire large et profonde, ce qui diminuerait le risque de récurrence. Toutefois, aucune marge précise n'est stipulée (14).

### **III.5.2.2. La corticothérapie**

Elle peut s'administrer en injection intralésionnelle, par voie topique ou générale (17).

Les résultats sont variables. La corticothérapie intralésionnelle peut entraîner une régression tumorale mais elle est souvent soldée d'échec (33).

Dans le cas décrit par Bonnetblanc et coll., où des lésions d'HALE étaient associées avec un purpura thrombopénique, après échec du traitement par vinblastine, les deux maladies ont régressé simultanément sous corticothérapie générale (21). Le lien intime entre ces deux maladies est d'autant plus suggéré.

### **III.5.2.3. Les traitement par laser**

#### **- Laser argon**

Il est peu efficace, et nécessiterait des fluences élevées, ce qui occasionnerait des dommages thermiques importants. Des récurrences ont été décrites fréquemment à la périphérie de la zone traitée (20, 128). Il est actuellement abandonné.

#### **- Le laser CO2**

En 1981, Thompson et coll. rapportent un cas d'HALE au niveau de l'oreille externe traité par laser CO2, en photovolatilisant la tumeur (159). Le laser CO2 peut

être une alternative à la chirurgie, pour les tumeurs dont l'exérèse paraît difficile à faire en totalité, pour les patients âgés ou débilisés (70).

Ce type de traitement, en raison de son caractère destructeur non sélectif, avec atteinte des tissus sains adjacents, est à l'origine de possibles cicatrices. On lui préfère à l'heure actuelle le laser à colorant pulsé.

### **-Le laser à colorant pulsé**

Ce laser, basé sur le principe de la photothermolyse sélective, a l'avantage de produire une destruction sélective sur sa cible (oxyhémoglobine contenue au sein des vaisseaux), avec atteinte minime des structures adjacentes, et donc minimise le risque de cicatrice (139). Les lésions ainsi traitées ainsi n'ont pas récidivé (127).

Plus récemment a été rapporté l'efficacité du laser colorant pulsé double pulse, après échec d'un traitement par simple pulse (63). Il n'est pas encore établi pourquoi cette technique serait plus efficace que la simple pulse.

### **III.5.2.4. La pentoxifylline**

Person rapporte l'efficacité de la pentoxifylline sur trois lésions d'HALE, avec une régression des lésions observée déjà au bout d'une semaine (131). Ce traitement a été associé après deux semaines, à un dermocorticoïde. Toutefois, les lésions ont récidivé après arrêt du traitement par voie générale. Les auteurs ont choisi ce traitement par analogie au syndrome de Kasabach-Merritt, déjà traité par cette molécule possédant une activité antithrombotique.

Ils ont supposé qu'il existait au sein de la tumeur une séquestration plaquettaire qui induirait une libération de cytokines et une prolifération vasculaire. La pentoxifylline a également une activité anti-inflammatoire qui pourrait être modulée par l'inhibition de certaines actions de l'interleukine 1 et du TNF alpha.

Elle aurait donc une efficacité à la fois sur les aspects vasculaires et inflammatoires de l'HALE.

#### **III.5.2.5. L'interféron alpha 2a**

L'interféron alpha est une cytokine qui a des effets antiviral, antibactérien, antitumoral, et immunomodulateur (148). Ses utilisations sont variées, et il a déjà été employé pour traiter des troubles vasculaires tels le sarcome de Kaposi et des hémangiomes, grâce à ses propriétés angiostatiques. Les études in vitro ont montré un effet direct antiprolifératif de l'interféron alpha 2a sur les cellules endothéliales (142).

Il a été utilisé en injections intratumorales à la dose de 3 millions d'unités, 2 fois par semaine, ayant permis une rémission au bout de 11 mois, mais avec une récurrence après 1 an, et échec lors d'une nouvelle cure (148). Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ce traitement.

#### **III.5.2.6. Electrocoagulation et curetage**

Les récurrences sont fréquentes et il persiste souvent des cicatrices (27).

### **III.5.2.7. La cryochirurgie**

Rarement utilisée, elle semble décevante (11).

### **III.5.2.8. Indométhacine farnesil (INFREE®)**

Un cas d'HALE réfractaire à la corticothérapie générale et à l'indométhacine a été traité efficacement par indométhacine farnesil (INFREE®), à 400 mg 2 fois par jour (124). Ce médicament commercialisé aux Etats-Unis, n'est pas disponible en France.

L'indométhacine farnesil, ester de l'indométhacine, est une prodrogue de l'indométhacine, qui se fixe dans les tissus inflammatoires et relargue son métabolite actif qui est l'indométhacine. L'indométhacine farnesil peut être considérée comme un agent anti inflammatoire plus puissant que l'indométhacine. Le mécanisme par lequel ce médicament agit dans cette pathologie est inconnu, mais son action se fait probablement par l'intermédiaire des prostaglandines (124).

### **III.5.2.9. Injections sclérosantes**

De façon très ponctuelle, des injections intralésionnelles d'agents sclérosants (AETOXISCLEROL®) ont été utilisées avec une guérison sans séquelles (33).

### **III.5.2.10. Chimiothérapie**

Certains ont proposé une chimiothérapie par vinblastine, en cas de lésions étendues, initialement à 15 mg par semaine, puis 10 mg par semaine pendant 12 mois, mais avec récurrence à l'arrêt du traitement (100). D'autres types de chimiothérapie ont été essayés par vincristine (17) ou l'association adriamycine-VP16-endoxan (48).

Les résultats de la chimiothérapie par voie générale sont inconstants et les récurrences sont fréquentes. De plus, l'usage de chimiothérapie semble disproportionné compte tenu de l'agressivité de ce type de traitement et de la bénignité de cette affection.

Des injections intratumorales de chimiothérapie par vinblastine, 5-FU ou bléomycine ont été tentées. Ces injections se sont avérées inefficaces dans les différentes observations où elles ont été utilisées (15).

### **III.5.2.11. Rétinoïdes**

L'acitrétine a été proposée par Belaïch et coll. en 1987 avec des résultats rapides et concluants, à la dose de 1 mg/kg/jour (16). Depuis, d'autres équipes ont publié des résultats similaires avec un succès thérapeutique observé au bout de quelques mois de traitement (23, 108).



### **III.5.2.12. La radiothérapie**

Elle a été utilisée dans des tumeurs multiples et profuses, lorsque la chirurgie était difficile (24), mais cette technique paraît là encore excessivement agressive pour une maladie bénigne. La régression des lésions se fait de façon progressive en quelques mois, avec ramollissement secondaire.

## **DISCUSSION**

## **IV. DISCUSSION**

### **IV.1. Confrontation de nos observations à la littérature**

#### **IV.1.1. Présentation clinique et paraclinique**

L'analyse de la littérature nous a permis de constater que la maladie de Kimura affecte dans la majorité des cas des hommes jeunes d'origine asiatique. Notre première observation, ne répondant pas aux critères descriptifs classiques de la maladie de Kimura, n'en est que plus originale, avec un diagnostic rendu plus délicat.

L'hyperéosinophilie, classique de la maladie de Kimura, n'a également pas été retrouvée dans le bilan biologique de notre patiente.

La revue de la littérature concernant la maladie de Kimura a permis de montrer que les IgE plasmatiques sont classiquement augmentées.

Rappelons que notre patiente présentait une augmentation des IgE. Celle-ci est peut-être en rapport avec son atopie, qui, d'ailleurs, comme nous l'avons exposé précédemment, pourrait être un terrain favorisant la survenue de la maladie de Kimura.

Les données bibliographiques n'explicitent toutefois pas de façon claire si toutes les augmentations des Ig E observées étaient survenues spécifiquement chez des atopiques, ou pouvaient se rencontrer même en l'absence de ce terrain.

Nous n'avons pas mis en évidence d'IgE anti *Candida albicans*, parfois présentes chez les patients atteints de maladie de Kimura.

Aucune atteinte rénale n'a été trouvée chez notre patiente.

Les aspects cliniques et radiologiques ainsi que le siège des lésions de maladie de Kimura sont quant à eux tout à fait fidèles à la description de la littérature. Le profil évolutif de cette maladie est également bien illustré par notre observation, avec une chronicité des lésions sur plusieurs années, avec des poussées entrecoupées de périodes d'amélioration.

En ce qui concerne l'observation d'HALE, notre patient rentre cette fois dans les critères épidémiologiques de la maladie.

La présentation clinique que nous avons observée chez ce patient est celle la plus classiquement décrite dans la littérature, avec des lésions de nature vasculaire, pseudoangiomateuse. Le saignement relativement abondant au moindre contact signalé par notre patient est un élément assez caractéristique pouvant étayer le diagnostic.

Les facteurs favorisants décrits dans la bibliographie ont été recherchés vainement à l'interrogatoire.

#### **IV.1.2. Diagnostic histologique**

Dans nos deux observations, c'est l'histologie qui a permis de porter le diagnostic précis.

L'étude en microscopie optique est indispensable, contrairement à la microscopie électronique qui nous avons demandée plutôt par curiosité intellectuelle que par réelle utilité pour le diagnostic.

Quant à l'immunohistochimie, elle n'est également pas forcément nécessaire, mais permet d'apporter un faisceau d'arguments supplémentaires sur l'origine des cellules prolifératives en cas de diagnostic difficile.

### **IV.1.3. Diagnostic différentiel**

#### **IV.1.3.1. La maladie de Kimura**

Devant des lésions nodulaires, principalement cervicales, avec atteinte possible des glandes salivaires, différents diagnostics pourront être envisagés, comme, une tumeur de la parotide avec métastases ganglionnaires, une tuberculose ganglionnaire, des nodules métastatiques, un granulome éosinophilique, une hémopathie, un lymphome, un angiosarcome, une maladie de Mikulicz (114), ou encore une lymphadénopathie post médicamenteuse.

#### **IV.1.3.2. L'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie**

Selon que l'une ou l'autre des deux composantes prédomine, on sera amené à discuter un processus lymphoprolifératif (les diagnostics différentiels rejoignent alors ceux de la maladie de Kimura), ou une tumeur angioformatrice, comme un sarcome de Kaposi, un granulome pyogénique, ou encore un pseudolymphome , un granulome éosinophilique de Lever.

#### **IV.1.4. Discussion de la stratégie thérapeutique**

La prise en charge de notre maladie de Kimura n'a pas été classique au début, dans la mesure où nous avons instauré un traitement qui n'avait jamais été proposé dans cette indication, la disulone. Nous avons proposé cette molécule en monothérapie.

En effet, à notre connaissance, aucune étude n'avait jusqu'à présent rapporté l'utilisation de la disulone dans la prise en charge de la maladie de Kimura. Les polynucléaires ayant, en effet, probablement un rôle physiopathologique dans la genèse de cette affection, nous en avons déduit que la disulone pourrait avoir une certaine efficacité.

Nous avons pensé, devant l'amélioration initiale des lésions, que cette molécule pourrait tenir sa place au sein de l'arsenal thérapeutique de la maladie de Kimura. Malheureusement cette relative efficacité constatée les premiers mois ne semble pas s'être confirmée à plus long terme. D'autres études seraient souhaitables pour apprécier de façon exacte les effets de la disulone sur l'évolution.

Nous avons ensuite choisi la ciclosporine, afin d'éviter autant que possible une corticothérapie générale, non dénuée d'effets secondaires. Le recul n'est que de quelques semaines et donc insuffisant pour en tirer des conclusions.

Par contre, la prise en charge de notre cas d'HALE a été celle recommandée en première intention dans la littérature, avec une exérèse chirurgicale de toutes les lésions. Avec 3 ans de recul, aucune nouvelle lésion n'est réapparue, ce qui n'exclut toutefois pas la possibilité d'une éventuelle récurrence.

## IV.2. Rapports nosologiques entre les deux entités.

### Synthèse

La maladie de Kimura partage avec l'HALE un certain nombre de traits cliniques et histologiques, de sorte que les deux affections ont été **longtemps confondues et considérées comme des étapes différentes d'un processus identique** (125, 173).

Comme nous l'avons déjà vu, si certains auteurs ont pensé que la maladie de Kimura était un stade tardif de l'HALE (172), les deux affections doivent être distinguées malgré les recouvrements cliniques et leur proximité histologique (106).

**Des éléments distinctifs cliniques, histologiques et immunohistologiques ont amené à regarder ces deux affections comme différentes** (33, 37, 61, 73, 140, 141, 165, 172).

En fait, alors que la composition de l'infiltrat inflammatoire ne permet pas toujours de différencier les deux entités, la différence essentielle serait **l'absence de la cellule endothéliale histiocytoïde ou épithélioïde au cours de la maladie de Kimura.**

Voici de façon schématique les critères qui permettent de les séparer. Toutefois, malgré tous ces différences, la frontière entre les deux entités n'est pas toujours établie de façon claire et formelle, et le diagnostic peut ne reposer uniquement que sur des subtilités et des faisceaux d'arguments (38).

	Maladie de Kimura	HALE
<u>Expression de la maladie</u>	Tableau assez monomorphe	Expression clinique, histopathologique et immunohistochimique plus variée
<u>Terrain</u>	-Prédominance masculine -Sujet jeune (3 <sup>ème</sup> décennie) -Originaire d'Extrême-Orient -Terrain atopique ?	-Homme ≈ femme -Sujet jeune (3 <sup>ème</sup> décennie) -Race blanche -Facteur favorisant ? (traumatisme local, grossesse)
<u>Clinique</u>	-Nodules sous cutanés, peau le plus souvent de couleur normale en regard -Lésions asymptomatiques le plus souvent -Sphère ORL, atteinte des glandes salivaires fréquente -Pas de lésions muqueuses -Adénopathies quasi toujours présentes	-Tuméfactions plus petites, plus superficielles, d'allure vasculaire -Saignement au contact, prurit, sensation de pulsatilité -Zone périauriculaire. Glandes salivaires exceptionnellement atteintes -Lésions muqueuses rares -Adénopathies moins fréquentes (19 %)
<u>Biologie</u>	-Hyperéosinophilie quasi toujours associée -Augmentation sérique des IgE -IgE anti <i>Candida albicans</i> +/-	-Hyperéosinophilie inconstante -IgE sériques normales
<u>Histologie</u>	-Lésions profondes (derme réticulaire → hypoderme) - Prolifération de <b>cellules lymphoïdes</b> +++ -Follicules lymphoïdes quasi constants, avec centres germinatifs bien formés	-Lésions plus superficielles (derme papillaire → partie superficielle de l'hypoderme) -Prolifération de <b>cellules endothéliales</b> +++ -Follicules inconstants Lorsqu'il existe un infiltrat lymphoïde, il n'y a généralement pas de centre germinatif (follicules lymphoïdes présents dans environ 5% des cas) (38).



	<p>-Infiltration éosinophile intense des centres germinatifs aboutissant à une destruction tissulaire et à une lyse des follicules</p> <p>-Mastocytes rares</p> <p>-Prolifération vasculaire avec des parois épaissies, des cellules endothéliales sans anomalies notables, pouvant être parfois turgescents et des vaisseaux canalisés.</p> <p><b>Absence de cellule "histiocytoïde" ou "épithélioïde"</b></p> <p>-Fibrose prédominante quelque soit le stade lésionnel</p>	<p>-Infiltrat éosinophile modéré, voire absent</p> <p><b>-Absence de lyse des follicules</b></p> <p>-Mastocytes fréquemment observés</p> <p>-Prolifération vasculaire exubérante, avec des nappes non canalisées de cellules endothéliales.</p> <p><b>Cellules endothéliales "en pierre tombale" hypertrophiques avec cytoplasme éosinophilique d'allure "histiocytoïde" ou "épithélioïde"</b></p> <p>- Fibrose rare</p>
<u>Immunohisto- chimie</u>	<p>-IgE dans les centres germinatifs</p> <p>-Lymphocytes B au centre des follicules et T en périphérie</p> <p>-Cellules endothéliales marquées par les marqueurs vasculaires</p>	<p>-Absence de dépôts d'IgE</p> <p>-Prédominance de lymphocytes T au sein de l'infiltrat inflammatoire</p> <p>-Cellules endothéliales marquées également par les marqueurs vasculaires</p>
<u>Evolution</u>	<p>-Bénigne, évolution chronique, parfois par poussées</p> <p>-Régression spontanée possible</p> <p>-Récidives après traitement non exceptionnelles</p> <p>-Atteinte rénale dans 6% des cas</p>	<p>- Bénigne, évolution chronique</p> <p>-Résolution spontanée possible</p> <p>-Récidives après traitement également fréquentes</p> <p>-Atteinte rare des tissus sous jacents</p>

Les données physiopathogéniques, encore trop imprécises à l'heure actuelle n'ont donc pas été incluses dans ce tableau.

## **CONCLUSION**

## **V. CONCLUSION**

L'étude de ces deux cas cliniques nous a permis de dégager les caractéristiques de la maladie de Kimura et de l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie, affections rares et longtemps confondues dans la littérature.

Ce sont bien deux entités distinctes pouvant toutefois se présenter de façon très semblable, à l'origine de difficultés diagnostiques.

Nous avons tenté de dégager, parmi les données de la littérature les moyens de les différencier.

## **BIBLIOGRAPHIE**

## VI. BIBLIOGRAPHIE

- (1) Ahn HJ, Lee KG. A clinicopathological study of Kimura's disease and epithelioid hemangioma. *Yonsei Med J* 1990; 3: 205-11.
- (2) Akosa AB, Ali MH, Khoo CT, Evans DM. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with tetanus toxoid vaccination. *Histopathology* 1990; 4: 387.
- (3) Akosa A, Sheirf A, Aidment C. Kimura's disease and membranous nephropathy. *Nephron* 1991; 58:472-4.
- (4) Allen P, Ramakrishna B, MacCormac LB. The histiocytoid hemangiomas and other controversies. *Pathol Annu* 1992; 27:51-87.
- (5) Altman D, Griner J, Lowe L. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and nephritic syndrome. *Cutis* 1995; 56: 334-6.
- (5) Alonso L, Blanco G, Perez R, Marcos ML, Carretero PJ, Garces M, Juste S, Gutierrez MC. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with immunotherapy. *Allergy* 1996; 3: 199-200.
- (7) Angervall L, Kindblom L, Karlsson K. Atypical hemangioendothelioma of venous origin : a clinicopathologic and ultrastructural study of two endothelial tumors within the concept of histiocytoid hemangioma. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 504-16.
- (8) Aoki M, Kawana S. The ultrastructural patterns of mast cell degranulation in Kimura's disease. *Dermatology* 1999; 199: 35-9.
- (9) Atar S, Oberman A, Ben-Izhak O, Flatau E. Recurrent nephritic syndrome associated with Kimura's disease in a young non oriental male. *Nephron* 1994; 68: 259-61.

- (10) Bagley CJ, Lopez AF, Vadas MA. New frontiers for IL5. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 725-8.
- (11) Baler GR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Dermatol Surg Oncol* 1981; 7: 229-34.
- (12) Barata LT, Ying S, Meng Q, Barkans J, Rajakulasingam K, Durham SR, Kay AB. IL 4 et IL-5 positive T lymphocytes, eosinophils and mast cells in allergen-induced late-phase cutaneous reactions in atopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 222-30.
- (13) Battaglione V, Le Tourneau A, Soler C, Deville A, Michels JF. La maladie de Kimura ganglionnaire. Histologie, immunohistochimie et diagnostic différentiel. *Ann Pathol* 1998; 18, 492-6.
- (14) Bauada W. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Jap J Derm* 1980; 16: 21-1.
- (15) Baun EW, Mitchell Sams SW, Monheit GD. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia : the disease and a comparaisn of treatment modalities. *J Dermatol Surg Oncol* 1982; 8: 966-70.
- (16) Belaïch S, Crickx B, Grossin M, Leroy D. Kimura's disease: treatment with etretinate. XVII congressus mundi Dermatologiae, Berlin, 1987.
- (17) Bernard P, Leygnac P, Fayol J, Malinvaud G, Catanzand G, Bonnetblanc JM. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Forme profuse associée à un purpura thrombopénique. *Ann Dermatol Venereol* 1985; 112: 893-99.
- (18) Blauvelt A, Cobb M, Turner M. Widespread cutaneous papules associated with peripheral blood eosinophila and proeminent inguinal lymphadenopathy. *J Am Acad Dermatol* 2000. 43: 698-700.

- (19) Bochner BS, Klunk DA, Sterbinski SA. IL-13 selectively induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in human endothelial cells. *J Immunol* 1995; 154: 799-803.
- (20) Boisnic S, Frances C, Bletry O, Franceschini P, Chomette G. Un cas d'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie à début muqueux. *Ann Dermatol Venereol* 1987; 114 : 561-6.
- (21) Bonnetblanc JM, Bernard P, Malinvaud G. Treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1985; 4: 246.
- (22) Bostad L, Pettersen W. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia involving the orbit. A case report. *Acta Ophthalmol* 1982; 60:419.
- (23) Bourgeois-Drouin C, Vesse M, Granier F. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Efficacité du traitement par étrétinate. *Journées Dermatologiques de Paris* 1988 ; 13 : 135-135a.
- (24) Bourgeois-Spinasse J, Ktoza G, Beltzer-Garely E, Cesarini JP. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie : lésions profuses, efficacité de la radiothérapie. *Ann Dermatol Venereol* 1983; 110 : 695-6.
- (25) Bovet R, Delacretaz J. Angiolymphoid hyperplasia with follicular mucinosis. *Dermatologica* 1979; 158: 343-7.
- (26) Buchana R, Sworn M, Mousley J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia involving skeletal muscle. *Histopathology* 1990; 4: 197-203.
- (27) Burrall B, Barr R, King DF. Cutaneous histiocytoid hemangioma. *Arch Dermatol* 1982; 18: 166-70.
- (28) Camussi G, Aglietta M, Malavasi F. The release of platelet-activating factor from human endothelial cells in culture. *J Immunol* 1983; 131: 2397-403.
- (29) Castro C, Winkelmann R. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Cancer* 1974; 34:1696-705.

- (30) Cerio R, Wilson-Jones E. A clinicopathologic and immunohistochemical study of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1988; 119: 33.
- (31) Chan T, Chan P, Chan K, Cheng I. IgM nephropathy in a patient with Kimura's disease. *Nephron* 1991; 58:489-90.
- (32) Chang T, Chen C. Eosinophilic granuloma of lymph nodes and soft tissue. Report of 21 cases. *Chinese Med J* 1962; 81:384-7.
- (33) Cheney ML, Bhatt S, Googe P, Hibberd PL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: evaluation of treatment options. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993; 102: 303-8.
- (34) Chim CS, Shek WH, Liang R, Kwong YL. Kimura's disease: no evidence of clonality. *Br J Ophthalmol* 1999; 7: 880-1.
- (35) Cho M, Kim E, Kim H, Yang W. Kimura's disease of the epiglottis. *Histopathology* 1997; 30: 592-4.
- (36) Chow LT, Yuen RW, Tsui WM, Chow WH, Chan SK. Cytologic features of Kimura's disease in fine-needle aspirates. A study of eight cases. *Am J Clin Pathol* 1994; 3: 316-21.
- (37) Chun S, Hye G. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and histopathologic differences. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 954-8.
- (38) Chung TS, Kim DK, Yoon MS, Yang WI. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia showing characteristics of Kimura's disease. *The J Dermatol* 2000; 27: 27-30.
- (39) Cong L. Eosinophilic lymphogranuloma. *Chinese J Pathol* 1964; 8: 273-6.
- (40) Connors R, Ackermann A. Histologic pseudomalignancies of the skin. *Arch Dermatol* 1976; 112:1767-80.
- (41) Coppola G. Iperplasia angiolinfoide con eosinophilia. *Cronica Dermatologica* 1972; 3: 21-34.



- (42) Daniels D, Schordt R, Fliegelman M, Owen L. Ultrastructural study of a case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1974; 109:870-2.
- (43) Dannaker C, Piacquadio D, Willoughby CB, Goltz RW. Histiocytoid hemangioma: a disease spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1989; 2: 404-9.
- (44) Danno D, Horio T, Miyachi Y, Hayakawa M, Takaksuki K. Coexistence of Kimura's disease and lichen amyloidosis in three patients. *Arch Dermatol* 1982; 118:76-80.
- (45) Delbarre M, Joly P, Mihout MF, Clavier E, Thomine E, Lauret P. Anévrisme de l'artère temporale superficielle au sein de lésions d'hyperplasie angiolymphoïde. *Ann Dermatol Venereol* 1997 ; 124 : 242-4.
- (46) Delsol G, Pardere M, Voigt J, Nespoulous M, Gorguet B, Marty C, Fabre J. Warthin-Finkeldey-like cells in benign and malignant lymphoid proliferation. *Histopathology* 1982; 6: 451-65.
- (47) Don DM, Ishiyama A, Johnstone AK, Yao-Shi F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and vascular tumors of the head and neck. *Am J Otorhinolaryngol* 1996; 17; 240-5.
- (48) Dupre A, Viranben R. Coexistence of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and pulmonary neoplasia. *J Am Acad Dermatol* 1987; 16: 142-4.
- (49) Dvorak AM. Basophils and mast cells: piecemeal degranulation in situ and ex vivo. A possible mechanism for cytokine-induced function in disease; in Coffey RG (ed): granulocyte response to cytokines. New York, Dekker, 1992, pp 169-71.
- (50) Elloumi-Jellouli A, Jellouli M, Derbel F, M'Rad K, Ben Romdhane K. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie : à propos d'un cas avec revue de la littérature. *Nouv Dermatol* 2001; 20: 19-23.

- (51) Enokihara H, Koike T, Arimura H. IL 5 mRNA expression in blood lymphocytes from patients with Kimura's disease and parasit infection. *Am J Hematol* 1994; 47:69-73.
- (52) Enzinger F, Weiss S: *Soft tissue tumors*. St Louis, the C.V. Mosby Co, 1988 : 391-87.
- (53) Fernandez L, Olsen T, T, Barwick K, Sanders M, Kaliszewski C, Inigami T. Renin in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: its possible effects on vascular proliferation.
- (54) Fernandez LA, Twickler J, Mead A. Neovascularisation produced by angiotensin II. *J Lab Clin Med* 1985; 105: 141-5.
- (55) Fetsch JF, Weiss S. Observation concerning the pathogenesis of epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia). *Mod Pathol* 1991; 4: 449-55.
- (56) Filo V, Ferak I, Borecka D. Multiple unilateral reddish tumors on the ear and forehead in a woman with early syphilis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 369-74.
- (57) Francis IC, Kappagoda MB, Smith J, Kneale K. Kimura's disease of the orbit. *Ophthal Plast Reconst Surg* 1988; 4: 235-9.
- (58) Friedman MM, Kaliner M. In situ degranulation of human nasal mucosal mast cells: ultrastructural features and cell-cell associations. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 76: 70-82.
- (59) Fuss IJ, Neurath M, Boirivant M, Klein JS, de la Motte C, Strong SA. Disparate CD4 + lamina propria lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn's disease lamina propria cells manifest increased secretion of IFN gamma, whereas ulcerative colitis lamina propria cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol* 1996; 157: 1261-70.
- (60) Gilliam AC, Wood GS. Cutaneous lymphoid hyperplasias. *Semin Cutan Med Surg* 2000; 2: 133-41.

- (61) Googe PB, Harris NL, Mihm MC Jr. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: two distinct histopathological entities. *J Cutan Pathol* 1987 ; 14 :263-71.
- (62) Grimwood R, Swinehart J, Aeling J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1979; 115: 205-7.
- (63) Gupta G, Munro CS. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with pulsed dye laser using the double pulse technique. *Br J Dermatol* 2000; 143: 214-5.
- (64) Gyulai R, Kemeny L, Adam E, Nagy F, Dobozy A. HHV8 DNA in angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Lancet* 1996; 347 : 1837.
- (65) Habib K, Faour M. La maladie de Kimura. A propos d'un cas et revue de la littérature. *J Med Liban* 2000 ; 48 : 37-41.
- (66) Hallam LA, Mackinlay GA, Wright A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: possible aetiological role for immunisation. *J Clin Pathol* 1989; 42: 944-9.
- (67) Helander S, Peter M, Kuo T, Su W. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia : new observation from immunohistochemical studies of lymphocytes markers, endothelial antigens and granulocytes proteins. *J Cutan Pathol* 1995 ; 22 : 319-26.
- (68) Hidayat A, Cameron J, Zimmermann L. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the orbit and ocular adnexa. *Am J Ophtalmol* 1983; 96: 176-89.
- (69) Hirashima M, Sakata K, Tashiro K, Ohmori J, Iyama K, Tsuda H, Tomoko N, Hiraoka T. Spontaneous production of eosinophilic chemotactic factors by T lymphocytes from patients with subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Clin Immunol Immunopathol* 1986; 39: 231-41.

- (70) Hobbs E, Bailin P, Ratz J, Yarbrough C. Treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the external ear with carbon dioxide laser. *J Am Acad Dermatol* 1988; 19: 345-9.
- (71) Hongcharu W, Baldassano M, Taylor CR. Kimura's disease with oral ulcers: response to pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 2000; 5: 905-7.
- (72) Hoyer J, Vernier R, Najarian J, Raij L, Simmons R, Michael A. Recurrence of idiopathic nephritic syndrome after renal transplantation. *Lancet* 1972; 2: 343-8.
- (73) Hui P, Chan J, Ng C, Kung I, Gwi E. Lymphadenopathy of Kimura's disease. *Am J Surg Pathol* 1989; 13: 177-86.
- (74) Hung C, Liao P, Chang C, Wu M, Huang C. Steroid-sensitive anemia in a boy on dialysis. An association with Kimura's disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 183-5.
- (75) Ignatus T, Kung M, Gibson JB, Bannatyne PM. Kimura's disease, a clinico-pathological study of 21 cases and its distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Pathology* 1984; 16:39-44.
- (76) Inada S, Yamura T. Kimura's disease. *Int J Dermatol* 1979; 18:464-7.
- (77) Ingrams D, Stafford N, Creagh T. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Laryngol Otol* 1995; 109: 262-4.
- (78) Inoue C, Ichikawa A, Hotta T, Saito H. Constitutive gene expression of interleukine-5 in Kimura's disease. *Br J Haematol* 1990; 76: 554-9.
- (79) Ishikawa E, Tanak H, Kakimoto S. A pathological study on eosinophilic lymphofolliculoid granuloma (Kimura's disease). *Acta Pathol Jpn* 1981; 31: 767-81.
- (80) Jabber K. Kimura's disease in an Arab female. *Histopatology* 1996; 29:76-8.
- (81) Jang KA, Ahn SJ, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK, Shim YH. Polymerase chain reaction for human herpesvirus 8 and heteroduplex PCR for clonality assessment in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and Kimura's disease. *J Cutan Pathol* 2001; 7: 363-7.

- (82) Ji-Zeng Z, Shuen T. Histologic and immunohistochemical studies on eosinophilic granuloma. *Tianjin Med J* 1988; 11: 673-5.
- (83) Kamel O, Lebrun D, Berry G, Dorfman R, Warnke R. Warthin-Finkeldey polycaryocytes demonstrate a T-cell immunophenotype. *Am J Clin Pathol* 1992 ; 97 : 179-83.
- (84) Kandil K. Dermal angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia versus pseudopyogenic granuloma. *Br J Dermatol* 1970; 83: 405-8.
- (85) Kaneko K, Aoki M, Hattori S, Sato M, Kawana S. Successful treatment of Kimura's disease with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 1999; 41: 893-4.
- (86) Kanik AB, Hwan Oh C, Bhawan J. Disseminated cutaneous epithelioid hemangioma. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35(5): 851-3.
- (87) Katarigi K, Itami S, Hatano Y, Yamaguchi T, Takayasu S. In vivo expression of IL-4, IL-5, IL-13 and IFN-gamma mRNAs in peripheral blood mononuclear cells and effects of cyclosporin A in a patient with Kimura's disease. *Br J Dermatol* 1997; 137: 972-7.
- (88) Katoh N, Hiramio S, Kishimoto S, Yasuno H. Microcirculatory segments identified with monoclonal antibody against alpha smooth muscle actin: comparison between Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Acta Derm Venereol* 1995; 75: 15-8.
- (89) Kawada A. Eosinophilic folliculosis of the skin (Kimura's disease). *Jap J Derm* 1966; 76: 61-72.
- (90) Kawada A. Morbus Kimura: Darstellung der Erkrankung und ihre Differentialdiagnose. *Der Hautarzt* 1976; 27:309-17.
- (91) Kennedy S, Pitts J, Lee W, Gibbons D. Bilateral Kimura's disease of the eyelids. *Br J Ophthalmol* 1992; 76: 755-7.

- (92) Kim H, Szeto C. Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma: comparison with Mikulicz's disease. *Chin Med J* 1937; 23: 699-700 (in Chinese).
- (93) Kimura T, Voschimura S, Ishikawa E. Kimura's disease. On the unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues. *Trans Soc Pathol Jpn* 1948; 37: 170-80.
- (94) Kindblom L, Fassina A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the skin (light microscopic and ultrastructural study of 4 cases). *Acta Pathol Microbiol Scand* 1981; 89:271-83.
- (95) Kitumura H, Ito S, Kuwana N, Yutani C. Epithelioid hemangioma of the temporal artery clinically mimicking temporal arteritis. *Pathol Int* 1999; 9: 831-5.
- (96) Konrad K, Gschnait F, Wolff K. Die angiolymphoide Hyperplasie mit Eosinophilie. *Z Hautkr* 1976; 51: 545-52.
- (97) Kung I, Gibson J, Bannatyne P. Kimura's disease: a clinico pathological study of 21 cases and its distinction from hyperplasia with eosinophilia. *Pathol* 1984; 16:39-45.
- (98) Kuo T, Shih L, Chan H. Kimura's disease. Involvement of regional lymph nodes and distinction from angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Am J Surg Pathol* 1988; 12:843-54.
- (99) Lamovec J, Bracko M. Epithelioid hemangioma of small tubular bones: a report of three cases, two of them associated with pregnancy. *Mod Pathol* 1996; 9: 821-7.
- (100) Lebbé C, Pellet C, Flageul B, Sastre X, Avril MF, Bonvalet D, Morel P, Calvo F. Sequences of human herpesvirus 8 are not detected in various non-Kaposi sarcoma vascular lesions. *Arch Dermatol* 1997; 133: 919-20.
- (101) Lee Y, Ang H, Ooi L, Wong C. Kimura's disease involving the median nerve: a case report. *Ann Acad Med Singapore* 1995; 24: 462-4.

- (102) Lee CT, Huang C, Lam K, Chen J. Kimura's disease in a chronic hemodialysis patient. *Am J Nephrol* 2001; 21: 47-50.
- (103) Leire E. Maladie de Kimura : à propos d'un cas. Thèse Grenoble 1984 ; 60.
- (104) Leung PC, Tham KT, Chang KM. Two cases of Kimura's disease in the hand: case report. *J Hand Surg* 1982; 7:518-20.
- (105) Madhavan M, Othman N, Singh M, Indudharan R, Sharma H, Shamsuddin A. Kimura's disease: a report of three cases with a brief review of literature. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 2000; 20 : 284-9.
- (106) Maheut H, Arav E, Leone J, Lacour F, Toubas O, Pennaforte JL. Manifestations rénales de la maladie de Kimura. A propos d'un cas. *Néphrologie* 1998 ; 19 :335-40.
- (107) Majno G, Shea S, Leventhal M. Endothelial contraction induced by histamine type mediators. *J Cell Biol* 1969; 42: 647-72.
- (108) Marcoux C, Bourlond A, Decroix J. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Rémission sous acitrétine. *Ann Dermatol Venereol* 1991 ; 118 : 217-21.
- (109) Massa M, Fretzin D, Chowdhury L, Sweet D. Angiolymphoid hyperplasia demonstrating extensive skin and mucosal lesions controlled with vinblastine therapy. *J Am Acad Dermatol* 1984; 2: 333-9.
- (110) Matsuda O, Makiguchi K, Ishibashi K, Chida Y, Ida T, Matsuda K, Tomita K, Marumo F, Hiruma M. Long term effects of steroid treatment on nephrotic syndrome associated with Kimura's disease and a review of the literature. *Clin Nephrol* 1992; 37: 119-23.
- (111) Matsumoko K, Katayama H, Hatano M. Minimal change nephrotic syndrom associated with subcutaneous eosinophilic lymphoid granuloma (Kimura's disease). *Nephron* 1988; 49: 251-4.

- (112) Mehregan A, Shapiro L. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1971; 103:50-7.
- (113) Menz J, Su D. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: monoclonal leukocyte antibody studies in two cases. *Arch Dermatol* 1987; 123: 866-7.
- (114) Messina-Doucet MT, Armstrong WB, Allison G, Pena F, Valera Kim JK. Kimura's disease: two case reports and a literature review. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1998 ; 107: 1066-71.
- (115) Misago N, Tanaka T, Koder H, Narisawa Y. Localized soft tissue angiomatosis with subsequent development of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Dermatol* 1999; 26: 48-55.
- (116) Moesner J, Pallesen R, Sorensen B. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A case with dermal lesions in the knee and a popliteal arteriovenous fistula. *Arch Dermatol* 1984; 117: 210-4.
- (117) Morita H, Kitano Y. Kimura's disease with high serum levels of eosinophilic cationic protein and major basic protein. *Clin Immunol Immunopathol* 1994; 72: 280-1.
- (118) Moriya T, Shinoda T, Yutaka K. Diffuse and broad podocyte detachment in a case of nephrotic syndrome associated with Kimura's disease. *Jpn J Nephrol* 1994; 36:69-75.
- (119) Motoi M, Abreo F, Wahid S, Horie Y, Akagi T. Kimura's disease : clinical, histologic and immunohistochemical studies. *Acta Med Okayama* 1992; 46: 449-55.
- (120) Moy RD, Luftman DB, Nguyen QH, Amenta JS. Estrogen receptors and the response to sex hormones in angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Arch Dermatol* 1992; 128: 825-8.



- (121) Nagore E, Llorca J, Sanchez-Motilla J, Ledesma E, Fortera J, Aliaga A. Detection of Epstein-Barr virus DNA in a patient with Kimura's disease. *Int J Dermatol* 2000; 8: 618-20.
- (122) Nishiyama C, Ochiai T. A case of Kimura's disease with atopic dermatitis (Japanese). *Rinsho Derma* 1977; 19: 1079-87.
- (123) Nix M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in association with a vascular malformation. *J Dermatol Surg Oncol* 1984; 10:632-6.
- (124) Nomura K, Sasaki C, Murai T, Mitsuhashi Y, Sato S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with indomethacin farnesil. *Br J Dermatol* 1996; 134: 189-90.
- (125) Olsen T, Helwig E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A clinical study of 116 patients. *J Am Acad Dermatol* 1985; 12: 781-96.
- (126) Onishi Y, Ohara K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia associated with arteriovenous malformation ; a clinicopathological correlation with angiography and serial estimation of serum levels of renin, eosinophilic cationic protein and interleukin 5. *Br J Dermatol* 1999; 140: 1153-6.
- (127) Papadavid E, Krausz T, Chu AC, Walker NPJ. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with the flash-lamp pulsed-dye laser. *Br J Dermatol* 2000; 142: 192-4.
- (128) Pasyk A, Elsenety EN, Schelbert EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia, acquired port-wine-stain like lesions: attempt a treatment with the argon laser. *Head Neck Surg* 1998; 10: 269-79.
- (129) Pawankar R, Ra C. Ig E-FcεRI-mast cell axis in the allergic cycle. *Clin Exp Allergy* 1998; 28: 6-14.

- (130) Pene J, Rousset F, Briere F, Chretien L, Wideman J, Bonnefoy JY, de Vries JE. Interleukine-5 enhances interleukine-4 induced IgE production by normal human B cells. The role of soluble CD 23 antigen. *Eur J Immunol* 1988; 19: 929-35.
- (131) Person JR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia may respond to pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 117-8.
- (132) Peters E, Altini M, Kola A. Oral angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61:73-9.
- (133) Quinibi W, Al Sibai M, Akhtar M. Mesangio-proliferative glomerulonephritis associated with Kimura's disease. *Clin Nephrol* 1988; 30 :111-4.
- (134) Rajpoot D, Pahl M, Clark J. Nephrotic syndrome associated with Kimura's disease. *Pediatr Nephrol* 2000; 14(6): 486-8.
- (135) Ramos J, Girardot B. Pseudomaladie de Horton causée par une hyperplasie angiolymphoïde avec hyperéosinophilie. *Arch Anat Cyto Pathol* 1994 ; 42 : 42-5.
- (136) Rao R, Spurlock B, Witheerington R. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of a case of a penile lesions. *Cancer* 1981; 47: 944-9.
- (137) Razquin S, Mayayo E, Citores MA, Alvira RK. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the tongue. *Cancer* 1972; 29: 489-97.
- (138) Reed R, Terazakis N. Subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Cancer* 1972; 29: 489-97.
- (139) Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasia and benign neoplasm. *J Am Acad Dermatol* 1997; 6: 887-919.
- (139) Rohrer T, Allan A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with a long-pulsed tunable dye laser. *Dermatol Surg* 2000; 26: 211-4.
- (140) Rosai J. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the skin. Its nosological position in the spectrum of histiocytoid hemangioma. *Am J Dermatopathol* 1982; 4: 175-84.

- (141) Rosai J, Gold J, Landy R. The histiocytoid hemangiomas. An unifying concept embracing several previously described entities of skin, soft tissue, large vessels, bone and heart. *Hum Pathol* 1979; 10: 707-30.
- (142) Ruszczak Z, Detmar M, Imcke E, Orfanos CE. Effects of IFN alpha, beta and gamma on the morphology, proliferation, and cell surface antigen expression of human dermal microvascular endothelial cells in vitro. *J Invest Dermatol* 1990; 95: 693-8.
- (143) Sakamoto F, Hashimoto T, Takenouchi T, Ito M, Nitto H. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia presenting multinucleated cells in histology: an ultrastructural study. *J Cutan Pathol* 1998; 6: 322-6.
- (144) Sarnoff D, Schiff G. Widespread cutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Dermatol Surg Oncol* 1983; 9: 905-9.
- (145) Schirren CG, Eckert F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. Case report and differentiation from Kimura's disease. *Hautarzt* 1991; 2: 107-11.
- (146) Senel M, Van Buren C, Etheridge W, Barcenas C, Jammal C, Kahan B. Effects of cyclosporine, azathioprine and prednisone on Kimura's disease and focal segmental glomerulosclerosis in renal transplant patients. *Clin Nephrol* 1996; 45: 18-21.
- (147) Seregard S. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia should not be confused with Kimura's disease. *Acta Ophthalmol Scandinv* 2001; 1: 91-3.
- (148) Shenefelt PD, Rinker M, Caradonna S. A case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated with intralesional interferon alpha 2a. *Arch Dermatol* 2000; 136: 837-9.
- (149) Shimamoto C, Takao Y, Hirata I, Ohshiba S. Kimura's disease associated with ulcerative colitis. *Gastroenterol Jpn* 1993; 28: 298-303.

- (150) Som P, Biller H. Kimura's disease involving parotid gland and cervical lymph nodes: CT and MR findings. *J Comput Assist Tomograph* 1992; 16: 320-2.
- (151) Sonkodi S, Jarmay K, Korom I, Kemeny E, Szabo E, Abraham G, Sonkodi I, Ribari O, Mohasci G. Membranous nephropathy accompanied by angiolymphoid hyperplasia of the skin. *Nephron* 1987; 47: 32-5.
- (152) Srigley J, Ayala A, Ordonez N, Van Nostrand P. Epithelioid hemangioma of the penis: a rare and distinctive vascular lesion. *Arch Pathol Lab Med* 1985; 109: 51-4.
- (153) Sud K, Saha T, Kakkar N, Jha V, Kohli H, Sakhuja V. Kimura's disease and minimal change nephritic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1349-51.
- (154) Sugaya M, Suzuki T, Asahina A, Nakamura K, Ohtsuki M, Tamaki K. Kimura's disease associated with ulcerative colitis: detection of IL-5 mRNA expression of peripheral blood mononuclear cells and colon lesion. *Acta Dermatol Venereol* 1998; 78: 375-7.
- (155) Tabata H, Ishikawa O, Ohnishi K, Ishikawa H. Kimura's disease with marked proliferation of HLA-DR+CD4+ T cells in the skin, lymph node and peripheral blood. *Dermatology* 1992; 184:145-8.
- (156) Takenaka T, Okuda M, Usami A. Histologic and immunologic studies on eosinophilic granulation of soft tissues, so called Kimura's disease. *Clin Allergy* 1976; 6: 27-39.
- (157) Terada N, Konno A, Shirotori K. Mechanism of eosinophilic infiltration in the patient with subcutaneous angioblastic lymphoid hyperplasia with eosinophilia (- Kimura's disease). *Int Arch Allergy Immunol* 1994; 104 : 18-20.
- (158) Teraki Y, Katsuka M, Shiohara T. Lichen amyloidosis associated with Kimura's disease : successful treatment with cyclosporine. *Dermatology* 2002; 204: 133-5.
- (159) Thompson JW, Colman M, Williamson C, Ward PH. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia of the external ear canal. *Arch Otorhinolaryngol* 1981; 107: 316-9.

- (160) Thornhill MH, Kyan-Aung U, Haskard O. IL-4 increases human endothelial cell adhesiveness for T cells but not for neutrophils. *J Immunol* 1990; 144: 3060-5.
- (161) Tokoro Y. General aspect of lymph node enlargement with eosinophilic infiltration with special reference to so called eosinophilic granuloma. *Clin Surg* 1962; 17: 175.
- (162) Tsuboi H, Fujimura T, Katsuoka K. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in the oral mucosa. *Br J Dermatol* 2001;145 : 365-7.
- (163) Tsukadaira A, Kitano K, Okubo Y, Horie S, Ito M, Momose T, Takashi S, Itoh S, Kiyosawa K, Sekiguchi M. A case of pathophysiologic study in Kimura's disease: measurement of cytokines and surface analysis of eosinophils. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998; 5: 423-7.
- (164) Tsukagoshi H, Nagashima M, Horie T, Oyama T, Yoshii A, Sato T, Iizuka K, Dobashi K, Mori M. Kimura's disease associated with bronchial asthma presenting eosinophilia and hyperimmunoglobulinemia E which were attenuated by suplast tosilate (IPD-1151T). *Inter Med* 1998; 12: 1064-7.
- (165) Urabe A, Tsuneyoshi M, Enjoji M. Epithelioid hemangioma versus Kimura's disease: a comparative clinicopathologic study. *Am J Surg Pathol* 1987; 11: 758-66.
- (166) Uthgenant D, Steinhoff J, Baretton G, Sack K. Morbus Kimura mit minimal-proliferierender glomerulonephritis. *Dtsch Med Wschr* 1991 ; 11-: 935-8.
- (167) Vadlamudi G, Schinella R. Traumatic pseudoaneurysm: a possible early lesion in the spectrum of epithelioid hemangioma hyperplasia with eosinophilia. *Am J Dermatopathol* 1998; 2: 113-7.
- (168) Van Gulik TM, Jansen JW, Taat CW. Kimura's disease in the spermatic cord, an unusual site of a rare tumor. *Netherlands J Surg* 1986; 38:93-5.

- (169) Viviano E, Romano N, Sorce M, Castelli E, Marasa L. Absence of human herpesvirus 8 DNA in benign and malignant endothelial lesions. *J Clin Microbiol* 1997; 11: 3010.
- (170) Von den Driesch P, Gruschwitz M, Schell H, Sterry W. Distribution of adhesion molecules, IgE, and CD23 in a case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *J Am Acad Dermatol* 1992; 5: 799-804.
- (171) Weber L, Blanke H, Rodermund O. Bullöse angiolymphoïde Hyperplasie mit Eosinophilie. *Hautarzt* 1982; 33: 411-5.
- (172) Weiss S, Ishak K, Dail D, Sweet D, Enzinger F. Epithelioid hemangioendothelioma and related lesions. *Semin Diagn Pathol* 1986; 3: 259-87.
- (173) Wells GC, Whimster IW. Subcutaneous angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Br J Dermatol* 1969; 81: 1-5.
- (174) Weschler J, Clerici T, Capron F, Ghozali F, Martin M, Andre P, Touraine R, Pinodeau Y. Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Etude optique et histoimmunologique de 5 cas, avec examen en microscopie électronique de l'un des cinq cas. *Ann Pathol* 1985; 5:271-8.
- (175) Wheland T, Maher J, Kragel P, Dysart N, Dannenhoffer R, Prager L. Nephrotic syndrom associated with Kimura's disease. *Am J Kidn Dis* 1988; 11:353-6.
- (176) Wilson-Jones E, Bleehen S. Inflammatory angiomatous nodules with abnormal blood vessels occurring about the ears and scalp (pseudo or atypical pyogenic granuloma). *Br J Dermatol* 1969; 81; 804-16.
- (177) Wolff H, Kinney J, Ackermann A. Angiolymphoid hyperplasia with follicular mucinosis. *Arch Dermatol* 1978; 114: 229-32.
- (178) Wong KT, Shamsol S. Quantitative study of mast cells in Kimura's disease. *J Cutan Pathol* 1999; 1: 13-6.

- (179) Wright D, Padley N, Judd M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Histopathology* 1982; 5:127-40.
- (180) Yamada A, Mitsuhashi K, Miyakawa Y, Kosaka K, Tankehara K, Lijima M, Tanaka K, Shibata S. Membranous glomerulonephritis associated with eosinophilic lympho folliculitis of the skin (Kimura's disease): report of a case and review of the literature. *Clin Nephrol* 1982; 18:211-5.
- (181) Yokota T, Coffman RL, Hagiwara H, Rennick DM, Takabe Y, Yokota K, Gemmel L, Shrader B, Yang G, Meyerson P, Luh J, Hoy P, Pene J, Briere F, Spits H, Banchereau J, de Vries J, Lee FD, Arai N, Arai K. Isolation and characterization of lymphokine cDNA clones enhancing factor and eosinophil colony-stimulating factor activities: relationship to interleukine-5. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987; 84: 7388-92.
- (182) Yoshizawa N, Kusimi Y, Mutsumoto K, Oshima S, Takeuchi A, Kawamura O, Kubota T, Konda S, Niwa H. Studies of a glomerular permeability facto in patients with minimal change nephritic syndrome. *Nephron* 1989; 51: 370-6.
- (183) Zhang JZ, Zhang CG, Chen JM. Thirty-five cases of Kimura's disease (eosinophilic granuloma). *Br J Dermatol* 1998; 139:534-62.

VU

NANCY, le 10 février 2003

Le Président de Thèse

Professeur J.L. SCHMUTZ

NANCY, le 14 février 2003

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J. ROLAND

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le 21 février 2003

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur C. BURLET







---

## RÉSUMÉ DE LA THÈSE

A partir de 2 cas, nous envisagerons deux affections aux rapports nosologiques discutés : la maladie de Kimura et l'hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie (HALE). Alors que la première touche en règle les jeunes garçons d'Extrême Orient, et que la seconde a été rapportée essentiellement en Occident chez des sujets plus âgés, les deux pathologies se caractérisent par des lésions papulonodulaires d'aspect parfois pseudoangiomateux, siégeant surtout au niveau de la face et du cou, ainsi que par des adénopathies et une hyperéosinophilie sanguine. Sur le plan histologique, ces affections comportent d'une part un infiltrat composé majoritairement de polynucléaires éosinophiles et de lymphocytes, avec présence constante de follicules lymphoïdes dans la maladie de Kimura, et d'autre part une hyperplasie vasculaire, particulièrement nette dans l'HALE où l'on note de volumineuses cellules endothéliales bombant dans la lumière.

Ces affections ont une évolution bénigne mais chronique, avec des récurrences particulièrement fréquentes dans l'HALE.

L'étiopathogénie en demeure encore obscure.

Le traitement de ces lésions est avant tout chirurgical.

Alors que beaucoup d'auteurs les réunissaient au sein d'un même spectre, d'autres mettent maintenant en avant les différences épidémiologiques, le caractère inconstant des adénopathies et de l'hyperéosinophilie sanguine au cours de l'HALE, et surtout l'absence de cellules endothéliales bombantes dans la maladie de Kimura, pour faire de ces deux pathologies deux entités différentes.

Nous allons tenter de définir les moyens de distinguer ces deux maladies, tout abordant leurs ressemblances.

---

## TITRE EN ANGLAIS

Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia.

---

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE-ANNÉE 2003

---

## MOTS CLÉS :

Hyperplasie angiolymphoïde avec éosinophilie. Maladie de Kimura

---

## INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R. :

Faculté de Médecine de Nancy  
9, avenue de la Forêt de Haye  
54505 VANDOEUVRE lès NANCY Cédex

---