



République Algérienne Démocratique et Populaire

*Université Abou Beker Belkaid
Faculté de Médecine « Dr. Benzerdjeb »*

7^{ème} Année Médecine



Thème de Doctorat en Médecine sur :

Histiocytose langerhansienne

Effectué par :

- RAHMANI Fatma zohra
- TACHEMA Ikram

*Pr. ZOUHRA MASSEN
Chef de Service de Pédiatrie L'EHS
Mère et Enfant de Tlemcen*

Encadré par : - Pr MASSEN Z. -

Service de : PEDIATRIE—EHS-TLEMCEN

Chef de service : Pr MASSEN Z.

ANNEE UNIVERSITAIRE : 2012/2013

Monsieur le Professeur MASSEN Zouhir
Professeur de pédiatrie

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites, en encadrant cette thèse dont vous nous avez inspiré le sujet.

Vos qualités de médecin et vos profondes connaissances nous ont guidé tout au long de notre préparation.

Veillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

Nous serons toujours fières d'avoir eu la chance d'être votre étudiantes.

Une maladie orpheline:

L'existence des maladies rares pose un problème de société très souvent mal appréhendé par le public et les autorités. Compte tenu de leur rareté, et donc du manque d'expérience et d'information des praticiens, leur diagnostic n'est pas toujours évident.

L'histiocytose langerhansienne, bien que répertoriée depuis longtemps sous des noms variés, reste encore à ce jour, peu ou mal connue. Il est d'autant plus important de la faire connaître des praticiens non-spécialistes que la précocité de son diagnostic est un facteur essentiel au succès de son traitement

Abréviations

CMH :	Complexe majeur d'histocomptabilité
CRP :	Protéine C réactive
ECBU :	Etude cyto bactériologique des urines
GB :	Globules blancs
GM-CSF :	Hormone de croissance
Hb :	Hémoglobine
HCL :	Histiocytose à cellules de langerhans
HHV6 :	Herpès virus humain de type 6
HL :	Histiocytose langerhansienne
HSMG :	Hépatosplénomégalie
HX :	Histiocytose X
IL :	Interleukine
IRM :	Imagerie à Raisonance magnétique
IVD :	Intra veineuse directe
NFS :	Numération formule sanguine
PNN :	Polynucléaire neutrophile
PQ :	Plaquette
Rx :	Radiographie
SMP :	Système mononuclée phagocytaire
TCK :	Temps de céphaline Kaolin
TDM :	Tomodensitométrie
TP :	Taux de prothrombine
VS :	Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE :

INTRODUCTION	6
PREMIER E PARTIE : RAPPEL DE LA LITTERATURE	
I/ HISTORIQUE.....	9
II/ NOSOLOGIE.....	11
III/ ETIOPATHOGENIE.....	12
IV/ HISTOPATHOLOGIE.....	15
A) la cellule de langerhans.....	15
B) les cellules de l'histiocytose langerhansienne et lésion élémentaire.....	15
C) les particularités histopathologiques des organes atteints.....	16
V/ EPIDEMIOLOGIE.....	18
VI/ ASPECTS CLINIQUES.....	19
A) Formes cliniques.....	21
B) Principales atteintes.....	21
VII/ DIAGNOSTIC.....	34
VIII/ EVOLUTION.....	35
IX/ FACTEURS DE PRONOSTIC.....	35
X/ CLASSIFICATION.....	36
XI/ ASSOCIATION MORBIDE ET SEQUELLES.....	37
XII/ BILAN D'EXTENSION.....	37
XIII/ TRAITEMENT.....	38
A) Moyens thérapeutiques.....	38
1) Traitements symptomatiques.....	38
2) Traitements systémiques.....	38
3) Traitements locaux.....	39
B) Indications thérapeutiques.....	40
1) traitement des formes unifocales.....	40
2) traitement des formes multifocales.....	40

C)Protocole international de traitement de l'histiocytose langerhansienne LCH3 :.....	41
1)classification	41
2) ETUDE LCH3 a : « GROUPE DE HAUT RISQUE ».....	42
3) Evaluation de la réponse au traitement	43
a) Définition du statut de la maladie :.....	43
b)Définition des critères de réponse	44
4) Définition des complications de la maladie	44
A)Toxicité	44
B) Evaluation et suivi	46
C) Critères d'arrêt	47
D) Suivi après arrêt du traitement	47
DEUXIEME PARTIE :ETUDE DU CAS CLINIQUE :	
PRESENTATION DU MALADE.....	48
ENTRETIEN AVEC LES PARENTS.....	53
PRISE EN CHARGE.....	53
ICONOGRAPHIE	57
EVOLUTION ET PRONOSTIC.....	59
RESUME.....	60
CONCLUSION	61
BIBLIOGRAPHIE.....	62

INTRODUCTION :

L'Histiocytose langerhansienne (HL) est une pathologie proliférative clonale des cellules dendritiques de Langerhans (27,41).

Le terme d'histiocytose X introduit par Lichtenstein en 1953 regroupe (32):

- * Maladie de Letterer-Siwe
- * Maladie de Hand Schuller-Christian
- *Le granulome éosinophile.

Il s'agit d'une maladie du système réticulo-histiocytaire, caractérisée par la prolifération des cellules mononuclées, de grande taille, à noyau excentré, à cytoplasme granuleux, vacuolé et dans lequel BASSET et NEZOLOF(5) ont pu mettre en évidence en microscopie électronique, des structures originales à type de filaments allongés, de dimension et de siège constants : granules de Birbeck, qui peuvent être tenues pour caractériser l'histiocytose X et servir à son diagnostic(5,12).

L'Histiocytose langerhansienne est une affection rare (prévalence estimée de 1 à 2/100000), pouvant survenir à tout âge mais touche surtout le sujet jeune avec une prédominance masculine et un pic de fréquence entre 1 et 4 ans (2,47).

L'étiologie et la physiopathologie de la maladie sont largement inconnues(31). Les formes cliniques sont très diverses, allant de la forme unifocale spontanément résolutive jusqu'à la forme grave multiviscérale mettant en jeu le pronostic vital (10).

Seule l'étude anatomopathologique permet d'établir un diagnostic de certitude(63). L'attitude thérapeutique dépend du site et du nombre de localisation (74). Son mode évolutif (malin ou bénin) et son pronostic sont peu prévisibles. La mortalité associée aux formes disséminées reste importante.

A travers notre cas d'histiocytose langerheansienne, colligés au service de pédiatrie EHS mère et enfant de tlemcen, et à la lumière des données de la littérature nous essayerons de dégager les aspects : épidémiologique, clinique, histologique, thérapeutique et évolutif de cette maladie.

1ère PARTIE : ETUDE THEORIQUE

I. HISTORIQUE :

En 1893, ALFRED HAND rapporte le cas d'un enfant de 3 ans décédé dans un tableau de polyurie, exophtalmie et hépato-splénomégalie et lésions osseuses destructrices avec à l'examen histologique un aspect jaunâtre qui ressemble au caséum tuberculeux, il a intitulé son observation "polyurie et tuberculose" (34).

En 1915, SCHULLER publie son article sur les différentes causes des lacunes crâniennes chez l'enfant.

En 1920, CHRISTIAN présente un syndrome associant des lésions destructrices osseuses, une exophtalmie et un diabète insipide (22).

En 1921, HAND note dans une publication la similarité de son cas avec les publications de SCHULLER, CHRISTIAN mais aussi KAY qui dès 1905 avait présenté un syndrome associant une atteinte osseuse, une exophtalmie et une polyurie. La maladie connue sous le patronyme de Hand-Schuller et Christian est alors décrite. Elle associe exophtalmie, diabète insipide et ostéolyse multiple.

En 1924, ERICH LETTERER présente un cas de maladie du système réticuloendothélial d'évolution aiguë fulminante non leucémique chez un enfant de 6 mois. Cela est aussi retrouvé par Sture Siwe, et publié 9 ans plus tard (12).

De ces publications naît la maladie de Letterer-Siwe, maladie diffuse, généralisée le plus souvent, extra-squelettique du système réticulo-endothélial, supposée différente de la maladie de Hand-Schuller-Christian par l'absence de surcharge lipidique des cellules pathologiques .

En 1940, LICHTENSTEIN et JAFE ont rapporté les premiers cas décrivant le granulome éosinophile solitaire des os.

En 1953, LICHTENSTEIN unifie les trois syndromes Hand-Schuller-Christian, Letterer-Siwe et granulome éosinophile sous l'appellation "histiocytose X". La lettre X soulignant la méconnaissance de la nature et de la cause de cette affection.

En 1965, BASSET met en évidence des granules intra-cytoplasmiques qu'il soupçonne être d'origine virale dans les lésions pulmonaires d'histiocytose X.

En 1973, NEZELOF et BASSET montrent que ces granules sont en fait les granules de Birbeck de la cellule de langerhans

L'histiocytose X (12) devient alors l'histiocytose à cellules de langerhans (HCL).

II. NOSOLOGIE :

La société histiocytaire a établi une classification des syndromes histiocytaires de l'enfant (49,69) [Tableau I].

_La classe I : concerne les HCL anciennement appelées histiocytose X.

Elle regroupe l'ancienne forme aiguë disséminée de l'histiocytose X (Maladie de Letterer-Siwe), la forme chronique multifocale progressive (Maladie de Hand-Schuller-Christian) et la forme chronique localisée bénigne (granulome éosinophile).

S'y ajoute en revanche la réticulo-histiocytose congénitale auto-involutive décrite par HASCHIMOTO et PRITZKER (35) en 1973 caractérisée par la présence à la naissance d'une éruption nodulaire cutanée faite d'un infiltrât de cellules de langerhans. Ces nodules disparaissent spontanément en quelques semaines ou quelques mois (7).

_La classe II : concerne les histiocytoses à phagocytes mononucléés autres que les cellules de langerhans.

_La classe III : est celle des histiocytoses malignes.

Tableau n° I: Nouvelle classification des histiocytoses par la société histiocytaire(69).

***Histiocytoses de classe I:**

Histiocytoses à cellules de langerhans. (ancienne histiocytose X)

- _ Maladie de Hand-Schuller-Christian
- _ Maladie de Letterer-Siwe.
- _ Granulome éosinophile
- _ Maladie de Haschimoto-Pritzker

***Histiocytoses de classe II :**

Histiocytoses à phagocytes mononuclées autres que HCL.

***Histiocytoses de classe III:**

Histiocytoses malignes

II. ETIOPATHOGENIE :

L'histiocytose langerhansienne reste mystérieuse pour l'instant , elle n'apparaît pas liée à une cause définie. Dans la très grande majorité des cas, aucune cause n'est trouvée. On considère que cette maladie est liée à la fois à une susceptibilité individuelle et à certaines stimulations virales ou chimiques.

A/ L'origine tumorale :

Elle reste non encore prouvée, mais plusieurs hypothèses sont défendues, principalement en faveur d'une origine tumorale maligne, ou d'un processus réactionnel à une infection virale (12 ,68).

Les arguments pour que c'est un cancer sont la gravité, le type de traitement utilisé, le lieu de traitement et la présence d'un oncogène. L'histiocytose langerhansienne est parfois très sévère et peut mettre en jeu la vie de la personne. De plus quand un traitement est mis en place, il s'agit de chimiothérapie et donc le lieu de soins est souvent un service de cancérologie. Enfin, sur le plan biologique, il est maintenant certain que dans le tissu pathologiques d'environ la moitié des cas, il existe une anomalie clonale avec

une mutation de l'oncogène B raf. Enfin une faible proportion des patients présentent dans leur vie à la fois une histiocytose langerhansienne et un cancer. Tous ces faits plaideraient pour considérer que l'histiocytose langerhansienne est un cancer.

Les arguments contre sont le pronostic le plus souvent favorable, le principe d'utilisation des chimiothérapies, et la biologie.

Dans près de la moitié des cas, la maladie guérit toute seule, sans traitement.

Le principe du traitement n'est pas d'éliminer un clone malin, comme dans un cancer, mais plutôt de limiter la réaction inflammatoire et la destruction des tissus. L'évolution de la maladie est enfin marquée par des poussées parfois sur plusieurs organes différents et non pas par un processus de métastases.

La justification de la prise en charge des patients en cancérologie ou hématologie, n'est pas qu'il s'agisse d'un cancer. Il s'agit d'une question d'organisation des soins. En effet, si une chimiothérapie est prescrite, elle doit être administrée par une équipe qualifiée en hémato oncologie. Ceci est toujours le cas en pédiatrie.

Le dernier point est biologique car l'oncogène B raf, n'a pas obligatoirement un effet oncogénique et peut être retrouvé en dehors de toute prolifération maligne

B/ L'implication des virus :

D'après une publication de Leahey, il a été mis en évidence la présence d'une séquence d'ADN spécifique de l'herpès virus humain de type 6 dans certaine histiocytose à cellule de langerhans, mais MC. CLAIN et AL dans une étude plus récente n'ont pas observé la présence de séquence d'ADN spécifique de HHV6. De plus, les auteurs ont montré la fréquence de la contamination des prélèvements par HHV6 par voie aérienne (27,31).

C/ Clonalité des cellules de l'histiocytose langerhansienne :

Le caractère normal des histiocytoses langerhansiennes a été démontré récemment, y compris dans les formes d'évolution clinique bénigne, par étude de l'inactivation du chromosome X. L'HL pourrait être secondaire à une mutation somatique d'un gène, avec comme conséquence une prolifération clonale des cellules langerhansiennes (21).

D/ Activation des cellules de langerhans par les cytokines :

Parmi ces cytokines il y a : TNF, GM-CSF et l'interleukine 1 qui peuvent expliquer certains signes systémiques de la maladie, comme la fièvre et la cachexie(63).

En effet, in vitro, le GM-CSF permet d'obtenir une grande quantité de cellules de langerhans à partir de cellules souches de sang du cordon. Des taux sériques élevés de GM-CSF ont été mis en évidence chez quelques enfants atteints de forme grave d'HL (26).

Le fait que le GM-CSF peut être mis en évidence par immuno-histochimie dans le cytoplasme de cellules de l'histiocytose langerhansienne, pourrait suggérer que le GM-CSF est un facteur de croissance autocrine des cellules de l'histiocytose langerhansienne (12).

elle n'est pas une maladie génétique héréditaire, n'est pas contagieuse, et ne s'apparente pas aux cancers

IV. HISTOPATHOLOGIE.

A/ La cellule de langerhans :

Chez le sujet normal, les cellules de langerhans sont localisées dans la région suprabasale des épithéliums malpighiens de la peau et des muqueuses. On les retrouve également dans l'urothélium, l'épithélium bronchique, oesophagien et parfois au niveau du canal anal.

Les cellules de langerhans appartiennent au système mononucléé phagocytaire (SMP). Elles naîtraient dans la moelle osseuse d'une cellule souche commune au SMP. Cette cellule souche a un marqueur spécifique le CD34.

Sous l'activation probable du GM-CSF (granulocyte macrophage, colony stimulating factor) et du TNF α (Tumoral necrosis factor α), cette cellule souche donnerait un précurseur de la cellule de langerhans, qui une fois devenue circulante va exprimer le CD la mais ne possède pas des granules de Birbeck. Arrivée au niveau des épithéliums, cette cellule posséderait son granule de Birbeck et exprime le CD1a (30,54).

La cellule de langerhans est une cellule dendritique qui joue un rôle de veille immunitaire. Les cellules de langerhans expriment à leur surface en plus de l'antigène CD1a (18,67), les molécules de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH).

B/ Les cellules de l'histiocytose Langerhansienne et lésion élémentaire :

Les cellules de l'H.L sont des cellules de grande taille (15 à 30 μ m), marquées par un cytoplasme abondant faiblement acidophile et un noyau excentré, ovalaire ou réniforme; typiquement en grain de café, à chromatine fine et habituellement un seul petit nucléole. Elles sont regroupées en amas, non cohésifs souvent associées à des cellules inflammatoires, polynucléaires éosinophiles, lymphocytes et cellules macrophagiques.

L'histopathologie de l'HCL est généralement uniforme sans tenir compte de la sévérité clinique, mais elle est influencée, à un certain degré, par le site de la lésion et encore plus par l'âge de la lésion.

La lésion élémentaire de HCL est formée par des collections de cellules pathologiques de langerhans (PLC), des cellules indéterminées, cellules interdigitées, et des macrophages accompagnées de lymphocytes T avec un nombre varié d'histiocytes géants multinucléaires et des éosinophiles. Les

granulocytes et les plasmocytes, quand ils sont présents, sont considérés comme réactionnels.

C/ Les particularités histopathologiques des oranges atteints d'HCL :

1. Au niveau de l'OS :

La lésion est creusée au plein os, mal limité. Le crâne est fréquemment atteint. Les autres localisations courantes sont le fémur, le pelvis, le tibia, la clavicule, la mâchoire, l'humérus, les vertèbres et les côtes. Mais les petits os comme ceux de la main et du pied sont rarement atteints. La radiographie montre des lésions lytiques bien définies avec ou sans marge sclérotique (9).
A la biopsie, en plus de la prolifération histiocytaire, on trouve de nombreuses cellules éosinophiles au voisinage des foyers de nécroses (58).

2. Au niveau de la peau :

Il s'agit d'une hyperplasie histiocytaire qui infiltre généralement les papilles dermiques et la partie supérieure du derme (1).

Cette infiltration a des conséquences dermatologiques commandées par l'intensité du processus prolifératif :

- Une hyperplasie active entraîne une nécrose et une érosion de l'épiderme pouvant évoquer une brûlure.
- Quand le processus est progressif, l'infiltration cutanée se traduit par des lésions papuleuses et micronodulaire (10).

3. Au niveau du poumon :

L'atteinte pulmonaire dans l'HCL peut être isolée ou survenir dans le cadre d'une atteinte multisystémique. Les lésions pulmonaires classiques, les infiltrats nodulaires sont séparés par des régions pulmonaires normales. Les éosinophiles, neutrophiles et les macrophages sont présents et peuvent être nombreux.

L'invasion concomitante des petites artères et des veines par les cellules de langerhans pathologiques et/ou les cellules inflammatoires peut être présente (38,65, 66).

La confirmation diagnostique peut être réalisée par une biopsie pulmonaire ou un lavage broncho alvéolaire. Un taux de cellule CD1 positive dans ce lavage supérieur à 5% semble suggérer, dans une étude préliminaire, une atteinte spécifique liée à la maladie (51).

4. Au niveau du foie :

L'hépatomégalie est fréquente dans les atteintes multisystémiques à plus long terme. Une atteinte hépatique peut se compliquer d'une atteinte des voies

biliaires avec cholangite sclérosante, qui évolue vers un tableau de cirrhose biliaire secondaire, de pronostic particulièrement péjoratif.

Sur le plan histologique, il existe une infiltration inflammatoire des espaces portes par des polynucléaires neutrophiles, éosinophile et des cellules mononuclées(47).

5. Au niveau ganglionnaire :

L'atteinte est initialement intrasinusal et para corticale.

Les lésions sont composées de cellules pathologiques de langerhans liées aux cellules dendritiques, macrophages, histiocytes géants multi nucléaires, lymphocytesT et les éosinophiles (57).

6. Au niveau gasto-intestinal :

La fibroscopie oesogastrique et la rectosigmoidoscopie ne montre pas de lésions macroscopiques de la muqueuse.

En revanche la biopsie montre que le tube digestif est le siège d'atrophie villositaire partielle et hétérogène avec une infiltration histiocytaire des axes villositaires et de la lamina propria (12).

7. Au niveau du système nerveux central :

Sur le plan histologique, il existe un infiltrat périvasculaire et une infiltration du parenchyme par des cellules histiocytaire et des lymphocytes associés à un oedème et à une démyélinisation (14).

8. La moelle osseuse :

Elle est le plus souvent normale. Parfois, elle est le siège d'une hyperplasie granuleuse et d'infiltration histiocytaire qui peut atteindre 15 à 20 % des éléments de la formule médullaire (27).

V. EPIDEMIOLOGIE :

Son incidence a été estimée dans une étude danoise à 1,08/200000 enfants de moins de 15 ans avec un pic de fréquence entre 1 et 4 ans (31 ,47). Elle touche 2 fois plus les garçons que les filles.

Les atteintes de l'adulte sont beaucoup plus rares, avec des localisations particulières notamment le poumon chez les jeunes fumeurs.

Par ordre de fréquence, les organes les plus souvent touchés sont: l'os, la peau, les ganglions, les conduits auditifs externes, les mastoïdes, la moelle osseuse, le foie, la rate, le poumon et la post hypophyse (41,61).

VI. ASPECTS CLINIQUES :

A. Formes cliniques :

L'HCL a été initialement décrite sous forme de quatre entités (42,63) :

1. Le **granulome éosinophile de l'OS** :

Il est souvent isolé que multiple. Il touche surtout le grand enfant et évolue presque toujours vers la guérison.

2. La **maladie de Hand-Schuller-Christian** :

C'est une triade associant des lésions osseuses multiples (surtout au niveau du crâne), une exophtalmie et un diabète insipide. Elle commence entre 2 et 5 ans, et a une évolution chronique sur des années laissant des séquelles importantes.

3. La **maladie de Letterer –Siwe** :

Elle représente la forme diffuse de l'histiocytose langerhansienne et touche surtout le jeune enfant. C'est une véritable maladie systémique aiguë, associant des lésions cutanées étendues, atteinte polyviscérale et évolue rapidement vers la mort.

4. L'**histiocytose cutanée de Hashimoto-Pritzker ou congénitale** :

Elle touche le nouveau-né et guérit, le plus souvent, spontanément en quelque mois.

B. Les principales atteintes

1. **Atteinte osseuse** : Dans ce chapitre, les caractéristiques générales des atteintes osseuses seront tout d'abord précisées, puis les particularités en rapport avec chaque localisation seront détaillées. Une fois le diagnostic évoqué puis confirmé, le point essentiel concerne le pronostic, parfois difficile à évaluer d'emblée.

a-Généralités sur les atteintes osseuses :

1) Le **granulome éosinophile** : représente la lésion osseuse élémentaire caractéristique de la maladie.

Age : Le granulome touche surtout l'enfant entre 3 et 10 ans. Il peut se voir avant 3 ans en connaissant la signification qu'il faut donner à ces localisations précoces. Il est rare après 15 ans, bien que des cas soient décrits chez l'adulte et même chez le sujet âgé.

Fréquence : 60 % des HL touchent uniquement les os, et dans les 2/3 des cas, un seul os est atteint. Le granulome éosinophile osseux solitaire représente la forme la plus fréquente des HL. Il y a deux garçons pour une fille.

Signes cliniques : Le granulome peut être découvert à l'occasion d'un examen systématique, mais il se manifeste plus souvent par des douleurs peu intenses. Une voussure est possible quand la lésion se développe sur un os superficiel. La fracture pathologique est très rare. Des signes inflammatoires associés, fièvre, accélération de la vitesse de sédimentation sont possibles .

Localisation : Tous les segments osseux peuvent être touchés, mais l'atteinte des petits os des pieds et des mains est exceptionnelle. Le crâne reste la localisation la plus fréquente.

Radiologie conventionnelle : Les lésions élémentaires sont les mêmes, quelle que soit la présentation de l'HL et cette unicité de l'aspect de la lésion de base rejoint l'unicité histologique. Plusieurs stades évolutifs ont été décrits. L'aspect en imagerie d'un granulome éosinophile solitaire peut être exactement le même que celui d'une lésion donnée dans une forme généralisée.

Par contre, l'agressivité est très variable d'un patient à l'autre et chez le même sujet, d'une lésion à l'autre. L'aspect peut aller d'une image très lentement évolutive, manifestement bénigne, jusqu'à une lésion rapidement évolutive, très agressive. Ceci peut donner le change avec les affections malignes survenant au même âge et en particulier le sarcome d'Ewing ou avec certaines ostéomyélites [11].

Différents aspects peuvent être rencontrés :

- la lésion qui correspond au granulome éosinophile est presque toujours une **plage d'ostéolyse de type géographique de siège médullaire sans matrice tumorale individualisable**, dont la taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Il peut parfois exister un fragment d'os séquestré à l'intérieur de la lésion destructrice.

- l'agressivité de la lésion s'apprécie en analysant les limites et le type de réaction cortico-périostée : sur les clichés simples, on peut observer :

* une limite nette avec un liseré d'ostéocondensation périphérique plus ou moins épais (Type 1A de Lodwick) sans réaction cortico-périostée.

* une limite nette avec un liseré d'ostéocondensation incomplet sans réaction cortico-périostée.

Ces deux aspects traduisent une lésion lentement évolutive.

* une limite nette sans réaction de sclérose périphérique (Type 1B de Lodwick), sans réaction périostée ou avec une réaction périostée pleine ou unilamellaire. Cet aspect traduit une lésion moyennement évolutive ;

*une limite floue (Type 1C de Lodwick) avec :

- une plage d'ostéolyse géographique isolée (uniloculaire ou multiloculaire ou associée à une ostéolyse périphérique de type moucheté ;

- une réaction cortico-périostée uni ou pluri-lamellaire. Cette réaction cortico-périostée peut être rompue, ce qui est rare. Cet aspect traduit une lésion rapidement évolutive.

Sur le plan évolutif, la lésion peut passer par plusieurs stades : l'apparition d'une trabéculatation, le développement d'une condensation périphérique ou la disparition des

contours nets de la lésions se rencontrent dans les lésions en voie de guérison. Celle-ci est en général effective au bout de un an .

Imagerie en coupe :

La tomodensitométrie (TDM) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peuvent permettre de mieux analyser les lésions osseuses élémentaires : leur indication respective dépend de la localisation des lésions, comme cela est détaillé dans les paragraphes suivants. La TDM confirme la présence d'une ostéolyse, permet de mieux analyser la réaction cortico périostée et l'extension des lésions, en particulier au niveau de la base du crâne et des ceintures. En IRM, il existe le plus souvent au niveau médullaire, en regard de la lésion, un hypo_ signal ou un signal intermédiaire en T1, un hyper signal en T2, un rehaussement assez intense ou très marqué après injection de produit de contraste. L'IRM permet également de mieux préciser l'atteinte des parties molles adjacentes à l'os, souvent méconnue ou sous estimée sur les clichés simples; il peut s'agir soit d'un simple dème des parties molles, soit d'une véritable extension à ce niveau, en particulier dans les lésions en phase d'évolutivité . L'utilisation de séquences avec suppression du signal graisseux peut aider à délimiter l'extension. L'IRM est utile lorsque le diagnostic avec une lésion maligne est incertain et qu'un bilan loco- régional est nécessaire, ou encore dans les lésions vertébrales. Enfin, elle permet de mettre en évidence les exceptionnelles localisations siégeant uniquement au niveau des masses musculaires .

Scintigraphie :

La scintigraphie est moins sensible que la radiographie dans le diagnostic du granulome éosinophile . La proportion des lésions dépistées par les radiographies, dans le cadre des histiocytoses X, non visibles à la scintigraphie osseuse est variable selon les séries; la sensibilité va de 35 à 100%. La présence d'une hyper fixation est en principe en rapport avec une activité ostéoblastique ; à l'inverse, des hypo fixations peuvent également être notées. Devant l'inconstance du résultat de la scintigraphie osseuse, l'exploration radiologique reste, dans le cadre des histiocytoses, l'examen de première ligne .

L'intérêt de la scintigraphie à la phase initiale ou lors de la surveillance d'un HL reste très discuté.

Diagnostic :

L'orientation diagnostique est radiologique, mais sa confirmation est anatomo-pathologique. En fonction du caractère unique ou multiple des lésions, plusieurs situations sont possibles :

- les localisations sont multiples et il faut systématiquement évoquer l'HL.
- la localisation est unique et la discussion se fait en fonction de l'âge, de la localisation et de l'aspect radiologique.

. une lésion lentement ou moyennement évolutive fait discuter les processus bénins, tumeurs bénignes ou ostéomyélites circonscrites.

. une lésion agressive, qui n'est pas synonyme de malignité, fait discuter les tumeurs malignes, sarcome d'Ewing surtout, et les ostéomyélites.

Quelle que soit la présentation, l'association d'une ou de plusieurs lésions osseuses avec un diabète insipide (polyurie, polydipsie) doit systématiquement faire évoquer le diagnostic, mais la biopsie ou le curetage-biopsie doit le confirmer. L'examen anatomo-pathologique est le seul élément formel du diagnostic positif. Le diagnostic peut cependant rester difficile entre un granulome éosinophile et une ostéomyélite circonscrite, car dans les deux cas, le tissu peut avoir les mêmes caractéristiques histologiques. L'utilisation des immuno-marqueurs est alors très utile, surtout si la bactériologie est négative.

Pronostic : Le pronostic d'un granulome éosinophile est le plus souvent favorable. La lésion évolue vers la guérison, soit sous l'effet du traitement, soit spontanément.

Les critères défavorables sont les suivants :

- survenue avant 3 ans et en particulier chez le nourrisson.
- localisation crânienne unique chez le petit enfant.
- localisations osseuses multiples.

Un granulome éosinophile osseux unique, surtout chez un jeune enfant, peut être le prélude à une multitude de lésions systémiques cutanées, viscérales, osseuses, évoluant par poussées capricieuses, avec des phases inactives inexpliquées. A l'inverse, des granulomes éosinophiles osseux multiples peuvent évoluer sans aucune atteinte viscérale, et peuvent guérir sans traitement. Enfin, des granulomes éosinophiles osseux peuvent se succéder dans des localisations différentes chez un même malade sans que rien ne prédise leur évolution, certains guérissant pendant que d'autres apparaissent.

*Les éléments qui permettent d'établir un pronostic devant une localisation unique osseuse de granulome éosinophile qui peuvent donner une orientation pronostique sont:

- **L'âge**, qui apparaît être une notion essentielle : plus l'enfant est petit, plus l'évolution a des chances d'être compliquée et il faut être extrêmement prudent devant une lésion isolée avant l'âge de 3 ans, et spécialement chez le nourrisson. Au delà de 2-3 ans, la possibilité d'évolution compliquée diminue avec l'âge.

- **La localisation crânienne unique**, surtout chez un enfant jeune est un élément moins favorable que les autres localisations

Formes particulières en fonction de la localisation :

Tous les os peuvent être touchés en dehors des mains et des pieds, où l'atteinte est tout à fait exceptionnelle [24]. Les plus fréquemment atteints sont, par ordre de fréquence décroissante, le crâne, les os longs, les vertèbres, le bassin et les côtes.

2)Crâne et Face :

*** *Au niveau de la voûte :***

La lésion se manifeste par l'apparition d'une tuméfaction rénitente ou molle. La palpation peut retrouver une dépression osseuse sous-jacente.

Les radiographies montrent une plage d'ostéolyse plus ou moins grande, de diamètre généralement compris entre 1 et 4 cm, à bords nets, polycycliques, sans liseré de condensation, ce qui traduit une évolutivité moyenne. Sur le cliché tangentiel, la table externe est lysée, la table interne l'est plus rarement. Il n'y a pas de réaction corticopériostée. Dans le cadre des histiocytoses systémiques, Maladie de Hand-Schuller-Christian surtout ou plus rarement Maladie de Letterer-Siwe, les plages d'ostéolyse peuvent être multiples et confluentes aboutissant à des destructions importantes de la voûte. L'atteinte des parties molles est visible en regard de la lésion. Un petit séquestre osseux central est parfois visible. En TDM, la lésion est spontanément relativement dense, avec un net rehaussement après injection. L'atteinte des parties molles du scalp, la présence d'une prise de contraste méningée adjacente à la lésion peuvent être notées en IRM . De rares cas d'hématome extradural en regard d'un granulome éosinophile ont été rapportés, survenant soit spontanément sur une lésion hémorragique, soit après un traumatisme mineur . Exceptionnellement, la présence de niveaux liquide-liquide peut être observée en TDM ou IRM .

Le principal diagnostic différentiel chez l'enfant est le kyste dermoïde ou épidermoïde du diploé qui est entouré d'un liseré de condensation osseux et qui peut présenter une calcification centrale.

*** *Au niveau de la base :***

L'atteinte isolée et la destruction de la selle turcique, associée à un diabète insipide sont rares, et se voient presque exclusivement dans le cadre de la maladie de Hand-Schuller-Christian ou de formes généralisées.

*** *Au niveau de l'orbite :***

Plusieurs types de lésions peuvent être observées :

- l'atteinte isolée du rebord orbitaire supérieur se traduit sur la radiographie par une plage d'ostéolyse géographique à bord net de la portion supra-orbitaire du frontal, sans liseré de condensation, qui peut se poursuivre sur le toit de l'orbite. Cette lésion est très évocatrice du granulome éosinophile. Sa guérison s'accompagne habituellement d'une ostéosclérose du toit de l'orbite, qui peut ensuite donner le change avec une localisation d'une dysplasie fibreuse.

- L'atteinte orbitaire proprement dite se manifeste par une exophtalmie ; c'est une localisation plus rare du granulome isolé. Il existe une destruction de la grande aile du sphénoïde, avec un refoulement des muscles et une extension de voisinage dans la fosse temporale adjacente . Elle est plus fréquente, et alors bilatérale, dans le cadre de la maladie de Hand-Schuller-Christian.

- L'atteinte isolée de l'apex orbitaire et de la fente sphénoïdale a également été rapportée .



TDM cérébrale :Processus tissulaire centré sur les 2 orbites

*** Au niveau temporal :**

L'atteinte de l'os temporal peut être isolée ou plus souvent associée à d'autres localisations, mais alors volontiers révélatrice. Cliniquement, il existe des "otites" répétées, unilatérales et toujours du même côté, ou bilatérales. Une otite chronique est évoquée et dans ce cas il faut toujours, chez un enfant, rechercher devant cette présentation une HL ou plus exceptionnellement un rhabdomyosarcome botryoïde du conduit auditif externe. Les lésions sont difficiles à voir sur des radiographies simples. Elles sont beaucoup mieux évaluées en TDM; il existe une ostéolyse extensive de la mastoïde, un comblement de la caisse du tympan mais qui respecte le plus souvent les osselets. L'atteinte de l'apex pétreux est plus rare. Une extension vers le sphénoïde est possible. La TDM et l'IRM montrent également l'atteinte associée des parties molles adjacentes, ainsi qu'une prise de contraste après injection. Une surdité séquellaire peut persister, malgré une ré-ossification progressive du rocher .

*** Au niveau du maxillaire inférieur :**

Cette localisation fréquente peut être découverte à la faveur d'une ulcération ou d'une tuméfaction gingivale. Plus fréquemment, une ou plusieurs dents deviennent mobiles et tombent. Les radiographies en maxillaire défilé ou les films panoramiques dentaires montrent une destruction du parodonte, puis une vaste plage d'ostéolyse géographique détruisant la mandibule avec un aspect de dents flottantes, comme "suspendues dans l'espace". Cette lésion entraîne habituellement la chute des dents de lait, mais peut aussi provoquer l'expulsion des bourgeons définitifs.

Dans toutes les atteintes de la base du crâne et du massif facial, il faut insister sur la dissociation anatomo-clinique avec une symptomatologie qui peut être fruste ou absente et des lésions anatomiques très étendues. Les clichés simples sont insuffisants pour préciser ces lésions. L'examen tomодensitométrique permet de mieux analyser les ostéolyses, mais surtout l'envahissement des parties molles [23]. Le tissu histiocytaire déborde largement la zone ostéolytique avec une extension extra-crânienne qui est plus importante que l'extension intra-crânienne épидurale. La densité est homogène de 40 à 50 U.H. avec un rehaussement très caractéristique après injection entre 110 et 130 U.H. L'association avec des localisations intra-crâniennes en particulier au niveau de la tige pituitaire sera détaillée dans le chapitre spécifique.

3) Rachis :

L'atteinte vertébrale représente 15 à 30 % des localisations diffuses et environ 10 à 15 % des granulomes éosinophiles isolés. Les atteintes cervicales et dorsales sont plus fréquentes que les lombaires. La douleur locale est courante, presque toujours associée à une contracture avec raideur. Douleur et raideur peuvent induire un torticolis, une scoliose ou une cyphose douloureuse, en fonction de la topographie de la lésion. L'absence de signe neurologique est le plus souvent la règle. La présence d'une radiculalgie, ou d'une compression médullaire doit toujours faire discuter un autre diagnostic et en particulier une atteinte maligne (lymphome, Ewing).

L'aspect radiologique peut être typique ou atypique, l'atteinte prédominant nettement au niveau du corps vertébral.

_ Aspect typique :

Il correspond à la **vertebra plana** décrite par Calvé : au début, il existe un tassement vertébral antérieur sur une vertèbre légèrement déminéralisée avec un bord antérieur qui devient convexe et qui déborde l'alignement antérieur des autres vertèbres. Si le tassement s'aggrave, cet aspect se complète par une condensation linéaire horizontale centrale.

Au stade de vertebra plana, le corps vertébral est réduit à une mince bande aplatie de 2 ou 3 mm de hauteur et de densité accrue. Cette languette dépasse l'alignement antérieur des corps vertébraux. La partie postérieure du corps garde une certaine hauteur et dessine une image postérieure à base triangulaire en regard des pédicules.

Dans tous les cas, plusieurs signes sont importants :

- **Il n'y a pas d'atteinte du mur postérieur**
- **Les disques sont respectés**
- **Il n'y a pas ou très peu d'envahissement des parties molles**

Plusieurs vertèbres peuvent être atteintes, en dehors des histiocytoses diffuses, de façon synchrone ou asynchrone, mais il s'agit en général de l'atteinte de vertèbres adjacentes. Le respect des disques intervertébraux reste un élément important du diagnostic.

L'évolution se fait vers une restauration partielle de la hauteur du corps vertébral mais celle-ci n'est jamais tout à fait complète [17, 39] ; une cyphose résiduelle peut être observée. Le traitement par corset est le plus souvent suffisant, en l'absence de signe de compression nerveuse aiguë [27, 51]. Cette évolution vers la reconstruction dure de 1 à 4 ans. Un bloc séquellaire peut se voir en cas d'atteinte de deux vertèbres contiguës.

_ Aspects atypiques :

Le tassement peut être incomplet avec une déformation asymétrique du corps vertébral, responsable d'une scoliose plus marquée. L'atteinte de l'arc postérieur est inhabituel et doit toujours faire douter du diagnostic.

L'envahissement des parties molles avec un fuseau para-vertébral visible sur les clichés simples est rare. Il doit faire rechercher un envahissement épidual par TDM ou IRM. Cette notion a évolué avec la pratique plus fréquente de l'IRM qui montre souvent un discret épaissement des parties molles péri-vertébrales. De même, l'IRM peut montrer un refoulement du ligament commun vertébral postérieur, réduisant les espaces sous arachnoïdiens péri médullaires. Un important contingent tumoral à ce niveau doit toujours faire douter du diagnostic tandis qu'un élargissement modéré reste compatible avec le diagnostic d'HL.

La difficulté du diagnostic est donc variable : celui-ci est évident, quel que soit l'aspect, quand il existe d'autres localisations osseuses ou viscérales. Il est plus difficile en cas de lésion isolée et seule la vertebra plana typique peut faire discuter de la nécessité de la biopsie, sous réserve d'une surveillance stricte au cours des premiers mois d'évolution.

4)Gril costal et ceinture scapulaire :

** Au niveau des côtes :*

L'atteinte costale est souvent asymptomatique, mais la lésion peut être révélée par une tuméfaction des parties molles, ou des douleurs thoraciques. La lésion costale se manifeste sous forme d'une plage d'ostéolyse à bords nets, sans liseré d'ostéocondensation, parfois expansive, avec souvent une réaction cortico-périostée uni ou pluri-lamellaire. Des fractures pathologiques sont possibles. Quand il existe un envahissement des parties molles, celui-ci peut se faire vers l'extérieur avec une tuméfaction visible et palpable, ou vers l'espace endothoracique avec apparition d'une opacité extra-pleurale qui peut être l'élément de découverte de la lésion costale.



Radiographie du grill costal :Image ostéolytique de l'arc moyen et postérieur de la 10ème côte

** Au niveau de l'omoplate, des clavicules et du sternum :*

Les localisations sont possibles, mais peu fréquentes et n'ont pas de particularité propre. L'atteinte des parties molles peut être conséquente, en particulier au niveau de l'omoplate.

5) Bassin :

L'os iliaque est le plus souvent atteint avec une localisation très évocatrice au niveau **supra-cotyloïdien**. Elle peut être peu symptomatique ou se révéler par des douleurs avec boiterie. Les radiographies montrent une vaste plage d'ostéolyse supra-cotyloïdienne irrégulière, à bords nets, sans liseré de condensation, ou à bords plus flous témoignant d'une agressivité importante. Il n'y a pas de réaction cortico-périostée, mais il peut exister une masse des tissus mous. Certains auteurs décrivent une zone d'ostéocondensation localisée au bord supérieur de la plage d'ostéolyse comme assez caractéristique du granulome éosinophile.



6) Membres :

Le granulome peut intéresser n'importe quelle partie de l'os, il peut être diaphysaire, métaphysaire ou épiphysaire, siéger dans la corticale ou dans l'os spongieux. Les localisations diaphyso-métaphysaires et spongieuses sont les plus fréquentes.

** Les granulomes éosinophiles corticaux sont rares :*

- un granulome très lentement évolutif peut :

. rester très petit, provoquer une hyperostose corticale importante et simuler un ostéome ostéoïde cortical.

. grossir très lentement et donner une lésion expansive corticale.

- un granulome très évolutif peut provoquer une destruction corticale étendue avec des érosions festonnées et une masse des parties molles simulant une tumeur maligne naissant de l'os ou des parties molles.

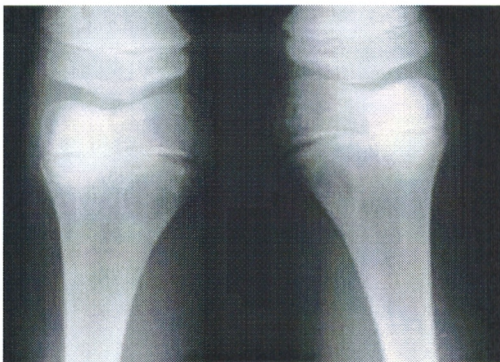
** Les granulomes éosinophiles de l'os spongieux :*

Au niveau de la diaphyse, tous les aspects décrits dans les caractères généraux peuvent être rencontrés. C'est à ce niveau que l'on rencontre avec le plus de fréquence les aspects de tumeurs agressives avec une plage d'ostéolyse parfois extensive, à bords flous, souvent entourée de petites images lacunaires d'ostéolyse périphérique mouchetée : la réaction

cortico-périostée est alors constante et son analyse est très importante pour orienter la discussion diagnostique en fonction de son évolutivité. Plus rarement, l'aspect radiologique peut être très discret et ce sont les autres méthodes d'imagerie qui vont permettre de faire la preuve d'une lésion.

Au niveau de la métaphyse, tous les aspects peuvent se rencontrer et, en fonction de l'agressivité de la lésion, il faut discuter une tumeur bénigne, maligne ou une infection. Un cas particulier est représenté par **la lyse métaphysaire juxta-conjugale**. Il existe une destruction de la plaque métaphysaire sur toute l'étendue du cartilage de conjugaison qui s'élargit. La plaque métaphysaire prend un aspect hétérogène, irrégulier, festonné, alors que le versant épiphysaire reste normal, car la lésion ne franchit pas le cartilage de conjugaison. Une très discrète apposition périostée métaphysaire peut être présente. L'image est similaire à celle d'un rachitisme vitamino-résistant, mais la lésion ne touche qu'une seule plaque métaphysaire. Le principal diagnostic différentiel est celui d'une ostéomyélite récurrente multifocale.

Au niveau de l'épiphyse, la localisation du granulome éosinophile est rare. L'image réalisée est en général celle d'une plage d'ostéolyse arrondie, bordée d'un liseré de condensation, qui peut atteindre l'os sous chondral. Les deux diagnostics habituellement évoqués devant une telle lésion sont le chondroblastome bénin et l'ostéomyélite circonscrite. Le diagnostic de granulome éosinophile n'est en général pas évoqué à cause de sa rareté à ce niveau et c'est la biopsie qui permet d'en retrouver les caractéristiques anatomo-pathologiques.



B) DES LOCALISATIONS EXTRA-OSSEUSES :

1. Atteinte cutané-muqueuse :

Elle est présente chez 60% environ des sujets atteints.

L'atteinte cutanée est très polymorphe; ce sont des papules de petite taille infiltrées recouvertes d'une croûte brunâtre, souvent purpurique intéressant principalement le tronc, le cou, le visage, le cuir chevelu, les plis (axillaire, inguinaux, péri-anaux), le scrotum et l'ombilic(13). Un tel tableau peut orienter vers un eczéma séborrhéique ou une dermatite atopique mais le prurit est exceptionnel(16,52).

Quelque soit son âge de survenue, la localisation cutanée peut rester isolée et disparaître spontanément, mais peut aussi s'accompagner d'emblée ou en quelque mois d'une maladie disséminée (27).

Au niveau des muqueuses buccales et anogénitales, les lésions sont ulcéro-granulomateuses.



2. Atteinte ganglionnaire :

Toutes les aires ganglionnaires peuvent être touchées, mais les adénopathies cervicales sont les plus fréquentes suivies par les inguinales, axillaires, médiastinales et rétropéritonéales. Elle peut être isolée, associée à une atteinte osseuse ou cutanée, ou survenir dans le cadre d'une atteinte multiviscérale (19,74).

3. Atteinte hépatosplénique et voies biliaires :

L'atteinte hépatique est fréquente dans les formes systémiques du petit enfant, associée à une hépatosplénomégalie. Il existe une infiltration des espaces porte, avec parfois une fibrose secondaire. Un aspect hyperéchogène des espaces porte peut être observé en échographie, ou, à l'inverse, un halo hypoéchogène; la présence de ganglions hilaires est plus rare. La TDM ou l'IRM peuvent également confirmer l'atteinte hépatique, prédominant autour des espaces porte. Des calcifications peuvent être observées. Des lésions focales, avec une infiltration de type graisseux, ont également été décrites.

L'existence d'une cholestase associée peut traduire l'existence d'une cholangite sclérosante. En échographie, la dilatation des voies biliaires intra-hépatiques est inconstante; la présence de "lacs biliaires" est possible, de même qu'un épaississement de la paroi vésiculaire. L'opacification des voies biliaires montre une dilatation irrégulière des voies biliaires intra-hépatiques, une raréfaction des branches périphériques, respectant le plus souvent les voies biliaires extra-hépatiques. La cholangiographie par résonance magnétique peut également faire la preuve de cette atteinte.

Une splénomégalie est fréquente dans les atteintes multisystémiques et peut être responsable d'un hypersplénisme (56,63).

Les lésions du tube digestif sont rares. L'existence d'une entéropathie exsudative peut constituer le signe d'appel; l'infiltration de la paroi digestive peut être mise en évidence par une opacification digestive.

4. Atteinte médullaire et hématologique :

La découverte d'une anémie, d'une leucopénie, d'une thrombopénie évoque une infiltration médullaire par les histiocytes, que peut retrouver l'examen cytologique de la moelle, et la séquestration par la rate des globules rouges et des plaquettes (4,37).

5. Atteinte pulmonaire :

L'histiocytose pulmonaire est une pathologie de l'enfant mais aussi de l'adulte, chez qui le lien avec le tabagisme est bien connu. La prévalence chez les patients de sexe féminin y est plus fréquente que dans les autres formes d'histiocytose langerhansienne. Toux, dyspnée et asthénie sont les signes cliniques habituellement observés.

Les cellules de Langerhans s'infiltrent dans les parois bronchiques et bronchiolaires et les espaces pérbronchiolaires puis forment des nodules pleins et aux contours irréguliers.

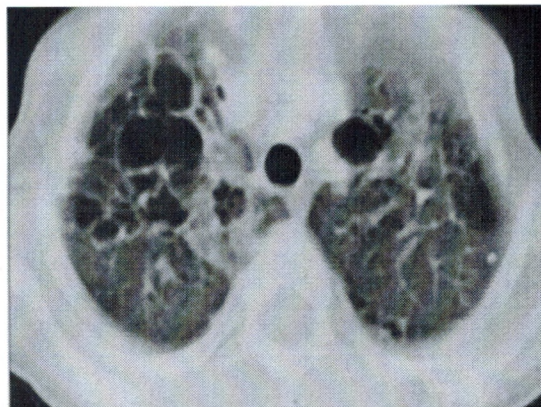
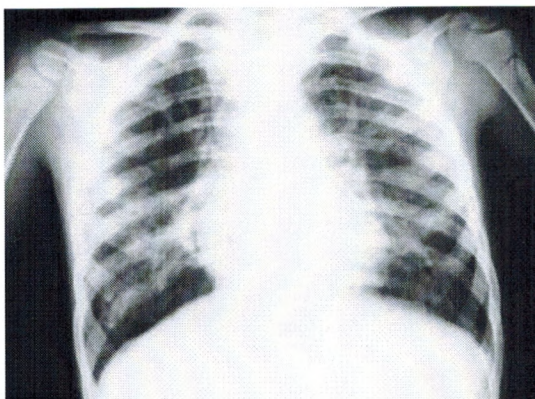
Ces nodules prédominent largement aux tiers supérieur et moyen des champs pulmonaires, les bases étant relativement préservées. Au cours de la progression de la maladie, ces nodules s'excavent et forment des pseudokystes de taille inégale, d'abord à paroi épaisse puis à paroi fine (21). Un pneumothorax émaille l'histoire clinique en cas de rupture dans la cavité pleurale d'un de ces pseudokystes. Par ailleurs, le tableau radiologique est constitué d'opacités réticulaires et de signes d'obstruction bronchique ou bronchiolaire. La fin d'évolution est signée par une fibrose avec un aspect de rayon de miel et une distorsion bronchovasculaire.

L'analyse sémiologique et notamment des parois des pseudokystes est bien sûr au mieux effectuée sur le scanner mais le diagnostic positif est affirmé par le lavage broncho-alvéolaire qui permet la détection de cellules exprimant le CD1a.

Le diagnostic différentiel des nodules pulmonaires multiples (infections à germes non conventionnels, métastases) diffère de celui des pseudokystes (sarcoïdose,

lymphangioléiomyomatose). Cette dernière, qui affecte presque exclusivement des sujets féminins, présente des pseudokystes volontiers apicaux et des lésions en rayon de miel plutôt basales. L'emphysème et les bronchiectasies sont des diagnostics alternes plus théoriques.

Les autres manifestations thoraciques de l'HL sont les épanchements pleuraux, adénomégalies et anomalies thymiques. Celles-ci peuvent être une simple augmentation de volume de la glande ou la présence de plages graisseuses, de septa ou de calcifications intrathymiques, assez caractéristiques (22). Les localisations laryngées sont exceptionnelles



6. Atteinte endocrinienne :

Elle peut toucher la post et/ou l'antéhypophyse. Le signe le plus fréquent est le diabète insipide. Son incidence varie de 10 à 50 %selon les séries [15, 28]. Il survient plus fréquemment en cas d'atteinte osseuse crânienne et dans les formes multisystémiques. Il peut précéder les premiers signes de la maladie ou survenir au cours de l'évolution. Le diagnostic de diabète insipide est confirmé par la mesure de l'osmolarité sanguine et urinaire concomitante sur la miction du matin à jeun.

Si cette mesure n'est pas concluante, une épreuve de restriction hydrique en milieu spécialisé est nécessaire. Sur l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les anomalies observées sont un épaississement de la tige pituitaire et une perte de son signal en T2 . La possibilité d'obtenir une régression du diabète insipide par une irradiation de la région hypothalamique très précoce, dès les premiers signes de diabète, est discutée . Une fois installé depuis plusieurs semaines, le diabète insipide est irréversible et son évolution n'est pas influencée par le traitement spécifique de la maladie histiocytaire. Seul un traitement symptomatique (desmopressine : Minirint) est justifié. En revanche, il est possible qu'un traitement par voie générale, institué rapidement après le diagnostic d'histiocytose, puisse diminuer l'incidence de survenue des diabètes insipides .

Les autres atteintes endocriniennes sont plus rares : déficit en *growth hormone* (GH), insuffisance thyroïdienne, insuffisance antéhypophysaire. La réalisation d'une courbe de croissance staturopondérale et la cotation du stade pubertaire font partie du suivi systématique des enfants atteints d'HL.

7. Atteinte digestive :

Les atteintes digestives sont rares mais probablement sous-estimées du fait de la banalité des symptômes chez l'enfant : diarrhée, vomissements. Elles sont le plus souvent associées à une atteinte cutanéomuqueuse et/ou multiviscérale . Elles sont habituellement révélées par une entéropathie exsudative(17,63), responsable d'une dénutrition nécessitant la mise sous nutrition parentérale. Sur le plan histologique, une infiltration disséminée ou focale de la muqueuse et de la sous-muqueuse par des CL est présente, associée à un infiltrat inflammatoire par des éosinophiles et des lymphocytes.

8. Atteinte Neurologique :

La fréquence globale de l'atteinte cérébrale est de 4 %, les lésions pouvant être ubiquitaires mais avec une prépondérance de l'infiltration spécifique de la tige pituitaire responsable d'un diabète insipide . Cette atteinte neurologique, sur le plan clinique, peut se manifester par des convulsions, un syndrome cérébelleux avec ataxie et spasticité, une hypertension intracrânienne ou un tableau de détérioration neurologique progressive . Ces signes peuvent traduire soit une atteinte de type tumoral, soit l'existence de lésions dégénératives.

a) Atteinte de la tige pituitaire :

La localisation histiocytaire au niveau de la tige hypothalamo-hypophysaire représente la lésion intracrânienne la plus fréquente. Elle est généralement responsable d'un diabète insipide, soit associé à d'autres manifestations, réalisant parfois le syndrome de Hand-

Schuller-Christian, soit isolé : dans ce cas, le diabète insipide peut précéder l'apparition des autres signes. L'existence de retard de croissance peut également être noté. En imagerie, il existe un élargissement du diamètre de la tige pituitaire, supérieur à 3 mm, avec parfois un aspect renflé, fusiforme. Le rehaussement après injection est plus ou moins intense, en général franc et homogène . En TDM, ceci est visible sur la coupe axiale passant par la citerne supra-sellaire. En IRM, le diagnostic est plus facile, cet aspect étant bien visible dans les plans sagittal et coronal. Le second signe visible en IRM est la disparition, en coupes pondérées T1, de l'hypersignal habituel visible au niveau de la post-hypophyse, en rapport avec le stockage de l'ADH, contenu dans des granules à paroi lipidique. Ce second signe peut être d'apparition décalée dans le temps par rapport au diabète insipide , ou être le seul signe présent, sans anomalie visible au niveau de la tige pituitaire .

b)Atteinte histiocytaire de type tumoral :

Les localisations tumorales intra-parenchymateuses sont rares . La lésion peut également être extra-axiale, intra ventriculaire ou méningée. En imagerie, elle peut être spontanément hyperdense en TDM, ce qui peut traduire une cellularité importante. En IRM, le signal est variable : hypointense en T1, hyper ou très hypointense en T2. Cette hypointensité marquée n'est pas en rapport avec l'existence de calcifications, mais traduit le fort contingent fibreux cellulaire de type granulomateux . Après injection de produit de contraste, aussi bien en TDM qu'en IRM, il existe un rehaussement intense.

La mise en évidence d'une image de ce type doit faire discuter, comme diagnostic différentiel, une lésion lymphomateuse, un tuberculome ou une tumeur radio induite si une radiothérapie a été réalisée sur d'autres localisations crâniennes (méningiome, gliome). Sur le plan histologique, les cellules histiocytaires expriment les caractéristiques habituelles de la maladie, avec présence de granules de Birbeck et de protéine S100.

La biopsie avec examen anatomo-pathologique et étude immuno-histochimique est le seul examen qui permette un diagnostic formel.

Ces localisations tumorales peuvent être traitées par chirurgie si elles sont localisées ou par chimiothérapie dans le cas contraire. L'apport de la radiothérapie est discuté. D'autres lésions peuvent être simplement surveillées si elles ne s'accompagnent pas de retentissement sur les structures adjacentes.

Une atteinte médullaire est également possible, visible en IRM sous la forme d'un hypersignal sur les séquences pondérées T2.

c)Atteinte dégénérative :

L'atteinte de type dégénératif touche principalement le cervelet. Sur le plan histologique, il existe une infiltration histiocytaire variable, avec présence de lymphocytes, de cellules plasmiques et secondairement, d'une gliose . Cette infiltration est responsable d'une démyélinisation progressive, accompagnée ou non de calcifications des noyaux dentelés, visibles en TDM, puis d'une atrophie cérébelleuse secondaire. Ces zones de démyélinisation sont hypodenses en TDM, et, en IRM, hypointenses en T1, hyperintenses en T2 . L'existence d'un rehaussement après injection de produit de contraste est inconstante. Elle est

présente dans certaines observations rapportées, et peut prendre un aspect multinodulaire, en particulier au niveau du tronc cérébral .

Cette atteinte dégénérative peut également exister à l'étage sus-tentorial, avec une atteinte des noyaux gris centraux ou de la substance blanche : elle réalise alors un aspect de leucoencéphalopathie progressive diffuse. Sa mise en évidence en imagerie, en particulier en IRM, peut précéder de plusieurs années les manifestations cliniques : syndrome cérébelleux, dégradation neurologique progressive. Elle fait discuter la possibilité de lésions iatrogènes en rapport avec la chimiothérapie ou la radiothérapie, lorsque celles-ci ont été utilisées auparavant.

Le pronostic en rapport avec ces lésions doit être réservé : l'atteinte dégénérative évolue défavorablement sur un mode lentement progressif, sans traitement spécifique actuellement individualisé.

9. Atteinte oto-rhino-laryngologique :

Une atteinte des conduits auditifs externes, révélée le plus souvent par un écoulement d'une ou des deux oreilles, peut être en rapport avec une atteinte cutanée des conduits auditifs ou avec la présence de polypes contigus à des lésions osseuses. La distinction entre ces deux types de lésions n'est souvent pas évidente et peut nécessiter un examen otorhinolaryngologique sous anesthésie générale. L'attitude thérapeutique est en effet différente selon la lésion : traitement topique local par Caryolysin en cas d'atteinte cutanée, ablation chirurgicale en cas de polypes.

Les mastoïdes et les osselets de l'oreille moyenne peuvent être également touchés. Révélée par un tableau de mastoïdite, l'atteinte osseuse est confirmée par la réalisation d'un scanner. Une destruction des osselets peut entraîner des séquelles auditives

VII. DIAGNOSTIC

Les critères de diagnostic sont stricts et reposent sur l'analyse du matériel de biopsie tel que cela a été défini par la société d'histiocytose en 1987 (69).

Le diagnostic définitif nécessite de trouver les granules de Birbeck en microscopie électronique, ou trouver du CD1a positif dans les cellules pathologiques.

Un niveau inférieur de diagnostic est justifié si les caractéristiques morphologiques sont vues sur la biopsie, mais avec la présence de deux ou plus des aspects suivants : ATPase positif, protéine S-100 positives, α -D-mannosidase positif.

C'est un diagnostic de présomption quand l'aspect histologique est comparable à celui de la littérature.

Des critères de diagnostic sont résumés dans le tableau n°II.

* Diagnostic présumé :

Histologie en microscopie optique

* Diagnostic probable :

Histologie en microscopie optique et deux des marqueurs suivants :

_ Adénosine triphosphatase

_ Protéine S100

_ α D- mannosidase

_ PNA (Peanut agglutinine)

* Diagnostic définitif :

Histologie en microscopie optique et au moins un des deux critères suivants :

_ Granules de Birbeck en microscopie électronique

_ Marquages des cellules pathologiques par l'antigène CD1a

VIII. EVOLUTION

L'évolution de la maladie est très variable et imprévisible au moment du diagnostic initial. Les formes graves peuvent évoluer d'un seul tenant en quelques semaines ou quelques mois vers une défaillance multiviscérale (15).

A l'inverse, un granulome éosinophile peut spontanément régresser ou être suivi de plusieurs poussées de la maladie : nouvelle localisation osseuse, apparition d'un diabète insipide, localisations viscérales, etc... (6,22).

IX. FACTEURS DE PRONOSTIC

L'âge, le nombre de localisations initiales, le dysfonctionnement d'organe et la réponse initiale au traitement sont les quatre éléments dont la valeur pronostique est reconnue (2)

Ces facteurs de pronostic ont abouti à la classification de Lahey-Osband, notée dans le tableau n° III.

L'âge inférieur à 2 ans est de mauvais pronostic dans la majorité des séries publiées.

Le nombre de localisations initiales : le pronostic est d'autant plus sombre que la maladie est disséminée.

Certaines localisations ont une signification pronostic très défavorable; l'atteinte hépatique, médullaire ou pulmonaire sont associées à un taux de mortalité très élevé (15,23).

La réponse initiale à la chimiothérapie est un élément pronostic major quelque que soit les drogues utilisées (24,29).

Dysfonctionnement d'organes : atteinte hématologique, pulmonaire ou hépatique (31).

Tableau n° III : Classification de lahey.Osband établissant des facteurs de pronostic péjoratif de la maladie (15,48).

PARAMETRES	NOMBRE DE POINTS
Age au diagnostic	
> 2 ans	0
< 2 ans	1
Nombre d'organes atteints	
< 4	0
> 4	1
Dysfonctionnement d'organes	
Non	0
Oui	1
STADES	TOTAL DES POINTS
I	0
II	1
III	2
IV	3

X. CLASSIFICATIONS :

Plusieurs classifications différentes ont été utilisées et rapportées dans la littérature. La classification actuellement utilisée par la société histiocytaire distingue trois groupes de patients (41) : selon le nombre d'organes atteints, leur nature et l'âge du patient (Tableau n°IV).

Groupe 1	Patient présentant une atteinte uni focale (Nb= 1)
Groupe 2	Patient présentant une atteinte multifocale (Nb >1) sans atteinte d'un des 4 organes suivants (foie, rate, poumon, moelle osseuse) et âge >2 ans.
Groupe 3	Patient présentant une atteinte multifocale (Nb>1) avec atteinte d'un des 4 organes suivants (foie, rate, poumon, moelle osseuse) et /ou âge < 2 ans.

XI. ASSOCIATION MORBIDE ET SEQUELLES

L'association d'histiocytose de langerhans avec d'autres tumeurs malignes ne semble pas fortuite. Ainsi dans le registre établi par la société histiocytaire, plus de 90 patients ont présenté une histiocytose et une tumeur maligne(3). Il n'y a pas pour l'instant, d'explication claire pour expliquer ce phénomène. La responsabilité potentielle d'un traitement par étoposide (VP 16) dans la genèse des leucémies myéloïdes aiguës secondaires est fortement discutée (4,15).

La survenue de séquelles varie selon les séries de 30 à 70 % des cas. Les séquelles orthopédiques sont les plus fréquentes, surtout dans les formes osseuses multifocales. Dans les formes multiviscérales, les séquelles endocriniennes (diabète insipide) sont majoritaires mais souvent déjà présente au diagnostic (15 ,63).

XII. BILAN D'EXTENSION :

Un bilan d'extension complet doit être réalisé devant toute forme d'histiocytose langerhansienne, afin de préciser au mieux les indications thérapeutiques (19,25).

Ce bilan doit comporter :

_un examen clinique complet avec un examen ORL et stomatologique.

_un bilan biologique minimal (numération de la formule sanguine, plaquettes, bilan hépatique, bilan inflammatoire, osmolarité sanguine et urinaire).

_un bilan d'extension radiologique: radiographie du squelette, radiographie de thorax et échographie abdominale.

En cas d'atteinte multiviscérale et en fonction des localisations initiales,d'autres examens peuvent être réalisés :

_Le myélogramme est indiqué s'il y a une cytopénie ou une suspicion d'infiltration médullaire sur le frottis sanguin, avec la recherche de cellules CD1a positive,

_Lavage bronchoalvéolaire,

_Scanner thoracique,

_IRM cérébrale en cas d'atteinte hypophysaire.

XIII. TRAITEMENT :

A. MOYENS THERAPEUTIQUES :

1. Traitements symptomatiques :

a) Les transfusions : en cas d'anémie ou de thrombopénie profondes

b) Les antibiotiques : ils sont utilisés en cas de surinfection ou systématiquement en prophylaxie en association à une corticothérapie et à des antimitotiques.

c) Les antidiurétiques : représentent le traitement palliatif du diabète insipide. On utilise soit le D.D.A.V.P (le 1-désamino-8-D-Arginine-Vasopressine) en instillation nasale ou peros (cp de 0,2 mg), soit le clofibrate en peros à la dose de 0,5 à 4g/24h (11,62).

2. Traitements systémiques

a) Les corticoïdes

C'est actuellement le moyen thérapeutique le plus utilisé dans le traitement de fond de la maladie. Cette médication constitue une arme efficace. Elle permet d'atténuer et d'espacer les poussées évolutives et parfois d'obtenir des rémissions complètes et prolongées.

La prednisolone est employée à 2 à 3 mg/kg/jour et pendant de longues périodes, associée toujours à un régime déchloruré et à une supplémentation potassique (12). Son arrêt doit être progressif.

Les corticoïdes sont utilisés également en injection locale dans les localisations osseuses douloureuses. Selon Cohen, une seule injection directe de 150 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone est suffisante pour parvenir à la disparition de la douleur et à une nette amélioration radiologique en douze mois (72).

b) Les antimitotiques

Le sulfate de vinblastine (velbé®) :

Constitue le traitement d'attaque préférentiel pour l'histiocytose langerhansienne, administré par voie intraveineuse stricte à la dose de 0,1 à 0,5mg/kg à raison d'une injection par semaine ou une injection toutes les deux semaines.

La durée du traitement est variable selon les auteurs qui proposent parfois de le prolonger jusqu'à 2 ans. Ce médicament peut être utilisé seul ou associé aux corticoïdes.

L'Etoposide (VP 16) : utilisé à la dose de 150 g/m²/j en intra veineuse (IV) pendant 3 jours, c'est un traitement efficace pour l'histiocytose langerhansienne multisystémique sévère des enfants, et doit être considéré comme un traitement de première ligne pour ce groupe de patients avec mauvais pronostic (68,71).

D'autres thérapeutiques cytotoxiques peuvent être utilisées : la vincristine, les antimétabolites, les alkylants, les antipuriniques.

c) L'immunothérapie :

Elle repose sur l'utilisation de l'hormone thymique (thymostimuline-IPS). Un traitement intramusculaire par les extraits thymiques a permis une bonne rémission et une rémission complète chez 10 enfants (59%) décrit dans une étude portant sur 17 malades atteints de formes disséminées d'histiocytose langerhansienne (29,68).

d) Les nouveaux traitements :

La cyclosporine A (CSA) : agit sur l'immunité cellulaire T suppressives. Elle a une valeur limitée dans le traitement des patients avec HCL multisystémique (45).

_L'interféron α A :

Dans une étude de l'université de HIROSAKI, 2 enfants ayant H.X disséminée ont été traités par injection intramusculaire de l'interféron α A. Les lésions osseuses, cutanées et viscérales de ces patients ont diminué rapidement. Une sclérose considérable et une recalcification de l'os sont observées (70). A partir de cette expérience limitée mais positive, il est soi-disant justifié de considérer l'utilisation de l'interféron chez les patients avec H.X disséminée.

JAKOBSON et al ont rapporté la régression des manifestations cliniques de l'H.X chez 2 patients traités avec interféron α A (62,70).

_Nucléosides analogues 2- chlorodeoxyadénosine (2-cdA):

La dose est de 0,1 mg/kg/j en perfusion continue pendant 5 à 7 jours, en 1 à 6 cures. Il a un rôle utile dans le traitement de l'HCL, mais il a une toxicité qui consiste principalement en une immunosuppression et une thrombopénie(11).

3. Traitements locaux

Ils peuvent être administrés de façon isolée ou associée à d'autres traitements.

a) La chirurgie :

Le curetage d'une lésion osseuse ou l'exérèse d'une masse des parties molles permet d'avoir le diagnostic et le traitement en un seul temps (29).

b) La caryolysine ® :

Elle est utilisée dans le traitement local des atteintes cutanéomuqueuses.

Cette chimiothérapie locale repose sur l'application locale d'une ampoule de 10 mg de chloreméthine (caryolysine) dans 150 ml d'eau sur toutes les lésions; soit à la compresse, soit au pinceau et doit être préparée chaque jour. L'application doit être faite tous les jours pendant environs 1 mois, puis espacées en fonctions des résultats obtenus (23,67). Ce produit est irritant mais il peut être efficace au niveau des muqueuses.

Les véritables réactions d'hypersensibilités sont plus rares et imposent un arrêt du traitement, elles peuvent être de type immédiat (urticair) ou retardé (eczéma de contact, érythème, prurit...).

c) La radiothérapie :

Elle doit être de principe évitée en raison des risques de cancer secondaire, mais peut exceptionnellement être utilisée en cas de lésions menaçant le pronostic fonctionnel (atteinte vertébrale avec compression médullaire par exemple) et devant une atteinte tumorale intracérébrale.

La dose administrée doit rester inférieure à 15 grays (67).

B. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

L'histiocytose à cellules de langerhans est une maladie caractérisée par la succession de périodes de rémission spontanée et de rechute. Ainsi, il est souvent difficile de repérer le rôle du traitement. Ce mode évolutif, ainsi que la rareté des formes graves et la variété des présentations cliniques explique la multiplicité des attitudes thérapeutiques développées par les pédiatres et les oncologues ainsi que la difficulté de leur évaluation (2,23).

L'attitude thérapeutique dépend des sites et du nombre de localisations (74).

1. Traitement des formes unifocales

Les formes unifocales de la maladie (Os, ganglions lymphatiques, peau) évoluent en règle favorablement et nécessitent une prise en charge limitée.

a) Les lésions cutanées isolées :

Elles peuvent bénéficier d'un traitement local par la caryolysine, surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (lésions extensives), prurigineuses, ou surinfectées (67).

Les réactions d'hypersensibilité sont rares et imposent un arrêt du traitement.

La survenue tardive de tumeurs cutanées est difficile à évaluer (43).

b) Les lésions osseuses isolées :

Les lésions osseuses, unique ou peu nombreuses ne nécessitent généralement aucun traitement, en dehors de la biopsie ou de la cytoponction nécessaire pour confirmer le diagnostic, et éventuellement d'un curettage ou d'une injection locale de corticoïdes en cas de douleur (63).

La radiothérapie doit être de principe évitée en raison des risques de cancer secondaire (28,74), mais peut exceptionnellement être utilisée en cas de lésion menaçant le pronostic fonctionnel (atteinte vertébrale compressive ou déstabilisant le rachis...).

2. Traitement des formes multifocales :

Plusieurs drogues ont été administrées dans l'histiocytose langerhansienne, mais l'association de vinblastine en injection hebdomadaire et de stéroïdes est le plus souvent rapportée. Mais il apparaît, aussi bien dans l'étude rétrospective française que dans la littérature une grande diversité dans les schémas thérapeutiques (associations, nombre d'injections, dose, durée du traitement...).

Pour les autres drogues actives dans l'histiocytose langerhansienne (Aracytine, Interféron α , ciclosporine), aucune drogue n'a été évaluée en première intention.

Une étude randomisée sous l'égide de la société histiocyttaire (protocole LCH1) a comparé velbé® et stéroïde contre VP16 et stéroïde. Les premiers résultats ne montrent pas de différence dans les deux bras de traitement. A long terme, le potentiel leucémogène du VP16 est inquiétant. Donc cette drogue doit être utilisée avec précaution, en l'absence d'effet supérieur clairement démontré par rapport à d'autres chimiothérapies (62).

Dans les séries publiées par BROADDENT et RANEY, seules les formes graves avec altération de l'état général, fièvre, douleur étaient traitées par corticoïdes suivis de chimiothérapie (vincristine ou vinblastine, ou VP16 en cas de progression de la maladie). La survie globale est de 82%, et de 64% dans les formes multiviscérales avec dysfonctionnement d'organes (19).

A l'inverse, dans le protocole Allemand DALHX 83 de Gardner et Coll, une poly chimiothérapie associant VP16, vinblastine et corticoïdes a été commencée d'emblée dans

les formes avec atteinte osseuse multifocale ou dans les formes multiviscérales. La survie globale est de 90% dont 62% dans le groupe avec dysfonctionnement d'organe. La plupart des décès par évolutivité tumorale sont survenus dans les mois qui ont fait suite au diagnostic et les décès tardifs ont été le plus souvent liés à des séquelles de la maladie: cholangite sclérosante, fibrose pulmonaire (11,29).

D'autres approches sont possibles mais restent encore expérimentales malgré leur intérêt:

- * Immunomodulation par l'interféron α dans le but d'augmenter l'activité NK ou par la ciclosporine A, basé sur son effet sur la transcription et la synthèse des lymphokines avec inhibition de la sécrétion d'IL 2 et d'interféron (gamma).

- * Nouvelle chimiothérapie avec le 2-déoxychloroadénosine, analogue purique.

- * Traitement myélosuppresseur suivi d'une greffe de moelle osseuse, à réserver aux formes graves multiviscérales résistantes aux chimiothérapies conventionnelles. A l'heure actuelle, trois quarts des patients allogreffes et la moitié des patients autogreffes sont vivants en rémission (2)

C) Protocole international de traitement de l'histiocytose langerhansienne LCH3 :

1) Classification :

Groupe a : patient de moins de 18 ans de « haut risque »

Atteinte multisystémique avec une ou plusieurs atteintes d'un organe à risque (atteinte hématopoïétique, du foie, de la rate ou des poumons).

Les patients ne présentant qu'une atteinte pulmonaire unique ne sont pas éligibles pour la randomisation.

Groupe b : patients de moins de 18 ans de « bas risque »

Atteinte multisystémique mais sans atteinte d'organe à risque.

Groupe c : atteinte osseuse multifocale et localisations particulières, adultes ≥ 18 ans, toutes localisations :

- atteinte osseuse multifocale : 2 ou plus de deux os atteints.
- localisations particulières : atteinte du SNC , localisation vertébrale, ou autre localisation menaçant le pronostic fonctionnel.

2) ETUDE LCH3 a : « GROUPE DE HAUT RISQUE »

a) Les critères d'inclusion :

- Age inférieur à 18 ans
- Atteinte d'au moins un des organes suivants: foie, rate, poumon, atteinte hématologique
- Pas de traitement antérieur de leur maladie

b) Schéma du traitement : Groupe de Haut Risque_ Bras A (sans méthotrexate) (6 semaines) :

Bras A :

Induction n°1 : prednisone par voie orale à la dose de 40mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines, vinblastine à la dose de 6mg/m² en bolus aux semaines 1, 2, 3, 4, 5, 6.

Evaluation de la réponse à la sixième semaine .

- En l'absence d'activité (maladie non active) : traitement d'entretien
- En cas de maladie encore active (régressive ou stable): induction n°2 de la semaine 6 à la semaine 12 (identique à l'induction n°1)
- En cas de progression: sortie du protocole

Induction n°2 : prednisone par voie orale à la dose de 40mg/m² en trois prises pendant 1 mois, avec diminution progressive sur deux semaines ; vinblastine à la dose de 6mg/m² en bolus aux semaines 7,8,9,10,11,12.

Evaluation de la réponse à la 12ème semaine :

- En l'absence d'évolution (maladie non active ou régressive) : traitement d'entretien
- En cas de maladie progressive ou stable : sortie du protocole

Traitement d'entretien : à débiter après le traitement initial au jour 1 de la septième semaine de traitement pour les patients ayant reçu 1 cure d'induction, ou au jour 1 de la treizième semaine pour les patients ayant reçu 2 cures d'induction. La durée totale du traitement est de 12 mois.

Il comporte l'association de mercaptopurine (purinéthol) à la dose de 50mg/m² et par jour, de prednisone : 40mg/m² et par jour en trois prises pendant cinq jours toutes les trois semaines, et de vinblastine : 6mg/m² toutes les trois semaines, à débiter une semaine après la dernière injection de vinblastine du protocole d'induction.

3) Evaluation de la réponse au traitement :

a) Définition du statut de la maladie :

Maladie non active	Pas de signe évocateurs de la maladie	Disparition de tous les signes ou symptômes
Maladie active	Régressive	Régression des signes ou des symptômes de la maladie, pas de nouvelle lésion
	Stable	Persistance des signes ou symptômes de la maladie, absence de nouvelle lésion
	Progressive	Progression des signes ou des symptômes et/ou apparition de nouvelles lésions

b) Définition des critères de réponse : Il y a trois catégories de réponses

Amélioration	Rémission complète Régression	Maladie non active
Rémission complète	Mixte Stable	nouvelle localisation dans un site, régression dans un autre site Inchangée
Aggravation	Progression	

4) Définition des complications de la maladie :

- Persistance de signes généraux (fièvre, douleur, dénutrition)
- Nécessité d'un traitement symptomatique (antalgiques, support transfusionnel)

Un traitement par minirin ou hormone de croissance n'est pas considéré comme une complication.

A) Toxicité :

- Mercaptopurine : myélosuppression, anomalies du bilan hépatique (augmentation des transaminases et hépatite cholestatique), toxicité muqueuse, nausées, vomissements.
- Méthotrexate : myélosuppression, nausées, vomissements, toxicité muqueuse (diarrhée, mucite), alopecie, éruption cutanée, toxicité rénale, toxicité hépatique, toxicité pulmonaire, encéphalopathie.
- Prednisone : augmentation de l'appétit, surcharge pondérale, rétention hydrique, hyperglycémie, immunosuppression, myopathie, ostéoporose, nécrose aseptique, pancréatite, cataracte, hypertension artérielle, diabète, aménorrhée, retard de croissance, toxicité cutanée
- Vinblastine : neuropathie périphérique, paresthésies, douleurs mandibulaires, dysphagie, iléus paralytique, convulsions, myélosuppression, alopecie, sécrétion inappropriée d'ADH , nausées, vomissements, nécrose cutanée si extravasation.

Une pancytopenie au moment du diagnostic peut être liée à la maladie et n'est donc pas une indication à la diminution des posologies.

- Toxicité hématologique : un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à $1000 \times 10^9/l$ et un taux de plaquettes supérieur à $100 \times 10^9/l$ sont nécessaires avant de débiter les cures de chimiothérapie.

- Enfant de poids inférieur à 10 kg : les doses de vinblastine sont calculées en fonction du poids : 0.2mg/kg.
- Ascite ou épanchement pleural : retarder l'administration de méthotrexate.
- Hépatotoxicité : si les transaminases sont > à cinq fois la normale, la posologie de la chimiothérapie sera diminuée de 50% jusqu'à la normalisation des taux de transaminases.
- Néphrotoxicité : pour les patients ayant une clairance rénale inférieure à 60ml/mn/1.73m², les posologies du méthotrexate seront diminuées (prendre contact avec le coordinateur).
- Toxicité digestive : en cas de toxicité muqueuse sévère, le traitement pourra être suspendu jusqu'à la guérison des symptômes. Un traitement laxatif est conseillé en association avec la vinblastine. Un iléus paralytique ou une constipation très sévères peuvent nécessiter l'arrêt transitoire de la vinblastine.
- Toxicité neurologique: en cas de douleurs neurogènes liées à la vinblastine, diminuer la dose à 2/3 de la dose par rapport au protocole.

B)Evaluation et suivi :

Evaluation	Date	Réponse	Traitement
Semaine 6 après induction n°1		maladie non active	traitement d'entretien
		maladie régressive	induction n°2
		réponse intermédiaire maladie stable	induction n°2
		maladie progressive	traitement de rattrapage
Semaine 12 après induction n°2		maladie non active	traitement d'entretien
		maladie régressive	traitement d'entretien
		réponse intermédiaire	traitement de rattrapage
		maladie progressive	traitement de rattrapage
Semaine 24 ou en cours d'entretien		maladie non active	poursuite du traitement d'entretien
		réponse intermédiaire sans AOR*	traitement d'entretien
		réponse intermédiaire avec AOR*	traitement de rattrapage
		progression sans AOR*	reprise du traitement d'induction
		progression avec AOR*	traitement de rattrapage
Mois 12 arrêt du traitement d'entretien		maladie non active	arrêt du traitement
		régression	poursuite du traitement d'entretien
		réponse intermédiaire sans AOR*	poursuite du traitement d'entretien

	réponse intermédiaire avec AOR*	traitement de rattrapage
	progression sans AOR*	reprise induction n°1
	progression avec AOR*	traitement de rattrapage

* AOR = atteinte d'organe à risque

C) Critères d'arrêt :

En cas de progression après les traitements d'induction n°1 et 2, ou en cas d'aggravation en cours de traitement d'entretien ou en fin de traitement d'entretien, le traitement de rattrapage sera à discuter avec le coordinateur de l'étude.

D) Suivi après arrêt du traitement :

- Examen clinique : toutes les six semaines pendant un an, puis tous les trois mois jusqu'à trois ans, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans.
- Poids, taille, statut pubertaire : tous les six mois pendant cinq ans.
- Examens biologiques (NFS, VS , bilan hépatique et rénal, osmolarité urinaire) : tous les trois mois pendant un an, puis tous les six mois jusqu'à cinq ans.
- Radiographies des lésions osseuses : tous les trois mois jusqu'à leur régression, puis en cas de suspicion de récurrence.
- Radio de thorax, EFR si atteinte pulmonaire : tous les six mois pendant cinq ans.
- Echographie cardiaque (chez les patients avec atteinte pulmonaire) : une fois par an.
- Echographie abdominale (si localisation hépatique) tous les six mois.
- Tests psychométriques : une fois par an.
- IRM cérébrale (si atteinte endocrinienne, ou lésion à risque neurologique) : une fois par an ou plus souvent si lésion tumorale.

2ème PARTIE

ETUDE DE NOTRE CAS CLINIQUE

Il s'agit de l'enfant A .louai âgée de 27 mois, originaire et demeurant à Tlemcen hospitalisée 29/08/12 au service de pédiatrie (EHS TLEMEN) pour pâleur cutanéomuqueuse modérée, adénopathies sous maxillaires et sous auriculaires bilatérales .

Dans ces antécédents:

ANTECEDENTS FAMILIAUX :

- Parents d'Age moyen avec un bon niveau d'instruction
- Couple non consanguin
- Niveau socioéconomique moyen
- Notre enfant est unique

ANTECEDENTS PERSONELS :

- Grossesse bien suivi
- Accouchement en milieu hospitalier, à terme par voie haute pour suspicion de macrosomie sans notion de réanimation (apgar 10/10)
- Diététique : allaitement maternel jusqu'au 3ème mois, allaitement artificiel débuté au 3ème mois, diversification alimentaire faite au 4ème mois
- Vaccination faite selon le calendrier national

Histoire de la maladie :

Le début des troubles remonte à 2mois avant son hospitalisation marqué par l'apparition de tuméfactions cervicales bilatérales augmentant progressivement de taille ayant nécessités plusieurs consultations ou des traitements à base d'antibiotiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens furent prescrits mais sans résultats

L'état de l'enfant s'est altéré marqué par une asthénie et une pâleur très importantes d'où son hospitalisation au niveau du service des urgences pédiatriques où il a été transfusé de 2 culots globulaires AB + iso groupe iso rhésus devant une anémie mal tolérée à 5,7g/dl d'hémoglobine puis orienté à notre niveau pour une éventuelle investigation et prise en charge

L'examen clinique à l'admission :

Examen général :

- Enfant conscient coopérant, pale avec conjonctives décolorées
- Poids =12kg (P25-P50), taille=90cm (P25), périmètre crânien=53cm (>P97)
- T° :38 ,5c
- Etat général moyen
- Cicatrice BCG présente
- état d'hydratation correcte

Examen des aires ganglionnaire :

Magma d'adénopathies sous maxillaires et sous auriculaires bilatérales allant de 3cm à 5cm de diamètre, ces adénopathies sont durs mobiles indolores symétriques adhérents aux plans profonds et sans signes inflammatoires en regard .les autres aires ganglionnaires sont libres

Examen de l'appareil cardiovasculaire :

FC : 100 bat /min, TA à 09/05, TRC< 3secondes

A l'auscultation cardiaque les Bruits du cœur étaient bien perçus pas de souffle avec un frottement péricardique

Examen de l'appareil pleuropulmonaire :

_Pas de déformation thoracique, FR : 25cycles/min

absence de râles à l'auscultation

L'examen de l'abdomen:

Abdomen souple, absence de circulation collatérale Hépatomégalie avec flèche hépatique à 6,5cm Splénomégalie avec flèche splénique à 3,5cm Troubles de transit à type de diarrhées liquides

Examen ophtalmologique : Exophtalmie de l'œil droit

Le reste de l'examen somatique est sans anomalies

Examens complémentaires :

Biologiques :

1. hémogramme :

Hb=7,7g/l , VGM=66, 30 FL, CCMH= 21g/dl

GB=11000, PNN= 6710, lymphocytes=3740

Plaquettes=240000

Taux de réticulocytes=2,4 %

● **Il s'agit d'une anémie hypochrome microcytaire peu régénérative et d'une hyperleucocytose à PNN**

2. Groupage, rhésus : AB positif

3. Bilan d'hémostase : normale

4. Frottis sanguin :

GR : hypochromie microcytose+++

GB : richesse et répartition normales

PNN 74% LYMPHO 23% MONO 3%

Plaquettes : richesse normale, estimée à +++

5. Bilan inflammatoire : VS accéléré 125 mm à la 2^{ème} heure CRP positive à 96mg/l .

6. Bilan biochimique :

glycémie=0,72g/l ,

Urée=0,18g/l, Créatinine=6,1mg/l ,

TGO=19u/l ,TGP=17u/l

PA=284 ,12u/l ,LDH=276 ,45u/l

7. Ionogramme sanguin :

Natrémie=132meq/l

Kaliémie=4,5meq/l

8. Ionogramme urinaire

Natriurèse=27,1meq/24h

Kaliurèse=78,1meq/24h

9. Myélogramme : Absence d'envahissement médullaire, pas de cellules malignes , la lignée erythrocytaire est normale

DISCUSSION DIAGNOSTIQUE :

On discute les étiologies de la poly adénopathie cervicale

On élimine d'emblée les causes locales (amygdalite, otite, sinusite.....) par l'absence de foyers infectieux ORL et de caries dentaires

On discute les causes générales :

En premier lieu les causes infectieuses :

- d'abord les causes bactériennes spécifiques en particulier la tuberculose : est peu probable devant l'absence de notion de contact, la présence de cicatrice vaccinale, l'IDR à la tuberculine est normale à 6mm .intérêt d'une biopsie de l'adénopathie
- les causes parasitaires : la leishmaniose viscérale devant l'anémie, splénomégalie, et poly adénopathies .l'électrophorèse des protéines normal, intérêt de ponction de moelle
- les causes virales (CMV,MNI,rubéole)éliminés par la chronicité de la maladie ,le contexte clinique et la sérologie virale revenant négative

Ensuite les causes inflammatoires :

- une sarcoïdose devant la splénomégalie, poly adénopathies et le syndrome inflammatoire biologique, éliminé devant l'absence d'hémoptysie et d'images radiologiques évocatrices
- lupus érythémateux disséminé : éliminé vu l'âge et le sexe et l'absence d'atteinte rénale articulaire et cutané

Enfin les causes malignes :

- la leucémie aigüe est évoquée devant l'anémie les poly adénopathies et éliminée par l'absence de blastes au frottis périphérique ; le médullogramme retrouve une moelle riche ,cytologiquement normale
- les lymphomes malins non hodgkiniens en particulier ORL éliminés par l'évolutivité chronique de la symptomatologie .la cyto-ponction de l'adénopathie ne retrouve pas de lymphoblastes
- la maladie d'hodgkin est éliminée devant le caractère symétrique des adénopathies , l'absence de cellules de Steinberg à la cyto-ponction
- l'histiocytose langerhansienne est le diagnostic le plus probable vu la présence des critères suivants :
 - _le caractère des adénopathies (symétriques, fermes, indolores)
 - _l'évolution chronique
 - _l'exophtalmie
 - _hépto-splénomégalie
 - _l'Age de l'enfant (02ans et demi)
- *devant ce tableau clinique nous avons demandé une radiographie du crane face et profil qui ont objectivé un aspect hétérogène multi-lacunaires ce qui nous a motivé à effectuer une cyto-ponction des adénopathies*

Résultat de la cytoponction : l'étude cytopathologique des cytoponctions effectués au niveau des deux adénopathies cervicales droite et gauche montre sur un fond hématique la présence d'une population cellulaire polymorphe ,faite de cellules lymphocytaires ,de cellules plasmocytaires ,de polynucléaires neutrophiles et de nombreux éléments épars ,de nature histiocytaire ,montrant un noyau arrondi, allongé discrètement volumineux baignant dans un cytoplasme très abondant ,bien limité faiblement basophile pouvant évoquer une histiocytose langhérensienne qui sera mieux confirmé par une biopsie ganglionnaire , malheureusement cette biopsie n'a pas été faite .

Première Conclusion :

A . louai âgé de 27mois hospitalisé dans notre service pour une pâleur cutanéomuqueuse avec poly adénopathies cervicales , spléno-hépatomégalie et une exophtalmie présente :

- 1) une histiocytose langerhansienne évoquée sur le contexte clinique radiologique et cytologique , nécessitant une prise en charge et un suivi au long cours
- 2) une anémie ferriprive qui nécessite une supplémentation ferrique

BILAN D'EXTENSION :

Au niveau osseux : à la recherche d'autres atteintes osseuses on a effectué :

Une Radiographie du squelette complet :

A montré des géodes au niveau de l'os coxal droit, le reste du squelette était indemne

Au niveau ORL : en dehors d'une poly adénopathies le reste de l'examen est sans particularité

Au niveau endocrinien : un Scanner cranio-facial centré sur la selle turcique

A montré un processus lésionnel tissulaire spontanément dense hétérogène s'exprimant par de multiples granulomes disséminés à toutes les structures osseuses de la base du crâne, du massif faciale et de la voûte, occasionnant d'importants lyses osseuses sous-jacentes évoquant une histiocytose X (granulome éosinophile) sans envahissement de la selle turcique

Au niveau abdominal : l'examen clinique a objectivé une hépatomégalie sans autre masse palpable l'intérêt d'une :

Échographie abdominopelvienne : qui a objectivé un foie et une rate augmentés de taille de structures homogènes et élimine la présence d'adénopathies profondes

Au niveau thoracique : Télé thorax de face :

Il s'agit d'une radiographie de face prise en inspiration, symétrique indexée et bien pénétrée

- **contenant :** absence de lésions osseuses sur le squelette thoracique
- **contenue :** la silhouette cardiaque est normale et un index cardiothoracique à 0,40 présence d'une opacité alvéolaire hilo-apicale gauche et basale droite en rapport avec une atteinte broncho-pulmonaire bilatérale.

Les culs de sac costo-diaphragmatique sont libres.

L'intérêt d'un scanner thoracique : qui n'a pas pu être fait .

Au niveau cardiaque : cliniquement un frottement est perçu l'intérêt d'

Une échographie cardiaque : revenant en faveur d'une péricardite de petite abondance 06mm postérieur

Au niveau médullaire : pas d'envahissement médullaire

Au niveau ganglionnaire : en dehors du territoire cervical les autres aires ganglionnaires superficielles et profondes sont libres

Au total :

C' est une histiocytose langerhansienne avec métastase au niveau de l'iléon et une extension au niveau du foie et de la rate et probablement au poumon (atteinte interstitiel) ,classé à haut risque selon le protocole international LCH3 du traitement de l'hystiocytose langerhansienne

ENTRETIEN AVEC LES PARENTS :

La maladie de Louai a été bien expliquée à ses parents qui ont été très inquiets envers cette maladie, sa gravité, sa prise en charge longue, la nécessité de leur collaboration active pour le traitement, et la possibilité d'avoir une guérison.

PRISE EN CHARGE :

But : stériliser les atteintes cliniques et les atteintes occultes de la maladie

Moyens :

- réanimation nutritionnelle, hématologique, et infectieuse
- chimiothérapie : selon le protocole international du traitement de l'histiocytose langerhansienne (LCH3)
- traitement adjuvant
- soutien psychologique

Déroulement du traitement :

Le traitement est fait dans une unité d'isolement au sein du service de Pédiatrie, dans une atmosphère aseptique avec précautions rigoureuses d'hygiène

Traitement d'attaque : Bras A (du protocole LCH3)

Sachant qu'un bilan pré-thérapeutique a été fait avant d'initier le traitement

Nutritionnel : pas de signes de malnutrition, l'enfant s'alimente bien

Infectieux : absence de fièvre ou de signes infectieux cliniquement décelables

Hématologique : légère pâleur, absence de signes hémorragiques, avec un hémogramme :


Ht=26%, GB=10200 E/mm³, PLQ=404000 E/mm³

Métabolique :

Glycémie : normale

Bilan rénal et hépatique normaux

INDUCTION 1 :

Date	Drogue 1	Drogue2
10 /09/12	V	P
17/09/12	V	
24/09/12	V	
01/10/12	V	
08/10/12	V	
15/10/12	V	 dégression
22/10/12	X	

V :vinblastine 6mg/m2 en IVD (un bolus par semaine pendant 6semaines)

P :prédnisone 40mg/m2 /j répartie en en 3 prises par jour pendant 1mois puis dégression progressive sur 2 semaine

TRAITEMENT ADJUVANT :

KALIGON : sirop une prise par jour (Supplémentation potassique)

BACTRIM : sirop 2 prises par jour 3fois par semaine (anti bio –prophylaxie)

Malox : sirop 1càc 2fois par jour (pansement gastrique)

après sa première cure de vinblastine l'enfant n'a pas présenté des effets secondaires, du coup il a été mis sortant de l'hôpital le 12/09/12 sachant qu'il revient chaque semaine pour recevoir ses bolus à l'hôpital du jour

- la maladie est réexpliquée aux parents, l'importance de l'hygiène corporelle et alimentaire, la surveillance de leur enfant et leur demande de le ramener au moindre problème.

Surveillance : faite chaque semaine

1-du malade : surtout clinique des paramètres hémodynamiques (TA, FR, FC) des adénopathies, flèche hépatique et la splénomégalie

2-da la tolérance au traitement : la surveillance du traitement de chaque drogue est codifié dans le protocole international du traitement de l'histiocytose X (voir partie théorique)

- Clinique : si mauvaise tolérance digestive, ou infections

La recherche surtout des complications qui peuvent suspendre la poursuite de la chimiothérapie

- Para clinique : NFS hebdomadaire, bilan rénal et hépatique chaque 2 semaines
- Notre enfant tolère bien le traitement sur les 2 plans clinique et biologique

Evaluation :

Une évaluation a été faite le 23/10/12 après 6 semaines de traitement :

- Clinique a révélé une
 - régression de la taille des adénopathies
 - _régression de l'hépatosplénomégalie
 - _ Persistance de l'exophtalmie de l'œil droit
- Radiologique :
 - TTX : sans anomalies décelables
- Biologique
 - FNS : Ht = 31% , GB=4560 E/mm³, PLQ=177000 E/mm³

- **C'est une maladie active régressive qui nécessite selon le protocole international de traitement de l'histiocytose une 2^{ème} induction**

Une **2^{ème} induction** a été entamé le 24/10/12 (le même schéma précédent pendant 6 semaines)

Une évaluation a été faite le 01/12/12

- Clinique : révèle une disparition complète des adénopathies et de l'hépatosplénomégalie sans apparition d'autres manifestations cliniques
- Para clinique :

Biologique : FNS : Ht= 32%, GB=4320 E/mm³, PLQ=230000 E/mm³

Radiologique : la persistance des géodes à la radiographie du crâne

- **La maladie est classée comme régressive non évolutif et donc le passage au traitement d'entretien sera de règle**

Sachant que notre enfant n'a pas présenté aucuns signes d'intolérance au traitement et aucun épisode infectieux au cours de cette 2^{ème} induction

TRAITEMENT D'ENTRETIEN :

Entamé le 05/12/12 et qui va durer une année

MERCAPTOPYRINE (PURINETHOL) : 50mg /m²/Jour pendant une année

PREDNISONE : 40mg/m² à répartir en 3 prises par jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines pendant une année

VINBLASTINE : 6mg/m² en bolus en IVD toutes les 3 semaines pendant une année

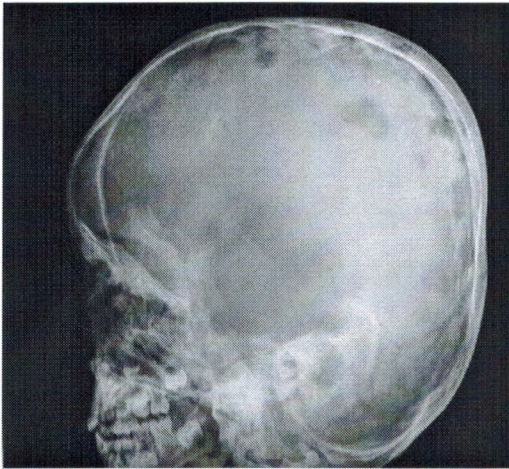
CONTROLE dans l'hôpital du jour : chaque 21 jours pour la cure et la surveillance

Du malade : idem

Du traitement : on surveille les effets secondaires qui peuvent être manifestés lors des prises de ces drogues qui sont bien détaillé dans le protocole LCH 3 (voir partie théorique)

Notre enfant tolère bien le traitement

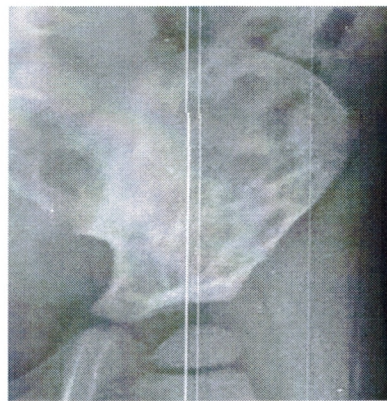
ICONOGRAPHIE :



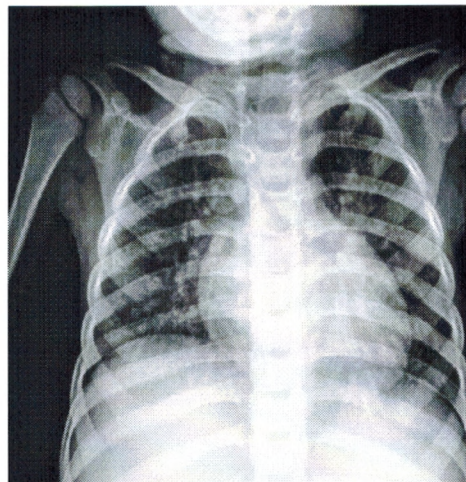
A) radio de crane :



B)Radio du bassin face :



C) radio des membres



D)Radio du thorax face :



E) adénopathies :sous auriculaires, sous maxillaires



B) Exophtalmie unilatérale droite :

EVOLUTION ET PRONOSTIC :

L'évolution de la maladie est très variable et imprévisible, elle peut se faire vers la guérison ou la dissémination viscérale. Chez notre cas, l'évolution est satisfaisante sur une durée de 9mois de la date du diagnostic de la maladie l'enfant répond au traitement sans qu'il développe de nouvelles lésions par contre, l'atteinte médullaire, l'atteinte hépatosplénique, sont les principaux éléments péjoratifs pour son pronostic.

RESUME :

A propos de ce cas d'histiocytose langerhansienne colligé au service de Pédiatrie de l'EHS de TLEMEN, étiqueté comme histiocytose Hand shuller christian, nous avons essayé de passer en revue le tableau clinique aussi complet possible de cette affection.

Le cas est de sexe masculin âgé de 27 mois, ayant une symptomatologie polymorphe: atteinte médullaire, osseuse, hépatosplénomégalie, adénopathies, et une exophtalmie.

Toutes ces manifestations peuvent se voir d'emblée ou après des années d'évolution.

Dans notre cas, le diagnostic d'histiocytose langerhansienne a été posé sur un faisceau d'arguments cliniques radiologiques et cytologique (ponction d'adénopathies) .

Le traitement du malade a été basé sur la chimio-corticothérapie et d'autres traitements selon les symptômes qu'il a présentés.

L'évolution s'est faite vers la régression de la symptomatologie initiale et la non réapparition de nouvelles lésions .

L'histiocytose langerhansienne reste une maladie de l'enfant et l'adulte jeune, rare, hétérogène dans sa présentation clinique qui seul l'étude anatomopathologique permet d'établir son diagnostic de certitude. Sa prise en charge thérapeutique dépend du site et du nombre de localisations et son évolution reste capricieuse

CONCLUSION :

L'histiocytose langerhansienne (H.L) est une prolifération clonale des cellules de langerhans, atteignant des patients de tout âge, mais préférentiellement l'enfant, avec un pic de fréquence entre 1 et 4 ans, et une nette prédominance masculine.

Elle regroupe 3 expressions:

la maladie de Letterer-Siwe

la maladie de Hand-Schüller-Christian

le granulome éosinophile.

_ Son étiopathogénie est actuellement inconnue.

_ Les formes cliniques sont très divers allant de la forme unifocale à la forme multifocale mettant en jeu le pronostic vital.

_ Le diagnostic positif certain repose sur le marquage par le CD1a ou la recherche en microscopie électronique des granules de Birbeck.

_ L'évolution peut se faire vers la guérison ou la dissémination viscérale.

_ La prise en charge thérapeutique dépend de l'extension des lésions.

_ Les formes localisées, de pronostic habituellement excellent, sont traitées à minima (abstention thérapeutique ou traitement local le plus souvent).

_ Dans les formes multiviscérales, le traitement repose sur la chimiothérapie. L'association de vinblastine et la corticothérapie est la plus couramment utilisée.

_ Les facteurs de mauvais pronostic chez l'enfant sont: un âge inférieur à 2 ans ; l'atteinte d'au moins quatre organes différents, l'existence de signes de dysfonctionnement d'organe (pulmonaire, hépatique ou hématologique), et la non réponse au traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1 ALSUWAIDI M., DENIS S.

- Maladies histiocytaires, partie I : histiocytose Langerhansienne.
- Dermatologie conférences scientifique, 2004, volume 3 N°2.

2 ANDRIEU JM.

- Histiocytose Langerhansienne
- Cancers .P. colonne Ed. Estem. Paris 1997. 3p.

3 ANTJE FISCHER, LYN JONES, STEPHEN P. LOWIS.

- Brief report concurrent langerhans cell histiocytosis and neuroblastoma.
- Médical and Pédiatrie Oncology. 1999; 32: 223-224.

4 BAIKIAN B., DESCAMPS V.

- Histiocytose Langerhansienne et leucémie de la lignée myélomonocytaire : une association non fortuite.
- Ann-Dermatol venereol 1999, 126 : 409-11.

5 BASSET F., NEZELOF G.

- Présence en microscopie électronique des structures filamenteuses originales dans les lésions pulmonaires et osseuses de l'histiocytose.
- Bull. Mem. Soc. Med. Hop. Paris 1966, 117 : 413 – 4 – 16.

6 BAYAF., BENTAHILA A.

- Le granulome éosinophile à localisation vertébrale : A propos d'une nouvelle observation.
- Médecine du Maghreb 2001 N°90.

7 BELAJOUZA NOUERI C., SELMI H.

- Dépôts hémossidermiques importants au cours d'une histiocytose congénitale auto-involutive.
- Ann Dermatol venereol , 2001, 128 : 238-40.

8 BENELBARHDADI I., AJANA F.Z.

- Atteinte articulaire au cours d'une histiocytose x.
- Médecine du Maghreb 2001 N° 89.

9 BEN MERIEM C., NOURI S.

- Granulome éosinophile révélé par un torticolis à propos d'une observation.
- Archive de pédiatrie 2006, 13 : 44-47.

10 BENSCHIR R.

- Histiocytose X à propos de 2 cas.
- Thèse de Médecine N°5, année 1994 Rabat.

11 BERNARD F., THOMAS C., BERTRAND Y.

- Multi-centre pilot study of 2- chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction.
- Eur J cancer 2005,41: 2682-9
- 12 BOLLINI G.
- Histiocytose à cellules de langerhans (ancienne histiocytose X).
- Conférences d'enseignement de la sofcot. 1996, 55 : 169-180.

- 13 BORALEVI F., TAÏEB A.
- Physiopathologie de l'histiocytose langerhansienne.
- Ann Dermatol venereol 1998, 125 : 856-9.
- 14 BOUGUERRAL L., DULAC O.
- Manifestations neurologiques de l'histiocytose X.
- Revue de pediatrie 1989, 25 : 479-482.
- 15 BRICHARD B.
- Histiocytose de langerhans : Nouveauté concernant la compréhension d'une maladie énigmatique.
- Louvain Med 2000, 119 : 127-133
- 16 CAMPOURCY M., GORGUET B.
- Histiocytose cutanée acquise régressive non langerhansienne de l'enfant.
- Ann Dermatol. Venereol, 1997, 124 : 167-170.
- 17 CARLIER MERCIER L., FONTAINE J.L.
- Une cause rare d'entéropathie exsudative néonatale l'histiocytose congénitale à cellules de langerhans.
- Archive .FR.. Pédiatrie 1992, 49 : 199-201.
- 18 CAUX C., DEZUTTER, DAMBUYANT C.
- GM-CSF and TNF α cooperate in the generation of dendritic Langerhans cells.
- Nature, 1992, 360: 258-261.

- 19 CHATEIL JF., BRUN M.
- Histiocytose Langerhansienne chez L'enfant.
- Publiée Janvier 2003
- 20 CHANG KL, SNYDER DS.
- Langerhans cell histiocytosis.
- Cancer treat . Res 2008, 142:383-98
- 21 COURY F., ANNELS N.
- Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A dependent pathway of dendritic cell fusion.
- Nat Med, 2008, 14:81-7.
- 22 DONADIEU J.
- Histiocytose Langerhansienne.
- Encyclopédie orphanet, mai (2003), P: 1-8.
- 23 DONADIEU J.
- Protocole d'étude prospective de l'histiocytose Langerhansienne.
- Recommandation thérapeutique HL 97, assistance publique, hôpitaux de Paris 1997.
- 24 DONADIEU J., THOMAS C.

- Présentation clinique et épidémiologique de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Archive de pédiatrie (2008),15 : p520-522 .

25 DUPRE M.

- Atteintes otologiques lors des histiocytoses langerhansiennes : étude à propos de 18 cas.
- Thèse de Médecine, année 2007 Paris.

26 EMILE JF., PEUCHMAUR M., FRAITAG ET AL.

- Immunohistochemical détection of granulocyte macrophage colony stimulating factor in langerhans'cell histiocytosis.
- Histopathology 1993,23 : 327-332.

27 EN-NABOULSSI K.

- Histiocytose langerhansienne de l'enfant (A propos de 12 cas)
- Thèse de Médecine N° 122, année 2001Rabat.

28 FEUGIER P., GUERCI A., NAFISSI S.

- Granulome éosinophiles uni et multifocaux de l'adulte. A proche diagnostic et thérapeutique A propos de 3 observations.
- Rev Méd interne 1996, 17 : 924-928.

29 GADNER H., GROIS N. ET AL.

- A randomized trial of treatment for multisystem langerhans 'cell histiocytosis.
- J.Pedaitre(2001), 138:728-34.

30 GEISSMAN F.

- Actualités physiologique et physiopathologiques des cellules dendritiques.
- LA revue de médecine interne – 1999, 20 : 441-444.

31 GEISSMAN F., EMILE JF., DONADIEU J.

- Aspect clinique et physiopathologique de l'histiocytose langerhansienne: une prolifération clonale de cellules dendritiques de langerhans.
- Hématologie : 1997, 3 : 33 – 44.

32 GOUBIN A., DONADIEU J.

- Descriptive epidemiological study of child hood langerhans cell histiocytosis in France from 2000 to 2004, study of 258 cases.
- Pedaitr blood cancer (2008), in press.

33 HALEFOGLU AM.

- Magnetic Resonance imaging of thickened pituitary stalk proceeding to langerhans cell histiocytosis in a child.
- Australasian Radiology 2006, 50: 175 – 178.

34 HAND A.

- Polyuria and Tuberculosis
- Archiv Ped 1893,10 : 673-675

35 HASHIMOTO K., PRITZKER M.S.

- An Unusual case of congenital self-Healing reticulo-histiocytosis.
- Archiv - dermatol 1973, 107 : 263-70

36 HASY, HELMS P., FLETCHER M.

- Lung involvement in langerhans cell histiocytosis prevalence, clinical

features, and outcome.

- Pediatrics 1992 ; 89 : 466 – 469.

37 HERMANN S -LE T., ARRESE JE.

- Histiocytose langerhansienne et leucemie monoblastique aigu.

- Ann Dermatol . Venereol, 1998, 125 : 124 – 126.

38 HOUSSINI I., TOMASHEFSKI JK., COTTEN A.

- Transbronchial biopsy in patients with pulmonary eosinophilic granuloma. comparaison with findings on open lung biopsy.

- Archiv pathol lab. Med. 1994, 118: 523 – 530.

39 JOUVE JL., BOLLINI G., JACQUEMIER M.

- Quinze cas de localisation vertébrale de l'histiocytose chez l'enfant, revu de la littérature.

- Ann pediatrie 1991, 38 : 167 – 174.

40 JUNEWICK J., FITZGERALD N.

- The thymus in langerhans cell histiocytosis.

- Pediatr radiol (1999), 29 : 904 - 907.

41 LALLEMENT B., FAYOUX P.

- Du diagnostic à la prise en charge des localisations ORL de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.

- Ann Otolaryngol chir cervicofac, 2003, 120, 1, 30-39.

42 LEMANH C., HAUGER O., LABESSAN C.

- Histiocytose langerhansienne chez l'enfant.

- EMC 31, 518 – A – 10(2003).

43 LOCHE F., LUCA F.

- Histiocytose multicentrique avec atteinte cutanée diffuse.

- Ann – Dermatol venereol 2000, 127 : 507-9.

44 MICHEL AZOUZ E. RODRIGUEZ M.

- Langerhans' cell histiocytosis : pathology, imaging and treatment of skeletal involvement.

- Pediatr radiol 2005, 35 : 103-115.

45 MINKOV M., GROIS N., BROADBENT V.

- Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis

- Medical and pediatri oncology 1999, 33 : 482-485.

46 MOTOI M., HELBRON D.

- Eosinophilic granuloma of lymph nodes- a variant of histiocytosis x.

- Histopathology, 1980, 4: 585 – 606.

47 NGUYEN K., TAZI A

- Histiocytose langerhansienne de l'adulte.

- Encyclopédie orphaned, Novembre 2006. Rev. Prat 2006, 56 : 1 863-71.

48 OSBAND M.E.

- Immunotherapy of histiocytosis x.

- Hematol oncol clin North., 1987, 1 : 123-129.

49 QUARTRESOOZ P., HERMANN S-LÊ T.

- Aperçu Nosologique du spectre des histiocytoses cutanées.

- REV. Med liege, 57 : 11 : 715-718(2005).

50 REFABERT L., RAMBAUD C., DEBLIC J.

- Intérêt du lavage broncho alvéolaire au cours de l'histiocytose X de l'enfant. Journées parisiennes de pédiatrie, 1995, Paris.

- Flammarion. Médecine – Sciences 1995, 259-266.

51 REFABERT L., RAMBAUD C., MAMOU MANI T.

- CD1a – positive cells in broncho-alveolar lavage samples from children with langerhans cell histiocytosis.

- The journal of paediatrics, 1996, 129:913-915

52 RYBOJAD M.

- Histiocytose langerhansienne.

- Thérapeutique dermatologique, Médecine – sciences Flammarion 2001.

53 SAAD F., CHADLI-CHAIEB M., ACH K.

- Histiocytose langerhansienne multiviscérale associée à un syndrome d'interruption de la tige pituitaire.

- Archive de pédiatrie 2005, 12 : 564-567.

54 SAVASON S.

- An enigmatic disease: child hood langerhans cell histiocytosis in 2005.

- International journal of dermatology 2006, 45, 182-188.

55 SCHAUB T., ASH JM., GIL DAY DL.

- Radionuclide imaging in histiocytosis X

- Ped radiology 1987, 17:397-404.

56 SCHMIDT S., EICH G.

- Extra-osseous involvement of langerhans cell histiocytosis in children.

- Pediatri Radiol 2004, 34 : 313-321.

57 SCHMITZ L., FAVARA BE.

- Nosology and pathology of langerhan cell histiocytosis.

- Hémato-oncol clinics of North America, 1998, 12 : 221-246.

58 SLATER JM.

- Eosinophilic granuloma of bone.

- Med. Pediatr. Oncol, 1980, 8 : 151-5.

59 SMETS A, MORTELÉ K.

- Pulmonary and mediastinal lesions in children with langerhans cell histiocytosis.

- Pediatr. Radiol 1997, 27 : 873-876.

60 STEPHANIE E. MUNN, OLLIVER L.

- Use of Indomethacin in langerhans cell histiocytosis.

- Médical and Pediatr Oncol. 1999; 32: 247-249.

61 TAZI A.

- Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte.

- EMC – pneumologie 1 (2004) : 19-36.

62 THOMAS C., DONADIEU J.

- Histiocytose langerhansienne : prise en charge thérapeutique.

- Arch pediatr 2008, 15 : p529-531.

63 THOMAS C., DONADIEU J., EMILE JF.

- Histiocytose langerhansienne

- EMC 4-082 ,E-10,(2007)

64 TRABELSI M., BOUGUERRA L., BENNACEUR B.

- Histiocytose X de l'enfant à propos de 22 observations.

- La tunisie medical 1987, Vol 65, N° 8-9, 515-520.

65 TRAVIS WD., BOROK Z.

- Pulmonary langerhans cell granulomatosis (Histiocytosis X).

- A clinicopathologic study of 48 cases.

- Am. J. Surg. Pathol. 1993, 17: 971-986.

66 TRUSEN A., BEISSERT M.

- Fibrosing mediastinitis with superior vena cava obstruction as the initial presentation of langerhans' cell histiocytosis in a young child

- Pediatr radiol (2003), 33: 485-488.

67 WANG SQ., BUSAM K., HEANEY ML ET AL;

- Multiple erythematous eroded patches and papules on the scalp.

- Archiv Dermatol 2008, 144: 105-10.

68 WEITZMAN., EGELER RM.

- Langerhans' cell histiocytosis : update for the pediatrician.

- Curr opin pediatr 2008,20: 23-9.

69 WRITING GROUPS OF THE HISTIOCYTE SOCIETY

- Histiocytosis syndromes in children.

- Lancet, 1987, 24, 208-209.

70 Yuichi Sato, Yasuhiko Ikeda

- Histiocytosis X : successful treatment with recombinant interferon - α .

- Acta. Paediatr Japan, 1990, 32: 151-154.

71 YULC, SHENOY S., WARD K., WARRIER RP.

- Successful treatment of multisystem langerhans cell histiocytosis (histiocytosis X) with etoposide.

- Am. J. Pediatr Hematol oncol. 1994,16 : 275-7.

72 ZANDI P., PANIS Y., DEBRAY D.

- Pediatric liver transplantation for langerhans cell histiocytosis.

- Hepatology 21: 129-133,1995.

73 ZIELEN S., SCHULZE J.

- Severe isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis in a 6-year old girl.

- Eur J pediatr 163: 320-322,2004.

74 ZUCKER JM.

- Histiocytose langerhansienne.

- Medespace - publié 1999.