UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

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

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

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

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

D

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N° 80

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

par

BINEAU Dimitri

Le 27 Juin 2000

HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE DE L'ADULTE

DISCUSSION A PROPOS D'UNE FORME CUTANEO-MUSCULAIRE EXCEPTIONNELLE

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 162839 5

Examinateurs de la thèse :

M. DE KORWIN Jean-Dominique	Professeur	Président
M. VIGNAUD Jean-Michel	Professeur	Juges
M. GROSDIDIER Gilles	Professeur	
M. SCHMUTZ Jean-Luc	Professeur	
Mme MORISSET Martine	Docteur	

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2000

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

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

par

BINEAU Dimitri

Le 27 Juin 2000

HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE DE L'ADULTE

DISCUSSION A PROPOS D'UNE FORME CUTANEO-MUSCULAIRE EXCEPTIONNELLE

Examinateurs de la thèse :

M. DE KORWIN Jean-Dominique	Professeur	Président
M. VIGNAUD Jean-Michel	Professeur	}
M. GROSDIDIER Gilles	Professeur	}
M. SCHMUTZ Jean-Luc	Professeur	} Juges
Mme MORISSET Martine	Docteur	}

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

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

Assesseurs

du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mme le Professeur Michèle KESSLER**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Jacques POUREL**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Philippe HARTEMANN**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON - Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN - Etienne LEGAIT - Jean LOCHARD - René HERBEUVAL - Gabriel FAIVRE - Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER - Paul SADOUL - Raoul SENAULT - Pierre ARNOULD - Roger BENICHOUX - Marcel RIBON
Jacques LACOSTE - Jean BEUREY - Jean SOMMELET - Pierre HARTEMANN - Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX - Michel MANCIAUX - Paul GUILLEMIN - Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN - Claude CHARDOT - Jean-Bernard DUREUX - Jean DUHEILLE - Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY -François STREIFF - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE - Robert FRISCH - Jean GROSDIDIER - Michel PIERSON - Jacques ROBERT
Gérard DEBRY - Georges GRIGNON - Pierre TRIDON - Michel WAYOFF - François CHERRIER - Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Jean PREVOT - Pierre BERNADAC - Jean FLOQUET
Alain GAUCHER - Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Max WEBER

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Michel RENARD - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES - Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Histologie, Embryologie, Cytogénétique)*

Professeur Hubert GERARD - Professeur Bernard FOLIGUET - Professeur Bruno LEHEUP

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

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD - Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*

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

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

Professeur Jean-Claude HOEFFEL - Professeur Luc PICARD - Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON - Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM

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

1ère sous-section : ***(Biochimie et Biologie Moléculaire)***

Professeur Pierre NABET - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Francine NABET
Professeur Jean-Louis GUEANT

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre MALLIE
Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur François MARCHAL - Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES

1ère sous-section : ***(Bactériologie, Virologie-Hygiène)***

Professeur Alain LE FAOU

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

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses - maladies tropicales)***

Professeur Philippe CANTON - Professeur Alain GERARD - Professeur Thierry MAY

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE

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

Professeur Jean-Pierre DESCHAMPS - Professeur Philippe HARTEMANN
Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

2ème sous-section : ***(Médecine du travail et des risques professionnels)***

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : ***(Médecine légale)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section (Biostatistiques et informatique médicale)

Professeur Bernard LEGRAS - Professeur François KOHLER

47ème Section : HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE, TRANSFUSION, CANCÉROLOGIE ET GÉNÉTIQUE

1ère sous-section : ***(Hématologie)***

Professeur Christian JANOT - Professeur Thomas LECOMPTE - Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre LEDERLIN

(Génie biologique et médical)

Professeur J.François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie)***

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY

(Radiothérapie)

Professeur Pierre BEY

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE - Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX

ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE - Professeur Claude MEISTELMAN - Professeur Dan LONGROIS

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Alain LARCAN - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Nicolas DELORME
Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique)***

Professeur René-Jean ROYER - Professeur Patrick NETTER - Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE - Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE, PATHOLOGIE MENTALE et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Hervé VESPIGNANI

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER - Professeur Jean-Claude MARCHAL - Professeur Jean AUQUE

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET - Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

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

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL - Professeur Isabelle VALCKENAERE

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

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

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur Michel MERLE - Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-PULMONAIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie et maladies vasculaires)***

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Nicolas DANCHIN - Professeur Yves JUILLIERE - Professeur Nicolas SADOUL

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

Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jacques BORRELLY - Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Hépatologie, gastro-entérologie)***

Professeur Pierre GAUCHER - Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE et CHIRURGIE GÉNÉRALE MÉDECINE ET CHIRURGIE EXPÉRIMENTALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI - Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL - Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : PATHOLOGIE DE L'ENFANT, OBSTÉTRIQUE, SYSTÈME ENDOCRINIEN REPRODUCTION ET DÉVELOPPEMENT

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

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

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT - Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie et obstétrique)***

Professeur Michel SCHWEITZER - Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Jacques LECLERE - Professeur Pierre DROUIN - Professeur Georges WERYHA

5ème sous-section : ***(Biologie du développement et de la reproduction)***

55ème Section : SPÉCIALITÉS MÉDICO-CHIRURGICALES

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON - Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

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

3ème sous-section : ***(Stomatologie et chirurgie maxillo-faciale)***

Professeur Michel STRICKER - Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Hygiène et santé publique

Professeur Roland SCHULZE-ROBBECKE

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : SCIENCES MORPHOLOGIQUES

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON

2ème sous-section : ***(Histologie, Embryologie, cytogénétique)***

Docteur Jean-Louis CORDONNIER - Docteur Edouard BARRAT - Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI - Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Yves GRIGNON - Docteur Béatrice MARIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et traitement de l'image)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS - Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT - Docteur Jean-Marie ESCANYE - Docteur Amar NAOUN

ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Marie-André GELOT - Docteur Xavier HERBEUVAL - Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT - Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR .
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT - Docteur Nicole LEMAU de TALANCE - Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE ET MALADIES TRANSMISSIBLES
1ère sous-section : *(Bactériologie, Virologie-Hygiène)*
Docteur Francine MORY - Docteur Michèle WEBER - Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA - Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
-

47ème Section : HÉMATOLOGIE, CANCÉROLOGIE, IMMUNOLOGIE ET GÉNÉTIQUE
1ère sous-section : *(Hématologie)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT - Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*

---

me Section : ANESTHÉSIOLOGIE, PHARMACOLOGIE, RÉANIMATION ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER - Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE - Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN .

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN - Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS - Monsieur Pierre TANKOSIC - Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Gilbert ALIN
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON - Professeur Claude PERRIN
Professeur Jean PREVOT - Professeur Michel MANCIAUX - Professeur Jean-Pierre GRILLIAT
Professeur Michel PIERSON – Professeur Alain GAUCHER – Professeur Michel BOULANGE
Professeur Alain LARCAN - Professeur Michel DUC – Professeur Michel WAYOFF

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

A NOTRE PRESIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur DE KORWIN KROKOWSKI Jean
Professeur de médecine interne

Nous vous remercions du grand honneur que vous nous faites, en acceptant de présider 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.
Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance et de notre profond respect.

Nous serons toujours fier d'avoir eu la chance d'être votre élève.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur VIGNAUD Jean-Michel
Professeur d'anatomie et cytologie pathologiques

Nous vous remercions pour l'intérêt que vous avez porté à notre travail et pour votre collaboration. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de notre profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur GROSDIDIER Gilles

Professeur d'anatomie

Nous vous remercions de l'intérêt que vous portez à notre travail.

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant d'être notre juge.

Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre gratitude et de notre respect.

Monsieur le Professeur SCHMUTZ Jean-Luc
Professeur de dermato-vénérologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites, en acceptant de juger cette thèse.
Nous vous remercions pour votre sympathie et votre disponibilité.
Nous vous remercions d'accepter d'être notre juge.

Madame le Docteur MORISSET Martine

Nous vous remercions de votre collaboration et votre aide dans la préparation de notre travail.
Nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profonde sympathie et de notre gratitude, tant pour votre aide que pour votre accueil.

A Catherine

Nous partageons tout, y compris la préparation de nos thèses.
Merci pour ton soutien durant ces longues années d'études.
En témoignage de mon amour et de ma tendresse.

A Marie

Avec tout mon amour.

A mes parents

Sans vous rien n'aurait été possible.
Merci pour votre soutien tout au long de mes études et dans les moments de doute.

A mes Beaux Parents

A Tatiana, Philippe, Marc-Antoine
Karine, Mickaël, mes frères et soeurs.

A Karine, Marjorie, Bruno, Pascal

A Anne, Sylvie, Philippe, Benoît

A toute ma famille

A tous mes amis

SERMENT

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

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

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

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

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

- SOMMAIRE -

I - INTRODUCTION

II - HISTIOCYTES ET HISTIOCYTOSES

III - HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

IV - CAS CLINIQUE

V - DISCUSSION

VI - CONCLUSION

VII - ANNEXES

VIII - BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE I

INTRODUCTION

Les histiocytoses ont longtemps regroupé un vaste panel de pathologies à l'origine de nombreuses errances diagnostiques et thérapeutiques.

Depuis la découverte de marqueurs spécifiques, on distingue deux catégories d'histiocytoses: les histiocytoses langerhansiennes et non-langerhansiennes .

Cette différenciation est importante car le pronostic et le traitement sont différents, mais elle n'est pas encore entièrement satisfaisante car, sous ces deux terminologies, sont encore regroupées un grand nombre d'affections à expression variées. Elle ne préjuge en aucun cas de la clinique ni du pronostic.

L'histiocytose langerhansienne (HCL) forme un groupe mieux individualisé, mais la description de ses expressions cliniques établie à partir de modèles enfants n'est pas toujours adaptée aux formes rares de l'adulte.

Malgré de récents progrès, la physiopathogénie des histiocytes et plus particulièrement des cellules de Langerhans n'est pas encore entièrement élucidée ce qui ne permet pas une compréhension totale des mécanismes de l'histiocytose langerhansienne et par conséquent une parfaite maîtrise des traitements qui restent le plus souvent empiriques.

Le but de ce travail est de rapporter un cas d'histiocytose langerhansienne chez l'adulte, de découverte tardive malgré de multiples explorations, dont la localisation cutanéo-musculaire isolée n'a jamais été décrite, ainsi que sa réponse aux différents traitements entrepris.

Afin de mieux situer cette observation un rappel est proposé sur les classifications et les manifestations cliniques des histiocytoses, et en particulier des histiocytoses langerhansiennes.

CHAPITRE II

HISTIOCYTES ET HISTIOCYTOSES

RAPPELS

1° Histiocyte

Un histiocyte désigne une cellule monocytaire d'origine médullaire, localisée dans un tissu conjonctif où elle exerce une fonction phagocytaire, ce terme est utilisé en général comme synonyme de *cellule mononuclée phagocytaire libre des tissus.*

L'opinion qui semble actuellement la plus répandue considère que l'histiocyte vient du monocyte et qu'une différenciation de l'un vers l'autre est possible[31].

Cette cellule a une fonction de pinocytose et phagocytose particulièrement développée, son aspect dépend donc du matériel ingéré. Lorsqu'un histiocyte à capté de nombreux corps étrangers ou cellules, il dégénère rapidement, son noyau devient picnotique, son cytoplasme se remplit de vacuoles incolores, lui donnant un aspect de **cellule spumeuse** (« foam cell » des anglo-saxons).

Son identification dépend de son aspect microscopique ainsi que de la présence de certains marqueurs tissulaires :

Microscopie optique : il mesure environ 30 à 40 microns de diamètre, le noyau est ovalaire, (certaines cellules peuvent être binucléées), avec une chromatine à maille régulière, et doté d'un ou deux nucléoles. Le cytoplasme est très abondant, contient toute sorte de débris phagocytés. Il peut prendre des formes très différentes suivant sa localisation et son état fonctionnel.

Microscopie électronique : on trouve de grands corps de Golgi, de nombreux ribosomes et lysosomes.

Marqueurs : il existe sur la membrane cellulaire un récepteur pour la fraction Fc des immunoglobulines G et pour la fraction C3 du complément ; la membrane exprime aussi l'antigène leucocytaire commun CD 45, des marqueurs monocytaires (Ag CD 14 et CD 13), les antigènes HLA de classe I (A,B ,C) et II (DP, DQ, DR) et l'antigène CD4. Les marqueurs enzymatiques sont membranaires (activité ATPasique) et cytoplasmiques (ésterase) [111].

Les histiocytoses sont caractérisées par une prolifération et/ou accumulation de cellules histiocytaires au sein desquelles on regroupe deux lignées principales formant le système des phagocytes mononuclées : la lignée des « monocytes/macrophages » et la lignée des « cellules dendritiques ».
Ces cellules dendritiques myéloïdes dont la pathologie s'intègre dans le cadre des histiocytoses sont les mieux caractérisées, mais sont à distinguer de deux autres populations: les cellules dendritiques d'origine lymphoïde et les cellules folliculaires dendritiques dont l'origine pourrait être non hématopoïétique [52].

Les deux lignées descendent d'un précurseur médullaire CD 34 +, probablement sous l'influence du *granulocyte-macrophage colony-stimulating factor* (GM-CSF), *interleukine* 3 (IL-3), et *tumor necrosis factor* α (TNFα). Le macrophage dérive d'une cellule souche appelée *colony-forming unit granulocyt-macrophage* (CFU-GM). Les cellules souches donnent naissance à des promonocytes qui maturent dans la moelle osseuse en monocytes. Ceux-ci circulent brièvement dans le sang avant de rejoindre les tissus où ils complètent leur maturation [31].
L'appellation des macrophages varie selon le type de tissu dans lequel on les trouve : cellule de Küpfer (foie), macrophage alvéolaire (poumon), ostéoclaste (os), cellule de la microglie (système nerveux central), histiocyte au sein de tous les tissus conjonctifs, cellule de Langerhans dans la peau.

La cellule de Langerhans est une cellule dendritique myéloïde immature localisée dans les épithélium malpighiens (peau, voies aéro-digestives supérieures, vagin et rectum). Sa maturation commence dans l'épiderme, après captation d'un antigène et sous l'action de cytokines inflammatoires et d'un gradient de chémokines variées mais elle ne s'achève que lorsqu'elle migre dans les ganglions lymphatiques de drainage du derme. A cet endroit, dans les zones riches en lymphocytes T, elle complète sa maturation en cellule dendritique interdigitée.

Les macrophages et les cellules dendritiques ont en commun de nombreux antigènes incluant le CD1a, CD18, CD45, des récepteurs membranaires pour les immunoglobulines, mais ils ont tous deux des antigènes spécifiques permettant de les individualiser. Cette répartition est représentée dans le tableau 1.

Les deux types de cellules répondent à la stimulation par le GM-CSF, IL-3, et TNFα , et synthétisent des cytokines comme le IL-1β, macrophage inflammation protein 1α (MIP 1α) et MIP 2 [70].

Tableau 1

Marqueurs des macrophages, cellules de Langerhans, cellules dendritiques.

(d'après Martin J. Cline)[31].

				Histiocytoses	
	Macrophage	Cellule de Langerhans	Cellule dendritique	HCL	SAM
Antigenes					
S-100	+/-	++	++	++	-
CHM II	+	++	++	++	
CD1a,c	+	++	+	++	
CD4	+/-	+/-	-		
CD11b,c	++	+	+		
CD14 [My4]	++	+/-	+/-	-	+
CD15A	++	-		-	+
CD18	++	+			
CD25 [IL-2R]	+	+/-	+		+
CD30 [Ki-1]	+			-	+/-
CD33 [My9]	+	++			
CD35 [C3bR]	+	+/-			
CD45 [LCA]	++	+	+	+	+
CD54 [ICAM-1]	++	+/-	+	+	
ICAM-2		+			
CD68 [KP-1	++	-	+	+/-	+
CD71 [Transf R]	++	+/-			
FcR [CD16,32]	+	+	+		
MAC 387	++	+/-	-	+/-	+
HB 15	-	+	+		
GM-CSFR	++	+	+		
IgER			+		
PNAR	diffuse	halo&point	halo&point		
Morphologie					
G. de Birbeck	-	++	+	+	
Lysosomes	++	+	+	+/-	
Enzymes					
Lysosyme	++	-	-	+/-	+
Phos. Acide	++	+/-	-		+
ATPase	-	+	+	+	
α-naphtyl esterase	++	+		+/-	
Antitrypsine	++	-	-	+/-	+
Antichymotrysine	++	-	-	+/-	+
Cathepsine E	-	+	+	+	
α-mannosidase	-	+	-		
Biologie					
TNFα	+			+/-	
IL-1β	+	+	++		
IL-6	+	+/-			
Facteur XIIIa	-		+	+/-	
MIP-1α	+	+	+/-		
MIP-2	+	+	+/-		
Fonction					
Phagocytose	++	+/-	-	-	
Présentation Antigénique	+	++	++		

Le fait qu'ils diffèrent par leur forme, leur activité de phagocytose et présentation antigénique va, par contre, à l'encontre d'une unité de lignage.
Cette unité de lignage entre macrophages et cellules dendritiques n'est donc pas formellement démontrée, et de la même façon, certains auteurs s'interrogent sur la place des cellules de Langerhans : intermédiaires obligatoires dans la maturation des cellules dendritiques interdigitées ou développement à partir d'une cellule souche propre.

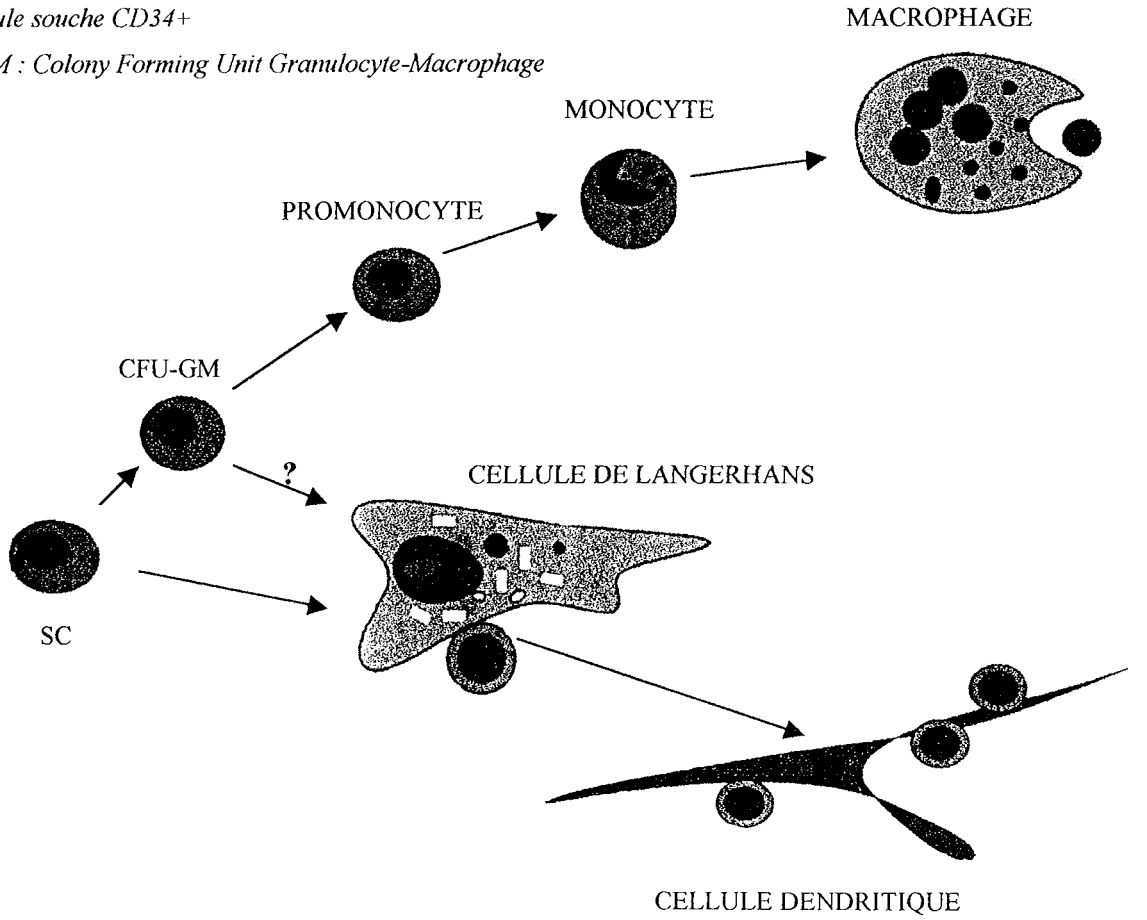
Deux caractères sont particulièrement utiles pour distinguer les deux types cellulaires : les granules de Birbeck pour les cellules de Langerhans et leur activité phagocytaire pour les macrophages.

Schéma n°1

Origine des histiocytes et cellules de Langerhans.[31]

SC: cellule souche CD34+

CFU-GM : Colony Forming Unit Granulocyte-Macrophage



2° Cellules de Langerhans

Les cellules de Langerhans dérivent de progéniteurs hématopoïétiques CD34+. Elles se développent à partir d'une population de cellules sanguines CD4 et CD5 +.

Elles sont localisées, à l'état physiologique, dans les épithéliums squameux (cavité buccale, peau et annexes, œsophage, col de l'utérus, vagin) mais aussi rate, ganglions, épithéliums bronchiolaires[111].

Elles sont également détectables au sein d'un grand nombre de néoplasies [40].

Ces cellules d'une taille de 10 à 12 µ ont un noyau excentré, légèrement encoché, réniforme ou «en grain de café », un cytoplasme contenant peu de lysosomes, dépourvu de desmosomes ou tonofilaments, prolongé par des expansions dendritiques qui s'insinuent entre les cellules épithéliales. Avec leurs dendrites, elles recouvrent 25% de la surface cutanée, alors qu'elles ne représentent que 5% des cellules dermiques.[40]

Leur renouvellement est assuré par la prolifération clonale de progéniteurs médullaires ainsi que par leur capacité à se multiplier en périphérie.

La situation de ces cellules les met en contact avec des antigènes qu'elles fixent, couplent aux antigènes HLA classe II et présentent aux lymphocytes T grâce à leurs prolongements cytoplasmiques[111].

Contrairement aux monocytes et macrophages, leur capacité de présentation antigénique prédomine sur leur activité phagocytaire. Cette fonction de présentation antigénique joue un grand rôle dans l'initiation de la réponse immune, elles ont un rôle important dans la pathogénie des dermatoses de contact, dermatites atopiques et rejets de greffes cutanées.

Leur membrane a des récepteurs pour la fraction Fc des immunoglobulines G, les fractions C3b, C3d, C4b du complément et exprime les déterminants antigéniques CD1c, CD4 et d'histocompatibilité de classe II, comme les cellules dendritiques.

Deux marqueurs de surface sont plus spécifiques de la cellule de Langerhans : l'antigène CD1a et la protéine S100[36].

Seul l'examen en microscopie électronique permet le diagnostic formel des cellules de Langerhans en montrant des granules de Birbeck intracytoplasmiques, (toutefois, le CD1a est exprimé par les thymocytes, et les granules de Birbeck sont détectables dans les plaquettes mises en présence d'EDTA). Le CD1a a de plus été retrouvé dans des cas de xanthogranulomatose juvénile et maladie de Rosai-Dorfman [45].

Ces granules (anciens « corps X »), micro-organites sont en forme de raquette avec un manche constitué d'une alternance de 5 bandes longitudinales sombres et claires. Ils mesurent

Ces granules (anciens « corps X »), micro-organites sont en forme de raquette avec un manche constitué d'une alternance de 5 bandes longitudinales sombres et claires. Ils mesurent entre 190 et 360 nm de long et ont toujours la même largeur : 33 nm. Leur origine reste controversée [46] et leur fonction n'est toujours pas bien explicitée [3,85], leur absence n'altère pas la fonction de la cellule de Langerhans où ils ne sont présents que dans 40 à 50% des cas[12,44]. Dans le processus de maturation, la densité des granules de Birbeck et le CD1a diminuent jusqu'à disparaître dans les cellules dendritiques matures [31].

Bien qu'on ne retrouve pas dans la moelle osseuse de cellule exprimant le CD1a ou comportant des granules de Birbeck, différents travaux ont montré que la stimulation de cellules CD34+ par des facteurs tels que GM-CSF, IL3 et TNF α induit une production de cellules CD1a+, avec une fonction de présentation antigénique, ce qui renforce l'hypothèse d'une origine médullaire des cellules de Langerhans [29,33].

Néanmoins des travaux menés par Kasinrerk[68] ont montré que le GM-CSF induit l'expression de CD1a sur des monocytes sanguins et laissent penser que les cellules de Langerhans pourraient provenir de monocytes sanguins plutôt que d'une lignée spécifique à partir de précurseurs médullaires, faisant alors de l'HCL une pathologie monocytaire.
Cette controverse quant à l'origine de ces cellules est très probablement un des facteurs limitant dans la compréhension et le traitement de l'histiocytose langerhansienne.

3° Histiocytoses : classification

Les histiocytoses constituent donc un groupe de pathologies très hétérogènes, puisque regroupées sur un caractère purement histologique : elles sont caractérisées par une accumulation d'histiocytes en un ou plusieurs sites de l'organisme, mise en évidence par la biopsie des organes atteints.

En 1987, la Histiocyte Society propose une classification séparant les différentes histiocytoses en trois classes :

-Histiocytoses langerhansiennes (classe I)

-Histiocytoses non langerhansiennes (classe II)

-Histiocytoses malignes (classe III)

Le terme d'histiocytose X est donc définitivement abandonné au profit du terme d'histiocytose langerhansienne.

Plus récemment, Veyssier-Belot[111], s'appuyant sur la connaissance de l'ultrastructure, marqueurs phénotypiques de lignage, marqueurs moléculaires et chromosomiques de malignité ont proposé une classification en fonction des cellules impliquées (monocytes/macrophages ou cellules de Langerhans/cellules dendritiques) et du type de prolifération (maligne ou réactive à un stimulus inflammatoire).

Ils délimitent ainsi quatre catégories majeures de pathologie histiocytaire (tableau2)

-Histiocytoses réactionnelles à macrophages

-Histiocytoses malignes à macrophages

-Histiocytoses réactionnelles à cellules de Langerhans

-Histiocytoses malignes à cellules de Langerhans

Les histiocytoses langerhansiennes sont décrites dans le chapitre III

Tableau 2 : Histiocytoses, classification [111]

Prolifération de monocytes macrophages

- **Sans activité macrophagique**

« Fonctionnelle »

Au cours de maladies de surcharge (« réactionnelles »)

- *Maladie de Gaucher*
- *Maladie de Niemann-Pick*
- *Autres...*

A expression essentiellement cutanée (« xanthogranulomatose normolipémique)

Xanthogranulome juvénile
Histiocytome généralisé
Réticulohistiocytose multicentrique
Xanthome papuleux
Xanthoma disseminatum
Xanthogranulome necrobiotique

- **Avec activité phagocytaire**

Syndrome de Rosai-Dorfman

Proliférations histiocyto-macrophagiques malignes

- *Leucémie myélomonocytaire*
- *Sarcome histiocytaire*
- *Lymphome histiocytaire*
- *Histiocytose maligne*

Histiocytose non langerhansienne de nature inconnue

Maladie de Herdeim-Chester

Prolifération de cellules de Langerhans (Histiocytoses langerhansiennes)

- **Proliférations « bénignes »**

Maladie de Hand-Schüller-Christian
Granulome éosinophile
Réticulohistiocytose congénitale régressive (maladie de Hashimoto-Pritzker)
Granulomatose pulmonaire à cellules de Langerhans

- **Proliférations « malignes »**

Maladie de Letterer-Siwe
« Lymphome à cellules de Langerhans »

Histocytoses non langerhansiennes : (les histiocytoses langerhansiennes sont décrites dans le chapitre III)

- **Proliférations de monocytes-macrophages :**

Sans activité macrophagique (SAM):

- *Pathologie histiocytaire fonctionnelle :*

Dans ce groupe on retrouve la maladie granulomateuse familiale, histiocytose lipochromique familiale, deux pathologies congénitales avec déficit immunitaire ne répondant pas aux critères des histiocytoses, mais qui s'accompagnent d'une hyperplasie du tissu histiocyto-macrophagique, où la population macrophagique et histiocytaire prédomine sur un tissu lymphoïde extrêmement pauvre.

- *Histiocytoses réactionnelles :*

Ce sont les plus fréquentes. Elles correspondent à des maladies infectieuses et/ou inflammatoires : toute inflammation ou infection chronique bactérienne (tuberculose, lèpre), parasitaire (leishmanioses, paludisme) ou à des réactions à des corps étrangers entraînant une réaction macrophagique et histiocytaire.

On inclut dans cette catégorie les sphingolipidoses, maladies de surcharge par déficits enzymatiques congénitaux conduisant à l'accumulation tissulaire de matériel organique impossible à métaboliser. L'accumulation de vacuoles lipidiques, en réalité lipides complexes issus du catabolisme cellulaire par les macrophages, donne l'aspect d'***histiocytes spumeux***.

Maladie de Gaucher [15] *:*

Affection rare résultant d'un déficit génétique de transmission autosomique récessive en glucocérébrosidase.

Trois types sont décrits en fonction de la sévérité de l'atteinte : le type 1 est la forme la moins sévère et se caractérise par un développement progressif dans l'enfance d'une hépatosplénomégalie, d'une déminéralisation osseuse et déformation des fûts osseux, de nécrose fémorale et pigmentation cutanée. Le type 2 est le plus sévère et se distingue surtout par une atteinte neurologique responsable du décès avant l'âge de deux ans.

Le type 3 est une forme intermédiaire entre les deux précédentes.

Maladie de Niemann-Pick [111] :

Elle résulte d'un déficit génétique de transmission autosomique récessif en sphingomyélinase et se présente, elle aussi, sous trois formes dont la plus sévère s'accompagne d'hépatosplénomégalie et surtout de troubles neurologiques conduisant au décès avant l'âge de trois ans.

Maladie de Tay-sachs et maladie de Sandhoff [111]:

Déficit en hexosaminidase, se traduisant par une macrocéphalie, des taches cutanées rouge cerise, des altérations neurologiques et une détérioration mentale. Le décès survient dans les trois premières années de vie.

Angiokératose de Fabry et maladie de Farber :

Elles résultent respectivement d'un déficit en α-galactosidase et d'un déficit en céramidase acide et se manifestent par des lésions cutanées (angiokératomes des cuisses et de l'abdomen de la maladie de Fabry, granulomes cutanés de la maladie de Farber).

Syndrome des histiocytes bleus :

Il se caractérise par la présence d'histiocytes remplis d'inclusions d'aspect floconneux et d'une couleur bleu outre-mer en coloration de May-Grünwald et Giemsa. Cette accumulation n'est pas caractéristique d'une maladie définie et se retrouve dans de nombreuses affections bénignes ou malignes (thalassémie, purpura thrombopénique auto-immun,Leucémie myéloïde chronique...). L'hypothèse communément admise est un déficit enzymatique partiel des macrophages.

- *Xanthogranulomatoses normolipémiques*

Ce sont des histiocytoses non langerhansiennes avec expression clinique souvent limitée à la peau.

Xanthogranulome juvénile :

La lésion élémentaire est une tumeur bénigne touchant principalement le petit enfant (rare chez l'adulte) et qui guérit sans séquelle en 1 à 5 ans. Elle se présente sous la forme d'une

papule de 2 à 5 mm infiltrée, rouge-jaunâtre, localisée sur la partie haute du corps. Les lésions peuvent être multiples avec atteinte possible muqueuse, viscérale voire intra oculaire dans 10% des cas et responsables de glaucomes ou d'hémorragies. Les histiocytoses langerhansiennes et notamment la maladie d'Hashimoto-Pritzer sont des diagnostics différentiels.

Histiocytome généralisé éruptif[17] :

C'est une forme très rare, purement cutanée de l'adulte se présentant sous la forme de papules rouges, disséminées sur l'ensemble du corps, mesurant de 3 à 10 mm. Une localisation muqueuse est possible. La guérison est spontanée après quelques années.

Réticulohistiocytose multicentrique[54] :

Affection rare prédominant chez la femme jeune et qui associe des lésions cutanées à une polyarthrite. Ces lésions sont papulonoduleuses, mesurant de quelques mm à 2 cm, jaune-brun, se localisant préférentiellement sur les doigts, les paumes, le dos des mains, la face et les muqueuses. La polyarthrite est symétrique, destructrice, prédomine aux mains, coudes, genoux et poignets, et peut précéder l'atteinte cutanée.

L'évolution est longue, par poussées successives, notamment articulaires invalidantes.

Cette pathologie s'accompagne dans 30% des cas d'une néoplasie profonde.

Xanthome papuleux[54] :

Papules jaunes de la peau et des muqueuses, confluantes ou non, de guérison spontanée. Absence d'évolutivité et de lésions viscérales.

Xanthoma disseminatum (maladie de Montgomery)[87] :

Les lésions sont papuleuses, rouge-brun, secondairement jaunâtres et situées sur la face et le tronc en nappes symétriques, confluant secondairement vers les plis de flexion. L'atteinte muqueuse, pharyngée, laryngée et fréquemment un épaississement des lèvres est. Un diabète insipide est associé dans 50% des cas.

La guérison peut être spontanée en quelques années, mais cette maladie est le plus souvent chronique, défigurante, et à l'origine de complications fonctionnelles, notamment respiratoires.

Xanthogranulome nécrobiotique :

Les lésions cutanées ressemblent à des xanthomes, situés préférentiellement dans la région périorbitaire, entraînant parfois des complications ophtalmologiques (conjonctivite, uvéite, kératite) ou le développement d'une masse intra-orbitaire. Cette pathologie est souvent associée à une gammapathie monoclonale avec ou sans myélome sous-jacent ou à un syndrome myéloprolifératif.

Histiocytoses avec activité phagocytaire.

Dans ce groupe de pathologies, encore appelé «syndrome d'activation macrophagique » ou «histiocytoses hématophagiques », les cellules macrophagiques acquièrent une activité phagocytaire contre les éléments figurés du sang, pour une raison encore inconnue.

Les syndromes hémophagocytaires associent fièvre, splénomégalie, hépatomégalie, pancytopénie. Les signes cutanés comportent des rashs, un purpura, des nodules souvent nécrotiques, une panniculite.

Les étiologies sont multiples : infections (virales, rétrovirales), cancers, hémopathies. La moelle est alors infiltrée d'histiocytes avec activité phagocytaire intense.

Le pronostic est sombre, avec une mortalité de près de 50%.

Syndrome de Rosai-Dorfman (histiocytose sinusale avec lymphadénopathie) [14] *:*

Cette pathologie touche l'adulte jeune et associe des adénopathies volumineuses, inflammatoires et douloureuses surtout cervicales avec une fièvre qui peut être inaugurale. Une atteinte extra ganglionnaire est fréquente : rash et papulo-nodules cutanés, atteinte osseuse, salivaire, buccale, rénale et du système nerveux central.

L'évolution est le plus souvent favorable malgré des exacerbations fréquentes.

Le diagnostic est histologique : infiltration ganglionnaire massive par des macrophages avec lymphophagocytose.

Prolifération histiocyto-macrophagiques malignes

Elles comprennent certaines maladies hématologiques bien caractérisées avec prolifération de monocytes (leucémie myélomonocytaire aiguë et chronique).

Histiocytose maligne.

Aspect clinique d'hémopathie gravissime, avec fièvre, altération de l'état général, amaigrissement, polyadénopathie, hépatosplénomégalie, troubles neurologiques. Les signes cutanés comportent des plaques, nodules, ulcérations, purpura, panniculite. Ce tableau systémique contraste avec une quasi-absence d'atteinte sanguine périphérique.

Le diagnostic est histopathologique avec présence d'histiocytes volumineux, mononuclées, atypiques dans la zone sinusoïdale et périfolliculaire des ganglions, rarement dans la moelle.

Lymphome histiocytaire.

Il représente une forme localisée aux organes lymphoïdes de l'affection précédente.

Sarcome histiocytaire.

Forme tumorale cutanée ou viscérale isolée exceptionnelle qui inaugure parfois une forme disséminée.

- **Histiocytoses non langerhansiennes de nature inconnue**

Maladie de Erdheim-Chester [19] *:*

Maladie rare de l'adulte (environ 50 cas décrits) dont la présentation clinique typique comporte des douleurs osseuses bilatérales des membres inférieurs accompagnées (précédées suivies) d'exophtalmie et/ou d'un diabète insipide.

Elle se distingue de la maladie de Schüller-Christian, cliniquement proche, par un phénotype histiocytaire non langerhansien (prolifération xanthogranulomateuse d'histiocytes spumeux CD68+, absence de marquage par protéine S100 et CD1a) et par une atteinte des os longs ostéocondensante.

Un cas d'association avec une HL a été rapporté [19].

L'évolution est létale avec dissémination dans près de 50% des cas.

CHAPITRE III

HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

A. EVOLUTION DES IDEES

En 1920, CHRISTIAN, reprenant les publications de HAND datant de 1893, et de SCHULLER, datant de 1915, décrit chez un jeune enfant une affection qui prendra par la suite le nom de maladie de HAND SCHULLER CHRISTIAN, caractérisée par la triade clinique comprenant : exophtalmie, diabète insipide, lacunes osseuses [32,35].

En 1924, Letterer, puis Siwe en 1933, décrivent une affection dénommée en 1936 par ABT et DENENHOLZ " maladie de Letterer- Siwe", affection du nourrisson de mauvais pronostic et se présentant sous la forme de lésions cutanées étendues [1].

En 1940, OTANI, puis LICHTENSTEIN et JAFFE décrivent, chez le grand enfant, une tumeur bénigne de l'os, le plus souvent solitaire, se caractérisant histologiquement par une prolifération histiocytaire et éosinophile : le granulome éosinophile de l'os [66].

LICHTENSTEIN en 1953 pressent alors l'unicité de ces trois formes, l'association de granulomes éosinophiles osseux à des tableaux cliniques de maladie de Letter-Siwe ou Hand Schuller Christian étant décrites, ainsi que des formes de passage entre ces trois affections, le facteur histologique commun étant une prolifération histiocytaire. Il les regroupe alors sous le terme d'« **histiocytose X** » (prolifération histiocytaire d'étiologie inconnue) [66,74].

En 1961, Birbeck décrit, dans les cellules de Langerhans, des granules en tout point identiques aux « corps X » retrouvés par Basset en 1964 dans les cellules histiocytaires de l'histiocytose X ; il propose alors, avec NEZELOFF, une dénomination correspondant à l'ancienne histiocytose X de Lichtenstein: **Histiocytose Langerhansienne**, terme adopté par la *Histiocyte Society* en 1987 [35].

B. EPIDEMIOLOGIE

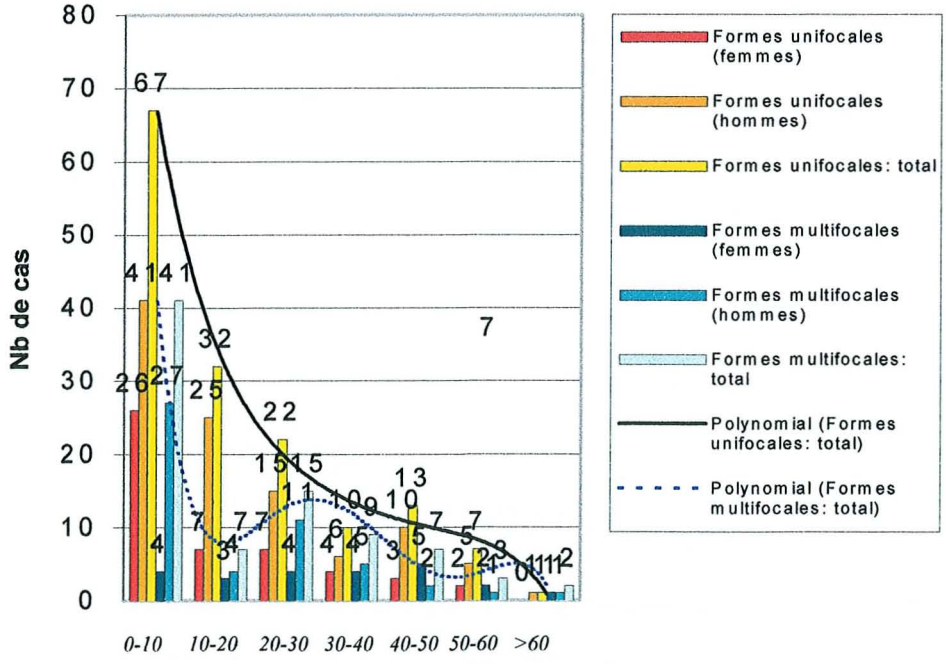
L'HL est une affection rare dont l'incidence annuelle est estimée à 1/200 000 enfants de mois de 15 ans [22], avec une prévalence de 1/50 000 et un sex ratio de 2 hommes pour 1 femme. Cette pathologie peut survenir à tout âge mais le pic de fréquence se situe entre 1 et 3 ans [40-92-106].

En France, 40 à 50 nouveaux cas par an ont été diagnostiqués entre 1985 et 1995. Une étude réalisée par H. Liberman [75] sur 238 patients entre 1942 et 1994, retrouve un âge moyen de la maladie de 17,6 ans, un âge médian de 11 ans, 56,6% des patients ayant développé la maladie dans les 15 premières années de vie, le sex ratio pour les formes unifocales était de 103 hommes / 53 femmes, 52 hommes/ 33 femmes pour les formes multifocales.

L'épidémiologie, chez les adultes, est moins bien connue car la pathologie est beaucoup plus exceptionnelle à cet âge; ainsi, aucune étude épidémiologique spécifiquement rapportée à l'adulte n'est retrouvée dans la littérature.

Schéma n°2

Distribution d'âge de l'histiocytose langerhansienne (multi et unifocale) au moment du diagnostic d'après la série de Philip H. Lieberman et al. [75]



Age (ans)

C. ASPECTS CLINIQUES

GENERALITES

L'HL est une maladie hétérogène dans sa présentation, avec un spectre clinique très vaste. On ne peut donc la considérer comme une entité pathologique, mais plutôt comme un groupe de désordres partageant des similitudes histopathologiques.

Classiquement, quatre entités ont été individualisées à partir de descriptions cliniques chez l'enfant:

- *le granulome éosinophile de l'os*:

Forme bénigne d'histiocytose langerhansienne, unique ou multiple, il survient le plus souvent chez l'adulte jeune (15 - 30 ans) et évolue dans la quasi-totalité des cas vers la guérison spontanée. [66,112]

- *l'histiocytose X cutanée auto-involutive d'Hashimoto-Pritzker:*

Cette affection également nommée *réticulohistiocytose congénitale régressive* est de découverte plus récente et se manifeste par une éruption congénitale formée de papulonodules disséminés rouge foncé ou marron secondairement ulcérés, pouvant ressembler parfois à des lésions de varicelle. Il n'y a pas de localisation muqueuse ni de signes généraux. Elles régressent spontanément en deux à trois mois et peuvent laisser des séquelles à type d'hyperpigmentation ou atrophie cutanée. Longaker et al. rapportent le cas d'un enfant qui a eu par la suite une autre forme d'histiocytose et recommande un suivi prolongé. [76]

- *la maladie de Hand-Schüller-Christian:*

Décrite pour la première fois en 1893, elle touche l'enfant de 2 à 6 ans, voire l'adulte jeune, et associe la triade: **diabète insipide, exophtalmie, lésions osseuses ostéolytiques**.
Des atteintes cutanées (papules translucides) et pulmonaires sont associées respectivement dans 30 et 20% des cas.

Cette forme clinique n'engage qu'exceptionnellement le pronostic vital, même si plusieurs poussées surviennent.

- *la maladie de Letterer-Siwe:*

Il s'agit d'une affection de forme diffuse et de plus mauvais pronostic. Elle atteint préférentiellement les enfants de 6 mois à deux ans, associe une atteinte cutanée (étendue au tronc, plis, cuir chevelu, à type de papules translucides, secondairement purpuriques, récidivantes), muqueuse (ulcérations), viscérale (poumons, foie, rate), osseuse, ganglionnaire, hématologique (anémie, thrombopénie par envahissement médullaire). L'évolution est souvent fatale.

Différentes localisations sont présentes initialement ou lors des rechutes. Les formes disséminées se voient avant cinq ans et surtout chez le nourrisson, les formes localisées sont les plus fréquentes chez l'adulte.
Le diagnostic d'atteinte localisée suppose l'exclusion d'une autre localisation et un recul variable selon la localisation : pas de délai pour les atteintes pulmonaires, 6 mois pour les atteintes osseuses.
Une histiocytose plurifocale peut être mise en évidence initialement ou lors du bilan d'extension d'une lésion apparemment isolée ou bien après apparition différée d'une nouvelle localisation lors d'une poussée ultérieure. Trois présentations sont possibles : atteinte osseuse plurifocale, atteinte osseuse et d'autres organes, atteintes extra osseuses multiples.

Les formes adultes sont beaucoup plus rares, et ne bénéficient pas d'une classification claire: quelque soit la localisation et la clinique initiale, une prolifération langerhansienne pathologique s'intègre dans le cadre d'une *histiocytose langerhansienne* . Ce terme à lui seul ne permet donc aucune estimation de la clinique, du pronostic et du traitement.

Les localisations préférentielles sont rapportées dans les tableaux 3 et 4:

Tableau 3

Fréquence des atteintes des différents organes lors du premier diagnostic et lors des poussées ultérieures d'après le French Langerhans cell histiocytosis study group [105]

Etude réalisée sur une cohorte de 348 patients. Age moyen: 30,2 mois

	Première poussée N (%)	Evolution totale N (%)
Os, une ou deux localisations	141 (40,5)	121 (34,7).
Os, plus de deux localisations	135 (38,2)	161 (46,3)
ORL et/ou mastoïdes	46 (13,2)	53 (15,2)
Peau	128 (36,7)	136 (39)
Foie	35 (10,1)	50 (14,4)
Dysfonction hépatique	16 (4,6)	
Rate	20 (5,7)	33 (9,5)
Moelle	26 (7,5)	39 (11,2)
Dysfonction médullaire	20 (5,7)	
Poumon	33 (9,5)	44 (12,6)
Dysfonction pulmonaire	15 (4,3)	
Adénopathies	30 (8,6)	38 (10.,9)
Atteintes neurologiques	15 (4,3)	22 (6,3)
Atteinte digestive	5 (1,4)	8 (2,3)
Post-hypophyse	34 (9,8)	55 (15,8)
Dysfonction d'un organe vital *(foie et/ou moelle et/ou poumon)*	37 (10,6)	56 (16,1)

Tableau 4

Sites de lésions : d'après une étude réalisée sur 238 patients, âgés de 1 mois à 66 ans [75].

Age moyen:17,6 ans; médiane: 11 ans.

Formes unifocales		Formes plurifocales	
Crâne	16%	Crâne	52%
Fémur	15%	Fémur	29%
Bassin	13,2%	Côtes	22%
Côtes	12,4%	Mâchoire	16,5%
Vertèbres	10%	Poumons	10,6%
Mâchoire	7,2%	Ganglion	13%
Autres os	7,2%	Peau	14%
Atteinte d'un autre organe	9,2%	Os seuls	62,5%
		Os et tissus mous	23,5%
		Tissus mous seuls	14%

MANIFESTATIONS CLINIQUES:

1° Signes généraux :

Altération de l'état général, amaigrissement, asthénie, fièvre.

2° Localisation osseuse :

La localisation osseuse est la plus fréquente et est retrouvée dans environ 80% des cas [40]. Elle s'observe plus couramment chez l'adulte jeune et l'enfant de sexe masculin. Unique ou multiple, elle atteint les os plats, les vertèbres, parfois les os longs[30], son développement se fait de la médullaire vers la corticale.

Les os les plus souvent touchés sont le fémur, le crâne, les côtes, le bassin, les vertèbres, les maxillaires et les omoplates (tableau 4).

Elle se présente radiologiquement sous l'aspect de lacune ostéolytique bien limitée, à l'emporte pièce, sans condensation périlésionnelle. L'aspect peut parfois être très inquiétant, se présentant avec un soufflage de la corticale, une réaction périostée évoquant radiologiquement un sarcome d'Ewing [106]; la scintigraphie osseuse permet de visualiser la plupart des lésions et contribue au bilan d'extension.

Elle est douloureuse dans 90% des cas [64] mais peut être asymptomatique, et prend l'aspect de tuméfaction indolore, de fracture pathologique. Des complications locales peuvent être au premier plan de la symptomatologie : compression médullaire, instabilité du rachis, compression oculaire, exophtalmie, mobilité d'une dent saine si localisation maxillaire. Une otite moyenne unilatérale peut signaler une atteinte du rocher. Elle est souvent associée aux tissus mous adjacents.

3° Localisation pleuro-pulmonaire :

Souvent isolée[30] elle touche principalement l'homme jeune, entre 20 et 40 ans, tabagique (elle se développe dans 90% des cas chez le grand fumeur). La symptomatologie peut être très variée : toux, dyspnée, suppuration bronchique, crépitants des bases, épanchement pleural, pneumothorax (10% des cas). L'affection est strictement latente dans un quart des cas.

L'atteinte respiratoire peut être découverte lors d'un bilan de fièvre, altération de l'état général ou au cours de l'exploration d'une histiocytose plurifocale. L'examen clinique, en l'absence de pneumothorax, est le plus souvent négatif et il n'y a pas de râles crépitants ni hippocratisme digital.

Elle réalise un infiltrat réticulo-nodulaire diffus, prédominant aux bases ou dans les régions hilaires[35], d'évolution souvent fibrosante, parfois pseudo-tumorale avec excavation. On retrouve ces aspects par radiographie et surtout TDM qui est plus sensible.

L'atteinte de la fonction respiratoire est variable, les épreuves fonctionnelles respiratoires peuvent être normales ou réaliser un syndrome restrictif, obstructif ou mixte, avec ou sans retentissement sur la diffusion alvéolo-capillaire.

L'atteinte pulmonaire constitue un facteur pronostic important.

4°Atteinte hypothalamo-hypophysaire :

Retrouvée dans 10% des cas, elle survient surtout chez l'adulte jeune dans le cadre d'une forme plurifocale et s'associe fréquemment à des localisations osseuses en se développant ou non à partir d'une infiltration osseuse de la selle turcique.

Elle s'exprime principalement par un diabète insipide, mais on peut retrouver des déficits en hormone de croissance, thyréostimuline[49]. Ces déficits apparaissent parfois plusieurs années après le diagnostic et justifient donc une surveillance prolongée des patients qui en souffrent ainsi qu'une attention particulière à leur croissance staturale.

Le diabète insipide est une manifestation relativement commune de l'histiocytose langerhansienne, peut précéder d'autres signes ou apparaître en cours d'évolution[21-28].

Ce déficit hormonal persiste et nécessite une supplémentation même après traitement de la maladie [24].

Dans une étude de Dunger et al. [37], la prévalence du diabète insipide au sein d'une population de 52 enfants âgés de 15 mois à 18 ans et présentant une histiocytose langerhansienne est de 23% (elle évolue entre 5 et 50% selon les études). Le risque d'apparition d'un diabète insipide dans les 4 ans suivant le diagnostic est de 42%, la plupart se développent au cours des deux premières années après le diagnostic. L'apparition d'un diabète insipide est plus commune chez les enfants présentant une maladie multisystémique (12 cas sur 32) que ceux dont la pathologie semble confinée aux os (3 cas sur 20). De plus, parmi 21 patients n'ayant pas un diabète insipide, 5 présentent un déficit partiel de la fonction post-hypophysaire, révélée par une diminution de l'osmolarité urinaire.

5° Localisations plus rares :

Elles se rencontrent le plus souvent dans des formes plurifocales de la maladie.

♦*Localisation hépatique*

L'atteinte aiguë contemporaine de la poussée initiale d'une maladie, alors volontiers multiviscérale, peut se manifester par une simple hépatomégalie, mais peut aussi entraîner une cytolyse et insuffisance hépatocellulaire[106]. II s'agit d'une infiltration parenchymateuse de cellules de Langerhans.

L'atteinte chronique réalise une cholangite sclérosante se compliquant, à moyen terme, d'une cirrhose biliaire et d'une insuffisance hépatocellulaire. On retrouve histologiquement une fibrose prédominant sur les canaux biliaires, sans le moindre infiltrat de cellule de Langerhans.

♦*Localisation splénique et ganglionnaire :*

Des adénopathies sont souvent présentes dans le territoire des lésions osseuses. La localisation la plus fréquente est la région cervicale. Dans l'étude de De Lacharriere [35], 9 patients sur les 31 étudiés présentent une splénomégalie, avec à l'examen anatomopathologique, un infiltrat splénique histiocytaire ; de plus deux patients présentent cet infiltrat alors que l'examen clinique ne mentionne pas de splénomégalie.

♦*Localisations endocriniennes*

En dehors des localisations hypophysaires les plus fréquentes, il existe des localisations thyroïdiennes responsables d'une hypothyroïdie ou d'un aspect pseudo-tumoral, des localisations ovariennes ou pancréatiques.

♦*Localisation neurologique :*

Rare, elle s'observe principalement chez des patients ayant un diabète insipide et des localisations osseuses multiples affectant en particulier le crâne[58].

La symptomatologie n'est pas spécifique, de nombreux tableaux sont possibles (ataxie, hypertension intracrânienne, signes de focalisation), y compris une atteinte élective de la moelle. Une histiocytose langerhansienne neurologique peut être responsable de tumeur cérébrale ou d'infiltrat parenchymateux. Le siège de cette lésion est le plus souvent cérébelleux, mais des atteintes hémisphériques existent.

♦*Localisation digestive :*

Rare, elle peut se limiter à une infiltration localisée des muqueuses, sans retentissement nutritionnel ou être responsable de diarrhée exsudative majeure. Des lésions buccales doivent donc conduire à un bilan endoscopique digestif, elles précèdent souvent une atteinte plus générale du tube digestif.

6° Localisation hématologique :

Elle est caractérisée par la présence de cellules de Langerhans sur le myélogramme. Elle peut être responsable d'anémie, leucopénie ou hyperleucocytose, thrombopénie profonde (cette dernière peut aussi être due ou aggravée par un hypersplénisme). Cette atteinte est à distinguer de la toxicité de l'étoposide (VP-16) utilisé dans le traitement des formes graves et doit donc être recherchée avant sa mise en route.

7° Localisation cutanéo-muqueuse :

L'atteinte cutanée habituelle survient dans les premiers mois de la vie. Elle se présente sous forme de lésions papulo-squameuses, parfois pétéchiales, disséminées. Elles touchent en premier lieu le cuir chevelu, les grands plis, le thorax et évoquent en premier lieu un eczéma, une dermite séborrhéique, une varicelle[88,93].

Chez l'adulte l'histiocytose peut être limitée à la peau ou bien s'intégrer dans un cadre systémique. L'âge moyen du diagnostic est de 55 ans, le sex ratio est équilibré aussi bien dans les formes cutanées pures que dans les formes multifocales. Les descriptions cliniques sont variées tant dans leur localisation que dans leur expression [35-102] :

- Eruption papulo-squameuse, squamo-croûteuse ou séborrhéique, avec ou sans prurit.
- Lésions nodulaires et tumorales
- Lésions érosives
- Lésions érythémateuses et suintantes des plis
- Atteintes muqueuses (tumeurs et ulcérations vulvaires, ulcérations buccales, gingivostomatites).
- Atteinte unguéale : rapportée dans une seule observation [30] sous la forme d'un onychorrhexis, onycholyse et hématomes filiformes sous unguéaux.

8° Associations morbides :

Les associations d'histiocytose langerhansienne à d'autres tumeurs malignes sont fréquentes, probablement non fortuites. Dans la série de Howard[64] 314 patients ont été colligés : 27 patients de la cohorte avaient une néoplasie coexistante mise en évidence au moment du diagnostic pour 14 d'entre eux.

Thomas [106], sur 91 cas de HCL retrouve 39 lymphomes dont 25 maladies de Hodgkin, 22 leucémies, 30 tumeurs solides dont 12 cancers du poumon. Les lymphomes et tumeurs solides étaient découverts le plus souvent simultanément, contrairement aux leucémies où l'histiocytose précédait la maladie.

Baikan rapporte dans une publication récente[11] une association entre HCL et leucémie chez 22 patients, dont 77% de leucémie de la lignée myélomonocytaire (LLMC).

En dehors des néoplasies induites par le traitement de l'HCL (étoposide, radiothérapie)[39], il n'y a toujours pas d'explication à ces associations.

La fréquence élevée des LLMC parmi les leucémies suggère plutôt une affection d'ordre génétique que réactionnelle [40].

Tableau 5

Histiocytoses langerhansiennes : présentations cliniques dominantes, d'après une cohorte de 314 patients [64] âgés de 2 mois à 83 ans, âge moyen : 24,5 ans.

Présentation clinique dominante	*Nbre (%)*
Douleur osseuse localisée	129 (41)
Dyspnée	44 (14)
Malaise / anomalie à la radio.pulmonaire	29 (9)
Lésion douloureuse du cuir chevelu	22 (7)
Pneumothorax spontané	18 (6)
Diabète insipide	16 (5)
Eruption du cuir chevelu	9 (3)
Eruption cutanée du tronc	8 (2,5)
Lymphadénopathie tête/cou	7 (2,2)
Otite moyenne	7 (2,2)
Ulcère muqueux	7 (2,2)
Douleur orbitaire	5 (1,6)
Toux chronique	4 (1,3)
Masse scrotale	3 (<1)
Fracture pathologique	2 (<1)
Perte d'une dent	1 (<1)

D. PHYSIOPATHOGENIE

1° Cellules de l'histiocytose langerhansienne

Leur morphologie est identique mais, contrairement aux cellules de Langerhans normales, elles peuvent infiltrer tous les organes : foie, rate, tube digestif, système nerveux central, os... L'expression de molécules d'adhésion spécifiques pourrait être à l'origine de ces localisation particulières[94] mais aucune n'a pu être formellement identifiée. Pour les localisations cutanées, certains auteurs évoquent un chimiotactisme induit par la production de GM-CSF des kératinocytes, l'implication d'un antigène de homing (4b7) pour les localisations digestives, et/ou d'un trouble de l'expression de la Cadhérine E, molécule d'adhésion permettant l'ancrage des cellules de Langerhans aux kératinocytes [70].
Le phénotype des cellules de l'HCL n'est pas entièrement superposable à celui des cellules de Langerhans. Le marquage de l'antigène CD1a aurait une disposition plus focale sur la cellule de l'HCL que sur la cellule normale, l'antigène HLA-DR est plus fortement exprimé sur les cellules pathologiques. Elles sécrètent un activateur du plasminogène, non retrouvé sur la cellule de Langerhans, qui joue un rôle important dans la migration cellulaire et la dégradation tissulaire et qui pourrait faciliter la prolifération tissulaire dans l'HCL.

Trois marqueurs les différencient des cellules de Langerhans normales: peanut agglutinin (PNA), placenta alcaline phosphatase (PLAP) et récepteur à l'interferon gamma.

Toutefois, *in vitro,* on retrouve dans les cellules de Langerhans activées le PLAP après 24 à 48 heures, ce qui peut laisser suggérer que les cellules de l'histiocytose langerhansienne sont des cellules de Langerhans «stoppées» à un stade précoce de leur activation [33].

Elles sont capables de produire un grand nombre de cytokines dont l'interleukine 1 (IL-1), le tumor necrosis α (TNFα) et le granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) qui peuvent expliquer certains signes systémiques de la maladie (fièvre, altération de l'état général).

Les caractéristiques des cellules de Langerhans (CL) et des cellules de l'histiocytose langerhansienne (HCL) sont reportées dans le tableau 6:

Tableau 6 : caractéristiques CL et HCL [33]

Caractéristiques	*CL*	*HCL*
Distribution	Peau, ganglions, poumon, thymus	Os, peau, ganglions, rate, foie, thymus, système nerveux central, moelle osseuse...
Granules de Birbeck	+	+ rares dans le foie et tractus digestif
PNA	-	+
PLAP	- (généralement)	+
INFγR	-	+
Présentation antigénique	oui	Faible ou inexistante
Répertoire de cytokines	IL1β - TNF α	IL β - IL3 – IL4 – IL8 - TNF α GM-CSF
Clonalité	inconnu	Clonal

2° Pathogénie :

L'étude physiopathologique précise de l'HCL se heurte à deux caractéristiques de cette affection : sa rareté et la grande variété de ses formes cliniques qui rend difficile une approche uniciste. Aucun facteur de risque, en dehors du tabac pour l'histiocytose langerhansienne pulmonaire, n'a été détecté jusqu'à présent. Il n'y a pas de prévalence géographique ni saisonnière qui puisse faire suggérer un facteur environnemental.

La prolifération clonale des cellules de l'histiocytose langerhansienne a été démontrée par la méthode d'inactivation des X[114,115,118]. Cette clonalité n'est pas synonyme de malignité *mais ce résultat suggère que le clone de cellule de Langerhans qui prolifère pourrait avoir une* anomalie génomique qui n'est pour l'instant pas déterminée.

Certaines études ont avancé l'hypothèse d'une stimulation virale de la cellule de Langerhans normale qui conduit à une activation et modification des histiocytes vers une forme

pathologique de cellules de Langerhans, de façon incontrôlée, mais cette notion reste controversée : la recherche de adénovirus, cytomégalovirus, Epstein Barr virus, Herpes virus type 6, Herpes simplex virus, parvovirus, human T-cell viruses type I & II et human immunodeficiency virus au sein des lésions d'histiocytose langerhansienne est restée négative[78]. Ceci n'exclut toutefois pas une infection par d'autres virus qui n'ont pas été recherchés, d'autant plus que certains (comme l'EBV) peuvent induire la production, par des cellules présentes au sein des lésions, de cytokines impliquées dans la croissance des cellules de Langerhans.

Enfin, les concentrations sériques de granulocyte macrophage stimulating factor (GM-CSF), cytokine impliquée *in vitro* dans la prolifération et différenciation des cellules de Langerhans[40-41], s'élèvent dans des cas d'HCL évolutives alors que cette cytokine n'est pas détectable, avec les techniques actuelles chez les sujets sains, ni dans les formes localisées ou en rémission de la maladie. Ce facteur est de plus impliqué dans le recrutement des cellules de Langerhans , son injection intradermique entraînant *in vivo* leur accumulation[20]. Ces données impliquent une association étroite entre GM-CSF et HCL dont on peut imaginer qu'elle résulte d'un phénomène auto entretenu. [67]

Contrairement aux cellules de Langerhans, les cellules de HCL ont une activité mitotique, prouvée par la détection de phase S en cytométrie de flux, et de marqueurs de prolifération tels que le Ki67, proliferative cell nuclear antigen (PCNA). La plus grande activité mitotique est observée dans les lésions cutanées de la maladie de Letterer-Siwe, la plus basse, dans les granulomes éosinophiles osseux[91]. On ne retrouve pas, dans la littérature d'étude sur la corrélation entre GM-CSF et activité mitotique, mais il est possible d'imaginer un turn-over local et une prolifération des lésions, déclenchés ou entretenus par cette cytokine.

La découverte récente de déficits immunitaires associés à la présence d'anomalies histologiques dans le thymus de patients présentant une histiocytose langerhansienne[100] suggère qu'un désordre du système immunorégulateur puisse être au centre du processus de la maladie.
Un déficit de lymphocytes T-Suppresseurs pourrait être à l'origine de la lésion initiale, suivi par une prolifération incontrôlée de monocytes macrophages, comme en témoigne une

rémission spontanée chez deux enfants atteints d'une forme multiviscérale après restauration d'un nombre normal de lymphocytes T-Suppresseurs.

En conclusion, il apparaît que les mécanismes et les causes de l'HCL restent aussi incompris à l'heure actuelle qu'il y a une trentaine d'années. Les progrès technologiques ont permis de soulever de nouvelles hypothèses, mais aucune pour l'instant n'est formellement démontrée : la prolifération de cellules de l'HCL est-elle due à une anomalie génomique, à une production excessive de cytokines ou facteurs de croissance liée à une stimulation environnementale, à une dysrégulation immunitaire acquise ou innée. La cellule de l'HCL joue-t-elle un rôle central ou est-elle un épiphénomène ?

La persistance de ces inconnues conditionne bien entendu l'élaboration de traitements efficaces dont le but est de traiter et surtout d'éviter les séquelles de l'HCL qui, comme la clinique, sont variables d'un individu à l'autre, allant de formes minimes à des dysfonctions d'organe compromettant la survie.

F. PRONOSTIC - SEQUELLES

1° Pronostic

Le pronostic de l'HCL est d'autant plus varié que les formes d'histiocytose peuvent être multiples quant à leur présentation initiale[97]. Il dépend du nombre, de la nature des organes atteints et de leur dysfonctionnement, de l'âge des malades.

Les facteurs de pronostic classiquement reconnus ont abouti à plusieurs classifications. Celle de LAHEY-OSBAND [72,106], la plus ancienne, a été établie rétrospectivement, à partir d'une série de 83 malades, en tenant compte de 4 éléments : âge, nombre de localisations initiales, dysfonctionnement d'organe et réponse initiale au traitement.

Les critères de dysfonctionnements d'organe, d'après Lahey, sont les suivants :

- Foie : hypoprotidémie < 55 g/l et/ou albuminémie< 25 g/l, ou œdème, ascite, hyperbilirubinémie > 25 µmol/l.

- Poumon : polypnée et/ou dyspnée, cyanose, pneumothorax, épanchement pleural.

- Moelle osseuse : Anémie < 100 g/l sans carence martiale ou leucopénie < 4 G/l ou thrombopénie < 100 G/l

Tableau 7 : Classification de Lahey-Osband [72]

Paramètres	*Nb de points*
Age au diagnostic	
> 2 ans	0
< 2 ans	1
Nombre d'organes atteints	
< 4	0
> 4	1
Dysfonctionnement d'organe	
Non	0
Oui	1
Total des points	*Stade*
0	I
1	II
2	III
3	IV

Plus récemment la *Histiocyte society* propose une classification reposant sur une seule variable : le nombre d'organes atteints et isole 4 groupes en séparant atteintes osseuses isolées, atteintes viscérales et atteintes avec dysfonction d'organe

Tableau 8 : Classification de la *Histiocyte Society* [106]

Stade 1	Atteinte osseuse uni ou bifocale
Stade 2	Atteinte osseuse plurifocale
Stade 3	Atteinte des tissus mous +/- os, sans dysfonctionnement d'organe.
Stade 4	Toute atteinte avec dysfonctionnement d'organes (foie, poumon, moelle osseuse).

Dans la série française [105], rétrospective, le taux de survie à 4 ans est de 90%, tous cas confondus et diminue d'autant plus que le stade initial de la maladie est avancé. Dans cette série 24 décès sont dus à une progression de la maladie. Ce résultat est toutefois observé pour un échantillon de patients pour lequel le pourcentage de sujets présentant une dysfonction d'organe est de 16%, il varie selon les séries en fonction du taux de dysfonction.

Willis [114], dans une étude rétrospective portant sur 71 patients entre 1960 et 1994 retrouve un taux de survie après traitement à 5 ans de 88 % toutes séries confondues, 88 % à 15 ans et 77 % à 20 ans.

Les différentes séries retiennent comme facteurs essentiels de pronostic :

- l'âge < 2 ans
- le nombre de localisations initiales : même s'il existe de rares cas de rémissions spontanées de formes diffuses [25], le pronostic est d'autant plus sombre que la maladie est disséminée. *L'atteinte hypophysaire est de bon pronostic, les atteintes hépatique*, médullaire ou pulmonaire sont associées à une mortalité plus élevée.

- La réponse initiale à la chimiothérapie est un facteur pronostic essentiel quelles que soient les drogues utilisées.
- Le degré de l'extension cutanée est de mauvais pronostic, de même que la rapidité de l'évolution après la manifestation initiale de la maladie.

L'aspect histologique n'est, en revanche, pas corrélé au pronostic [111].

2° Sequelles :

L'histiocytose langerhansienne est source de séquelles tardives (plusieurs mois à années après l'atteinte initiale) et sont en rapport avec l'évolution fibrosante des tissus atteints (tableau 9). Leur fréquence varie de 10 à 50 % selon les séries et est dépendante du stade initial, allant de 7% pour les formes osseuses unifocales à 40% pour les formes avec dysfonctionnement d'organe.

Les séquelles orthopédiques sont les plus fréquentes, surtout en cas de forme plurifocale : vertebra plana, cyphoscolioses, déformations osseuses allant du retentissement esthétique aux troubles fonctionnels, perte de dent, trouble de l'articulé dentaire.

Le diabète insipide, fréquemment rencontré ne régresse avec aucun traitement et nécessite une substitution hormonale.

D'autres séquelles sont plus rares : hypoacousie en cas d'atteinte du rocher, séquelles psychomotrices dans les localisations neurologiques, autres déficits de l'axe hypothalamo-hypophisaire (retards de croissance...).

La localisation pulmonaire peut évoluer vers une fibrose, une insuffisance respiratoire chronique. Beaucoup plus graves sont les séquelles d'atteinte hépatique : cholangite sclérosante évoluant pour son propre compte vers une cirrhose biliaire secondaire, même si la maladie histiocytaire n'est plus évolutive.

Tableau 9 : Séquelles observées sur une cohorte de 348 patients atteints d'HCL [105] (320 patients vivants sur un suivi moyen de 39,5 mois)

Type de séquelle	*Nb*	*(%)*
Diabète insipide	56	(17,5)
Déficit en hormone de croissance et petite taille	15	(4,7)
Hypothyroïdie	8	(2,5)
Aménorrhée secondaire	1	(0,3)
Cholangite sclérosante	4	(1,3)
Troubles neurologiques :	6	(1,9)
Syndrome cérébelleux et altération des fonctions supérieures	5	(1,5)
Paraparésies ou troubles de la marche	2	(0,6)
Surdité	8	(2,5)
Séquelles orthopédiques, vertebra plana	8	(2,5)
Troubles de l'articulé dentaire	2	(0,6)
Sténose urétérale	1	(0,3)
Insuffisance respiratoire	3	(1)
Transplantation pulmonaire	1	(0,3)
Cécité	2	(0,6)
Enucléation unilatérale	1	(0,3)

G. TRAITEMENTS :

1° Traitements actuels

Les traitements de l'HCL restent empiriques du fait des diversités cliniques, de l'imprévisibilité de l'évolution et des inconnues persistantes quant à sa physiopathogénie.
Depuis les premières descriptions par Hand, Schuller et Christian, diverses modalités thérapeutiques ont été proposées avec plus ou moins de succès en fonction des connaissances et des concepts envisagés dans les mécanismes de cette pathologie.
Ainsi les antibiotiques et anti-inflammatoires ont constitué les premières armes thérapeutiques alors que l'on pensait à une origine infectieuse ou inflammatoire [9].

Lahey en 1962 nous apporte le premier élément dans la stratégie thérapeutique en étudiant la survie d'un groupe d'enfant présentant une HCL, traités par antibiotiques, stéroïdes ou agents cytotoxiques, versus un groupe non traité et constate **une augmentation significative du taux de survie dans le groupe traité** [72].

Les traitements utilisés par la suite reflètent les progrès et les difficultés de compréhension des mécanismes physiopathogéniques de l'HCL.
Ainsi une part de confusion et l'absence de consensus clairement défini réside dans l'ambivalence persistante entre un désordre d'origine néoplasique, un trouble de la régulation immunitaire voire les deux associés. Le but des deux schémas thérapeutiques est donc de détruire sélectivement les cellules anormales par des agents cytotoxiques en provoquant des anomalies de réplication aboutissant à la mort des cellules ou de modifier les réactions au sein des tissus endommagés avec des immunomodulateurs [103].

La détermination au cours des études clinique de groupes de risque conduisant à l'élaboration de la classification de la Histiocyte Society Writing Group en 1987 à par la suite permis une meilleure rationalisation des traitements. Il faut toutefois émettre quelques réserves quant à l'adaptation de ces traitements à la forme adulte puisqu'ils ont toujours été élaborés à partir d'études portées sur des enfants.

Il est maintenant communément admis que les formes unifocales de la maladie (os, ganglion ou peau) sont généralement bénignes et nécessitent une prise en charge thérapeutique limitée [48,64,80] :

- Les lésions osseuses uniques ou peu nombreuses ne s'accompagnant pas de trouble fonctionnel ou esthétique majeur ne nécessitent aucun traitement, la seule intervention consiste en un curetage biopsique à visée diagnostique[51-53]. Une injection locale de corticoïdes (40-200mg de prednisolone [38]) peut être est proposée sur des sites douloureux, de même qu'une corticothérapie de courte durée dans les formes osseuses multiples. L'indométhacine ou les antiprostaglandines, ibuprofène durant deux à 4 semaines ont été proposées par certains auteurs comme alternative aux corticoïdes pour leurs propriétés analgésiques ; ces molécules accélèrent la guérison, probablement en diminuant la production locale de prostaglandines et d'IL1 [23].

  L'utilisation par contre de la radiothérapie[34], autrefois largement employée, est maintenant contre indiquée de principe en raison des guérisons spontanées et du risque de cancer secondaire (5%) [57]. Une radiothérapie à faible dose (6 – 10 Gy) n'est justifié qu'en cas de risque de dysfonction d'organe (compression du nerf optique, par exemple) avec impossibilité d'infiltration[73], et peut être indiquée pour réduire le risque de récurrence[27,98].
- Les atteintes ganglionnaires isolées sont, de la même façon, traitées par biopsie-exérèse [23,106].

- Le traitement des lésions cutanées est par contre moins bien codifié en raison de la diversité clinique allant du nodule cutané isolé de pronostic favorable, et ne justifiant que d'une biopsie exérèse, à des lésions très étendues et de mauvais pronostic.
  Des traitements locaux tels que les corticoïdes, les moutardes azotées et la PUVA thérapie ont été proposés dans les formes cutanées isolées et limitées. Alors que la corticothérapie locale apparaît comme peu efficace, elle est réelle pour la PUVA thérapie et les moutardes azotées en applications locales[13,101] avec des rémissions durables de 6 à 30 mois mais il semble difficile de stopper le traitement chez certains patients et leurs effets à long terme ne sont pas connus[95]. Il semble néanmoins licite de les utiliser en première intention pour des traitements de courte durée [35, 73, 120].

- Pour les formes réfractaires aux traitements locaux et les formes multiviscérales, il apparaît dans la littérature une grande diversité dans les schémas thérapeutiques qui restent toujours controversés. Il semble actuellement qu'un traitement agressif précoce utilisé dans le protocole allemand DAL HX 83 [50] (polychimiothérapie associant VP16, Velbé et corticoïdes) ne permette pas d'obtenir un taux de survie globale et pour les groupes de mauvais pronostic (respectivement 90 et 62%) significativement supérieur à ceux de séries utilisant une corticothérapie par voie générale en cas de douleur, fièvre ou altération de l'état général, suivie d'une chimiothérapie (vinblastine, vincristine ou VP16) en cas de progression de la maladie [23, 105].

La situation semble toutefois se clarifier avec la classification et les critères de réponse aux traitements élaborés par la *Histiocyte Society* (tableaux 7 et 8) qui a élaboré le protocole LCH1, premier essai clinique randomisé de chimiothérapie sur 136 patients présentant une HCL multisystémique, comparant vinblastine-stéroides (6mg/m2 en bolus intraveineux 1 fois par semaine) contre VP16-stéroides(150 mg/m2, 3 jours consécutifs toutes les 3 semaines), pendant 24 semaines. Cette étude n'a pas permis de démontrer la supériorité du VP16 considéré depuis une dizaine d'année comme un traitement prometteur et qui a de plus un fort potentiel leucémogène [106], mais elle a surtout permis de démontrer que :

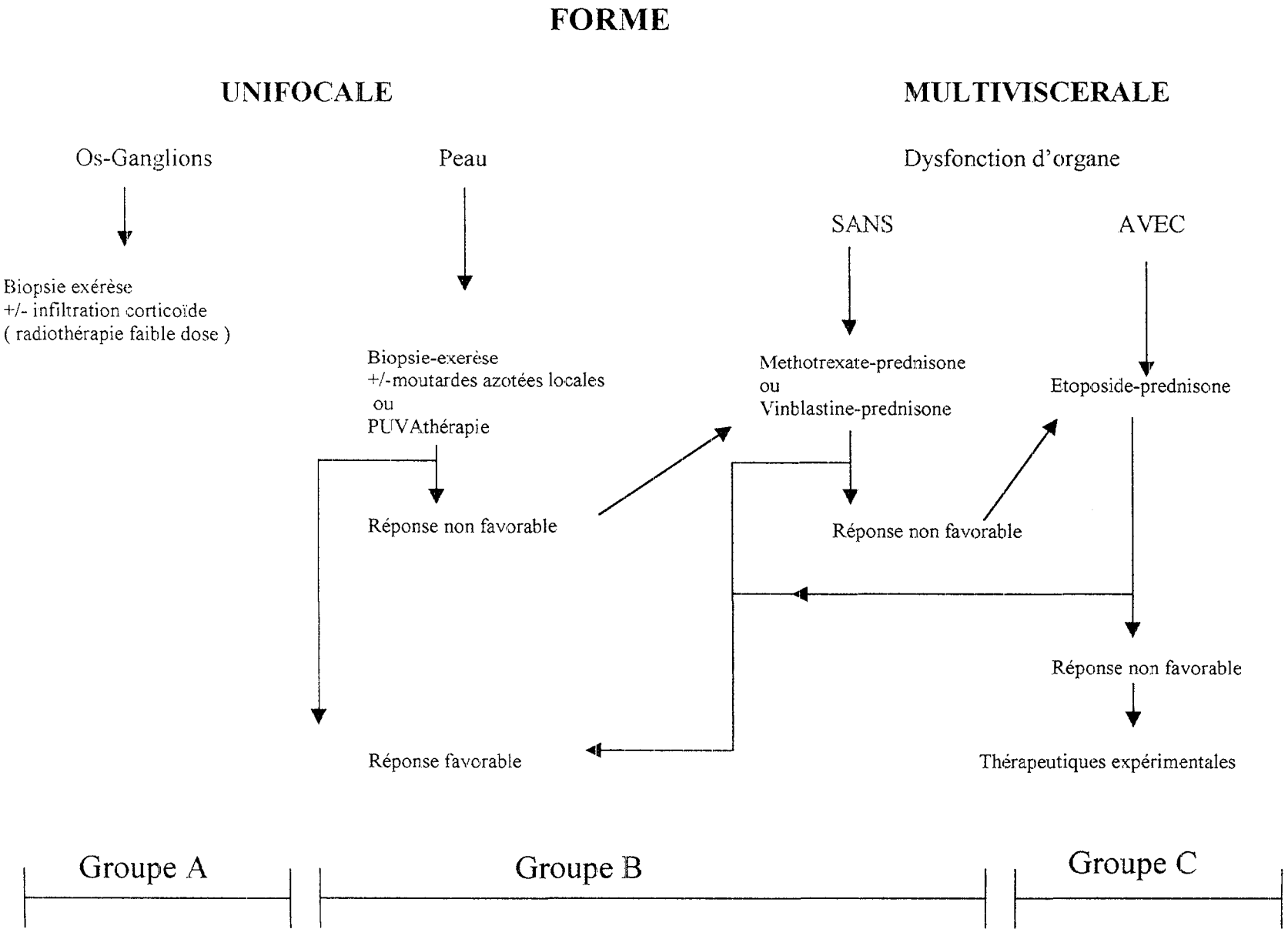
- le facteur pronostic prédominant est **la réponse au traitement dans les six premières semaines**. L'absence de réponse au traitement initial doit orienter vers une approche expérimentale.
- un groupe de malade se distingue particulièrement des autres par une survie de 100% et une probabilité de réponse au traitement de 90%. Ce groupe nommé « groupe à faible risque » représente 20% de l'ensemble des pathologies multisystémiques et est caractérisé par un âge supérieur à deux ans, et l'absence d'atteinte de la moelle osseuse, du foie, des poumons et de la rate.

Une autre étude est actuellement en cours : le protocole LCH II, détaillé en annexe 2, comparant un traitement associant une corticothérapie continue orale associée à la vinblastine +/- étoposide (VP16) et dont les objectifs est d'évaluer la fréquence, vitesse, durée de réponse, taux d'échec, toxicité et séquelles en fonction de la thérapie initiale.

Le **méthothrexate per os (20mg/m2 x 1/semaine**) à été par la suite utilisé avec succès par certains auteurs au lieu de la vinblastine dans des formes « à faible risque » et sans ses effets secondaires, en association avec **prednisone (40mg/m2/j)**[116].
Dans la série de Womer et al.[116] portant sur 21 patients entre 1987 et 1991, ce traitement à été poursuivi entre 1 et 24 mois, avec une médiane de 5 mois. Deux patients ont présenté des récidives à l'arrêt du traitement, bien contrôlées après sa réintroduction. A noter l'exacerbation de la pathologie pour un des patients qui a bénéficié par la suite d'un traitement par étoposide. On peut toutefois regretter dans cette étude l'absence de critère d'arrêt de traitement défini.

La littérature permet de retrouver des cas sporadiques de succès thérapeutiques pour des lésions cutanées résistantes à une corticothérapie générale de longue durée (9 mois et 2 ans) avec la Thalidomide® (N-phtalimidoglutaramide) et le Roaccutane®(isotretinoïne) per os [63, 107, 108] vraisemblablement en raison de leurs propriétés immunomodulatrices. Les effets secondaires de ces traitements et le nombre restreint d'études ne permettent pas pour l'instant de les considérer comme des traitements standards de cette pathologie.

A ce stade de connaissance, on peut donc proposer un schéma thérapeutique, en fonction de la forme initiale de la maladie :


FORME
UNIFOCALE
MULTIVISCERALE
Os-Ganglions
Peau
Dysfonction d'organe
SANS
AVEC
Biopsie exérèse
+/- infiltration corticoïde
(radiothérapie faible dose)
Biopsie-exerèse
+/-moutardes azotées locales
ou
PUVAthérapie
Methotrexate-prednisone
ou
Vinblastine-prednisone
Etoposide-prednisone
Réponse non favorable
Réponse non favorable
Réponse non favorable
Réponse favorable
Thérapeutiques expérimentales
Groupe A
Groupe B
Groupe C

2° Nouvelles approches

Les mécanismes de résistance de certaines formes d'HCL aux traitements employés ne sont toujours pas élucidés [16]. Les cas de progression de la maladie malgré traitement constituent un argument pour essayer de tester de nouvelles thérapeutiques. Nous détaillerons rapidement les différentes approches testées jusqu'à ce jour, en insistant sur le fait qu'aucune série à propos de ces nouveaux traitements n'a été publiée et qu'on ne doit donc les considérer que comme des approches expérimentales en cours d'étude.

Dans ce cadre, et en tenant compte d'une dysrégulation immunitaire à l'origine des lésions d'HCL, des essais ont été effectués avec des traitements immunomodulateurs [5-6], tels que :

- ***L'interféron α :*** un déficit d'activité de cellules « Natural-Killer » a été constaté chez certains patients. L'INF α a donc été employé dans le but d'augmenter l'activité de ces cellules, avec des résultats encourageants, mais non systématiques, et à ce jour, aucune série n'a été publiée.

- ***La Ciclosporine A***, utilisée en 1991 par Mahmoud[81] chez trois enfants présentant une maladie systémique avec dysfonction d'organe et qui n'avaient pas été précédemment traités, obtenant ainsi une régression des lésions. Une régression complète cependant n'a pu être obtenue qu'avec l'addition de corticoïdes et/ou vinblastine[71]. L'*Histiocyte Society* propose son utilisation en cas d 'échec du protocole LCH I.

- ***Le 2CdA (2-déoxychloroadénosine) :*** analogue des bases puriques utilisé pour ses effets cytotoxiques et immunomodulateurs avec des résultats contestés, une toxicité médullaire et une augmentation du risque d'infections opportunistes à prendre en compte [7, 79].

Malgré les controverses concernant l'ontogénie et la pathogénie de l'HCL, des essais de transplantation de moelle osseuse ont été réalisés[86] en s'appuyant sur 3 principes retenus pour l'expérimentation :

- la cellule de Langerhans a toutes les caractéristiques d'une cellule hématopoïétique
- les cellules de l'histiocytose langerhansienne ont un rôle central dans l'HCL
- après des greffes de moelle pour d'autres pathologies, les cellules de Langerhans du receveur ont pu être parfois remplacées par celles du donneur [112] .

Quatre allogreffes et deux autogreffes ont été réalisées après chimiothérapie intensive avec succès pour 4 des patients. Ces résultats restent anecdotiques et leur intérêt est toujours en cours d'évaluation, ils apportent néanmoins un *argument de plus pour une origine médullaire des cellules de l'HCL.*

Enfin de nouvelles perspectives ont été ouvertes par l'utilisation **d'*anticorps monoclonaux anti-CD1a*** chez des patients atteints d'une maladie multisystémique n'a pas permis une amélioration clinique mais a montré une répartition spécifique des anticorps dans les sites de lésion [69].

Tableau 7 : Classification des groupes de patients d'après les critères de *l'Histiocyte Society*

Groupe A	Atteinte osseuse multifocale (lésions dans plusieurs os ou plus de deux lésions dans un os)
Groupe B	Atteinte des tissus mous +/- os, sans dysfonctionnement d'organe
Groupe C	Toute atteinte avec dysfonctionnement d'organe (foie, poumon, moelle osseuse)

Tableau 8 : Critères de réponse au traitement

Réponse favorable

Absence de symptômes imputables à une poussée d'histiocytose X, en dehors des séquelles. Disparition de toutes les localisations viscérales présentes au diagnostic. Pour l'os : absence de nouvelles lésions, disparition de toute symptomatologie clinique, absence d'augmentation des lésions initiales.

Réponse partielle

Définie par l'exclusion de la réponse favorable et de l'absence de réponse.

Absence de réponse

Pas de nouvelle atteinte d'organe. Stabilité des atteintes initiales, soit sur un plan fonctionnel (besoins transfusionnels, insuffisance hépatocellulaire, insuffisance respiratoire), soit sur un plan qualitatif.

Progression

Atteinte d'un nouvel organe ou aggravation de plus de 50% de l'atteinte d'un organe si cette atteinte est quantitativement évaluable ou apparition d'un nouveau dysfonctionnement d'organe (foie, poumon, moelle osseuse).

CHAPITRE IV

CAS CLINIQUE

Madame C. née en 1955

Antécédents:

- Surcharge pondérale
- Cholecystectomie (1977)
- Ulcère gastrique (1982)

Histoire de la maladie :

- ***1980***
  - Août :

    Hospitalisation pour bilan de **polyurie et polydipsie** : ingestion quotidienne de 4 litres d'eau, toute tentative de diminution ayant entraîné des intolérances avec sensation de bouche sèche et de nervosité.

    Examen clinique sans particularité en dehors d'une surcharge pondérale: Taille : 150 cm ; Poids : 69 Kg.

    Réalisation d'une clairance à l'eau libre et d'une épreuve de restriction hydrique très en faveur d'un diabète insipide total.

    Le dosage de 17 cétostéroïdes, 17 hydroxystéroïdes, les radiographies de selle turcique, fond d'œil et champ visuel sont normaux.

    Malgré la conclusion des épreuves fonctionnelles urinaires, la patiente quitte le service où elle était hospitalisée à l'époque avec un diagnostic « **de potomanie primitive d'origine psychogène probable** » et surcharge pondérale induite par des erreurs diététiques.

    On lui propose donc des conseils diététiques et une réduction des apports hydriques.

- **1981**
  - Octobre :

    Colique néphrétique droite lithiasique avec uretérohydronéphrose modérée.

    Uretérolithotomie pelvienne droite réalisée par *voie inguinale.* Exérèse d'un volumineux calcul situé dans l'uretère pelvien, de nature mixte (calcium et éléments oxalophosphatiques).

Le **syndrome polyuro-polydypsique** est toujours présent, avec des apports hydriques estimés à 5 litres par jour.

Pas d'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

➢ Novembre :

Douleurs persistantes du flanc droit.

Urographie intraveineuse (U.I.V) : met en évidence une dilatation de l'uretère et des cavités pyélocalicielles droites.

Cystoscopie: pas d'anomalie

Urétéropyélographie rétrograde : dilatation de l'uretère iliaque en amont d'une sténose d'allure cicatricielle, inflammatoire, au niveau de l'uretérotomie.

Proposition de traitement par anti-inflammatoire.

♦ *1982*

Bilan d'obésité et d'un syndrome polyuro polydypsique.

Les apports alimentaires sont estimés à **1830 calories/jour**.

Les apports hydriques sont supérieurs à **8 litres par jour.**

Radiographies de selle turcique normales.

17 cetostéroïdes et 17 hydroxystéroïdes urinaires sont dans "les limites de la normale".

Hormonémie thyroïdienne normale

Bilan lipidique: - triglycérides 1,16 g/l

- cholestérol total 2,12 g/l

Bilan phosphocalcique normal.

L'épreuve d'hyperglycémie provoquée par voie orale montre une **intolérance au glucose**: glycémie à jeûn 5,18 mmol/l, à 90 minutes 12,26 mmol/l, à 120 minutes: 8,46 mmol/l.

L'épreuve de restriction hydrique négative **élimine un diabète insipide**. *Les tests dynamiques de stimulation freinage n'ont pas été réalisés, la patiente n'ayant pas souhaité prolonger son séjour.*

Les médecins concluent à une « **potomanie induite** » par les urologues qui lui ont conseillé de boire abondamment.

♦ **1983**:

Nouvelle crise de colique néphrétique droite et nouvelle **urétérostomie** qui se complique de **fistulisation.**

Les éléments ultérieurs du dossier permettent de situer cette fistulisation au niveau de l'arcade crurale et du Scarpa

♦ **1984**

➢ Juillet :

Fracture complexe de la cheville suite à une chute, ostéosynthée par 6 vis.

♦ **1985**

➢ Octobre :

Persistance de la fistule inguinale droite qui se complique d'une suppuration locale.

La fistulographie pré-opératoire montre une **fistule borgne.**

Excision et curetage de toute la région inguinale.

Pas de compte rendu d'examen anatomopathologique de la pièce.

♦ **1986**

➢ Janvier :

Cicatrisation totale de la fistule cutanée.

Cystoscopie: vessie congestive, pas de tumeur.

U.P.R: confirmation de la **sténose au niveau de l'articulation sacro-iliaque droite** avec dilatation d'amont, la fonction rénale est conservée, il n'y a pas de retard à l'excrétion à l'U.I.V.

➢ Mars :

Nouvelle U.P.R : rétrécissement situé à la jonction de l'uretère moyen et iliaque peu important. Elle n'a, d'après l'opérateur, "**pas de rapport direct avec le secteur opéré qui était plus bas** "(pelvien). [Planche n°1]

Il propose un sondage urétéral deux fois par an en augmentant progressivement le calibre de la sonde.

➢ Novembre :

Réfection de la cicatrice iliaque droite.

♦ **1987**

➢ Septembre :

Scanner abdominal [Planche n°2] :

Diminution du rein droit associé à des encoches corticales multiples (séquelles chirurgicales et infectieuses). Le pyélon et la partie haute de l'uretère sont dilatés.

Pas d'image de collection pariétale.

Aspect en faveur d'une inflammation des masses musculaires quadricipitales au niveau de leur insertion supérieure, associée à une infection ou inflammation de la graisse sous cutanée.

Fistulographie et mise à plat de la paroi (infiltration des différents points de fistule par du bleu de méthylène, puis dissection du trajet fistuleux):

La dissection se termine au ras de l'arcade crurale, "*tout se passe comme si la cause de la suppuration venait de l'extérieur et non pas de l'intérieur*".

Exérèse d'une pièce de 6x3x2.5cm comportant un lambeau cutané de 5.5x1cm.

L'histologie montre un **tissu adipeux et du tissu fibreux infiltré de multiples granulomes composés de macrophages volumineux au cytoplasme parfois spumeux, accompagnés par des lymphocytes et d'assez nombreux polynucléaires éosinophiles**.

L'aspect évoque une inflammation chronique résorptive, pas de signe de malignité.

Le chirurgien conclut à une pathologie autoentretenue (pathomimie).

♦ **1988**

➢ Novembre

Nouvelle fistulographie: visualisation de cavités abcédées de petit volume avec une infiltration autour de ces cavités. **Le volume de diffusion du produit de contraste reste très superficiel, les structures osseuses et articulaires de voisinages sont respectées.** [Planches n° 3 et 4]

Planche n°1
U.P.R. : Rétrécissement à la jonction uretère moyen – iliaque
Mars 1986

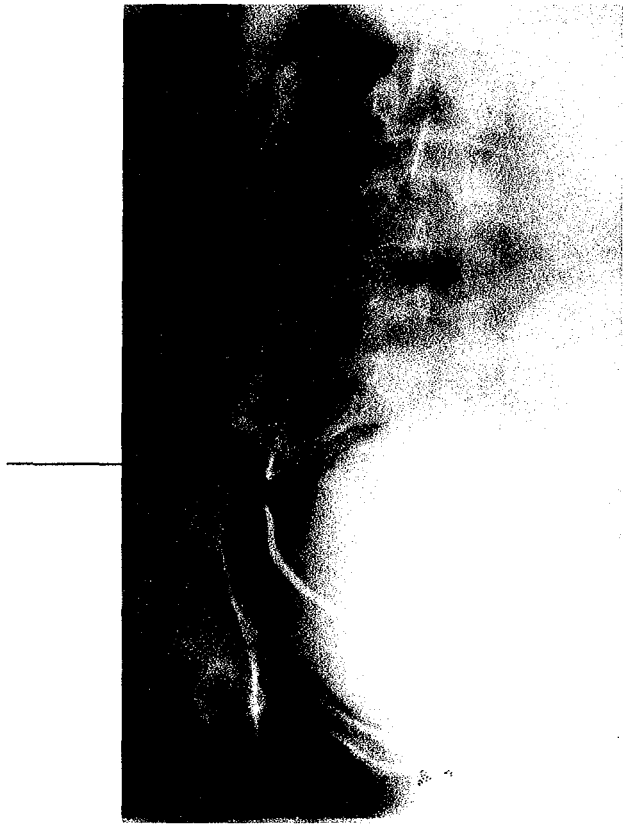


Planche n°2
TDM de la cuisse et du creux inguinal
Septembre 1987
Infiltration de la graisse sous-cutanée en regard des orifices fistulaires ; épaississement important des masses musculaires antérieures, principalement quadricipitales.

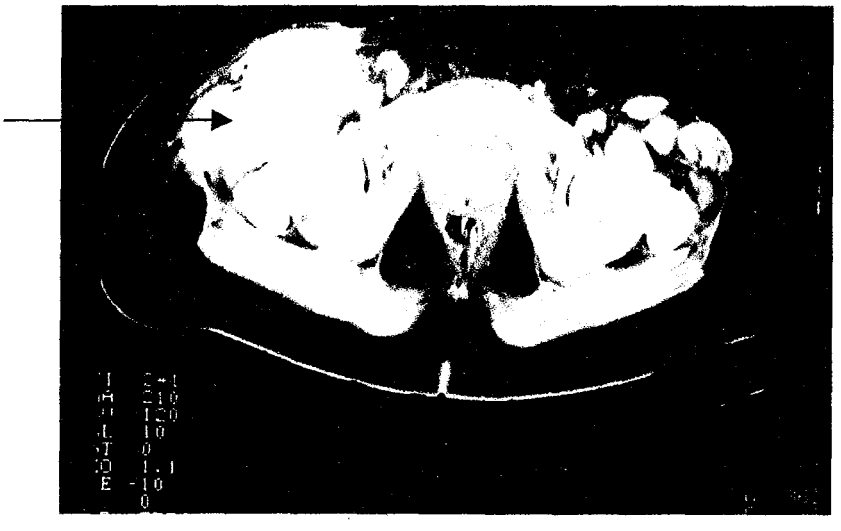


Planche n° 3
Fistulographie
Novembre 1988

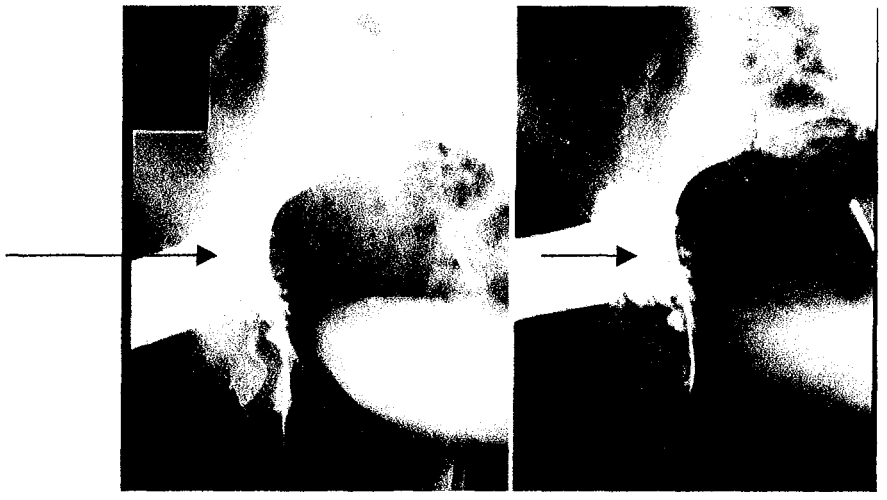
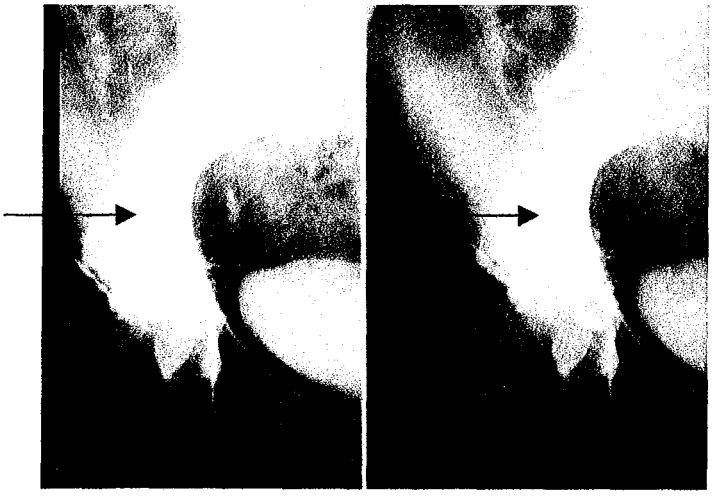


Planche n° 4
Fistulographie
Novembre 1988
Le volume de distribution du produit de contraste reste très superficiel ; respect des structures osseuses et articulaires du voisinage.



Scannographie pelvienne et du scarpa droit et I.R.M: aspect de "**pseudo-masse" s'étendant des grands droits à la face antérieure de la cuisse.**

La patiente présente toujours une **masse inflammatoire induré et douloureuse s'étendant du creux inguinal jusqu'à la partie supérieure de la loge antérieure de la cuisse droite, fistulisée au creux inguinal.**

La douleur irradie à la vulve et semble rythmée par le cycle menstruel (exacerbée huit jour avant les règles et disparaissant avec celles-ci).
Suppuration locale.
Pas d'autre lésion cutanée. Pas de signe clinique d'atteinte articulaire

Le bilan infectieux est négatif. Les sérologies toxoplasmose, H.I.V., chlamydiae, yersiniose, brucellose, recherche de mycobactéries et actinomycose sont négatives.

L'analyse bactériologique de la suppuration retrouve un staphylocoque doré.

Mise en route d'un traitement associant Ofloxacine (OFLOCET *), Rifampicine (RIFADINE*) et acide tiaprofénique (SURGAM*).

Ce traitement est poursuivi pendant 6 mois permettant ainsi un tarissement de l'écoulement, une amélioration des douleurs et de l'inflammation locale, mais pas de guérison.
A l'arrêt, reprise d'un écoulement purulent nécessitant une deuxième cure de 6 mois qui parait moins efficace car entrecoupée d'épisodes de suppuration, recrudescence de l'inflammation locale.
Ce traitement est néanmoins poursuivi jusqu'en 1991.
Au cours des multiples consultations aucune perturbation biologique n'a été observée.

- **1991**
  - Septembre :

    Thrombophlébite de la veine fémorale superficielle droite confirmée par phlébographie et traitée par héparine.

    Persistance des pertuis inguinaux, sans écoulement.

- **1992**
  - Septembre :

    Aspect très inflammatoire de la cuisse droite. Absence de phlébite (phlébographie normale).

    Scanner abdominal: extension des lésions inguinales droites par rapport aux scanners précédents.

    Echographie de hanche: infiltration hétérogène avec masses pseudo-liquidiennes de toute la région inguinale et de la partie haute de la cuisse. Une biopsie guidée par échographie ramène des structures filamenteuses évocatrices de matériel végétal (coton, compresse). L'analyse anatomo-pathologique conclut toutefois à des fibres de collagène.

- **1993**
  - Février :

    Mise à plat de la fistule : fistule borgne.

    La région inguinale est tuméfiée, douloureuse, non inflammatoire.

    L'écoulement semble rythmé par les menstruations, il évoque alors un **lymphoedème** par destruction (post-chirurgicale ?) du réseau lymphatique superficiel et profond, et propose un traitement hormonal par **danazol (DANATROL*)** .

    Après 7 mois de traitement, il n'y a plus d'écoulement, l'aspect local est identique. Le danazol est stoppé et un traitement d'entretien par drainage lymphatique est prescrit.

- **1995**
  - Juin :

    Tuméfaction inguinale et de la cuisse, douloureuse, persistante. Le membre inférieur est augmenté de volume et présente un aspect cartonné à la racine. Récidive de fistule. Décision de reprise chirurgicale

    A l'IRM: remaniements inflammatoires musculaires et des plans sous-cutanés intéressant les loges antérieure et interne de la cuisse droite et s'étendant de l'épine iliaque antéro-supérieure à la partie moyenne de la cuisse. Respect des structures osseuses et vasculaires. [Planches n°5 et 6]

    Lymphographie: **normale**

  - Novembre :

    Exérèse chirurgicale de la masse de la cuisse droite qui emporte le muscle droit interne, une partie de l'infiltrat situé entre le petit et long adducteur et l'envahissement les concernant. La masse se poursuit depuis l'épine du pubis jusqu'aux vaisseaux fémoraux profonds **ce qui empêche son exérèse complète.**

    Cette intervention se complique d'un hématome de la cuisse ne nécessitant pas de drainage.

Planche n°5 :
Juin 1995
IRM de la cuisse droite en coupe horizontale : masse pseudo-liquidienne hétérogène.



Planche n° 6 :
Juin 1995
TDM de la cuisse et du creux inguinal en coupe horizontale.



Remaniements inflammatoires musculaires et des plans sous-cutanés intéressant les loges antérieure et interne de la cuisse droite et s'étendant de l'épine iliaque antéro-supérieure à la partie moyenne de la cuisse.

♦ **1996**

➢ Janvier :

Examen de la pièce d'exérèse [Planches n° 7 et 8] :

Microscopie optique : Prolifération cellulaire nodulaire développée dans l'hypoderme, l'aponévrose et les plans musculaires et constitués d'un grand nombre de fibroblastes, de cellules plurinucléées, de polynucléaires éosinophiles ainsi que de cellules fibrohistiocytaires, à cytoplasme éosinophile.

Immunohistochimie : Expression à la surface des cellules mononucléées de la protéine S100 et de l'antigène CD1a.

Microscopie éléctronique : Absence de granule de Birbeck. L'histologie est cependant typique d'un granulome éosinophile.

Le diagnostic d'**histiocytose langerhansienne** est retenu.

Examen clinique:

- surcharge pondérale : 82 kg pour une taille de 150cm
- œdème du membre inférieur droit
- **cicatrice de la cuisse propre, non inflammatoire**
- **cicatrice inguinale non inflammatoire, pas de tuméfaction, pas de fistule**
- **persistance d'une petite masse ferme et sensible du Scarpa droit s'étendant de l'arcade crurale à la racine de la cuisse**
- hypoesthésie de la face interne de la cuisse droite sequellaire de l'intervention chirurgicale
- douleurs lombosacrées

Biologie:

- pas de syndrome inflammatoire (VS= 20mm ; PCR=5,5mg/l)
- pas d'anomalie à l'hémogramme, ionogramme et fonction rénale normaux.
- prolactinémie : 4,3 ng/ml (N= 2,5 - 20)
- hormone de croissance: 0,1 ng/ml (N= 0,0 – 5,0)
- hormone adénocorticotrope: 29 pg/ml (N= 10-80)
- hormone lutéinisante: 1,6 mUI/ml (N= 0,7 – 8,1)
- hormone folliculostimulante: 4,9 (N= 1,9 - 10)

- thyréostimuline: 2,64 mUI/l (N= 0,17 – 4,05)
- thyroxine libre: 16,4 pmol/l (N= 11 - 25)

Myélogramme: normal

Radiographie pulmonaire: pas de syndrome alvéolointerstitiel

Radiographie de crâne: normale

Scintigraphie osseuse: foyer hyperactif intéressant la partie supérieure de la sacro-iliaque gauche évocatrice de sacro-iléïte infirmée par le scanner et I.R.M. de cette région.

Scanner thoracique: normal

Scanner abdominal: dilatation de l'uretère et du bassinet droit, pas d'obstacle visible, pas d'autre anomalie.

Echographie doppler du membre inférieur droit: pas de compression veineuse pouvant expliquer le lymphœdème

Echec de la corticothérapie (prednisone 20mg/j) qui doit être stoppée après quinze jour de traitement en raison d'une exacerbation des douleurs de la cuisse et d'une augmentation du lymphœdème .

IRM: Inchangée

Abstention thérapeutique et contrôle clinique à trois mois

➢ Juillet :

Recrudescence douloureuse, stabilité de la masse inguinale, réouverture de la fistule inguinale.

Fistulographie : Trajet fistuleux dans les parties molles superficielles, sans communication profonde.

Efficacité de l'amitriptyline (LAROXYL*) sur les douleurs.

Planche n° 7
Janvier 1996
Etude anatomopathologique de la pièce d'exerèse en microscopie optique. Coloration immunohistochimique par l'anticorps anti-CD1a.

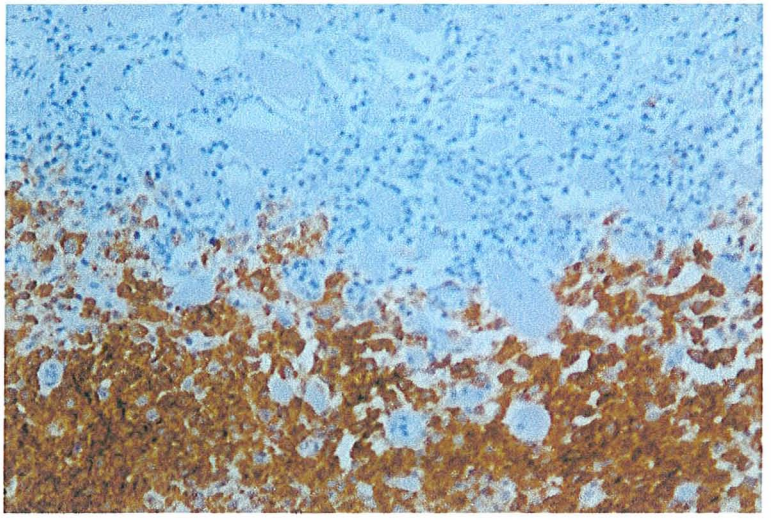
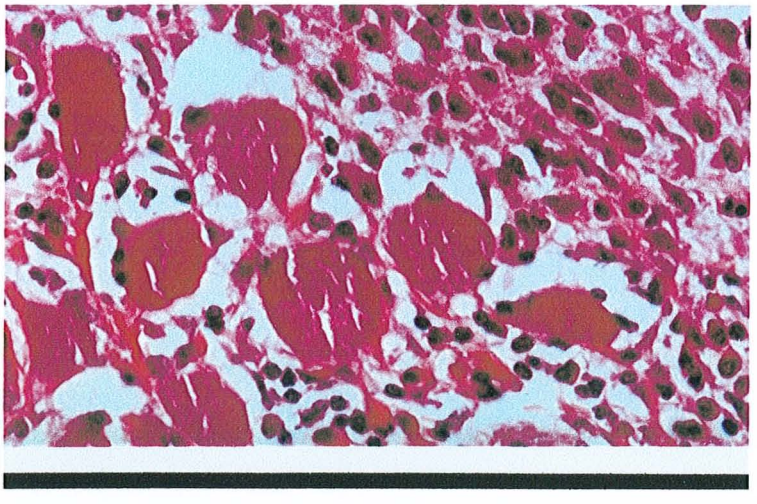


Planche n° 8
Etude anatomopathologique de la pièce d'exérèse. Etude en microscopie optique x 100 de la prolifération cellulaire au sein de la formation « nodulaire », après coloration HES



➢ Octobre :

Extension de la lésion inguinale qui se présente toujours sous la forme d'une masse indurée et douloureuse de la face interne de la cuisse, associée à des dyspareunies intenses. Persistance de la fistule, avec écoulement plus ou moins abondant et rythmé par des épisodes de poussée hyperthermique.

L'examen gynécologique élimine une extension vulvo-périnéale.

Scanner cérébral, ponction lombaire et fond d'œil, motivés par des céphalées sont normaux.

IRM (pelvis et cuisse) [Planche n°9 et 10]: extension tumorale à la racine de la cuisse droite intéressant les muscles pectinées et les adducteurs venant au contact de l'obturateur externe, de l'ilio-psoas et du droit. A sa partie basse, la lésion diffuse en arrière sous le fascia, mesure 8 x 9 x 13 cm. Cette lésion vient en contact avec la symphyse pubienne, du fût fémoral, et refoule la vulve avec probable atteinte du plan graisseux profond. Elle s'accompagne de petites lésions satellites sous-cutanées en regard de la cicatrice, à hauteur de la branche ilio-pubienne.

♦ **1997**

➢ Janvier :

Extension tumorale au pelvis (grande lèvre droite), sans modification des caractéristiques cliniques.

Polyuro-polydypsie. Les résultats de l'épreuve de restriction hydrique sont en faveur d'un **diabète insipide d'origine centrale.**

L'I.R.M. de la selle turcique est normale.

Mise en route d'une chimiothérapie associant vinblastine 9mg/semaine et corticothérapie (prednisone 40 mg/j).

Correction de la polyuro-polydypsie sous Minirin®.

La chimiothérapie se poursuit jusqu'en septembre 1997 soit 12 cures, **sans amélioration clinique**. **Devant l'apparition d'effets secondaires, le traitement est**

stoppé, et remplacé par Methotrexate 40 mg, 1 injection/semaine et poursuite de la corticothérapie à 60mg/jour ce qui permet une très nette amélioration de l'état cutané local dès la 5ème semaine de traitement.

- **1998**
  - Février :

    I.R.M. de la cuisse droite [Planche n°11]: régression de l'infiltration tumorale qui atteint 20 cm de hauteur et 3 cm de diamètre ; persistance de l'infiltration des muscles obturateurs ; pas d'envahissement osseux.

    Arrêt du traitement, fenêtre thérapeutique de 3 mois.
  - Mai :

    IRM : Stabilité des lésions.

    Réintroduction du traitement (méthotrexate 40mg 1 injection intramusculaire par semaine) et prednisone 40 mg/j.
  - Août :

    Régression du syndrome polyuropolydipsique sous Minirin.

    Stabilité clinique et à l'I.R.M. des lésions.

- **1999**
  - Mai :

    Arrêt du traitement par méthotrexate en raison d'une stéatose macrovacuolaire isolée, touchant environ 40% du parenchyme hépatique, à la biopsie, après une dose totale cumulée de 2800 mg (70 injections).

    Stabilité des lésions à l'I.R.M. depuis 1 an. [Planche n°12] **alors que les corticoïdes ont en fait été stoppés par la patiente dès 1998.**

Planche n° 9
Octobre 1996
IRM des deux cuisses en coupe longitudinale

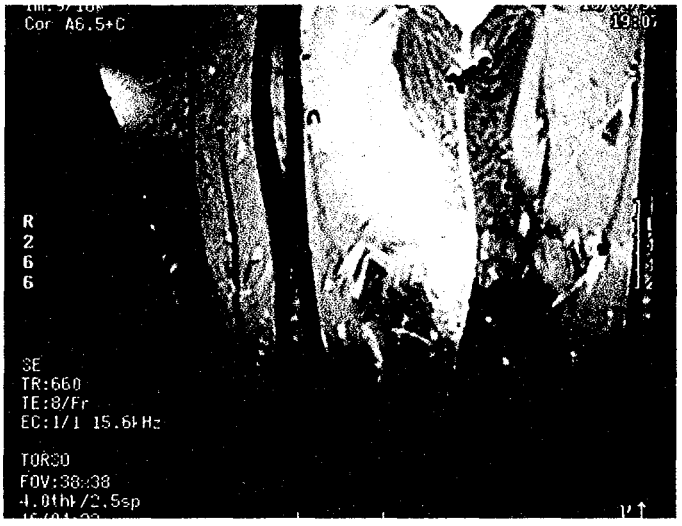
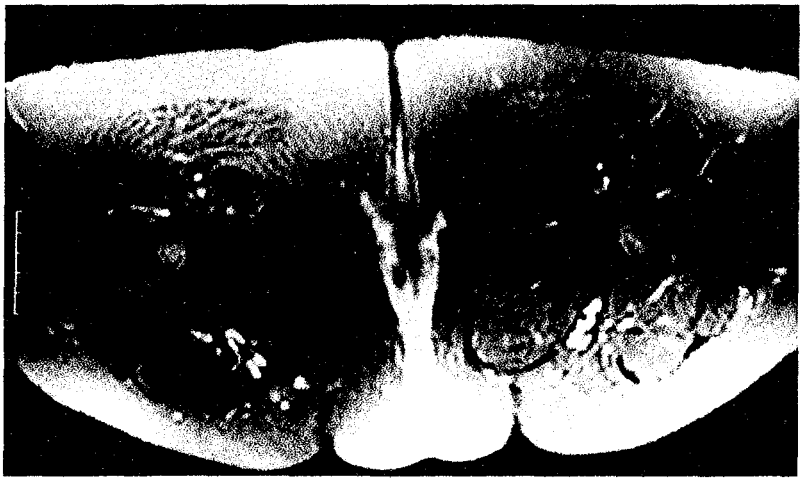


Planche n° 10
Octobre 1996
IRM des deux cuisses en coupe horizontale



Extension tumorale intéressant les muscles pectinée et adducteurs venant au contact de l'obturateur externe, de l'ilio-psoas et du droit.

Planche n° 11
Février 1998
IRM des deux cuisses en coupe longitudinale
Régression de l'infiltration tumorale après 5 mois de traitement par méthotrexate : 40mg/semaine et prednisone 40 mg/jour.

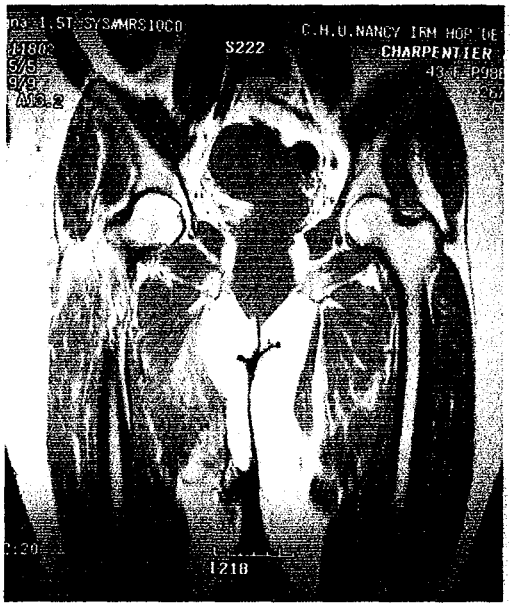
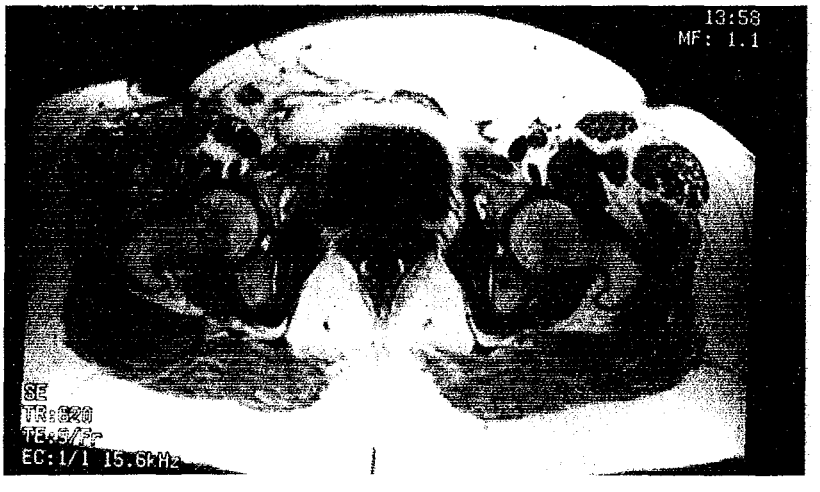


Planche n° 12
Mai 1999
IRM des deux cuisses en coupe horizontale
Stabilisation des lésions sous méthotrexate 40mg/semaine (70ème injection). Arrêt de la corticothérapie depuis 1 an.



CHAPITRE V

DISCUSSION

Cette observation se résume donc par l'apparition d'un placard érythémateux et d'une fistule inguinale droits dans les suites d'une urétéro-lithotomie pelvienne droite, résistant et récidivant malgré les traitements locaux, associés à un diabète insipide, sans aucune perturbation biologique.

Elle est un parfait reflet des difficultés de diagnostic et de prise en charge des histiocytoses langerhansiennes cutanées isolées de l'adulte.

Elle présente plusieurs intérêts : un diagnostic tardif, un mode inhabituel de révélation avec une évolution lente et qui reste limitée, une réponse insatisfaisante aux traitements proposés.

A. DIAGNOSTIC

1° Retard au diagnostic

Dans cette observation, **le délai entre la première consultation et le diagnostic est de 8 ans.**

Parmi les éléments à l'origine de ce retard il y a bien sûr la rareté de cette affection, notamment chez l'adulte : en trente ans, sur 1350 cas d'histiocytose langerhansienne, on ne retrouve que 13 cas d'atteinte cutanée isolée (tableau 8).

Le cas de cette patiente reste très complexe et les données du dossier ne permettent pas d'avoir une attitude uniciste :

Peut-on regrouper dans une même entité les fractures osseuses survenues en 1984 (fracture sur granulome éosinophile ?) , la pathologie urétéro-rénale, le diabète insipide dont on ne peut dire s'il est apparu avant ou après le diagnostic d'histiocytose langerhansienne ?

Deux éléments apparaissent au début de l'observation et semblent conditionner la suite des événements :

- Une polyuro-polydipsie depuis 1980 et mise sur le compte d'une «potomanie primitive d'origine psychogène probable » malgré des épreuves de restriction hydrique et une clairance à l'eau libre très en faveur d'un diabète insipide total.
- Un diagnostic en 1987 de « pathologie autoentretenue (pathomimie) » alors que l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire retrouve de multiples granulomes composés de macrophages volumineux au cytoplasme spumeux.

La présence au sein de la lésion d'histiocytes spumeux aurait du d'emblée faire évoquer une histiocytose sans en préciser le type (langerhansienne ou non) puisque cette distinction suppose une étude ultrastructurale qui n'a pas été menée.

L'association diabète insipide, atteinte urétéro-rénale, histiocytose peut alors faire évoquer une histiocytose langerhansienne avec atteinte viscérale, une histiocytose non langerhansienne de type Erdheim-Chester ou de Montgomery (Xanthoma disseminatum) qui, malgré une présentation clinique différente (papules rouge-brun secondairement jaunâtres du tronc, confluant secondairement aux plis de flexion), s'accompagne de diabète insipide dans 50% des cas.

L'absence d'étude ultra structurale et la méconnaissance, par sa rareté (tableau 8), de la pathologie ont donc très vraisemblablement concouru à ce retard de diagnostic.
Les différentes publications de HCL cutanées isolées montrent toutefois des délais variant de 6 mois à 25 ans entre premiers symptômes et diagnostic, ce dernier étant généralement recherché et porté après échec des traitements initiaux (tableau 9).

Tableau 8 :
Histiocytoses langerhansiennes, revue de la littérature d'après Stephanato [104]

Années	Total des cas reportés	Formes adultes	Formes cutanées adultes	Formes cutanées et muqueuses adultes
1966-1975	271	4	0	0
1976-1979	158	5	3	0
1980-1985	360	15	4	3
1986-1991	400	22	5	3
1992-1996	161	9	1	0
Total	**1350**	**55**	**13**	**6**

Histiocytoses langerhansiennes cutanées isolées de l'adulte dans la littérature :

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	Topographie	Aspect clinique					
Al Abbadi [2]	48/M	Masse Ø 18 cm	Cuisse droite	NP	3 semaines	Etoposide : 4 cures Prednisone	Rémission	3 ans	Présence de granule de Birbeck (GB)
Andrade [4]	51/F	Papules, croûtes du visage	Cuir chevelu, Visage et CAE	Papulopustules jaunâtres +/- purpuriques Aspect acnéiforme	10 ans	Corticoïdes locaux Vioforme	Régression partielle des lésions	Non publié	GB
Aoki [5]	76/M	Nodule	Fesse	Nodule rouge sombre Ø 25x25x4 mm	3 ans	Chirurgie exclusive des localisations initiales et secondaires	1°Recidives ganglionnaires inguinales. 2° Récidives cutanées inguinales	4 ans	GB CD1a
Bourlond [18]	52/F	Douleurs à la défécation	région péri-anale	Sténose serrée Cordelette infiltrée	3 ans	Chlorambucil 10mg/j pendant 2 semaines puis 2,5 mg/j. Moutardes azotées sur les zones de récidive.	Amélioration sous traitement. Récidive notamment gingivale à l'arrêt. Echec des moutardes azotées locales.	Non publié : patiente perdue de vue.	GB
			Vulve	Remaniement atropho-cicatriciel					
			Cuir chevelu	Pseudopelade diffuse					
			Ongles	Onycholyse					
			plis rétro-auriculaires	Fissure					

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	**Topographie**	**Aspects cliniques**					
Bourlon [18]	56/H	Lésions érosives prurigineuses	Creux axillaires Pli interfessier	Lésions végétantes ulcérées rouge-violacées douloureuses	4 mois	Badigeons de chlorhydrate de mustine Chlorambucil 20 mg/j.	Rémission partielle des zones traitées par voie locale. Ce traitement de vient allergisant et est interrompu. Chlorambucil : non publié	Non publié	GB
			CAE	Maculo-papules parakératosiques Otorrhée purulente chronique					
			Gencives	Gingivite					
Caputo [26]	32/M	Nodules asymptomatiques	Tronc, nez	Papulo-nodules Ø 3 à 8 mm ressemblant à un molluscum contagiosum	1 an	Vinblastine, 1 injection intraveineuse de 0,1mg/kg /semaine pendant 3 semaines	Disparition complète des lésions après 1 mois. Récidive cutanée à 4 mois traitée avec succès par 1 nouvelle injection de vinblastine	1 an	GB
			Pénis	Nodules et ucération simulant des chancres multiples					
Esteve [43]	64/F	Erosions péri-anales et vulvaires	Vulve, périnée, région péri-anale	Ulcérations multiples hyperalgiques	Plusieurs mois	Vinblastine 6mg en perfusion hebdomadaire Solupred 1mg/kg/j per os Caryolysine locale sur le cuir chevelu	Disparition complète des lésions. **MAIS :** localisation pulmonaire de la maladie	15 mois	CD1a GB
			Cuir chevelu, fosses lombaires	Papules squamo-croûteuses					

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	Topographie	Aspects cliniques					
Esteve [43]	27/F	Erosions vulvaires Diabète insipide	Cuir chevelu, thorax	Croûtes, papules	3 ans	Vinblastine 6mg en perfusion hebdomadaire Caryolysine locale	Régression des lésions. **Localisation secondaire parotidienne après plusieurs années** guérie par thalidomide	3 ans	CD1a GB
			Plis sous mammaires, creux inguinaux	Intertrigo papuleux fissuraire					
			vulve	Œdème et érosions					
Feuerman [47]	62/M	Lésions axillaires, inguinales et cou	Face, cou, creux axillaires région interscapulaire, sacrée et inguinale	Papules et nodules Ø 3mm	25 ans	Non publié	Non publié	Non publié	GB
			Sillons rétro-auriculaires	fissuration					
Goldberg [55]	76/H	Eruption nodulaire diffuse Altération de l'état général	Diffuse	Nodules orangés +/- ulcérés Ø 0,5 à 1,5 cm	3 semaines	Prednisone 100 mg/j pendant 5 jours et cyclo-phosphamide per os : 1 dose de 1000 mg	Echec	8 mois	CD1a GB
						Moutarde azotée locale	Rémission partielle		
Hashimoto [59]	73/F	Lésions diffuses	Papules ulcérées	Cuir chevelu, tronc, plis sous mammaires, creux axillaires et inguinaux	6 mois	Corticoïdes locaux	recidives	Non publié	GB

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	Topographie	Aspects cliniques					
Henck [61]	44/F	Douleur du milieu de la cuisse après un traumatisme minime Diabète insipide	Augmentation de volume et masse perceptible de la cuisse droite. IRM : masse quadricipitale Ø21x13x132cm	cuisse	18 mois	Vinblastine (protocole non publié)	rémission	Non publié	Non publié
Holveck-Antunes [63]	68/M	Papules prurigineuses du cuir chevelu	Cuir chevelu, tronc	Papules squameuses érythémateuses	3 ans	Thalidomide 100mg/J pendant 2 mois puis 100mg/2j pendant 4 mois	Disparition des lésions sous traitement, mais récidive à l'arrêt.	18 mois	CD1a GB
			Creux inguinal	Ulcération et infiltration					
			Plancher de la bouche	Ulcération superficielle					
Iwatsuki [65]	74/M	Lésions diffuses	Lésions cutanées diffuses	Papules	Quelques mois	Puvathérapie	Rémission complète sous traitement, mais récidive à l'arrêt	1 an	CD1a GB
Iwatsuki [65]	77/M	Lésions diffuses	Lésions cutanées diffuses	Papules	Inconnu	Puvathérapie	Rémission complète sous traitement, mais récidive à l'arrêt	1 an	CD1a GB
Lookingbill [77]	33/F	Eruption squameuse du cuir chevelu	Cuir chevelu	Papules érythémateuses confluantes sur tout le cuir chevelu. Induration cutanée	3 ans	Moutarde azotée locale : 10 mg/60ml, 1 application/j pendant 3 mois, puis ponctuellement sur les récidives.	Rémission	2ans1/2	Non publié

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	Topographie	Aspects cliniques					
Metz [83]	75/F	Lésions diffuses	Tronc, cuir chevelu	papules	8 mois	Prednisolone méthotrexate	Rémission	Non publié	Non publié
Modi [84]	65/F	Ulcérations diffuses	Région intermammaire, creux axillaires et inguinaux, périnée	ulcérations	5 ans	Radiothérapie fractionnée pendant 6 semaines	Rémission complète	1 an	GB
Nethercott [89]	82/F	Prurit et éruption du tronc	tronc	Papules érythémateuses squameuses et prurigineuses	1 an	Moutarde azotée locale 10mg/50ml 1 fois par jour pendant 1 mois puis 1 fois par semaine pendant 15 mois	Rémission complète	15 mois	GB
Neumann [90]	76/M	Lésions diffuses	Tronc	papules	18 mois	puvathérapie	Rémission	Non publié	GB
Santhosh-Kumar [96]	21/M	Douleurs inguinales. Masses axillaires multiples confluents Traitement 3 ans auparavant par radio et chimiothérapie pour diagnostic présumé de lymphome	Creux axillaires et inguinaux, plis rétro-auriculaires	Masses polypoïdes érythémateuses	3 ans	Prednisone 60mg/m^2/j pendant 12 semaines Etoposide 100mg/m^2 3j/semaine pendant 12 semaines puis 3j toutes les 6 semaines pendant 18 mois. Chirurgie à 18 mois.	Stabilisation des lésions 24 mois après la chirurgie. Apparition d'une hypothyroïdie et d'un diabète insipide.	2 ans	GB

Référence	Age/sexe	Eruption			Délai avant diagnostic	Traitement	Evolution	Suivi	Diagnostic
		Forme de début	Topographie	Aspects cliniques					
Stephanato [104]	75/M	Lésions diffuses	Face, tronc, bras	Papules, nodules	9 mois	Etoposide	Stabilisation	Non publié	CD1a
Stephanato [104]	88/F	Lésions diffuses	Abdomen, poitrine, dos, région supraclavicu-laire	Papules érythémateuses Ø 0,2 à 0,4cm	2 mois	Corticoïdes locaux	Rémission	Non publié	CD1a

2° Démarche diagnostique [87].

La découverte d'une fistule inguinale récidivante fait discuter plusieurs étiologies :

Corps étranger post-opératoire :

Cette étiologie a été évoquée en raison des antécédents d'urétérotomie pelvienne, mais les reprises chirurgicales à la recherche d'un corps étranger puis pour l'exérèse des lésions ont écarté cette hypothèse.

Tumeur maligne :

Le diagnostic de sarcome est à évoquer de principe, mais l'histologie et l'évolution lente et localisée ne plaident pas en sa faveur.

Pathologie lymphatique :

Une anomalie lymphatique constitutionnelle paraît peu plausible, étant donné l'âge d'apparition de la maladie (25 ans), on ne retrouve pas d'antécédent d'irradiation pouvant expliquer une pathologie postradique, par contre une origine post-traumatique (post-chirurgicale ?) était envisageable, mais est éliminée par une lymphographie normale en 1993.

Pathomimie :

Ce diagnostic maladroitement posé en 1987 a été retenu en raison du caractère récidivant isolé et surtout inexpliqué de la fistule[110]. L'histoire clinique suffit à réfuter cette hypothèse, il faut néanmoins souligner qu'il s'agit d'un diagnostic d'élimination.

Pathologie inflammatoire :

La persistance de la lésion inguinale aurait pu s'expliquer par une fistulisation entéro-cutanée. Une maladie de Crohn peut alors être évoquée[110]. Ces fistulisations cutanées sont rares en dehors des localisations périanales et apparaissent le plus souvent sur la paroi abdominale au travers de cicatrices de laparotomie antérieures[10]. Les fistulographies et l'exploration chirurgicale ont toutefois montré que ces fistules étaient borgnes, et aucun signe fonctionnel ni anomalie sur les scanners abdominaux ne permettent de retenir le diagnostic.

On peut évoquer une endométriose, habituellement limitée aux zones péritonéales et séreuses des organes intra abdominaux, mais qui peut s'étendre à l'intestin grêle, colon, vagin, vessie, uretères et cicatrices chirurgicales. Ces deux dernières localisation pourraient alors expliquer la sténose urétérale constatée sur les U.I.V et U.P.R, les douleurs et recrudescence des phénomènes inflammatoires locaux qui semblent rythmées par les cycles menstruels. L'efficacité relative du danazol, antigonadotrope est alors d'autant plus évocatrice.
La normalité de l'examen gynécologique ne peut être un argument suffisant et seule l'histopathologie permet d'éliminer le diagnostic.

Pathologie infectieuse :

Cette étiologie a été envisagée d'autant plus que les épisodes de suppuration locale ont été fréquents. La négativité des prélèvements bactériologiques, fongiques, l'absence de syndrome inflammatoire et l'inefficacité des traitements antibiotiques suggère que ces épisodes correspondent vraisemblablement à des surinfections locales.
Tuberculose, toxoplasmose, chlamydiose, yersiniose, brucellose, H.I.V., actinomycose ont été recherchés sans succès.
La maladie de Nicolas Favre (lymphogranulomatose venerienne) caractérisée par une adénite suppurée et fistulisée secondaire, inguinale et unilatérale après disparition de l'ulcération génitale initiale, après infection par *Chlamydia trachomatis*, la donovanose qui peut s'exprimer par un pseudobubon inguinal après infection par *Calymatobacterium granulomatosis* et l'amibiase sont des hypothèses théoriquement plausibles, mais aucun séjour en zone d'endémie ni comportement à risque ne sont retrouvés chez la patiente.

Le diagnostic définitif d'histiocytose langerhansienne est donc posé en 1996 après examen d'une pièce d'exérèse :

- Microscopie optique : Prolifération cellulaire nodulaire développée dans l'hypoderme, aponévrose et plans musculaires, constitués d'un grand nombre de fibroblastes de cellules plurinucléees de polynucléaires éosinophiles et de cellules fibrohistiocytaires à cytoplasme éosinophile.
- Immunohistochime : Expression à la surface des cellules mononucléées de la protéine S100 et de l'antigène CD1a.
- La microscopie électronique ne retrouve pas de granule de Birbeck, mais nous avons vu précédemment qu'ils ne sont pas habituellement retrouvés dans toutes les cellules d'HCL et que leur présence n'est pas indispensable au diagnostic[12].

Il faut remarquer, pour ce cas, que l'abord chirurgical pelvien en 1981 et 1983 (urétérolithotomie pelvienne) a été à la source de confusion et a motivé dans un premier temps la recherche d'une étiologie à la non cicatrisation d'une plaie opératoire.

Un cas de pyélonéphrite récidivante et hydronéphrose par compression urétérale dans un cas d'histiocytose a été décrit [109],mais les éléments ultérieurs du dossier montrent que les lésions et fistules cutanées apparues par la suite se situent dans la région crurale et n'ont donc vraisemblablement pas de rapport avec l'abord chirurgical, ni avec l'extension de lésions intra abdominales, puisque les fistulographies ont montré que les trajets étaient superficiels.

Les pathologies rénale et cutanée doivent donc être considérées comme deux maladies distinctes, il n'y a pas non plus d'argument en faveur d'une localisation osseuse qui aurait pu expliquer la fracture de cheville en 1984.

B. MODE DE REVELATION

L'originalité de cette observation réside surtout dans la localisation cutanéo-musculaire isolée qui n'a jusqu'à présent jamais été décrite. L'évolution lente et récurrente se retrouve dans plusieurs observations et est probablement liée pour ce cas à une thérapeutique inefficace ou inadaptée.

Le diabète insipide découvert tardivement existait probablement avant les premiers symptômes de la maladie. Cette anomalie est banale dans l'HCL[117], le diabète insipide pouvant précéder ou suivre le diagnostic, et nécessite une supplémentation hormonale même après guérison. L'absence d'anomalie à l'IRM de l'axe hypothalamo-hypophysaire n'a cependant pas été décrite [82].

L'atteinte cutanée est le plus souvent érythémato-squameuse du tronc et du cuir chevelu et/ou visage, s'associe parfois à une localisation périorificielle ou des grands plis [35]. Les localisations vulvaires pourraient s'expliquer par la richesse naturelle de la muqueuse vulvaire en cellules de Langerhans et par son exposition répétée à des stimulis variés [42].

C. AUTRES CAS DECRITS

On ne retrouve dans la littérature que trois cas proches de cette observation :

- le premier concerne un homme de 48 ans présentant une masse de la cuisse droite isolée de 18 cm de diamètre traitée avec succès par une chimiothérapie associant étoposide et prednisolone [2]
- le second concerne une femme de 44 ans présentant une masse de la cuisse isolée, avec érosion fémorale (sans localisation fémorale secondaire), traitée par vinblastine [61].
- l'aspect de suppuration inguino crurale et de fistule récidivante a été rapportée chez une jeune fille de 13 ans, associés à une lésion asymptomatique de la tête fémorale. Le traitement par Vinblastine s'est avéré efficace [56].

Il faut noter que dans les deux derniers cas, les patients décrivent un traumatisme bénin dans la région où se sont développées les lésions.

D. REPONSE THERAPEUTIQUE

Différents traitements ont été proposés chez cette patiente :

- Avant l'établissement du diagnostic, l'antibiothérapie et les anti-inflammatoires per os ont apporté une amélioration relative et transitoire. Il s'agissait en fait d'une diminution des phénomènes inflammatoires après traitement d'une surinfection locale. Ces traitements autrefois utilisés[9] n'ont jamais apporté la preuve de leur efficacité, ce qui se confirme pour ce cas.

- La chirurgie d'exérèse, proposée dans un premier temps, s'avère inefficace, mais elle n'emporte pas la totalité de la lésion. On ne retrouve dans la littérature qu'un seul cas d'HCL cutanée isolée traitée par chirurgie exclusive et qui s'est soldée par une récurrence ganglionnaire inguinale dix-huit mois plus tard [5].
- *Cette méthode, préconisée dans le protocole LCH I ne semble acceptable qu'à condition* d'emporter toute la zone envahie et pourrait être un argument supplémentaire pour un phénomène auto entretenu.

- L'exacerbation des douleurs et phénomènes inflammatoires locaux à l'introduction d'une corticothérapie orale (prednisolone 20mg/j) est plutôt à mettre sur le compte d'une inefficacité du traitement couplée à une recrudescence de la maladie, que d'une réaction paradoxale aux corticoïdes. La corticothérapie est en effet plutôt à réserver au traitement des histiocytoses pulmonaires et aux manifestation systémiques (fièvre,asthénie) de l'HCL. Elle est utilisée en association aux chimiothérapies et son bénéfice est à opposer aux effets secondaires de la corticothérapie au long cours.
Après échec de la chirurgie, et toujours en suivant le protocole LCH I, le traitement aurait pu associer d'emblée prednisolone- vinblastine ou prednisolone-méthotrexate.

- L'originalité essentielle dans la réponse au traitement tient dans l'échec de la vinblastine après douze cures et le succès du méthotrexate alors qu'aucune supériorité de l'un par rapport à l'autre n'a été démontré dans le traitement de l'HCL, le méthotrexate ayant été proposé dans le traitement des formes « à faible risque » pour ses effets secondaires réduits [116].
Henck[61] *rapporte un cas assez proche de localisation sur la cuisse d'une masse de* 21x13x12cm traitée avec succès par vinblastine.

- L'amélioration est d'autant plus surprenante que l'attitude théorique aurait dû consister en un renforcement du traitement par l'association étoposide-prednisone, l'échec de la première association après six semaines de traitement faisant alors entrer la patiente dans le groupe C (patients «à risque »). Le traitement par étoposide n'a pas été retenu en raison de son potentiel leucémogène et du caractère limité et peu évolutif de l'affection.

Ce résultat soulève alors deux questions :

1° Le méthotrexate est-il plus efficace que la vinblastine dans le traitement des formes localisées et étendues ?

2° Si la vinblastine et le méthotrexate donnent des résultats comparables, le délai de six semaines proposé par la *Histiocyte Society* pour juger de l'efficacité d'un traitement n'est il pas trop court pour les formes étendues ?

Enfin, a l'issue du traitement, en mai 1999, la patiente précise qu'elle a volontairement stoppé ses corticoïdes depuis environ 1 an. La stabilité des lésions 1 an après arrêt du methotrexate laisse supposer un « effet rémanent » de ce dernier.

CHAPITRE VI

CONCLUSION

La localisation cutanée et de surcroît cutanéo-musculaire isolée chez l'adulte est donc un mode de révélation exceptionnel de l'histiocytose langerhansienne puisque vingt-trois observations d'HCL cutanées isolées de l'adulte ont été publiées à notre connaissance et que cette localisation est la première décrite.
Cette présentation clinique inhabituelle a motivé des traitements qui ne sont pas codifiés, notamment l'utilisation du méthotrexate seul sur une longue durée. La difficulté essentielle pour ce cas est l'impossibilité d'exérèse chirurgicale totale de la lésion, trop délabrante.
Une radiothérapie à visée curative à été évoquée, mais l'état cutané local et les douleurs de type neurogène dans le territoire à irradier n'ont pas permis d'instaurer ce traitement. L'attitude théorique, d'après le protocole LCH I, de faire entrer cette patiente dans le « groupe C » et d'utiliser une chimiothérapie associant etoposide-prednisone n'a pas été suivie en raison du caractère très agressif de ce traitement pour une forme qui restait localisée et qui n'engageait pas le pronostic vital.
La corticothérapie isolée s'est soldée par un échec, mais l'amélioration clinique significative sous l'association méthotrexate-prednisolone dans un premier temps, puis finalement sous méthotrexate seul au long cours, la stabilité des lésions un an après son arrêt et le peu d'effets secondaires observés ouvrent la voie à une nouvelle modalité thérapeutique pour les formes isolées et étendues inaccessibles à l'exérèse chirurgicale.

Les difficultés diagnostiques et thérapeutiques des histiocytoses langerhansiennes tiennent probablement leur origine dans les nombreuses inconnues persistantes de la physiopathologie de la maladie et les confusions relatives aux classifications des histiocytoses.
L'origine clonale des cellules de la lignée des cellules de Langerhans qui prolifèrent est maintenant clairement établie, et l'implication de cytokines, notamment du GM-CSF et TNFα suppose une participation des cellules pathologiques elles-mêmes ou des autres cellules présentes au sein des lésions ce qui tend à laisser supposer un mécanisme auto-entretenu et justifie les essais thérapeutiques à base d'immunomodulateurs.
Néanmoins aucun facteur déclenchant n'a pu à ce jour être mis en évidence.

La diversité des manifestations cliniques ne permet pas de poser un diagnostic immédiat. Nous pensons donc qu'il doit être évoqué devant toute lésion cutanée récidivante et/ou

résistante aux traitements locaux, et qu'une étude immunohistochimique doit être envisagée de principe, le diagnostic de certitude reposant uniquement sur la biopsie.

Les traitements sont encore empiriques, avec des résultats disparates, mais il est établi que l'évolution est de toute façon de meilleur pronostic avec traitement, même s'il existe des rémissions spontanées, le meilleur critère de pronostic étant la réponse au traitement dans les six premières semaines.
Ces rémissions spontanées constituent vraisemblablement un biais de recrutement et il est probable qu'il existe d'autres formes de la maladie dont le diagnostic est négligé et où la guérison est attribuée par erreur à un traitement local.

CHAPITRE VII

ANNEXES

Annexe 1

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

- **CHM** : Complexe Majeur d'Histocompatibilité
- **CFU-GM** : Colony Forming Unit Granulocyte Macrophage
- **EBV** : Epstein -Barr Virus
- **GM-CSF** : Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor
- **HCL** : Histiocytose langerhansienne
- **HLA** : Human Leucocyte Antigen
- **ICAM** : Intercellular Adhesion Molecule
- **IL** : Interleukine
- **LC** : Cellule de Langerhans
- **LCA** : Antigène leucocytaire commun
- **MIP** : Macrophage Inflammation Protein
- **PCNA** : Proliferative Cell Nuclear Antigen
- **PLAP** : Placenta Alcaline Phosphatase
- **PNA** : Peanut Agglutinin
- **R** : Récepteur
- **SC** : Cellule Souche
- **SAM** : Syndrome d'activation macrophagique
- **TNFα** : Tumor Necrosis Factor α
- **U.I.V.** : Urographie Intraveineuse
- **U.P.R.** : Urétéropyélographie Rétrograde

Annexe 2

PROTOCOLE LCH II ***(fourni par la Histiocyte society)***

Ce protocole concerne les patients présentant une maladie multisystémique. Tous les patients avec envahissement d'un des organes suivants au moins : système hématopoïétique (défini par une cytopénie périphérique), foie, poumon ou rate ou d'âge inférieur à deux ans sont classés dans le «groupe à risque ».

LCH II constitue un essai clinique randomisé pour comparer les effets d'un traitement oral continu par prednisone combinée à la vinblastine et en association ou non au VP-16. Le traitement initial dure 6 semaines puis 18 semaines en incluant le 6-mercaptopurine (durée totale : 24 semaines).

Buts de l'étude :

1° Evaluation de la réponse au traitement

. détermination de l'incidence des réponses

. détermination de la vitesse de réponse

. détermination de la durée de réponse

2° Evaluation du taux d'échec dans les différents bras de l'étude (non réponse ou récidive en cours de traitement.

3° Evaluation de la morbidité

. toxicité du traitement

. séquelles tardives dans les différents bras

Inclusion de patients :

1°Diagnostic définitif de LCH (défini par la présence de granules de Birbeck dans les cellules lésionnelles ou par la démonstration de déterminants antigéniques CD1a à la surface des cellules).

2° Age inférieur a 18 ans.

3° Pas de traitement antérieur pour LCH

Stratification des patients :

1° Atteinte d'un seul organe :

Lésion unique

. Une seule lésion osseuse

. Atteinte cutanée isolée

. Atteinte ganglionnaire isolée

Lésions multiples

. Atteintes osseuses multiples

. Atteintes ganglionnaires multiples

2° Maladies multisystémiques :

. **Groupe à «faible risque »** : Patient > 2ans, sans dysfonction d'organe

. **Groupe à «risque »** : Patient < 2 ans avec atteinte multisystémique ou > 2 ans avec dysfonction d'organe.

Randomisation :

Ne concerne que les patients classés dans le **«groupe à risque »**.

Traitement :

1° **Bras A :**

.**Traitement initial** :

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois pendant 4 semaines puis réduction sur une période de 2 semaines

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jours 1-8-15-22-29-36

. **Traitement continu** :

6-mercaptopurine orale 50mg/m^2 par jour, semaines 6 à 24

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois, jours 1 et 5 des semaines 9-12-15-18-21-24

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jour 1 des semaines 9-12-15-18-21-24

2° **Bras B :**

. **Traitement initial** :

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois pendant 4 semaines puis réduction sur une période de 2 semaines

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jours 1-8-15-22-29-36 suivi de :

VP-16 150 mg/m^2 en perfusion de 60 minutes jours 1-8-15-22-29-36.

. Traitement continu :

6-mercaptopurine orale 50mg/m^2 par jour, semaines 6 à 24

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois, jours 1 et 5 des semaines 9-12-15-18-21-24

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jour 1 des semaines 9-12-15-18-21-24 suivi de

VP-16 150 mg/m^2 en perfusion de 60 minutes jour 1 des semaines 9-12-15-18-21-24

3° **Groupe «faible risque »** :

.**Traitement initial** :

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois pendant 4 semaines puis réduction sur une période de 2 semaines

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jours 1-8-15-22-29-36

. **Traitement continu** :

Prednisone orale 40mg/m^2 par jour en 3 fois, jours 1 et 5 des semaines 9-12-15-18-21-24

Vinblastine 6mg/m^2 intraveineux, en bolus, jour 1 des semaines 9-12-15-18-21-24

Critères de réponse au traitement :

Le suivi est effectué à la semaine 6 puis 12-18-24 puis tous les 3 mois la première année, tous les 6 mois les trois années suivantes puis 1 fois par an à partir de la quatrième année.

Il y a 3 critères de réponse : amélioration (complète résolution ou régression), intermédiaire (stabilisation) ou progression.

Modifications de traitement :

1° Enfants avec poids < 10kg :

La posologie de vinblastine est calculée par kilogramme (0.2 mg/kg), pas de réduction du VP-16.

2° Toxicité médullaire :

L'administration de vinblastine et VP-16 doit être retardée jusqu'à ce que la taux de neutrophiles excède 1x10^9/l et le taux de plaquettes 100x10^9/l.

En cas de pancytopénie initiale, le traitement n'est pas modifié.

3° Hépatotoxicité :

Réduire les posologies de 50% en cas d'élévation des transaminases à plus de 5 fois la normale jusqu'à normalisation.

4° Toxicité gastro-intestinale:

En cas de diarrhée sévère, suspension de traitement, et réintroduction après correction sans réduction de posologie.

Pour prévenir la constipation chez les patients traités par vinblastine, administration régulière de laxatifs. Seule une constipation sévère avec ileus paralytique nécessite une réduction de la vinblastine de 25 à 50%.

CHAPITRE VIII

BIBLIOGRAPHIE

1 ABT A. F., DENEHOLZ E.J.
Letterer-Siwe's disease : Splenomegaly associated with widespread hyperplasia of nonlipoidstoring macrophages : discussion of the so-called reticuloendothelosis.
Am J Dis Child 1936 ; 51 : 499-522

2 AL-ABBADI M., MASIH A., BRAYLAN R.C., ALMASRI M.
Soft Tissue Langerhans' Cell Histiocytosis in an adult. A case presentation With Flow Cytometric Analysis and Literature Review
Arch Pathol Lab Med 1997 ; 121: 169-172

3 ALEOTTI A., CERVELLATI F., BOVOLENTA M.R. ZAGO S., ORVIETO E., BEZZI T.
Birbeck granules: contribution to the comprehension of intracytoplasmic evolution
J. Submicrosc. Cytol. Pathol. 1998 ; 30(2) : 295-298

4 ANDRADE R., PENICHE J., LAZZARA O., ISUNZA O.
Histiocytose X cutanée chronique de l'adulte
Ann dermatol venereol 1978 ; 105: 1067-1069

5 AOKI M, AOKI R, AKIMOTO M, HARA K
Primary cutaneous Langerhans cell histiocytosis in an adult.
Am J Dermatopathol 1998 ; 20(3) : 281-4

6 ARCECI R.J.
Treatment Options - Commentary
Br J Cancer Suppl 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S58-59

7 ARCECI R.J., BRENNER M., PRITCHARD J.
Controversies and new approaches to treatement of Langerhans cell histiocytosis
Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 12 (2): 339-357

8 ARICO M., EGELER R.M.
Clinical aspects of Langerhans cell histiocytosis
Hematol Oncol North Am 1998 ; 12 (2) : 247-258

9 ARONSON R.P.
Streptomycin in Letterer-Siwe disease.
Lancet 1951 ; 1 : 889-891

10 ARTIGAS J.M., BLASCO A., MOTA J, MACHO J., GRACIA A.
Spontaneous Enterourachocutaneous Fistula in Crohn's Disease: Sonographic Diagnosis
J Clin Ultrasound 1998; 26 (1): 43- 45

11 BAIKAN B., DESCAMPS V., GROSSIN M., MARINO E., PICARD C., AITKEN G. SIGAL M., CRICKX B., BELAICH S.
Histiocytose langerhansienne et leucémie myélomonoytaire : une association non fortuite
ANN Dermatol Venereol 1999 ; 126 : 409-411

12 BARTOSIK J., LAMM C.J., FALCK B.
Quantification of Birbeck Granules in Human Langerhans Cells
Acta Derm Venerol 1991; 71: 209-213

13 BERMAN B., CHANG D.L., SCHUPACK J.L.
Histiocytosis X : treatment with nitrogen mustard.
J Am Acad Dermatol 1980 ; 3 : 23-29

14 BERNARD F., SARRAN N., SERRE I., BALDET P., CALLAMAND P., MARGUERITTE G., ASTRUC J.
Histiocytose sinusale (maladie de Destombes-Rosay-Dorfman) révélée par une atteinte extraganglionnaire rachidienne
Arch Pediatr 1999 ; 6 : 173-177

15 BEUTLER E.
Gaucher's disease
N. Engl ;J. Med 1991 ; 325 : 1354-1360

16 BEVERLEY P.C.L., ABBAS A.K.
The scientific Challenge of Langerhans Cell Histiocytosis
Br J Cancer 1994 ; 70 (Suppl XXIII) : S61-63

17 BOBIN P., CARSUZAA F., SEURAT P., LUCAS D.,
Histiocytome généralisé éruptif. A propos d'un cas. Revue de la littérature.
Ann Dermatol Venereol 1983 ; 110 : 817-824

18 BOURLON A., DEFRESNE C., ADAM C., DEREUME J., VRAY M., DEWAEL R.
Histiocytosis-X cutanée de l'adulte
Dermatologica 1982 ; 165 : 544-550

19 BORALEVI F., LEAUTE-LABREZE C., TISON F., BIOULAC-SAGE P., VITAL C., DELBREL X., CONY M., GENIAUX M.
Langerhans-cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease: probably not a fortuitous association
Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125(5) : 335-338

20 BORALEVI F., TAIEB A.
Physiopathologie de l'histiocytose langerhansienne
Ann Dermatol Venereol 1998 ; 125 : 856-859

21 BROADBENT V., DUNGER D.B., YEOMANS E., KENDALL B.
Anterior pituitary function and computed tomography/magnetic resonance imaging in patients with Langerhans cell and diabetes insipidus.
Med Pediatr Oncol 1993 ; 21(9) : 649- 654

22 BROADBENT V., EGELER R.M., NESBIT Jr M.E.,
Langerhans Cell Histiocytosis - Clinical and Epidemiological Aspects
Br J Cancer 1994 ; 70 (Suppl XXIII) : S11-16

23 BROADBENT V.,GADNER H.
Current therapy for langerhans cell histiocytosis
Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 12 (2) : 327-338

24 BROADBENT V., PRITCHARD J.
Diabetes insipidus associated with Langehans cell histiocytosis: is it reversible?
Med Pediatr Oncol 1997 ; 28(4) : 289-293

25 BROADBENT V., PRITCHARD J., DAVIS E.
Spontaneous remission of multisystem histiocytosis X.
Lancet 1984 ; 4 : 253-259

26 CAPUTO R., GIANOTTI R., MONTI M.
Nodular "Pure" Mucocutaneous Histiocytosis X in an Adult
Arch dermatol 1987 ; 123: 1274-1275

27 CASSADY J.R.
Current role of radiation therapy in the management of histiocytoisis X
Hematol Oncol Clin North Am 1987 ; 1 :123-129

28 CATALINA P.F., RODRIGUEZ GARCIA M., de la TORRE C. PARAMO C., GARCIA-MAYOR R.V.
Diabetes insipidus for five years preceding the diagnosis of hypoyhalamic Langerhans cell histiocytosis.
J Endocrinol Invest 1995 ; 18(8) : 663- 666

29 CAUX C., DEZUTTER-DAMBUYANT C., SCHMITT D.
GM-CSF and TNFα cooperate in fonction of Langerhans cells
Nature 1992 ; 360 : 258-261

30 CHEVRANT BRETON J.
Histiocytoses langerhansiennes de l'adulte
La presse médicale, 30 janvier 1993 ; 22(3) : 101-103

31 CLINE M.J.
Histiocytes and histiocytosis
Blood 1994 ; 84(9) : 2840-2853

32 CHRISTIAN H.A.
Defects in membranous bones, exophtalmos and diabetes insipidus : an unusual syndrome of dyspituitarism. A clinical study.
Med Clin North Am 1920 ; 3 :849

33 CHU T., JAFFE R.
The Normal Langerhans Cell and the LCH Cell.
Br J Cancer 1994 ; 70 (SuppXXIII) : S4-10

34 CONIAS S., STRUTTON G., STEPHENSON G.
Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis.
Australia J Dermatol 1998 ; 39(2) : 106-108

35 DELACHARRIERE O., OUGIER E.
Histiocytose langerhansienne de l'adulte à expression cutanée.
Ann. Dermatol. Venerol., 1990 ; 117: 303-310

36 D. K. H. Webb
Histiocyte disorders.
Br Med Bull 1996; 52(4) : 818-825

37 DUNGER D., BROADBENT V., YEOMAN E., SECKL J., LIGHTMAN S., GRANT D., PRITCHARD J.
The frequency and natural history of diabete insipidus in children with Langerhans-cell histiocytosis.
N Engl J Med 1989 ; 321: 1157-1162

38 EGELER R.M., THOMPSON R.C., VOUTE P.A.
Intralesionnal infiltration of corticosteroïd in localized Langerhans cell histiocytosis.
J.Pedatr.Ortop. 1992 ; 12 : 811-814

39 EGELER R.M., NEGLIA J.P., ARICO M., FAVARA B.E., HEITGER A., NESBIT M.E., NICHOLSON H.S.
The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas and other solid tumors.
Hematol Oncol North Am 1998 ; 12 (2) : 369-377

40 EMILE J.F., BROUSSE N.,
Histiocytoses: données physiopathogéniques récentes.
Rev méd interne 1996; 17: 891-892

41 EMILE J.F., PEUCHMAUR M., FRAITAG S.
Immunohistochemical detection of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in Langerhans' cell histiocytosis.
Histopathology 1993 ; 23 : 327-332

42 EMILE J.F., DONADIEU J., THOMAS C., BROUSSE N.
L'histiocytose langerhansienne. Données récentes sur le diagnostic et la physiopathologie.
Ann. Pathol. 1995 ; 15(4) : 252-259

43 ESTEVE E., PRUVOST F., BENSAID P., MACHET M., de MURET A., VAILLANT L., LORETTE G.
Histioytose langerhansienne de l'adulte avec atteinte vulvaire initiale: 2 cas.
J Gynecol Obstet Biol Reprod 1994; 23: 802- 804

44 FARTASCH M., VIGNESWARAN N., DIEPGEN T.L., HORNSTEIN O.P.
Immunohistochemical and ultrastructural study of histiocytosis X and non-X histiocytosis.
J Am Acad Dermatol 1990; 23: 885-892

45 FAVARA BE, FELLER AC, PAULI M., JAFFE E.S., WEISS L.M., ARICO M., BUCKSY P., EGELER R.M., ELINDER G., GADNER H., GRESIK M., HENTER J.I., IMASHUKU S., JANKA-SCHAUB G., JAFFE R., LADISCH S., NEZELOF C., PRITCHARD J.
Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO Committee On Histiocytic/Reticulum Cell Proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society.
Med Pediatr Oncol 1997 ; 29(3) : 157-166

46 FAVARA B.E., JAFFE R.
The Histopathology of Langerhans Cell Histiocytosis.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S17-23

47 FEUERMAN E, SANDBANK M.
Histiocytosis X with skin lesions as the sole clinical expression.
Acta Derm Venereol 1976 ; 56(4) : 269-277

48 FEUGIER P, GUERCI A, NAFFISSI S., LEDERLIN P.
Granulomes éosinophiles uni- et multifocaux de l'adulte. Approches diagnostiques et thérapeutiques.
A propros de trois observations.
Rev Med Interne 1996; 17: 924-928

49 GABREAU T., ABADIE E., BERTAIL M.A., MOUSSET S., BONVALET D, CANIVET J.
Histiocytosis with partial antehypophyseal deficiencies: 2 cases.
Ann Med Int 1983 ; 134(1) : 15- 18

50 GADNER H., HEITGER A., GROIS N.
Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group.
Med Pediatr Oncol 1994 ; 23(2) : 72- 80

51 GARCIA MURET M.P., FERNANDEZ-FIGUERAS M.T., GONZALEZ M.J. ? DE MORAGA J.M.
Congenital spontaneously regressive cutaneous Langerhans cell histiocytosis with bone involvement (eosinophilic granuloma).
Ann Dermatol Venereol 1995 ; 122(9) : 612-614

52 GEISSMANN F.
Actualités physiologiques et physiopathologiques des cellules dendritiques.
Rev Med Int 1999 ; 20(5) : 441-444

53 GEISSMANN F., THOMAS C.,
Données actuelles sur la clinique, la physiopathologie et le traitement de l'histiocytose langerhansienne (histiocytose X).
Arch Pédiatr 1999; 6 (Suppl 2) : 414-416

54 GIANOTTI F., CAPUTO R.
Hystiocytic syndromes : a review.
J Am Acad Dermatol 1985 ;13 : 383-404

55 GOLDBERG N.S., BAUER K., ROSEN S.T.
Histiocytosis X. Flow Cytometric DNA-Content and Immunohistochemical and Ultrastructural analysis.
Arch dermatol 1986 ; 122 : 446- 450

56 GRAPIN C., AUDRY G., JOSSET P., PATTE C., SORREL DEJERINE E., GRUNER M.
Histiocytosis X Revealed by Complex Anal Fistula.
Eur J Pediatr Surg 1994; 4 : 184-185

57 GREENBERGER J.S., CROCKER A.C., VAWTER G.
Result of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis.
Medicine 1981 ; 60 : 311-338

58 GROIS N., TSUNEMATSU Y., BARKOVITCH A.J.FAVARA B.E.
Central Nervous System Disease in Langerhans Cell Histiocytosis.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S24-28

59 HASHIMOTO K., KAGETSU N., TANIGUCHI Y., WEINTRAUB R., CHAPMAN-WINOCUR R.L., KASIBORSKI A.
Immunohistochemistry and electron microscopy in Langerhans cell histiocytosis confined to the skin.
J Am Acad Dermatol 1991 ; 25(6) : 1044-1053

60 HELMBOLD P., HEGEMANN B., HOLZHAUSEN H.J.
Low-dose oral etoposide monotherapy in adult Langerhans cell histiocytosis.
Arch Dermatol 1998 ; 134(10) : 1275-1278

61 HENCK ME, SIMPSON EL, OCHS RH, EREMUS J.L.
Extraskeletal soft tissue masses of Langerhans'cell histiocytosis.
Skeletal radiol 1996 ; 25 : 409-412

62 HOCKING W.G., SWANSON M.
Multifocal eosinophilic granuloma. Response of etoposide.
Cancer, 1986 ; 58 :840-842

63 HOLVECK-ANTUNES
Histiocytose langerhansienne de l'adulte a expression cutanée traitée par thalidomide : a propos de deux observations.-154
Th. : Médecine : Nancy : 1997

64 HOWARTH D.M., GILCHRIST G.S., MULLAN B.P.
Langerhans Cell Histiocytosis. Diagnosis, Natural History, Management and outcome.
Cancer, 1999 ; 85(10) : 2278-2290

65 IWATSUKI K., TSUGIKI M., YOSHIZAWA N.
The effect of phototherapies on cutaneous lesions of histiocytosis X in the elderly.
Cancer 1986 ; 57 : 1931-1936

66 JAFFE H.L. ; LICHTENSTEIN L.
Eosinophilic granuloma of the bone.
Arch Pathol 1944 ; 37 : 99-118

67 KANNOURAKIS G., ABBAS A.
The Role of Cytokines in the Pathogenesis of Langerhans Cell Histiocytosis.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S37-40

68 KASINRERK W., BAUMRUCKER T., MAJDIC O.
CD1 molecule expression on human monocytes induced by granulocyt-macrophage colony-stimulating factor.
J Immunol 1993 ; 150 : 579-584

69 KELLY K.M., PRITCHATRD J.
Monoclonal Antibody Therapy in Langerhans Cell Histiocytosis -Feasible and Reasonable ?
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S54-55

70 KIMBER I., CUMBERBATCH M., DEARMAN R.J., BHUSHAN M., GRIFFITHS C.E.M.
Cytokines and chemokines in the initiation and regulation of epidermal Langerhans cell mobilization.
British Journal of Dermatology 2000 ; 142 : 401-412

71 KORHOLZ D., JANSSEN D., GÖBEL U.
Treatment of relapsed Langerhans cell histiocytosis by cyclosporin A combined with etoposide and prednisone.
Pediatr Hematol Oncol 1997 ; 14 : 443-449

72 LAHEY, M.E.
Prognosis in reticuloendothéliosis in children.
J. Pediatr. 1962 ; 60 : 664-668

73 LADISH S., GADNER H.
Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis - Evolution and Current Approaches.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S41-46

74 LICHTENSTEIN L.
Histiocytosis X : Integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease,and Schüller-Christian disease as related manifestations of a single entity.
Arch Pathol 1953 ; 56 : 84-102

75 LIEBERMAN P., JONES C.R., STEINMAN R.M., STEINMAN R.M., ERLANSON R.A., SMITH J., GEE T., HUVOS A., GARIN-CHESA P., FILIPA D.A., URMACHER C., GANGI M.D., SPERBER M.
Langerhans Cell (Eosinophilic) Granulomatosis. A Clinicopathologic Study Encompassing 50 Years.
Am J Surg Pathol 1996 ; 20(5) : 519-552

76 LONGAKER M.A.,FRIEDEN I.J., LEBOIT P.E.
Congenital self-healing Langerhans cell histiocytosis : the need for long-term follow up.
J Am Acad Dermatol 1994 ; 31 : 910-916

77 LOOKINGBILL D.P.
Histiocytose X confined to the skin of the scalp.
J Am Acad Dermatol 1984 ; 10 : 968-969

78 Mc CLAIN K., WEISS R.A.
Viruses and Langerhans Cell Histiocytosis: Is there a Link ?
Br J Cancer 1994 ; 70 (Suppl XXII) : S34-36

79 McCOWAGE G.B., FRUSH D.P., KURTZBERG J.
Successful treatment of two childrens with Langerhans' cell histiocytosis with 2'-deoxycoformycin.
J Pediatr Oncol 1996 ; 18(2) : 154-158

80 McLELLAND J., BROADBENT V., YEOMANS E., MALONE M., PRITCHARD J.
Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatement.
Arch Dis Child 1990; 65 : 301-303

81 MAHMOUD H.H., WANG W.C., MURPHY S.B.
Cyclosporin therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis.
Blood 1991 ; 77 : 721-725

82 MAGHNIE M., ARICO M., VILLA A.GENOVESE E., BELUFFI G., SEVERI F.
MRI of the hypothalamic-pituitary axis in Langerhans cell histiocytosis.
Am J Neuroradiol 1992 ; 13(5) : 1365-1371

83 METZ J., METZ G., LECHNER W.
Cutaneous histiocytosis X.
Hautarzt 1980 ; 31 : 486-490

84 MODI D., SCHULZ E.J.
Skin ulceration as sole manifestation of Langerhans-cell histiocytosis.
Clin Exp Dermatol 1991 ; 16 : 212-215

85 MOMMAAS M., MULDER A., JAN VERMEER B., KONING F.
Functional Human Epidermal Langerhans Cells that Lack Birbeck Granules.
J Invest Dermatol 1994; 103 : 807-810

86 MORGAN G.
Myeloablative Therapy and Bone Marrow Transplantation for Langerhans Cell Histiocytosis.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S52-53

87 MORISSET M., MARIE B., GROSDIDIER G., BLUM A., VIGNAUD J.M., de KORWIN J.D.
Une vieille histoire de fistule cutanée.
Rev Méd Interne 1999 ; 20 (Suppl 2) : 251-255

88 MUNN S., CHU A.C.
Langerhans cell histiocytosis of the skin.
Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 12(2) : 269-286

89 NETHERCOTT J.R., MURRAY A.H. MEDWIDSKY W.
Histiocytosis X in two adults : treatment with topical mechloretamine.
Arch Dermatol 1983 ; 119 : 157-161

90 NEUMANN C., KOLDE G., BONSMANN G.
Histiocytosis X in an elderly patient : ultrastructure and immunocytochemistry after PUVA photochemotherapy.
Br J Dermatol 1988 ; 119 : 385-391

91 NEZELOF C., BASSET F.
Langerhans cell histiocytosis research. Past, present and future.
Hematol Oncol North Am 1998 ; 12 : 385-406

92 NICHOLSON H., EGELER M., NESBIT M.
The epidemiology of Langerhans cell histioytosis.
Hematol Oncol Clin North Am 1998 ; 2 :379-383

93 ROPER S.S., SPRAKER M.K.
Cutaneous histiocytosis syndromes.
Pediatr Dermatol 1985 ; 3(1) : 19-30

94 RUCO L.P., STOPPACCIARO A., VITOLO D., UCCINI S., BARONI C.D.
Expression of adhesion molecules in Langerhans' cell histiocytosis.
Histopathology 1993 ; 23(1) : 29-37

95 SAKAI H., IBE M., TAKAHASHI H.,OKAMOTO K., MAKINO I., OOMORI Y., LIZUKA H.
Satisfactory remission achieved by PUVA therapy in Langerhans cell hisiocytosis in an elderly patient.
J Dermatol 1996 ; 23 : 42-46

96 SANTHOSH-KUMAR C., AL MOMEN A., AJARIM D., SHIPKEY F.H., KYRIACOU K.C.
Unusual skin tumor in Langerhans' cell histiocytosis.
Arch Dermatol 1990 ; 126 : 1617-1620

97 SCHWENK H U, BÖWING B, LACHMAN E.
Unusual complications in the course of histiocytosis X.
Klin Padiatr 1977 ; 189(4) : 246-252

98 SELCH M.T., PARKER R.G.
Radiation therapy in the management of Langerhans cell histiocytiosis.
Med Pediatr Oncol 1990 ; 18 : 97-102

99 SERAFIN D., DIMOND M., FRANCE R.
Factitious vesicocutaneous fistula: an enigma in diagnosis and treatement.
Plast Reconstr Surg 1983 ; 72 : 81-89

100 SESSA S., SOMMELET D., LASCOMBES P., PREVOT J.
Treatment of Langerhans cell histiocytosis in children. Experience at the children's Hospital of Nancy.
J Bone Joint Surg Am 1994 ; 76(10) : 1513-25

101 SHEEHAN M.P., ATHERTON D.J.,BROADBENT V., PRITCHARD J.
Topical nitrogen mustard : an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis.
J Pediatr 1991 ; 119(2) : 317-321

102 SCHMITZ L., FAVARA B.E.
Nosology and pathology of Langerhans cell histiocytosis.
Hematol Oncol North Am 1989 ; 12 (2) : 221-245

103 SMITH P.J., SOUES S.
Multilevel Therapeutic Targeting by Topoisomerase Inhibitors.
Br J Cancer 1994 ; 70(Suppl XXIII) : S47-51

104 STEPHANATO CM, ANDERSEN WK, CALONJE E., SWAIN F.A., BORGHI S., MASSONE L., KOWALSKI J.V., BHAWAN J.
Langerhans cell histiocytosis in the elderly: a report of three cases.
Journal of the American Academy of dermatology 1998 ; 39 : 375-378

105 THE FRENCH LANGERHANS' CELL STUDY GROUP
A multicenter retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993.
Arch Dis Child 1996; 75 : 17-24

106 THOMAS C., DONADIEU J., EMILE J., BROUSSE N.
Histiocytose langerhansienne: mise au point.
Arch. Pédiatr. 1996; 3 : 63-69

107 THOMAS L., DUCROS B., SECCHI T., BALME B., MOULIN G.
Successful Treatement of Adult's Langerhans Cell Histiocytosis With Thalidomide.
Arch Dermatol 1993; 129 : 1261- 1264

108 TSAMBAOS D., GERGIOU S., KAPRANOS N., MONASTIRLI A. STRATIGOS A., BERGER H.
Langerhans' Cell Histiocytosis: Complete Remission after Oral Isotretinoin Therapy.
Acta Derm Venereol 1995; 75 : 62-64

109 TSUCHIA H., ISHIBASHI F., MIGITA M., MUTOH S., AKABOSHI I.
Perianal mass of Langerhans cell histiocytosis (Letterer-Siwe disease) and percutaneous nephrostomy tube placement.
Eur J Pediatr 1995; 154 : 117-119

110 TSUI B.C., CUMMINGS G.E.
Anorectal fistula: an unusual presentation in a Crohn's disease patient.
J Emerg Med 1997 ; 15 : 39- 43

111 VEYSSIER-BELOT C., CALLOT V.
Histiocytoses.
Rev Méd interne 1996; 17 : 911-923

112 VOK-PLATZER B., STINGL G., WOLFF K.
Cyto-identification of allogeneic epidermal Langerhans cells in a bone marrow graft recipient.
N Engl J Med 1984 ; 310 : 1123-1124

113 WILLIAM C.L., BUSQUE L., GRIFFIT B.B., FAVARA B.E., Mc CLAIN K.L., DUNCAN M.H., GILLILAND D.G.
Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) - A clonal proliferative disease.
N Engl J Med 1994; 331: 154-160

SCD-UHP - T...
BIBLIOTH...
MÉDEC...

114 WILLIS B., ABLIN A., WEINBERG V.
Disease course and late sequelae of Langerhans' cell histiocytosis: 25-year experience at the University of California, San Francisco.
J Clin Oncol 1996 ; 14 : 2073-2082

115 WILLMANN C.L.
Detection of Clonal Histiocytes in Langerhans Cell Histiocytosis: Biology and Clinical Significance.
Br J Cancer 1994 ; 70 (Suppl XXIII) : S29-33

116 WOMER R.B., ANUNCIATO K.R., CHEHRENAMA M.
Oral Methothrexate and Alternate-Day Prednisone for Low-Risk Langherans Cell Histiocytosis.
Med Ped Oncol 1995; 25 : 70- 73

117 WU H.T., CHEN B.H., SHEEN J.M.
Diabetes insipidus in Langerhans' cell histiocytosis: report of a case.
Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih 1999; 15 : 302-306

118 YU R.C., CHU C., BULUWELA L.
Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis.
Lancet 1994; 343: 767-768

119 YU R.C., MORRIS J.F., PRITCHARD J., CHU T.C.
Defective alloantigen-presenting capacity of 'Langerhans cell histiocytosis cells'.
Arch Dis Child 1992 ; 67 : 1370-1372

120 ZACHARIE H
Histiocytosis X in two infants treated with topical nitrogen mustard.
Br J Dermatol 1979 ; 100 : 433-438

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I INTRODUCTION 17

CFHAPITRE II HISTIOCYTES ET HISTIOCYTOSES 19

1° Histiocytes 20
2° Cellules de Langerhans 25
3° Histiocytoses : classification 26

CHAPITRE III HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE 34

A EVOLUTION DES IDEES 35

B EPIDEMIOLOGIE 36

C ASPECTS CLINIQUES 37

D PHYSIPOPATHOGENIE 47

1° Cellule de l'histiocytose langerhansienne 47
2° Pathogénie 48

E PRONOSTIC – SEQUELLES 51
1° Pronostic 51
2° Séquelles 53

G TRAITEMENTS 55
1° Traitements actuels 55
2° Nouvelles approches 60

CHAPITRE IV CAS CLINIQUE 63

CHAPITRE V DISCUSSION 81

A DIAGNOSTIC 82
1° Retard au diagnostic 82
2° Démarche diagnostique 90

B MODE DE REVELATION 93

C AUTRES CAS DECRITS 93

D REPONSE THERAPEUTIQUE 94

CHAPITRE VI CONCLUSION 96

CHAPITRE VII ANNEXES 99
Annexe 1 : Glossaire des abréviations 100
Annexe 2 : Protocole LCH II 101

CHAPITRE VIII BIBLIOGRAPHIE 106

VU

NANCY, le **16 MAI 2000**
Le Président de Thèse

Professeur **J.D. DE KORWIN**

NANCY, le **7 JUIN 2000**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE A SOUTENIR ET A IMPRIMER LA THESE

NANCY, LE **13 JUIN 2000**

LE PRESIDENT DE L'UNIVERSITE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

RESUME DE LA THESE

Les histiocytoses regroupent un vaste panel de pathologies, au sein desquelles il faut distinguer les histiocytoses langerhansiennes des non langerhansiennes, caractérisées par un infiltrat massif de cellules CD1a+ et la présence, en microscopie électronique, de granules de Birbeck.

Si cette définition est maintenant communément admise, le processus physiopathogénique reste incompris et les traitements en constante évolution sont souvent empiriques. L'origine clonale des cellules qui prolifèrent a été démontrée par la méthode de l'inactivation des X, mais aucun facteur déclenchant en dehors du tabac pour les histiocytoses pulmonaires n'a pu être à ce jour mis en évidence.

La rareté de cette affection notamment chez l'adulte et la diversité des manifestations cliniques limitent considérablement le champ d'étude de cette pathologie.

Après un rappel sur les classifications des histiocytoses et une description de la clinique et des traitements de l'histiocytose langerhansienne, nous rapportons une forme cutanéo musculaire isolée de l'adulte, présentation tout à fait exceptionnelle, découverte tardivement au cours d'un bilan de fistule inguinale récidivante. Outre l'originalité de la présentation clinique, cette observation se distingue par son évolution favorable sous méthotrexate seul au long cours alors que la vinblastine s'était avérée inefficace et que la chirurgie ne permettait pas d'emporter l'intégralité de la lésion.. Cette stratégie thérapeutique a été préférée à une attitude plus agressive qui aurait pu être plus délabrante ou délétère dans un contexte où le pronostic vital n'était pas engagé.

L'amélioration clinique et le peu d'effets secondaires observés ouvrent alors une nouvelle voie pour le traitement des formes étendues, localisées et inaccessibles à l'exérèse chirurgicale.

TITRE EN ANGLAIS

ADULT LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS :
Discussion about an exceptional cutaneo-muscular form.

THESE MEDECINE GENERALE – ANNEE 2000

MOTS CLEFS :

Histiocyte – Histiocytose langerhansienne–
Methotrexate

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

Faculté de médecine de Nancy
9, avenue de la forêt de Hayes
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex