



HAL
open science

Syndrome H chez une patiente caucasienne de 52 ans

Anne Ducournau

► **To cite this version:**

Anne Ducournau. Syndrome H chez une patiente caucasienne de 52 ans. Médecine humaine et pathologie. 2019. hal-03297698

HAL Id: hal-03297698

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03297698v1>

Submitted on 23 Jul 2021

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-thesesexercice-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.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

2019

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

Par

Anne Ducournau

Le 12 avril 2019

Syndrome H chez une patiente caucasienne de 52 ans

Président du jury :

Monsieur le Professeur Schmutz Jean-Luc

Membres du jury :

Madame le Professeur Bursztejn Anne-Claire

Monsieur le Professeur Jaussaud Roland

Madame le Docteur Lardenois Emilie



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Julien SCALA-BERTOLA
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESIM : Pr Stéphane ZUILY

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
International : Pr Jacques HUBERT
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI

Président de Conseil Pédagogique : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Pierre CRANCE - Gilbert FAURE
Bernard FOLIGUET - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - François
KOHLER - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Yves MARTINET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS -
Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie
CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER – Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM
TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIÉWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian
RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur
Frédéric MARCHAL

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL - Professeur Faiez ZANNAD

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER
Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BÉNÉTOU - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeure associée Sophie SIEGRIST

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

43° Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Antoine VERGER

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

2° sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3° sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI (stagiaire)

2° sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN

4° sous-section : (*Génétique*)

Docteure Céline BONNET

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Docteur Philippe GUERCI (stagiaire)

2° sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Docteur Antoine KIMMOUN

3° sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Docteure Anne-Christine RAT

4° sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire*)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire*)

Docteure Nicla SETTEMBRE (stagiaire)

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ

2° sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Docteur Cyril PERRENOT

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

4° sous-section : (*Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale*)

Docteure Eva FEIGERLOVA (stagiaire)

5° sous-section : (*Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale*)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (*Oto-Rhino-Laryngologie*)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Madame Ketsia HESS - Monsieur Christophe NEMOS

66^e Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteur Cédric BERBE - Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Jean-Michel MARTY

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
*Research Institute for Mathematical Sciences de
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996) *Université de
Pennsylvanie (U.S.A)*
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAÎTRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

Vous nous faites l'honneur de juger et présider cette thèse.

Vous nous avez accueillis dans votre spécialité et transmis vos connaissances et votre passion pour la dermatologie.

Vous nous avez encouragés avec bienveillance tout au long de notre cursus et vous êtes allé jusqu'à m'accompagner pour poursuivre mon projet professionnel.

Nous vous en sommes infiniment reconnaissants.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre admiration et de notre profond respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU Nancy

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

Merci de nous avoir toujours aidés, soutenus et conseillés tout au long de ces années d'internat.

Merci de nous avoir transmis vos connaissances et votre passion pour notre spécialité.

Merci de votre implication au sein du service de dermatologie et dans tous les travaux des internes.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Monsieur le Professeur Roland JAUSSAUD

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier de Médecine interne, CHRU Nancy

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

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect, de notre sincère admiration et de notre gratitude.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Emilie LARDENOIS

Assistante hospitalo-universitaire d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, CHRU de Nancy

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

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Nous vous remercions des connaissances que vous nous ferez partager.

Veillez trouver dans cette thèse l'expression de notre plus grand respect.

A toi, Anh Nam et à cette merveilleuse famille que
nous construisons ensemble

A MA FAMILLE

A mes parents,

Mon papa qui trouve toujours les mots pour me reconforter, merci pour ton soutien qui ne cesse de me faire avancer.

Ma maman qui m'a transmis cette passion d'aider les autres, qui prend soin de moi depuis toutes ces années et surtout qui continue de veiller sur ma merveilleuse petite fille Marie en mon absence.

A mes beaux-parents,

Cảm ơn ba, đã chào đón con trong gia đình

Cảm ơn má, vì tất cả những món ăn má đã chuẩn bị cho con

Cảm ơn ba má chăm sóc Tỉnh khi con đi làm

A mes frères et sœurs, Merci pour votre soutien sans faille, merci pour votre présence

Mes 2 petits frères,

Pierre qui m'a supportée pendant mes périodes de révisions et qui a été d'un soutien informatique sans faille. Merci pour tout.

Mathieu, mon Criks qui n'a pas hésité à traverser tout Lyon à vélo pour aller récupérer cette dizaine de livres ! Merci pour ton soutien et tes paroles toujours reconfortantes

A mes sœurs de cœur,

Chi Hai, Chi Tui, Sam et Son qui n'hésitent jamais à se porter volontaire pour tester toutes ces crèmes et surtout qui prennent soin de moi !

Juliette, merci pour ta précieuse aide bilingue du dimanche soir, Françoise pour ses sourires et ses rires communicatifs, Sixtine pour sa bienveillance et sa sérénité et Margaux pour ces talents de broderie et son soutien

A mes frères de cœur,

Anh Ba, Sung et Bibi qui n'hésitent jamais à m'aider, merci pour votre présence et votre soutien depuis toutes ces années. Je suis très fière de faire partie de votre famille.

Anh Lao et son humeur rieur, à mon merveilleux neveu Léon et sa petite sœur Louise qui nous comblent de joie

A mes grands-parents,

Mamama qui m'a transmis le sens du travail et quelques expressions bien alsaciennes que j'aime partager avec mes amis lorrains !

Papapa qui veille sur moi depuis là-haut

Papy et Mamie que je retrouve chaque été au Péruc avec tellement de plaisir et qui sont d'un grand soutien, je pense fort à vous

A mes oncles et tantes, qui sont d'un immense soutien merci pour vos conseils et vos présences tout au long de ces longues études

A mes cousins et cousines, merci pour vos soutiens et vos présences, une attention toute particulière à ma cousine Mélina avec qui je partage le plaisir des chaussures !

A MES AMIS, A MES COINTERNES,

A mes amies Alsaciennes,

Julia ma blondinette, Audrey notre bretzel et Audrey notre homonyme préférée merci pour ces belles années passées ensemble pour tout ce soutien !

Elsa et Delphine, depuis nos cours de gym merci pour tout ce beau chemin parcouru ensemble !

A mes amis du lycée avec qui j'ai parfois fait les 400 coups, merci pour tous ces bons moments

A mes co-internes celles de ma promo,

Ambre ma Renée, merci pour tout ce soutien si bienveillant merci pour toutes ces longues heures passées ensemble je suis tellement heureuse de t'avoir rencontrée. Julie, ma juju, merci pour ces merveilleux 6 mois ensemble dans les Vosges merci pour ta bonne humeur et ton rire si contagieux ! A Camille, ma caca à nos débuts au CHU avec nos 1^{ères} astreintes à courir partout ! A Hélène avec qui je n'ai pas eu la chance de travailler mais avec qui j'ai eu l'occasion de beaucoup rigoler, merci pour ton investissement en tant que référente

A mes co-internes plus jeunes,

Marion merci d'avoir pris soin de moi et de mini-bridée pendant nos 6 mois à Thionville, Léa merci pour tous ces fous-rires et merci de nous tenir informés des derniers potins, Emmanuelle pour ta douceur et tes gentilles attentions, Laurie avec qui j'ai beaucoup apprécié travailler et qui m'a été d'un grand soutien notamment pour la dernière ligne droite, Béatrice à nos trajets matinaux pour se rendre au CHU et aux retours (parfois trop tardifs) pour enfin rentrer à la maison. Estelle et Diane mes 2 bébés internes de Thionville, Hélène ma petite alsacienne, Jordane qui s'investit énormément dans son rôle de référente. Adèle merci pour ces expressions bien lorraines et cette bonne humeur communicative, Alexandra et Lorène avec qui j'ai eu le plaisir de travailler ces quelques mois

A mes co-internes plus anciennes,

Gabrielle ma Gaby merci pour ta douceur et ta gentillesse, Zineb notre Zizi et « la lame ... », Valérie merci pour ton soutien et pour ces conseils si précieux entre mamans !

A mes co-internes d'allergologie,

Charlotte à nos 6 mois bien mouvementés mais surtout riches en amitié !
Pauline ma popo avec qui j'ai apprécié travailler pendant 6 mois

A mes co-internes de pneumologie,

Arnaud, Dr Knoepfli merci pour ce nom qui me rappelle mon Alsace natale et pour ta bonne humeur ! Carole qui a elle aussi quitté l'Alsace pour venir découvrir la Lorraine !

Une pensée à tous mes collègues de Décathlon Wittenheim, avec qui j'ai passé 3 belles années !

AUX MEDECINS QUI ONT PARTICIPE A MA FORMATION,

A l'équipe de dermatologie du CHR Metz-Thionville

Au Dr Jean-François Cuny, avec qui j'ai découvert la dermatologie merci de m'avoir transmis votre passion et d'avoir éveillé mon sens de la curiosité. Merci pour votre expérience et votre œil expert.

Au Dr François Truchetet, merci de nous avoir fait partager vos connaissances le tout avec une grande patience et beaucoup de bienveillance. Je vous remercie sincèrement de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de tant m'épanouir professionnellement dans votre service.

Au Dr Jean Pouaha, merci pour votre expertise notamment en chirurgie et pour votre bonne humeur communicative.

Au Dr Philippe Muller, merci pour le partage de vos connaissances et votre humour.

Au Dr Amélie Schoeffler avec qui j'ai passé 6 mois merveilleux à Thionville merci pour ta confiance et ton partage.

Aux Dr Valois et Dr Brouillard avec qui j'ai débuté il y a 4 ans déjà, merci de m'avoir guidée pour ces premiers pas.

A l'équipe de dermatologie et d'allergologie du CHU de Nancy

Au Dr Mouton, merci de m'avoir fait partager votre passion pour l'allergologie et votre expertise le tout avec une immense bienveillance et surtout merci de m'avoir fait confiance.

Au Dr Julie Waton, merci de m'avoir fait profiter de toutes vos connaissances en allergologie et en dermatologie.

Au Dr Florence Granel, merci pour ta gentillesse ta disponibilité et ton expertise en oncologie dermatologie.

Au Dr Claire Poreaux, je t'admire pour ta polyvalence, merci de nous en avoir fait profiter

Au Dr Fadia Doumat-Batch, merci pour ton aide et ta disponibilité.

Au Dr Fanny Brault, merci pour ces 6 mois où tu as été une chef merveilleuse ! Merci pour ton soutien, nos pauses thé, chocolat et ragots bien sûr !

Au Dr Sandra Moawad, merci pour ta gentillesse et ta douceur, grâce à toi les pansements et les contentions n'ont plus de secret pour moi.

Au Dr Laurent Charbit, merci pour ton immense bienveillance merci de tout ce que tu as fait pour moi, merci pour ton soutien sans faille ! Je suis tellement heureuse de t'avoir rencontré ! Un grand remerciement pour tous ces bons petits plats (bien gras comme on les aime !) et surtout merci pour tes conseils mode (adieu les leggings...)

À Anne, Cristèle et Barthélémy, qui m'ont gentiment accueillie au sein de leur cabinet pendant 3 mois. J'ai énormément apprécié votre disponibilité, votre écoute et vos conseils et astuces. Merci pour tout cela !

A l'équipe de médecine interne du CHR d'Epinal,

Aux Dr Schumacher, Auburtin, Beguinot et Bourdellon qui ont éveillé mon sens clinique, merci pour tous vos enseignements

A l'équipe de pédiatrie-allergologie du CHU de Nancy

Au Dr Dumond à sa douceur légendaire, au Dr Chauveau merci pour ta pédagogie et tes précieux conseils, au Dr Jarlot qui transmet avec passion ses connaissances d'allergologie, au Dr Kiefer pour ses connaissances en pneumo-pédiatrie, au Dr Chevillot pour ta douceur et ta gentillesse

A l'équipe d'allergologie et de dermatologie du CHR d'Epinal

Au Dr Beaudouin qui a partagé avec nous ses nombreuses connaissances mais surtout ses belles valeurs humaines, au Dr Nguyen et au Dr Pontier merci pour toutes vos connaissances en allergologie. Au Dr Pinault avec qui j'ai pu partager de nombreux repas et quelques belles anecdotes !!

AUX EQUIPES PARAMEDICALES,

Aux infirmières de dermatologie et d'allergologie du CHU de Nancy qui prennent soin de moi qui me soutiennent et qui sont un réel pilier pour nous, merci tout particulièrement à ma Claudie, Marie-Christine, Marie-Hélène, Gaëlle, Claire, Émilie, Perrine, Catherine, Anne, Amandine et Patricia.

Aux infirmières de dermatologie du CHR Thionville avec une pensée particulière à Bernadette ma Bernie, Carinne, Maryline, Isabelle et PAM merci pour toute votre bienveillance durant ces 6 mois et pour avoir pris soin de moi et de ma petite princesse !

Aux infirmières d'allergologie et de dermatologie du CHR Epinal, Laurence, Béné, Valérie, Isabelle, Stéphanie, Zouzou, j'ai adoré travailler avec vous malgré avec ces nombreux évènements survenus au cours de ces 6 mois

A toutes ces infirmières avec qui j'ai adoré travailler et apprendre, merci pour ce travail d'équipe.

Aux secrétaires qui dictent tous ces courriers avec une rapidité exemplaire et qui sont toujours prêtes à nous donner un coup de main !

A tous ceux que j'ai oubliés et qui me sont chers,

SERMENT

« **A**u moment d'être admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue 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 déshonorée et méprisée si j'y manque »

TABLE DES MATIERES

| | |
|---|----|
| INTRODUCTION | 21 |
| I. Généralités sur les histiocytoses | 21 |
| II. Classification des histiocytoses | 22 |
| III. Généralités sur le syndrome H | 32 |
| ARTICLE : Syndrome H chez une patiente caucasienne de 52 ans | 37 |
| RESUME | 38 |
| SUMMERY | 40 |
| INTRODUCTION | 42 |
| OBSERVATION..... | 43 |
| DISCUSSION | 45 |
| CONCLUSION..... | 48 |
| RÉFÉRENCES | 49 |
| FIGURES..... | 51 |
| CONCLUSION ET PERSPECTIVES | 58 |
| BIBLIOGRAPHIE | 62 |

INTRODUCTION

Cette thèse est l'objet de l'étude d'une observation d'un syndrome H diagnostiqué après de longues années d'errance diagnostique chez une patiente caucasienne de 52 ans.

Cette génodermatose fait partie de la grande famille des histiocytoses.

Dans ce travail nous rapporterons tout d'abord la récente classification des différentes histiocytoses en insistant sur les atteintes cutanées polymorphes. Nous présenterons ensuite le syndrome H décrit depuis maintenant 2008 avec ses caractéristiques cliniques, histologiques et génétiques.

Enfin nous nous consacrerons sur les perspectives thérapeutiques envisagées notamment grâce à la compréhension progressive de sa physiopathologie.

I. Généralités sur les histiocytoses

Les histiocytoses sont des pathologies polymorphes liées à un dysfonctionnement de cellules mononuclées du système des phagocytes à savoir les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages ou encore les cellules de Langerhans. Leur physiopathologie et leur étiologie restent à l'heure actuelle toujours mal comprises.

Elles se caractérisent par l'accumulation dans certains tissus de cellules histiocytaires avec le plus souvent des manifestations cutanées ou encore osseuses mais peuvent également être associées à des atteintes systémiques ou viscérales.

II. Classification des histiocytoses

Pendant des années, les histiocytoses étaient classiquement séparées entre les histiocytoses langerhansiennes et les histiocytoses non langerhansiennes.

La première classification de ces pathologies histiocytaires a été publiée en 1987 et comportait alors 3 groupes ; les histiocytoses langerhansiennes, les histiocytoses non langerhansiennes et les histiocytoses malignes. (1)

Leur classification a été très récemment remise à jour par « *the Histiocyte Society* » en 2017 qui propose alors de les séparer en 5 groupes en fonction de critères cliniques, radiographiques, phénotypiques, génétiques ou encore de leurs caractéristiques moléculaires : (2)

- Le groupe « L » : groupe des histiocytoses langerhansiennes et de la maladie d'Erdheim Chester
- Le groupe « C » : groupe des histiocytoses cutanées et cutanéomuqueuses
- Le groupe « M » : groupe des histiocytoses malignes
- Le groupe « R » : groupe de la maladie de Rosai Dorfman et des histiocytoses non cutanées non langerhansiennes
- Le groupe « H » : groupe des lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires et secondaires

Les caractéristiques cliniques, histologiques, immunohistochimiques ou encore les caractéristiques moléculaires de ces différentes pathologies ont été résumées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des différentes familles d'histiocytoses

| Groupe L | | |
|--------------------------------|---|--|
| Histiocytoses Langerhansiennes | | Maladie d'Erdheim-Chester |
| Age diagnostique | Enfants (entre 1 et 4 ans) | Adulte (55-60 ans) |
| Organes atteints | Os, peau, foie, rate, glande pituitaire, poumons, ganglions, système nerveux central | os, cœur, fibrose rétropéritonéale, système nerveux central, rare atteinte cutanée |
| Histologie | Infiltration par des cellules de Langerhans, par des cellules mononucléées avec petits noyaux | Infiltration par des histiocytes mononucléés et quelques histiocytes multinucléés |
| Marqueurs | CD1a+ / CD207+ | CD68+, CD163+ / CD1a- |
| Pathologies associées | Maladies hématologiques : Hodgkin, Leucémie aigue | |

| Groupe C | | |
|------------------------------|---|--|
| Famille des Xanthogranulomes | | Famille des non-Xanthogranulomes |
| Age diagnostique | Jeune âge : Xanthogranulome juvénile et Histiocytose céphalique bénigne Adulte : Xanthogranulome de l'adulte | |
| Clinique | Xanthogranulome juvénile Xanthogranulome de l'adulte Eruption généralisée histiocytaire Réticulo-histiocyte solitaire Histiocytose céphalique bénigne | Forme cutanée de la maladie de Rosai-Dorfman Xanthogranulome nécrobiotique Réticulose multicentrique |
| Histologie | Nodules dermiques ou hypodermiques avec infiltrats de macrophages, de lymphocytes et d'éosinophiles | Nombreuses cellules géantes multinucléées, macrophages, éosinophiles à cytoplasme granuleux |

| Groupe M | | |
|-----------------------------------|--|--|
| Histiocytoses malignes primitives | | Histiocytoses malignes secondaires |
| Clinique | Tumeurs rapidement progressives, peau, ganglions, digestif, système nerveux central | Tumeurs rapidement progressives, peau, ganglions, digestif, système nerveux central |
| Marqueurs | Kératins-, Melan-A, EMA-, HMB45-, Marqueurs T/B/cellules dendritiques folliculaires- | Kératine-, Melan-A, EMA-, HMB45-, Marqueurs T/B/cellules dendritiques folliculaires- |
| Pathologies associées | Aucune | Lymphoproliférations |

| Groupe R | | |
|--------------------------|--|--|
| Maladie de Rosai-Dorfman | | |
| Age diagnostique | Enfants, adultes jeunes | |
| Clinique | <u>Forme classique</u> : adénopathies cervicales indolores, bilatérales, fièvre sueurs nocturnes et perte de poids <u>Forme extra-ganglionnaire</u> : peau, os, tissus mous, rétro-orbitaire, système nerveux central | |
| Histologie | Grands histiocytes avec noyau hypochromique et cytoplasme pâle | |
| Marqueurs | S100+, CD14+, Fascin+, HLA-DR+, CD68+, CD163+, CD1a-, CD207- | |
| Pathologies associées | Anémie hémolytique auto-immune, lupus érythémateux systémique, arthrite juvénile idiopathique | |
| Prédisposition génétique | Syndrome H : 20% de maladie de Rosai-Dorfman Syndrome auto-immun lymphoprolifératif type Ia : mutation TNFRF6 | |

| Groupe H | | |
|---|---|---|
| Lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires | | Lymphohistiocytoses hémophagocytaires secondaires |
| Age diagnostique | Nourrisson vers l'âge de 1 an | Tous les âges |
| Clinique | Fièvre, cytopénie, hépatosplénomégalie, hyperferritinémie | Fièvre, cytopénie, hépatosplénomégalie, hyperferritinémie |
| Facteurs déclenchants | Infections, vaccinations | Infections (EBV, CMV, VIH) Hémopathies, tumeurs solides Pathologies rhumatologiques Pathologies auto-immunes |

A. Le groupe « L »

Ce groupe comporte les histiocytoses langerhansiennes et la maladie d'Erdheim-Chester, entités qui ont des immunophénotypes similaires car 20% des patients ayant une maladie d'Erdheim-Chester ont des lésions d'histiocytose langerhansienne (3). Il a été récemment démontré qu'elles partagent des mutations clonales communes de gènes de la voie MAP kinase dans 80% des cas (4-7) et qu'elles peuvent être associées à des complications cliniques telles que le diabète insipide ou encore une maladie neurodégénérative.

1. Les histiocytoses langerhansiennes

Ces histiocytoses sont caractérisées par la prolifération de cellules langerhansiennes et concernent principalement les enfants avec un pic de fréquence entre 1 et 4 ans. Leur incidence est de 2 à 5 cas par million chez l'enfant contre 1 à 2 cas par million chez l'adulte. (8-10) Cette incidence semble légèrement plus importante chez le garçon dans l'enfance mais s'embles'équilibrer ensuite chez l'adulte. (11-12)

Une controverse existe sur leurs origines néoplasique ou réactionnelle et la mise en évidence récemment de la mutation BRAF V600E dans plus de la moitié des cas étudiés consolide l'hypothèse néoplasique. (4)

Ce groupe de pathologies englobe un large éventail de manifestations cliniques chez l'enfant comme chez l'adulte allant de lésions bénignes et d'évolution spontanément favorables jusqu'à des pathologies multi systémiques pouvant engager le pronostic vital. Des associations parfois inaugurales à des maladies de Hodgkin (13) ou des lymphomes folliculaires (14) ont été rapportées.

Le diagnostic de ces histiocytoses repose sur des critères cliniques mais également histologiques, immunohistochimiques et moléculaires. En microscopie optique, les histiocytes pathologiques de ces histiocytoses langerhansiennes sont des cellules mononuclées avec des noyaux en forme de « grain de café » ou réniforme. En microscopie électronique, la détection des granules de Birbeck qui sont des organites dont on suppose un rôle dans l'endocytose a longtemps permis de conforter le diagnostic et a été remplacé par la suite par la détection de l'expression des marqueurs CD1a et de CD207. (15)

Parmi ces histiocytoses langerhansiennes on distingue 4 tableaux cliniques :

- La maladie de Letterer-Siwe : c'est la présentation clinique la plus caractéristique de cette histiocytose, elle concerne préférentiellement le nourrisson jusqu'à 18 mois et est de mauvais pronostic. La présentation clinique peut initialement s'apparenter à une dermite séborrhéique, une folliculite du cuir chevelu, des ulcérations de la sphère ano-génitale, ou encore une hypertrophie gingivale et s'associer à un syndrome polyuro-polydispique témoin d'un diabète insipide.

On décrit également des formes aiguës avec d'une part des signes cutanés et la survenue habituellement inaugurale d'une éruption cutanée avec de multiples papules érythémato-purpuriques recouvertes d'une croûte brunâtre présentes sur le tronc, le cuir chevelu, les plis, en épargnant les membres (« maillot sans manches ») ainsi que des ulcérations des muqueuses génitales ou buccales (Figure 1)(16). L'ablation de ces croûtes peut être hémorragique et constitue un signe évocateur. Une atteinte unguéale est possible avec stries purpuriques, une dystrophie ou encore des ongles friables. D'autre part des signes généraux associés tels qu'une fièvre, une asthénie ou encore un amaigrissement.

Des atteintes viscérales sont à rechercher comme une fréquente atteinte osseuse avec une ostéolyse du crâne ou des vertèbres, une atteinte hématologique telle qu'une cytopénie ou encore une hémopathie maligne, une atteinte pulmonaire chez presque 20% des patients notamment les adultes aux antécédents de tabagisme, une atteinte hépatique pouvant être révélée par une hépatosplénomégalie, une atteinte hypophysaire avec la recherche d'un diabète insipide présent chez 5 à 15% des patients, des adénopathies ou encore une atteinte intestinale.



(A)



(B)

Figure 1 : Histiocytose langerhansienne chez un nourrisson de 3 mois avec (A) papules érythémateuses et croûteuses du cuir chevelu et (B) lésions du tronc prenant un aspect purpurique et hémorragique.

- Le granulome à éosinophiles : il s'agit de la forme clinique la plus fréquente (environ 80%), il est localisé dans un peu plus de la moitié des cas ou peut être multifocal. Il se présente par des lacunes osseuses à l'emporte-pièce et peut être asymptomatique ou responsable de douleurs, problèmes dentaires

ou déformations. Les atteintes les plus courantes sont le crâne, les côtes, le bassin, les vertèbres ou encore la mandibule.

- Le syndrome de Hand-Schuller-Christian : il réunit classiquement des lacunes osseuses, une exophtalmie, un diabète insipide, ainsi que des lésions papulo-croûteuses des zones séborrhéiques dans presque un tiers des cas. Cette présentation dermatologique bien qu'inconstante est caractéristique par son aspect xanthomateux.
- L'histiocytose auto-involutive de Hashimoto-Pritzker : cette forme est rare, elle survient dès la naissance avec la présence de nodules érythémateux ou brunâtres disséminés, fermes avec une fréquente atteinte du cuir chevelu. Ces lésions évoluent de manière spontanée vers la régression complète et peuvent laisser des cicatrices pigmentées ou atrophiques.

2. La maladie d'Erdheim-Chester

C'est une forme rare d'histiocytose qui survient plus souvent chez l'homme vers l'âge moyen de 55 à 60 ans et de rares cas chez l'enfant ont été décrits. (17)

L'atteinte des os longs, principalement des membres inférieurs, en est caractéristique avec la survenue d'une sclérose médullaire diaphyso-métaphysaire bilatérale et symétrique. Les manifestations cutanées sont principalement des xanthes normolipémiques généralement sur les paupières, tandis que les manifestations traduisant l'atteinte systémique sont la fièvre, l'amaigrissement, une dyspnée, une atteinte neurologique comme le diabète insipide ou encore une exophtalmie. L'analyse histologique de la biopsie osseuse confirme la présence d'histiocytes spumeux CD68+, CD1a- et protéine S100-.

B. Le groupe « C »

Ce groupe est composé par les histiocytoses cutanées et cutanéomuqueuses et est une adaptation de la classification de Weitzman et Jaffe de 2005 (18). Il inclut une grande variété d'entités dont certaines peuvent être associées à une atteinte systémique.

1. La famille des xanthogranulomes

Les pathologies incluses dans cette famille sont définies d'une part par le caractère solitaire, multiple ou disséminé de leurs lésions et d'autre part par le contexte clinique à savoir l'âge du patient et la localisation des lésions. (19)

La forme clinique la plus commune est celle du xanthogranulome juvénile, pathologie bénigne de l'enfant dans laquelle surviennent un ou plusieurs nodules de couleur jaune ou chamois de consistance molle siégeant le plus souvent sur le visage, le tronc ou encore le cuir chevelu et la racine des membres (Figure 2) (20). Ces lésions disparaissent le plus souvent spontanément en quelques mois ou années sans anomalie lipidique associée.

Les autres formes cliniques comprennent (i) les xanthogranulomes de l'adulte qui prédominent sur le visage le cuir chevelu ou encore aux plis, (ii) l'éruption généralisée histiocytaire qui se définit par son évolution spontanément résolutive, (iii) le réticulo-histiocyte solitaire et enfin (iv) l'histiocytose céphalique bénigne qui est une éruption maculo-papuleuse rare, d'évolution spontanément régressive avec des lésions jaunes bruns infra-centimétriques qui laissent ensuite des cicatrices à type de macules pigmentées atrophiques.



Figure 2 : Xanthogranulome juvénile développé sur le visage

2. La famille des non-xanthogranulomes

Elle se compose de 3 principales pathologies à savoir :

- La forme cutanée de la maladie de Rosai-Dorfman avec une lésion souvent unique sans localisation spécifique.
- Le xanthogranulome nécrobiotique qui se définit par sa survenue tardive, après 60 ans, sa location périorbitaire et son association fréquente avec une gammopathie monoclonale.
- La réticulose multicentrique qui touche généralement les femmes de 50 à 60 ans et qui se caractérise par une polyarthrite destructrice séronégative et une atteinte cutanée étendue avec des papules ou des nodules prédominant aux extrémités, des papules péri unguéales à type de « perles de corail » ou encore un xanthélasma retrouvé chez un tiers des patients (Figure 3) (20). Chez 50% des patientes une atteinte des muqueuses est décrite. Cette pathologie impose la recherche d'une néoplasie sous-jacente retrouvée dans environ 25% des cas. (21)



Figure 3 : Réticulohistiocytose multicentrique avec présence d'un nodule rosé translucide du dos de la main associé à une polyarthrite destructrice.

C. Le groupe « M »

Ce groupe est caractérisé par les histiocytoses malignes primaires et les histiocytoses malignes secondaires. Ces affections ne présentent pas de tableau clinique spécifique. L'un des problèmes majeurs de cette entité souligné par les auteurs est celui du diagnostic car il n'y a pas de critères spécifiques indiquant une malignité dans les histiocytes.

1. Les histiocytoses malignes primaires

Ce sont des tumeurs avec une histologie anaplasique et le diagnostic repose essentiellement sur l'analyse phénotypique afin d'exclure les autres tumeurs ce qui pose un problème de diagnostic important. (22)

2. Les histiocytoses malignes secondaires.

Elles peuvent survenir de manière concomitante ou à la suite d'une hémopathie tels que les lymphomes folliculaires (23), les leucémies à tricholeucocytes (24) ou encore les leucémies lymphoblastiques chroniques (25-26). Les cellules ont là aussi une morphologie anaplasique.

D. Le groupe « R »

La maladie de Rosai-Dorfman représente ce groupe d'histiocytose, et l'on distingue alors la forme classique, la forme extra-nodale, la forme familiale, la forme associée à une néoplasie avec principalement des hémopathies et enfin la forme associée à une pathologie immunitaire telle que l'infection au VIH ou encore l'anémie auto-immune hémolytique.

1. La forme classique

La forme clinique classique de la maladie de Rosai-Dorfman est une atteinte ganglionnaire, elle est plus fréquemment observée chez les enfants et les jeunes adultes (27). La présentation la plus courante est celle d'une poly adénopathies

cervicales indolores et bilatérales avec fièvre, sueurs nocturnes, asthénie et perte de poids.

A l'examen histologique on note la présence de grands histiocytes avec noyaux hypochromatiques et un cytoplasme clair. Une image caractéristique est celle de la lymphophagocytose encore appelée empéripolèse. Le CD1a est négatif alors que le CD68 et la protéine S100 sont positifs.

2. La forme extra-nodale

Cette forme a été documentée dans environ 43% des cas de maladie de Rosai-Dorfman le plus souvent dans la peau, les os, les cavités nasales et les tissus rétro-orbitaux. (28)

Des formes cutanées pures à type de papules, nodules ou plaques bosselées de couleur rouge brun ou brun jaunâtre sont décrites chez l'adulte.

3. La forme familiale

Cette forme est représentée par le syndrome H, maladie génétique autosomique récessive décrite pour la première fois par Moho-Pessach (29). Elle est caractérisée par des plaques hyperpigmentées et pileuses associées à des télangiectasies prédominant aux membres inférieurs mais également diverses atteintes systémiques telles qu'une hépatosplénomégalie, une petite taille, des anomalies cardiaques, une hypoacousie de perception ou encore des déformations articulaires. Cette gnodermatose est secondaire à des mutations du gène *SLC29A3* localisé sur le chromosome 10. L'atteinte ganglionnaire est décrite chez environ 20% des patients.

E. Le groupe « H »

Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires sont rares, de mauvais pronostic avec un syndrome d'activation immunitaire intense caractérisé par de la fièvre, une hépatosplénomégalie, une hyper ferritinémie, une cytopénie et une accumulation de macrophages dans les organes et les tissus. (30)

On distingue dans ce groupe les lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires et les lymphohistiocytoses hémophagocytaires secondaires.

1. Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires primaires

Cette pathologie est associée à plusieurs désordres immunitaires, elle apparaît le plus souvent dans les deux premières années de vie bien que des observations chez l'adulte aient été rapportées. (31)

2. Les lymphohistiocytoses hémophagocytaires secondaires

Dans la littérature, plusieurs auteurs suggèrent d'utiliser le terme de lymphohistiocytose hémophagocytaire secondaire plutôt que celui de syndrome d'activation macrophagique. (32-33)

Elles peuvent survenir à tout âge et sont généralement déclenchées par un épisode infectieux ou associées à une maladie systémique, une immunosuppression, une tumeur maligne ou une prise médicamenteuse. (34) Le tableau clinique se caractérise par l'association d'une fièvre, de manifestations cutanées dans environ 15% des cas tels qu'une éruption cutanée maculo-papuleuse, un œdème facial, une dermo-hypodermite ou encore une atteinte des muqueuses. Les critères biologiques sont définis par une cytopénie de 2 ou 3 lignées, une hyper ferritinémie, une hyponatrémie, une augmentation du taux de LDH ou encore une hypertriglycéridémie. Enfin les critères histologiques de l'analyse de la moelle osseuse témoignent de l'hémophagocytose.

III. Généralités sur le syndrome H

Le syndrome H est une maladie génétique autosomique récessive décrite pour la première fois en 2008 par Moho-Pessach. (29)

Cette génodermatose se manifeste le plus souvent par une présentation cutanée spécifique mais également dans certains cas par une atteinte systémique avec une grande variabilité phénotypique.

A. Historique et épidémiologie :

Le syndrome H a été décrit initialement chez 10 patients provenant de la région de Jérusalem ; 9 hommes et 1 femme appartenant à 6 familles avec des mariages apparentés. (29)

Cette découverte fut secondaire à la constatation de plaques sclérodermiformes hyperpigmentées progressives survenues pendant l'adolescence et prédominant aux membres inférieurs chez plusieurs patients.

L'étude plus détaillée des différentes observations a ensuite permis de déterminer une association possible avec une petite taille, une surdité de perception, des anomalies cardiaques, une hépatosplénomégalie, des masses scrotales et une azoospermie.

Les analyses histologiques des biopsies cutanées permettaient également de mettre en évidence des points communs entre ces patients tels qu'une fibrose du derme et une infiltration périvasculaire lymphocytaire, tandis que les bilans biologiques montraient un déficit en hormone de croissance en lien avec cette petite taille ainsi qu'un hypogonadisme expliquant cette azoospermie.

Dans la littérature plusieurs descriptions cliniques antérieures de lésions cutanées semblables avaient déjà été rapportées renforçant l'existence de cette pathologie commune. (35-37)

Le terme de syndrome « H » a alors été retenu pour l'association d'une Hyperpigmentation, d'une Hypertrichose, d'une Hépatosplénomégalie, d'un Hypogonadisme, d'anomalies cardiaques (Heart), d'une surdité (Hearing loss) et plus rarement d'une Hyperglycémie.

Une centaine d'observations de syndrome H ont jusqu'à présent été décrites dans la littérature principalement dans la population d'origine Arabe (38)

B. Tableau clinique

Le syndrome H réunit dans presque 70% des cas une atteinte cutanée qui se caractérise par la survenue progressive de plaques symétriques sclérodermiformes hyperpigmentées et pileuses avec la présence de télangiectasies prédominant aux membres inférieurs en épargnant les genoux. Cette atteinte débute le plus souvent au cours de l'adolescence et bien qu'elle ne soit pas toujours présente cette manifestation cutanée est spécifique de cette génodermatose. (38)

A cette dermatose caractéristique peut s'associer une atteinte systémique telle qu'une atteinte articulaire avec contracture des extrémités digitales chez 56% des cas, une surdité de perception chez 53% des patients, une petite taille dans 49% des cas, une hépatosplénomégalie chez environ 40% des cas ou encore des anomalies cardiaques chez 34% des patients.

Ont également été décrits, des hallux valgus chez 30% des patients, des masses génitales notamment scrotales, une dilatation des veines sclérales chez 29% des cas ou encore une exophtalmie et des varicosités chez 28% des cas. (38)

Moins fréquemment ce syndrome comporte également une gynécomastie, un micropénis et une azoospermie mais également un diabète insulino-dépendant ainsi qu'une polyadénopathie. (38)

Plus récemment ont également été rapportés une alopécie en aires (39), une hépatite auto-immune (40) ou encore un syndrome de Raynaud et une fibrose rétro-péritonéale (41) élargissant encore cette grande variabilité phénotypique.

Il est important de noter que cette pathologie génétique se manifeste par des symptômes évolutifs et progressifs avec l'âge, mais également que de multiples présentations cliniques sont décrites rendant le diagnostic clinique parfois complexe. (42, 43)

C. Histologie

L'analyse histologique chez 10 patients atteints de syndrome H a permis de mettre en évidence 4 principales découvertes à savoir (i) une hyperpigmentation de la couche basale, (ii) une fibrose étendue du derme qui correspond au critère clé de cette génodermatose mais également (iii) des infiltrats cellulaires constitués principalement de cellules dérivées de monocytes avec des petits histiocytes CD68 + et des dendrocytes CD34 + et FXIIIa + ainsi que des plasmocytes et des lymphocytes périvasculaires. Enfin ont été observés des corps de psammomes adjacents à des fibres élastiques endommagées. (44)

Les auteurs recommandent en raison de l'absence de certains de ces critères dans les biopsies cutanées réalisées au punch de ne faire que des prélèvements en fuseau.

Les principaux diagnostics histopathologiques différentiels sont les pathologies cutanées fibrosantes comme la porphyrie cutanée tardive ou encore la fibrose systémique fibrog nique et grâce à la confrontation anatomo-clinique ces différentes pathologies sont facilement exclues. Les deux seuls diagnostics différentiels pouvant poser quelques difficultés sont les plaques de morphée et la sclérodermie systémique. En effet leurs présentations cliniques peuvent se superposer même si ces 2 dernières ne sont pas caractérisées par la présence de poils contrairement au syndrome H. L'analyse histologique met cependant en évidence la présence d'infiltrats caractéristiques d'histiocytes dans le syndrome H, tandis qu'un dépôt de mucine peut être observé en cas de morphée, absent dans ce syndrome. (44)

De plus, les calcifications dystrophiques, fréquemment rencontrées dans le derme en cas de morphée (44), ne prennent jamais la forme des corps de psammomes bien formés caractéristiques du syndrome de H.

D. Génétique

La constatation de cette nouvelle entité dans des familles aux mariages apparentés a très vite orienté vers la recherche d'une étiologie génétique. (29)

Ainsi lors de la mise en lumière de cette entité, l'analyse du génome a pu mettre en évidence une région homozygote partagée par 5 patients de 4 familles différentes sur le chromosome 10q22. (45) Après analyse complémentaire, le séquençage des 6 exons du gène *SLC29A3* a alors révélé une homozygotie pour 2 mutations faux-sens de l'exon 6.

La première mutation c.1279G>A correspond à la modification d'une Glycine pour une Sérine (G427S) tandis que la deuxième mutation c.1309G>A correspond au changement d'une Glycine en Arginine (G437R)

Désormais c'est plus d'une vingtaine de mutations homozygotes ou hétérozygotes du gène *SLC29A3* qui ont été rapportées dans la littérature.

Une même mutation peut être associée à des présentations cliniques variables comme c'est le cas par exemple avec la mutation p.R363Q (39,42,46) où le tableau clinique associé varie d'un phénotype très léger avec une lymphadénopathie cervicale et une hypoacousie sans atteinte cutanée à l'âge de 17 ans (42), en comparaison avec un tableau plus sévère d'épisodes de fièvre récurrents avec épanchement péricardique, douleurs abdominales et diarrhée survenant à l'âge de 11 mois (46).

Ces variabilités cliniques notamment leurs différentes sévérités soulignent le fait qu'il n'y a pas de corrélation phénotype et génotype associé.

Par ailleurs, Molho-Pessach *et al* (45) ont souligné le fait que la découverte de plusieurs mutations différentes dans une petite région géographique implique que le syndrome H peut être assez commun et sous-diagnostiqué en raison notamment de tableaux cliniques légers.

Article : Syndrome H chez une patiente caucasienne de 52 ans

H Syndrome in a 52-years-old Caucasian patient

A.Ducournau¹, J-L Schmutz¹, B Cribier², L. Jonard³⁻⁴, A-C Bursztejn¹

1. Département de Dermatologie et Vénérologie, CHU de Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France
2. Département de Dermatologie et Vénérologie, Les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, B.P. 426, 67091 Strasbourg, France
3. Service de Génétique Moléculaire, Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 rue de Sèvres - 75743 Paris Cedex 15 France
4. Centre de référence des surdités génétiques, Hôpital Necker-Enfants Malades, Institut Imagine, 75743 Paris Cedex 15 France

Correspondance : Anne-Claire BURSZTEJN, Département de Dermatologie et Vénérologie, CHU Nancy, rue du Morvan, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy, France. Tel: + 33 3 83 15 71 00_Fax: + 33 3 83 15 70 12 E-mail : ac.bursztejn@chru-nancy.fr

Mots clés : Syndrome H ; Patiente caucasienne ; SLC29A3 ; Hyperpigmentation ; Kératodermie palmo-plantaire ; Caries dentaires ; Cheveux fins

Keys words : H syndrome; Caucasian ; SLC29A3 ; hyperpigmentation ; palmo-plantar keratoderma ; dental cavities ; thin hair

Conflit d'intérêts : aucun

RESUME

Introduction : Le syndrome H est une maladie génétique rare autosomique récessive décrite en 2008 par Molho-Pessach, due à des mutations bialléliques du gène *SLC29A3*. Nous rapportons le premier cas français autochtone de syndrome H dont le diagnostic fut établi après de longues années d'errance diagnostique.

Observation : Une femme de 52 ans avait depuis l'âge de 15 ans des plaques hyperpigmentées sclérodermiformes et pileuses en leur centre localisées symétriquement sur ses membres inférieurs en épargnant les genoux avec une extension récente sur le sein droit, la région dorso-lombaire droite ainsi que sur le bras droit. L'hypothèse de plaques de morphee ou de lésions secondaires à l'utilisation de sels d'or en traitement d'une polyarthrite précoce avait été émise 30 ans plus tôt. La patiente avait également des caries dentaires, une kératodermie palmo-plantaire discrète, des cheveux fins, une discrète hépatosplénomégalie et mesurait 1,55m. Elle avait d'importantes déformations articulaires et une hypoacousie de perception d'aggravation progressive depuis l'âge de 9 ans. L'analyse histologique d'une biopsie cutanée montrait une fibrose du derme avec infiltrat périvasculaire lymphoplasmocytaires et histiocytaire confirmé par le marquage CD68+. L'association de ces lésions cutanées, articulaires ainsi que de la surdité faisait finalement suspecter un syndrome H, confirmé par l'analyse moléculaire du gène *SLC29A3*. Le bilan initial ne montrait pas d'autre atteinte. Secondairement, la patiente présentait un épisode inflammatoire de résolution spontanée et des granulomes de la columelle.

Discussion : Nous rapportons le premier cas français autochtone de syndrome H diagnostiqué après de longues années d'errance. C'est l'atteinte cutanée (plaques hyperpigmentées et pileuses des membres inférieurs) associée à une atteinte articulaire, une surdité et avec un aspect histologique caractéristique qui nous a permis d'évoquer cette génodermatose et ainsi de guider l'analyse moléculaire. Les caries dentaires, les cheveux fins ou encore la kératodermie palmo-plantaire n'ont pas encore été décrits dans la littérature.

Notre observation souligne le délai long de ce diagnostic mais également

l'importance de la reconnaissance de cette présentation cutanée associée à des atteintes systémiques pour guider la recherche génétique et permettre le suivi.

Conclusion : La présentation clinique dermatologique caractéristique de ce syndrome et son association à d'éventuelles autres atteintes systémiques doit faire évoquer le diagnostic de syndrome H. Ainsi cette observation souligne le rôle du dermatologue dans le dépistage de cette maladie génétique.

SUMMERY

Introduction: The H syndrome is an autosomal recessive rare genetic disease caused by mutations of the *SLC29A3* gene and described in 2008 by Molho-Pessach. We describe the first native french case of H syndrome which diagnosis took years to be established.

Observation: A 52 years old woman had indurated cutaneous patches with hyperpigmentation and hypertrichosis at the center since she was 15. Those patches were bilateral and symmetrical located on her legs except on her knees. She also experienced new patches on her right breast, her right dorso-lumbar area as well as on her right arm. The hypothesis of Morpheus patches or toxic lesions due to gold therapy in order to heal a juvenile polyarthritis were first brought up 30 years ago. The patient, who was 1,55m high, had also dental cavities, a moderate palmo-plantar keratoderma, thin hair and a moderate hepatosplenomegaly. She also had important joint deformities and a sensorineural hearing loss with a gradual worsening since she was 9. The histological analysis of a cutaneous skin biopsy revealed a dermal fibrosis with lymphoplasmacytic perivascular infiltrates and histiocytic confirmed by the CD68+ marking. The association of those cutaneous and articular lesions and her deafness made the diagnosis of a H syndrome suspected. This was confirmed by the molecular analysis of *SLC29A3* gene. No other sign was disclosed on initial exams. Secondly, the patient experienced a spontaneous inflammatory episode and granulomas of the columella.

Discussion: We described the first native french case of H syndrome diagnosed after years of blurriness. These cutaneous hyperpigmented and hypertrichosis patches located on limbs associated with articular deformities, deafness and characteristic histological lesions allowed us to think of this genodermatosis and guide the molecular analysis. The dental cavities, thin hair and the palmo-plantar keratoderma haven't been described in the literature yet.

Our observation highlights the long time necessary to make the diagnosis and the relevance of the recognition of these cutaneous features associated with multi-systemic involvement in order to guide the genetic research and allow secondary follow up.

Conclusion: The characteristic clinical dermatological presentation of this syndrome and its association with potential other multi-systemic disorders should evoke the diagnosis of H syndrome. Therefore, this observation highlights the role of the dermatologist in the screening of this genetic disease.

INTRODUCTION

Le syndrome H est une maladie génétique rare autosomique récessive associant des symptômes cutanés avec la survenue progressive de plaques hyperpigmentées et pileuses prédominant aux membres inférieurs ainsi que, dans certains cas, une atteinte systémique telle qu'une hépatomégalie, des anomalies cardiaques, des déformations articulaires, une surdité ou encore un hypogonadisme. Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 2008 par Molho-Pessach et coll. (1) et est dû à des mutations du gène *SLC29A3* situé sur le chromosome 10. (2) Cette génodermatose est jusqu'alors fréquemment décrite dans les populations d'origine arabe notamment en raison des fréquents mariages apparentés dans ces populations. (3)

Nous présentons ici le premier cas français autochtone de syndrome H dont le diagnostic fut établi après de longues années d'errance diagnostique.

OBSERVATION

Une femme de 52 ans à peau claire, originaire de la Meuse avait consulté dans le service de dermatologie il y a une vingtaine d'années pour la survenue depuis l'âge de ses 15 ans de plaques pigmentées sclérodermiformes et pileuses des cuisses. Elle présentait par ailleurs une polyarthrite précoce survenue à l'âge de 1 an et traitée par sels d'or pendant de nombreuses années, ainsi qu'une hypoacousie de perception sans étiologie démontrée, d'aggravation progressive depuis l'âge de 9 ans. De nombreuses biopsies cutanées avaient été réalisées et montraient un épiderme normal avec une discrète inflammation périvasculaire sans dépôt d'immunoglobuline à l'immunofluorescence, peu spécifique.

Les deux hypothèses diagnostiques retenues étaient celle de plaques de morphées ou encore celle d'une toxidermie secondaire aux sels d'or bien que les présentations clinique et histologique étaient peu spécifiques. Un traitement par corticothérapie locale puis par corticothérapie systémique étaient initiés mais restaient inefficaces tant sur le plan cutané qu'articulaire.

C'est plusieurs dizaines d'années plus tard que la patiente s'était présentée à nouveau en consultation de dermatologie pour une évolution de ses lésions cutanées. A l'examen nous constatons des lésions pigmentées sclérodermiformes pileuses en leur centre et à contours annulaires, localisées de manière symétrique sur les membres inférieurs en regard des cuisses et des jambes, épargnant les genoux avec la présence de multiples varicosités et de télangiectasies disposées sur les lésions sclérodermiformes (Figure 1 A). Par ailleurs, elle avait des nouvelles lésions récentes sur le sein droit, la région dorso-lombaire droite ainsi que la face postérieure du bras droit (Figure 1 B et C).

La patiente mesurait 1,55m, avait des cheveux fins sans alopécie ainsi qu'une discrète kératodermie palmo-plantaire et des caries dentaires depuis plusieurs dizaines d'années (Figure 2). Elle présentait également des déformations articulaires importantes des extrémités secondaires à sa polyarthrite (Figure 3), une hypoacousie de perception désormais appareillée ainsi qu'une discrète hépatosplénomégalie.

Une nouvelle biopsie cutanée était réalisée. L'examen histologique montrait une fibrose du derme avec un infiltrat lympho-plasmocytaire périvasculaire superficiel et

profond, comprenant des cellules à cytoplasme mal visible et noyau allongé. L'épiderme était normal. (Figure 4 A, B et C). Le marquage CD68+ était positif en faveur de la présence d'histiocytes (Figure 5), tandis que l'étude en immunofluorescence directe ne montrait pas de dépôt d'immunoglobuline A, G ou M ni de fraction C3 du complément.

Devant l'association d'une surdité et de lésions cutanées, une anomalie du gène *GJB2* codant pour la connexine 26 était suspectée mais infirmée par l'analyse moléculaire. Une nouvelle analyse des signes cliniques associant des lésions cutanées, articulaires et la surdité de perception faisait suspecter un syndrome H. L'analyse moléculaire du gène *SLC29A3* permettait de montrer la présence de deux mutations hétérozygotes sur l'exon 6 c.1201C>T (p.Arg401Cys) et c.1279G>A (p.Gly427Ser). Ces deux mutations faux-sens étaient prédites comme pathogènes et permettaient ainsi d'affirmer le diagnostic de syndrome H.

Le bilan biologique standard, auto-immun et infectieux était normal en dehors d'une gammopathie monoclonale à minima de type alpha2 kappa2 avec conservation des immunoglobulines physiologiques. Les explorations complémentaires ne montraient ni diabète ni atteinte cardiaque.

Trois années après le diagnostic, un scanner thoracique, réalisé dans un contexte d'épisode fébrile, montrait un syndrome interstitiel pulmonaire avec des adénomégalies médiastinales. L'épisode fébrile était spontanément résolutif en quelques jours et l'imagerie de contrôle avait objectivé une régression complète des anomalies thoraciques.

Cinq années après le diagnostic, deux nodules en regard de la columelle de la cochlée osseuse étaient identifiés dans un contexte de dysphonie, dont l'analyse histologique montrait la présence de multiples granulomes épithéloïdes et géantocellulaires sans nécrose caséuse centrale et sans argument pour une étiologie infectieuse, entrant sans doute dans le cadre de sa pathologie.

Lors d'une consultation de suivi 4 ans après le diagnostic nous constatons une nette régression spontanée des lésions cutanées avec diminution de leur aspect infiltré et leur étendue sans traitement. (Figure 6)

DISCUSSION

Nous rapportons, à notre connaissance, le premier cas français autochtone de syndrome H diagnostiqué après de longues années d'errance diagnostique sur l'association de plaques sclérodermiformes hyperpigmentées et pileuses des membres inférieurs avec une atteinte cutanée histologique caractéristique, d'une surdité, d'une petite taille ainsi que des déformations articulaires.

Le syndrome H (MIM 602782) est une génodermatose secondaire à des mutations récessives du gène *SLC29A3* codant pour une protéine hENT3 qui joue le rôle de transporteur de nucléosides. (2) Ce syndrome a été décrit pour la première fois en 2008 chez 10 patients de 6 familles différentes d'origine arabe (1). Il associe (i) des signes cutanés à type de plaques hyperpigmentées et pileuses associées à des télangiectasies prédominant aux membres inférieurs, mais également pour certains, diverses atteintes systémiques telles qu'une (ii) hépatosplénomégalie, (iii) une petite taille, (iv) des anomalies cardiaques notamment du septum atrial et ventriculaire ou encore un prolapsus de la valve mitrale ou une cardiomégalie, mais aussi (v) une hypoacousie de perception, (vi) des déformations articulaires des extrémités en flexion (vii) ainsi qu'une dilatations des veines sclérales, (viii) une exophtalmie et enfin (ix) des masses scrotales et un micropenis (3). D'autres associations possibles ont ensuite été rapportées telles qu'un diabète insulino-dépendant (4) une alopecie en aires (5) ou une hépatite auto-immune (6). Les plaques hyperpigmentées et pileuses prédominant aux membres inférieurs et épargnant les genoux sont la manifestation clinique la plus fréquente du syndrome H, constatée chez presque 70% des 79 patients étudiés dans l'étude de Molho-Pessach *et al.* (3) La reconnaissance de cette présentation clinique dermatologique décrite dès l'enfance pourrait donc permettre d'orienter la recherche génétique pour établir précocement le diagnostic de syndrome H et permettre une surveillance adaptée.

A notre connaissance les caries dentaires, les cheveux fins ou encore la kératodermie palmo-plantaire présentés par notre patiente n'ont pas été décrits dans les différentes observations de la littérature. Il s'agit peut-être là de signes cutanés survenant plus tardivement ou de nouveaux signes élargissant encore la variabilité phénotypique du syndrome H. Les caries dentaires pourraient être une cause secondaire de cette inflammation chronique expliquant leur survenue plus tardive.

L'analyse histologique des lésions hyperpigmentées du syndrome H montrent quatre caractéristiques principales. Il s'agit d'une hyperpigmentation de la couche basale, d'une fibrose du derme, d'infiltrats cellulaires d'histiocytes et de lymphocytes de topographie périvasculaire et enfin de corps de psammomes adjacents à des fibres élastiques. (7) Le principal diagnostic différentiel est celui d'une morphee (7-8) en raison notamment de la visualisation de cette fibrose.

En 2012, Bolze *et al* (9) ont suggéré de regrouper l'histiocytose de Faisalabad, l'histiocytose sinusienne avec adénopathies massives, l'hypertrichose pigmentée avec diabète insulino-dépendant et le syndrome H sous le terme de « syndrome histiocytaire-lymphadénopathie plus ». En effet, ces pathologies sont toutes secondaires à des mutations du gène *SLC29A3* et présentent une histologie similaire. Colmenero *et al* (10) ont également démontré que l'analyse des histiocytes trouvés sur les biopsies cutanées des patients présentant un syndrome H et sur les ganglions lymphatiques des patients présentant une histiocytose de Faisalabad avaient des caractéristiques communes telles que la visualisation d'empériplèse ou encore l'expression de marqueurs communs CD14+, CD68+, CD163+ et CD1A- ainsi que dans certains cas la protéine S100. Enfin, en 2013, De Jesus *et al* ont décrit un patient qui avait des caractéristiques cliniques de ces quatre maladies, apportant des arguments supplémentaires pour considérer qu'elles font partie d'un même continuum. (11) Le spectre des phénotypes liés aux mutations *SLC29A3* semble être très large, allant d'un syndrome très grave et omniprésent comme le syndrome H à des présentations cliniques plus modérée soulignant une grande variabilité phénotypique. (12)

Plus de 25 mutations du gène *SLC29A3* ont désormais été rapportées et ne sont pas spécifiques d'une présentation phénotypique. (2,4,13,14) Les deux mutations mises en évidence chez notre patiente avaient été rapportées dans le registre des anomalies moléculaires associées au syndrome H notamment la mutation c.1279G>A, p.Gly427Ser décrite dès la découverte de cette nouvelle entité. (7)

Notre observation souligne le délai long pour aboutir au diagnostic et permettre de compléter les explorations à la recherche d'autres anomalies telles qu'un diabète ou des anomalies cardiaques, non mises en évidence chez cette patiente. Ce délai est lié d'une part à la reconnaissance relativement récente de cette maladie, au caractère progressif de l'apparition des différentes lésions, assez inhabituel pour une maladie génétique, et à l'absence de contexte faisant évoquer, ici, une maladie autosomique récessive.

Secondairement, la patiente a présenté des complications déjà décrites au cours du syndrome H (3) : un épisode fébrile aseptique et spontanément résolutif, la survenue d'adénopathies multiples pulmonaires et la présence de granulomes épithéloïdes et giganto-cellulaires sans nécrose caséuse centrale du nez.

A l'heure actuelle, la prévalence du syndrome H n'est pas connue. Une centaine d'observations a été décrite dans la littérature et concernent principalement des patients d'origine arabe. (3) La prévalence de certaines mutations du gène *SLC29A3* à l'état hétérozygote plus fréquentes dans ces populations et la fréquence des mariages apparentés peut l'expliquer. (2) Cependant certains auteurs avancent que ce syndrome est sous-diagnostiqué, d'une part en raison de formes cliniques discrètes pour lesquelles les patients ne consulteraient pas et d'autre part en raison de la non-reconnaissance de ces associations de symptômes cliniques. (2,15)

Le syndrome H devrait être inclus dans le diagnostic différentiel des patients présentant des symptômes d'inflammation chronique associés à une petite taille et des lésions cutanées reconnaissables.

Aucun traitement n'est actuellement recommandé dans ce syndrome. Certains auteurs rapportent une efficacité de la corticothérapie systémique mais signalent également de nouvelles poussées lors de la décroissance du traitement. Le tocilizumab, un anti-IL6, pourrait avoir un intérêt en raison de son action sur l'inflammation chronique présente au cours de cette génodermatose. (16) Dans le cas présenté, l'atteinte cutanée s'est nettement améliorée de manière spontanée après plusieurs dizaines d'années, sans facteur déclenchant évident. Cette régression « spontanée » des lésions cutanées n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée.

CONCLUSION

Nous rapportons le premier cas français autochtone de syndrome H diagnostiqué après de longues années chez une patiente de 52 ans grâce à sa présentation clinique dermatologique caractéristique et son association à d'autres atteintes systémiques.

RÉFÉRENCES

1. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, Glaser B, Doviner V, Hiller N et al. The H syndrome: a genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented, and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 79–85.
2. Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D, Agha Z, Abu Libdeh A, Broshtilova V et al. The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 529–34.
3. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, Doviner V, Babay S, Siekavizza J-L et al. H syndrome: the first 79 patients. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 80–8.
4. Broshtilova V, Ramot Y, Molho-Pessach V, Zlorogorski A. Diabetes mellitus may be the earliest and sole manifestation of the H syndrome. *Diabet Med* 2009; 26: 1179–80.
5. Molho-Pessach V, Suarez J, Perrin C, Chiaverini C, Doviner V, Tristan-Clavijo E et al. The H syndrome: two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3. *J Dermatol Sci* 2010; 57: 59–61.
6. Bloom JL, Lin C, Imundo L, Guthery S, Stepenaskie S, Galambos C et al. H syndrome: 5 new cases from the United States with novel features and responses to therapy. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017; 15: 76.
7. Doviner V, Maly A, Ne'eman Z, Qawasmi R, Aamar S, Sultan M et al. H syndrome: recently defined genodermatosis with distinct histologic features. A morphological, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study of 10 cases. *Am J Dermatopathol* 2010; 32: 118–28.
8. Sayama K, Chen M, Shiraishi S, Miki Y. Morphea profunda. *Int J Dermatol* 1991;30:873–5.

9. Bolze A, Abhyankar A, Grant AV, Patel B, Yadav R, Byun M et al. A mild form of SLC29A3 disorder: a frameshift deletion leads to the paradoxical translation of an otherwise noncoding mRNA splice variant. El-Maarri O, editor. *PLoS ONE* 2012; 7: e29708.
10. Colmenero I, Molho-Pessach V, Torrelo A, Zlotogorski A, Requena L. Emperipolesis: An additional common histopathologic finding in H syndrome and Rosai-Dorfman disease. *Am J Dermatopathol* 2012;34:315–20
11. De Jesus J, Imane Z, Senee V, Romero S, Guillaissseau P.-J, Balafrej A et al. SLC29A3 mutation in a patient with syndromic diabetes with features of pigmented hypertrichotic dermatosis with insulin-dependent diabetes, H syndrome and Faisalabad histiocytosis. *Diabetes Metabol* 2013;39:281–5.
12. Jonard L, Couloigner V, Pierrot S, Louha M, Gherbi S, Denoyelle F et al. Progressive hearing loss associated with a unique cervical node due to a homozygous SLC29A3 mutation: a very mild phenotype. *Eur J Med Genet* 2012; 55(1): 56–8.
13. Cliffe ST, Kramer JM, Hussain K, Robben J H, de Jong E, de Brouwer A P et al. SLC29A3 gene is mutated in pigmented hypertrichosis with insulin-dependent diabetes mellitus syndrome and intersects with the insulin signaling pathway. *Hum Mol Genet* 2009;18:2257–65.
14. Spiegel R, Cliffe ST, Buckley MF, Crow Y K, Urquhart J, Horovitz Y et al. Expanding the clinical spectrum of SLC29A3 gene defects. *Eur J Med Genet* 2010;53:309-13.
15. Jaouadi H, Zaouak A, Sellami K, Messaoud O, Chargui M, Hammami H et al. H syndrome: Clinical, histological and genetic investigation in Tunisian patients. *J Dermatol* 2018;45:978-85
16. Rafiq NK, Hussain K, Brogan PA. Tocilizumab for the treatment of SLC29A3 mutation Positive PHID syndrome. *Pediatrics*. 2017;140:e20163148

FIGURES

Figure 1 : Plaques pigmentées sclérodermiformes pileuses en leur centre et à contours annulaires : aux membres inférieurs (A) à la poitrine (B) et à la région dorso-lombaire droite (C)

Figure 2 : Multiples caries dentaires

Figure 3 : Déformations articulaires des extrémités

Figure 4 : Biopsie d'une plaque hyperpigmentée et pileuse de la cuisse droite (A) HES x 40 (B) Infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire superficiel et profond HES x 100 (C) avec cellules à cytoplasme mal visible et noyau allongé x200

Figure 5 : Marquage CD68 positif révélant les nombreux histiocytes

Figure 6 : Nette régression des plaques pigmentées et sclérodermiformes aux membres inférieurs (A) à la poitrine (B) et à la région dorso-lombaire droite (C)

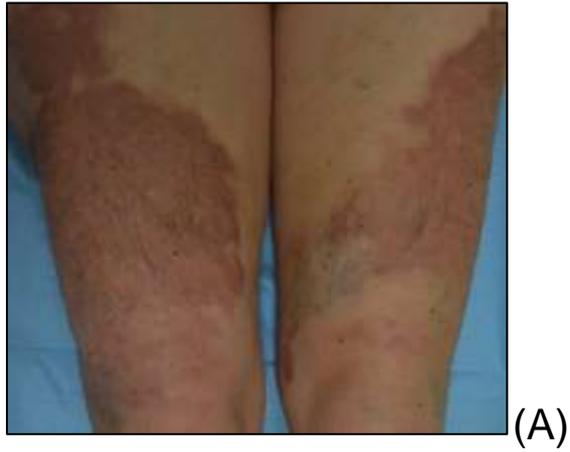


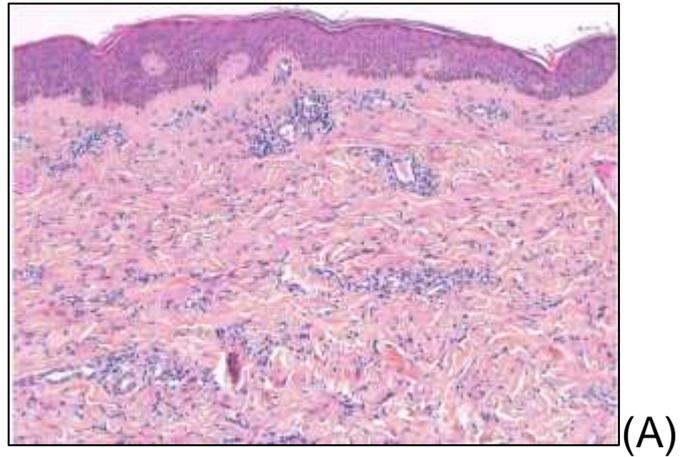
Figure 1 : Plaques pigmentées sclérodérmiformes pileuses en leur centre et à contours annulaires : aux membres inférieurs (A) à la poitrine (B) et à la région dorso-lombaire droite (C)



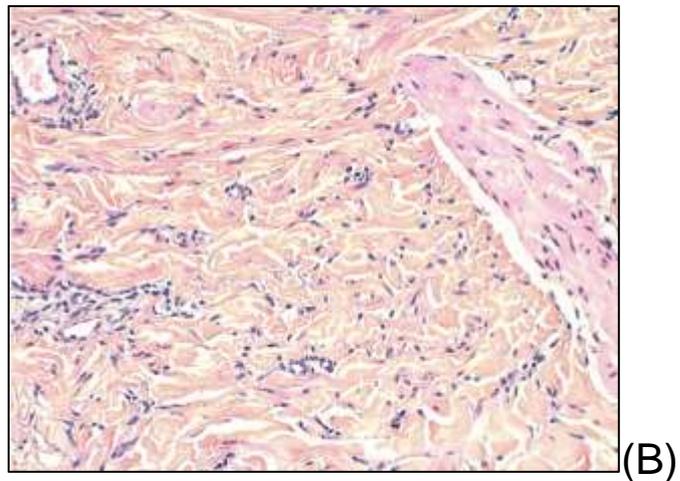
Figure 2 : Multiples caries dentaires



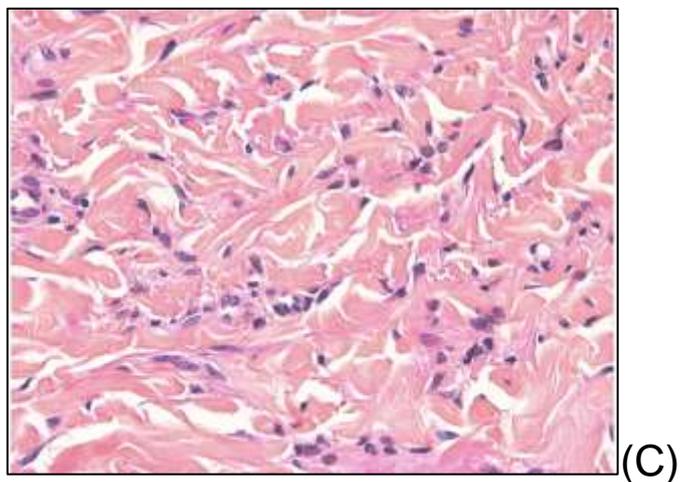
Figure 3 : Déformations articulaires des extrémités



(A)



(B)



(C)

Figure 4 : Biopsie d'une plaque hyperpigmentée et pileuse de la cuisse droite (A) HES x 40 (B) Infiltrat lymphoplasmocytaire périvasculaire superficiel et profond HES x 100 (C) avec cellules à cytoplasme mal visible et noyau allongé x200

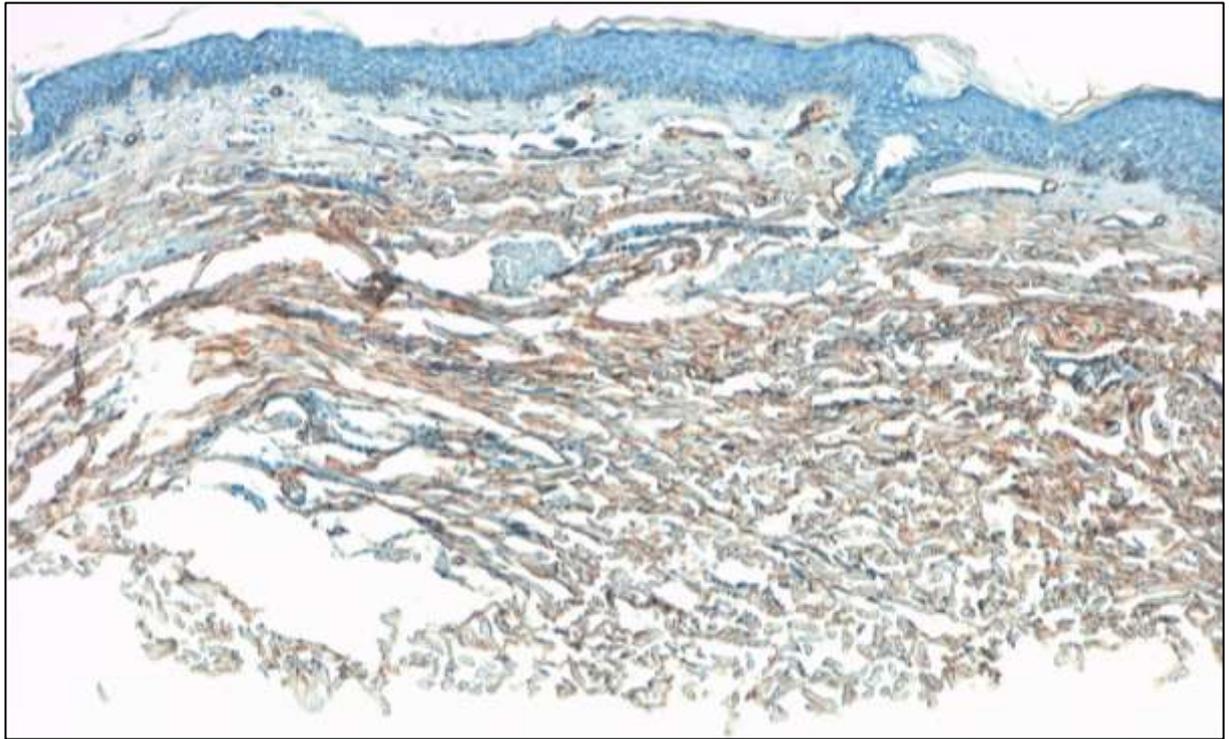


Figure 5 : Marquage CD68 positif révélant les nombreux histiocytes

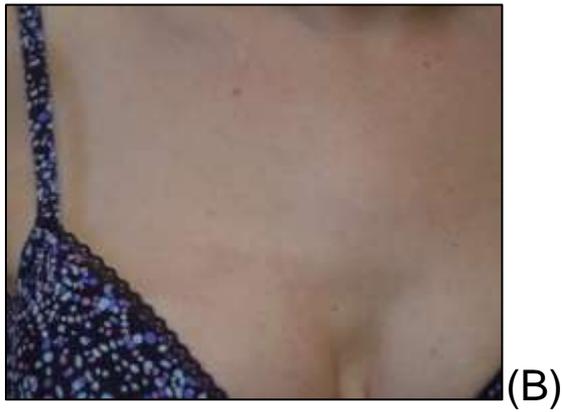


Figure 6 : Nette régression des plaques pigmentées et sclérodérmiformes aux membres inférieurs (A) à la poitrine (B) et à la région dorso-lombaire droite (C)

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Nous présentons une observation d'un syndrome H diagnostiqué chez une patiente caucasienne de 52 ans après de longues années d'errance diagnostic. Ces années d'errance peuvent s'expliquer d'une part par le fait qu'au début des signes cliniques cette entité n'était pas reconnue, d'autre part par le fait que les manifestations cliniques survenant avec plusieurs années d'intervalle, le lien entre elles soit difficile et enfin parce que le contexte familial ne faisait pas d'emblée évoquer une maladie récessive.

Il s'agit à notre connaissance du 1^{er} cas français autochtone décrit dans la littérature, Quatre autres patients caucasiens de deux familles différentes ont été précédemment rapportés. (40)

Le premier, un patient de 20 ans aux antécédents de diabète insulino-dépendant depuis l'âge de 3 ans, et d'une polyarthrite à l'âge de 12 ans présentait depuis l'âge de 13 ans des plaques hyper pigmentées et pileuses.

Le deuxième patient, frère du premier âgé de 15 ans présentait un diabète insulino-dépendant et des adénopathies multiples depuis l'âge de 5ans, et rapportait depuis l'âge de 10 ans des déformations articulaires et des plaques hyper pigmentées et pileuses sur les cuisses et le dos. Chez ces 2 frères le diagnostic de syndrome H a été établi grâce au séquençage du génome entier.

Le troisième patient âgé de 19 ans présentait des anomalies cardio-vasculaires avec une valve aortique bicuspidie, et une agénésie de la veine cave inférieure. Il avait acquis progressivement des plaques pigmentées et pileuses de la région lombaire puis des cuisses et des tibias. Par ailleurs, il présentait une masse scortale, une petite taille, une surdité de perception progressive appareillée et des déformations articulaires d'aggravation progressive.

La quatrième patiente qui était la s eur de ce dernier, présentait un diabète insulino-dépendant depuis l'âge de 4 ans et une petite taille. L  encore, la mise en évidence du syndrome H chez ces deux patients a été établie grâce au séquençage complet du génome.

Cette génodermatose décrite depuis 2008 (29) présente une grande variabilité phénotypique avec des tableaux de gravité différente sans corrélation génotypique associée.

L'atteinte cutanée, caractérisée par la survenue progressive de plaques hyper pigmentées et pileuses des faces internes des cuisses en épargnant les genoux semble être spécifique et son association à d'éventuelles autres atteintes systémiques telles que la surdité ou encore des malformations articulaires doit motiver l'analyse moléculaire du gène *SLC29A3*.

Ce gène *SLC29A3* code pour une protéine qui joue le rôle de transporteur passif de nucléosides et est appelée transporteur de nucléosides équilibré humain 3 (hENT3) (45). Elle est présente dans les organelles intracellulaires tels que le lysosome et la mitochondrie expliquant son expression dans de nombreux tissus humains. (46-48) Par ailleurs, ces transporteurs jouent un rôle régulateur dans divers domaines tels que la neurotransmission, l'inflammation ou encore le flux coronaire (48). Certains pensent que la dysfonction des macrophages chez les patients atteints du syndrome H conduit à une réponse immunitaire compromise et ainsi à une inflammation systémique élevée.

Lutter contre cette inflammation chronique pourrait donc permettre d'en limiter les effets secondaires.

Cependant malgré cette connaissance de la nature inflammatoire de cette pathologie génétique les traitements entrepris ont été largement infructueux.

Citons notamment l'effet de la corticothérapie par voie systémique qui semble avoir un effet bénéfique sur l'inflammation comme rapport  dans quelques observations (40,41) mais uniquement de manière suspensive car cette dernière semble réapparaître dès la fin du traitement ou quand les doses sont réduites. D'autres traitements comme le méthotrexate, la colchicine ou encore l'interféron ont été initiés chez quelques patients mais sans efficacité majeure.

Un traitement de l'inflammation systémique par le blocage de l'interleukine 6 avec le Tocilizumab semble cependant prometteur.

Cette interleukine 6 est une cytokine impliquée dans les réponses immunitaires physiologiques et de l'inflammation.

Cette thérapie semble avoir des effets positifs en réduisant l'hyperpigmentation et l'aspect infiltré des lésions cutanées mais également des effets sur l'anémie microcytaire et sur la croissance staturo-pondérale (40). Cependant ces résultats bénéfiques n'ont pas été démontrés chez un autre patient en dehors d'une normalisation de la CRP (50).

De nombreuses zones d'ombres restent encore à élucider et des recherches complémentaires pourraient permettre d'en comprendre un peu plus la physiopathologie et ainsi de mieux appréhender la thérapeutique. Grâce aux recherches sur la physiopathologie de ce syndrome H nous pouvons espérer que des traitements plus ciblés soit développés.

La reconnaissance des lésions cutanées spécifiques associées ou non à d'autres atteintes systémiques doit ainsi permettre de guider l'analyse moléculaire du gène *SLC29A3* et de poser un diagnostic le plus précoce possible.

Ainsi, un suivi et une prise en charge multidisciplinaire peut être mis en place avec dépistage de certains troubles pouvant ainsi permettre l'introduction de traitements substitutifs plus rapidement et d'en limiter les complications. Il faudra ainsi dépister un diabète, des malformations cardiaques, des troubles de la croissance staturo-pondérale ou de la fertilité.

Par ailleurs, il est difficile de prédire la gravité de cette pathologie génétique en raison de l'importante variabilité de son expression et de l'absence de corrélation phénotype-génotype. Un suivi avec connaissance et sensibilisation des multiples présentations cliniques possibles est donc indispensable.

En l'absence de traitement spécifique pour ce syndrome, le conseil génétique est essentiel.

En conclusion, la meilleure reconnaissance de ce syndrome pourrait permettre de guider l'analyse génétique du gène *SLC29A3* pour en confirmer le diagnostic de syndrome H.

Une fois le diagnostic établi, d'autres atteintes systémiques pourront être recherchées permettant ainsi de mieux appréhender d'éventuelles complications et de pouvoir mettre en place plus rapidement des traitements substitutifs.

Il est à noter que ce syndrome a la particularité de se présenter par des atteintes progressives et évolutives dans le temps, il ne faut donc pas hésiter à en renouveler les dépistages.

BIBLIOGRAPHIE

1. Writing Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*.1987;1(8526):208-9.
2. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, *et al*. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*.2016;127(22): 2672-81
3. Hervier B, Haroche J, Arnaud L, *et al*. French Histiocytoses Study Group. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood*. 2014;124(7):1119-26. [L]
[SEP]
4. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, *et al*. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-23
5. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, *et al*. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood*. 2012;120(13): 2700-3.
6. Emile JF, Diamond EL, Helias-Rodzewicz Z, *et al*. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2014;124(19): 3016-19.
7. Diamond EL, Durham BH, Haroche J, *et al*. Diverse and targetable kinase alterations drive histiocytic neoplasms. *Cancer Discov*. 2016;6(2):154-65.
8. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the histiocytes society. *Pediatr Dermatol* 2008;25:291–5
9. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, *et al*. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:71–5.
10. Stalemark H, Laurencikas E, Karis J, *et al*. Incidence of Langerhans cell histiocytosis in children: a populationbased study. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:76–81

11. Braier J, Bernaldez P, Amaral D, *et al.* Langerhans cell histiocytosis: retrospective evaluation of 123 patients in a single institution. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16:377–85
12. Titgemeyer C, Grois N, Minkov M, *et al.* Pattern and course of single-system disease in Langerhans cell histiocytosis data from the DAL-HX 83 and -90 study. *Med Pediatr Oncol* 2001;37:108–14.
13. Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, *et al.* Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993;71(3):865–73.
14. West DS, Dogan A, Quint PS, *et al.* Clonally related follicular lymphomas and Langerhans cell neoplasms: expanding the spectrum of transdifferentiation. *Am J Surg Pathol* 2013;37(7):978–86.
15. Emile JF, Wechsler J, Brousse N, *et al.* Langerhans' cell histiocytosis. Definitive diagnosis with the use of monoclonal antibody O10 on routinely paraffin-embedded samples. *Am J Surg Pathol.* 1995;19(6):636-41.
16. Fauconneau A, Beylot-Barry M. Histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes. *EMC - Dermatologie* 2012;7(1):1-10)
17. Globerman H, Burstein S, Girardina PJ, *et al.* Xanthogranulomatous histiocytosis in a child presenting with short stature. *Am J Pediatr Hematol Oncol.*1991;13(1): 42-6.
18. Weitzman S, Jaffe R. Uncommon histiocytic disorders: the non-Langerhans cell histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer.* 2005;45(3):256-64.
19. Dehner LP. Juvenile xanthogranulomas in the first two decades of life: a clinicopathologic study of 174 cases with cutaneous and extracutaneous manifestations. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(5): 579-93.
20. Dégardin N, Jaloux C, Mallet C *et al.* Les tumeurs cutanées de l'enfant. *Ann Chir Plast Esthet* 2016 ;5 :498-512
21. Luz FB, Gaspar TA, Kalil-Gaspar N, *et al.* Multicentric reticulohistiocytosis. *J Aur Acad Dermatol Venerol* 2001 ;15 :524-31

22. Pileri SA, Grogan TM, Harris NL, *et al.* Tumours of histiocytes and accessory dendritic cells: an immunohistochemical approach to classification from the international Lymphoma Study group based on 61 cases. *Histopathology*. 2002;41(1):1-29
23. Feldman AL, Arber DA, Pittaluga S, *et al.* Clonally related follicular lymphomas and histiocytic/dendritic cell sarcomas: evidence for transdifferentiation of the follicular lymphoma clone. *Blood*. 2008;111(12):5433-9.
24. Michonneau D, Kaltenbach S, Derrioux C, *et al.* BRAF(V600E) mutation in a histiocytic sarcoma arising from hairy cell leukemia. *J Clin Oncol*. 2014; 32(35):e1117-e121
25. Shao H, Xi L, Raffeld M, *et al.* Clonally related histiocytic/dendritic cell sarcoma and chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma: a study of seven cases. *Mod Pathol*. 2011;24(11):1421-32.
26. Chen W, Jaffe R, Zhang L, *et al.* Langerhans cell sarcoma arising from chronic lymphocytic lymphoma/small lymphocytic leukemia: lineage analysis and BRAF V600E mutation study. *N Am J Med Sci*. 2013;5(6):386-91.
27. Rosai J, Dorfman RF. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy. A newly recognized benign clinicopathological entity. *Arch Pathol*. 1969;87(1):63-70.
28. Vaiselbuh SR, Bryceson YT, Allen CE, *et al.* Updates on histiocytic disorders. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(7):1329-35
29. Molho-Pessach V, Agha Z, Aamar S, *et al.* The H syndrome: a new genodermatosis characterized by indurated, hyperpigmented and hypertrichotic skin with systemic manifestations. *J Am Acad Dermatol* 2008;59:79–85. [1] [SEP]
30. Janka GE. Familial and acquired hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Annu Rev Med*. 2012;63: 233-46.

31. Zhang K, Jordan MB, Marsh RA, *et al.* Hypomorphic mutations in PRF1, MUNC13-4, and STXBP2 are associated with adult-onset familial HLH. *Blood.* 2011;118(22):5794-8
32. Athreya BH. Is macrophage activation syndrome a new entity? *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20(2): 121-3
33. Ramanan AV, Baildam EM. Macrophage activation syndrome is hemophagocytic lymphohistiocytosis need for the right terminology. *J Rheumatol.* 2002;29(5):1105.
34. Ramos-Casals M, Brito-Zeron P, Lopez-Guillermo A, *et al.* Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet.* 2014; 383(9927):1503-16
35. Hamadah IR, Banka N. Autosomal recessive plasma cell panniculitis with morphea-like clinical manifestation. *J Am Acad Dermatol* 2006;54:189-91.
36. Marina S, Broshtilova V. POEMS in childhood. *Pediatr Dermatol* 2006;23:145-8.
37. Prendiville J, Rogers M, Kan A, *et al.* Pigmented hypertrichotic dermatosis and insulin dependent diabetes: manifestations of a unique genetic disorder? *Pediatr Dermatol* 2007;24:101-7.
38. Molho-Pessach V, Ramot Y, Camille F, *et al.* H syndrome: the first 79 patients *J Am Acad Dermatol* 2014;70: 80-8.
39. Molho-Pessach V, Suarez J, Perrin C, *et al.* The H syndrome: two novel mutations affecting the same amino acid residue of hENT3. *J Dermatol Sci* 2010;57:59-61.
40. Bloom JL, Lin C, Imundo L *et al.* H syndrome: 5 new cases from the United States with novel features and responses to therapy. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017;15:76.
41. Fujita E, Komine M, Tsuda H *et al.* Case of H syndrome with massive skin involvement, retroperitoneal fibrosis and Raynaud's phenomenon with a novel mutation in the SLC29A3 gene. *J Dermatol* 2015; 42(12): 1169–71.

42. Jonard L, Couloigner V, Pierrot S *et al.* Progressive hearing loss associated with a unique cervical node due to a homozygous SLC29A3 mutation: a very mild phenotype. *Eur J Med Genet* 2012; 55(1): 56–8.
43. Vural S, Ertop P, Durmaz CD *et al.* Skin-dominant phenotype in a patient with H syndrome: identification of a novel mutation in the SLC29A3 gene. *Cytogenet Genome Res* 2017; 151(4): 186–90.
44. Doviner *et al.* H Syndrome : Recently defined genodermatosis with distinct histologic features. A morphological, histochemical, immunohistochemical, and ultrastructural study of 10 cases. *Am J Dermatopathol* 2010;32:118-28
45. Molho-Pessach V, Lerer I, Abeliovich D *et al.* The H syndrome is caused by mutations in the nucleoside transporter hENT3. *Am J Hum Genet* 2008; 83: 529–34.
46. Baldwin SA, Yao SYM, Hyde RJ *et al.* Functional characterization of novel human and mouse equilibrative nucleoside transporters (hENT3 and mENT3) located in intracellular membranes. *J Biol Chem* 2005; 280(16): 15880–7.
47. Hsu C-L, Lin W, Seshasayee D *et al.* Equilibrative nucleoside transporter 3 deficiency perturbs lysosome function and macrophage homeostasis. *Science* 2012; 335(6064): 89–92
48. Rahman MF, Askwith C, Govindarajan R. Molecular determinants of acidic pH-dependent transport of human equilibrative nucleoside transporter 3. *J Biol Chem* 2017; 292(36): 14775–85
49. Baldwin SA, Beal PR, Yao SYM *et al.* The equilibrative nucleoside transporter family, SLC29. *Pflugers Arch* 2004; 447(5): 735–43.
50. Mistry A, Parry D, Matthews B *et al.* A case of SLC29A3 Spectrum disorder-unresponsive to multiple Immunomodulatory therapies. *J Clin Immunol.* 2016;36(5):429–33

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction : Le syndrome H est une maladie génétique rare autosomique récessive due à des mutations du gène *SLC29A3* et décrite pour la première fois en 2008 par Moho-Pessach et coll. Ce syndrome entre dans le cadre des histiocytoses apparenté à la maladie de Rosai Dorfman. Nous rapportons le premier cas français autochtone de syndrome H dont le diagnostic fut établi après de longues années.

Observation : Une femme de 52ans avait depuis l'âge de 15 ans des plaques hyperpigmentées sclérodermiformes et pileuses en leur centre localisées symétriquement sur ses membres inférieurs en épargnant les genoux avec une extension récente sur le sein droit la région dorso-lombaire droite ainsi que sur le bras droit. Elle avait des caries dentaires, une kératodermie palmo-plantaire discrète, des cheveux fins, une discrète hépatosplénomégalie et mesurait 1,55m. Elle présentait d'importantes déformations articulaires secondaires à une polyarthrite précoce à l'âge de 1an et une hypoacousie de perception d'aggravation progressive. L'analyse histologique d'une biopsie cutanée montrait une fibrose du derme avec infiltrats lymphoplasmocytaires périvasculaires avec marquage CD68+ positif en faveur de la présence d'histiocytes. L'association de ces lésions cutanées, articulaires ainsi que de la surdité de perception faisait suspecter le syndrome H confirmé par l'analyse moléculaire du gène *SLC29A3*. Secondairement la patiente présentait un épisode inflammatoire de résolution spontanée et des granulomes de la columelle.

Discussion : C'est l'atteinte cutanée spécifique associée à une atteinte articulaire, une surdité et un aspect histologique caractéristique qui nous a permis d'évoquer cette génodermatose et de guider ainsi l'analyse moléculaire. Les caries dentaires, les cheveux fins ou encore la kératodermie palmo-plantaire n'ont pas encore été décrits dans la littérature. Notre observation souligne le délai long de ce diagnostic et l'importance de la reconnaissance de ces lésions cutanées précocement pour guider la recherche génétique et permettre le suivi.

Conclusion : L'atteinte cutanée spécifique associée à d'éventuelles atteintes systémiques doit faire évoquer cette pathologie génétique pour ainsi guider l'analyse moléculaire. Ainsi cette observation souligne le rôle du dermatologue dans le dépistage de cette maladie génétique. Il n'existe à l'heure actuel pas de traitement spécifique, la meilleure compréhension de sa physiopathologie pourrait permettre de développer des thérapeutiques plus ciblés et ainsi plus efficace.

TITRE EN ANGLAIS : H Syndrome in a 52-years-old Caucasian patient

THÈSE : MEDECINE SPECIALISÉE (DERMATOLOGIE) – ANNÉE 2019

MOTS CLES : Syndrome H ; Patiente caucasienne ; *SLC29A3* ; Hyperpigmentation ; Kératodermie palmo-plantaire ; Caries dentaires ; Cheveux fins

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Cedex
