

Histiocytose langerhansienne chez l'enfant : présentation d'un cas

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée
et soutenue publiquement par

Esther HUILIZEN

Née le 17 novembre 1988

Le 24/09/2015 devant le jury ci-dessous

Président de thèse : M. le Professeur Assem SOUEIDAN

Assesseur : M. le Docteur Zahi BADRAN

Assesseur : M. le Docteur Tony PRUD'HOMME

Directeur de thèse : M. le Docteur Elisabeth ROY et co-directeur : M. le Docteur Dominique
MARION

Par délibération en date du 6 décembre 1972, le conseil de la Faculté de Chirurgie Dentaire a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Remerciements

A Monsieur Assem SOUEIDAN

Professeur des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Habilité à Diriger des Recherches
Chef du département de Parodontologie

-NANTES-

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse ;
Pour votre disponibilité et votre gentillesse ;
Veuillez trouver ici l'expression de ma respectueuse considération.

A Madame Elisabeth ROY

Maitre de Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centres de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Département de Pédiodontie

-NANTES-

Pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant de diriger ce travail.
Pour votre enseignement, vos conseils qui m'ont tant servi ;
Pour votre disponibilité, votre sympathie et nos conversations parfois sans rapport
avec notre sujet ;
Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect et de mon estime.

A Monsieur Dominique MARION

Maitre des Conférences des Universités
Praticien Hospitalier des Centre de Soins d'Enseignement et de Recherche Dentaires
Docteur de l'Université de Nantes
Département d'Odontologie Conservatrice

-NANTES-

Pour votre enseignement et vos conseils tout au long de mes années d'étude ;
Pour votre disponibilité, votre aide et soutien dans la dernière ligne droite et votre gentillesse ;
Veuillez recevoir l'expression de mes respectueux remerciements.

Sommaire

INTRODUCTION	9
I-L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE.....	10
A) GENERALITES	10
1 Les cellules de Langerhans.....	10
2 Les particules de Birbeck	12
1 Incidence de l'histiocytose langerhansienne (6)	12
2 Incidence et topographie des formes cliniques.....	12
3 Topographie des manifestations buccales	13
4 Sexe	14
5 Race.....	14
6 Age	14
C) ETIOLOGIE.....	14
1 Origine néoplasique.....	14
2 Origine immunitaire (19)	15
3 Origine inflammatoire	15
4 Origine microbienne.....	15
5 Origine génétique	15
6 Autres origines.....	15
D) CLASSIFICATION	16
1 Classification chronologique (8)	16
2 Classification de Lichenstein (1953) (8)	16
3 Classification internationale des maladies oncologiques	16
4 Classification de l'Histiocyte Society	17
5 Classification des patients en fonction du bilan d'extension	18
E) NOSOLOGIE	18
F) SIGNES CLINIQUES	22
1 Signes généraux (7,12).....	22
2 Signes fonctionnels (9,26).....	22
3 Manifestations osseuses (9,20).....	23
Une atteinte osseuse dans 80 à 100% des cas est rapportée par la littérature.	23
4 Signes cutanés (9, 13).....	23
5 Signes buccomaxillaires (5, 16, 19,20, 26)	24
6 Signes neurologiques.....	25
7 Signes endocriniens.....	25
G) CRITERES DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC	25
1 Diagnostic positif (6, 9, 12, 13, 16).....	26
2 Diagnostic différentiel (3, 5, 12,13, 14, 26, 28)	26
H) IMAGERIE (9, 13, 19, 42, 28).....	27
I) TRAITEMENT	28
1 Thérapeutique locale	31
2 Chirurgie (9, 18, 24).....	32
3 Chimiothérapie (9, 19, 24)	32
4 Radiothérapie (6, 16,19, 24).....	32
5 Corticostéroïdes.....	33
a)Bénéfice de la corticothérapie (7)	34
b) Inconvénients de la corticothérapie.....	34
II- Rôle de l'odontologiste dans la prise en charge de l'histiocytose langerhansienne.....	36

A) Signes d'alerte au cabinet dentaire	36
B) A qui adresser le patient ? (8).....	39
C) Soins possibles par le chirurgien dentiste	41
III- Cas clinique	43
CONCLUSION.....	50
TABLE DES ILLUSTRATIONS	51
BIBLIOGRAPHIE.....	51

INTRODUCTION

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare (6) et touchant le plus souvent les enfants avec un pic de fréquence entre 1 et 4 ans (5). Avec 40 à 50 nouveaux cas avérés par an en France, cette pathologie dont l'étiologie reste toujours inconnue touche préférentiellement et parfois exclusivement la sphère orale (20).

Elle se caractérise par une prolifération anormale des cellules de Langerhans dans les tissus que ce soient le tissu osseux, la peau ou le système nerveux central par exemple constituant ainsi un envahissement pathologique de ces tissus (13).

Cette pathologie touchant de façon prépondérante la cavité buccale, le chirurgien dentiste devrait jouer alors un rôle déterminant dans sa découverte, il devrait donc être capable d'en déceler les signes.

Dans le cadre de ce travail, afin de réaliser une étude approfondie sur l'histiocytose langerhansienne, il convient d'abord d'en développer les caractéristiques puis de s'intéresser aux moyens de prise en charge d'un patient atteint de cette pathologie par le chirurgien dentiste. Enfin, une présentation du cas d'un jeune patient traité au CHU de Nantes constituera une illustration de cette pathologie.

I-L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

A) GENERALITES

L'histiocytose langerhansienne est caractérisée par la prolifération des cellules du système phagocytaire mononucléaire (MPS) présentant des marqueurs phénotypiques des cellules épidermiques de Langerhans (13).

Cette maladie proliférative clonale des cellules de Langerhans à étiologie inconnue, se présente le plus couramment sous la forme de lésions destructrices au niveau des os de la tête et du cou chez les enfants (9).

1 Les cellules de Langerhans

En 1868, Paul Langerhans découvre des cellules dendritiques (figure 1) qui se retrouvent systématiquement dans l'analyse au microscope des tissus de plusieurs syndromes différents : le granulome éosinophile, le syndrome de Letterer-Siwe et le syndrome d'Hand-Schüller-Christian (5).



Figure 1 : Schéma de cellules de Langerhans tiré du site www.histiocytose.org

Les cellules de Langerhans font partie du MPS et sont des cellules dendritiques mobiles (figure 2) pouvant présenter les antigènes aux lymphocytes T induisant ainsi la réaction immunitaire (13).

Elles sont la première ligne de sensibilisation du système immunitaire.

Elles se retrouvent dans la peau, les parois muqueuses de la bouche, des yeux, du vagin, des nœuds lymphatiques et de la rate... Les cellules de Langerhans dérivent des précurseurs monocytaires de la moelle osseuse et créent dans l'histiocytose langerhansienne des dommages par la production excessive des cytokines et de prostaglandines (figure 3).

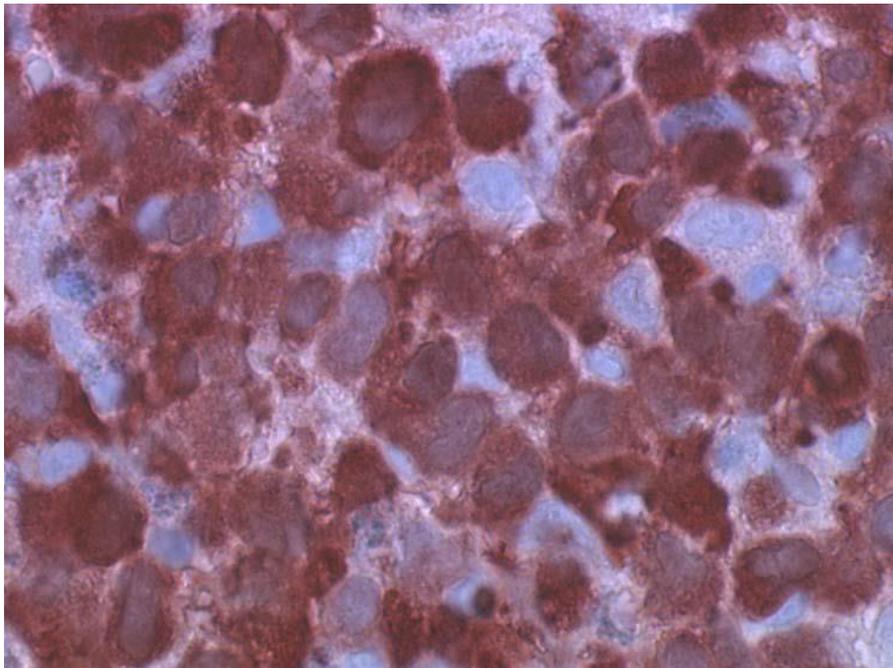


Figure 2 : Cellules de Langerhans au microscope électronique et analyse immuno histo-chimique à l'aide de l'Ac anti CD1a (source : <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2008/1/3bcbcc1b-c1f5-4959-a7dc-5cb5b9ff1e40.pdf>)

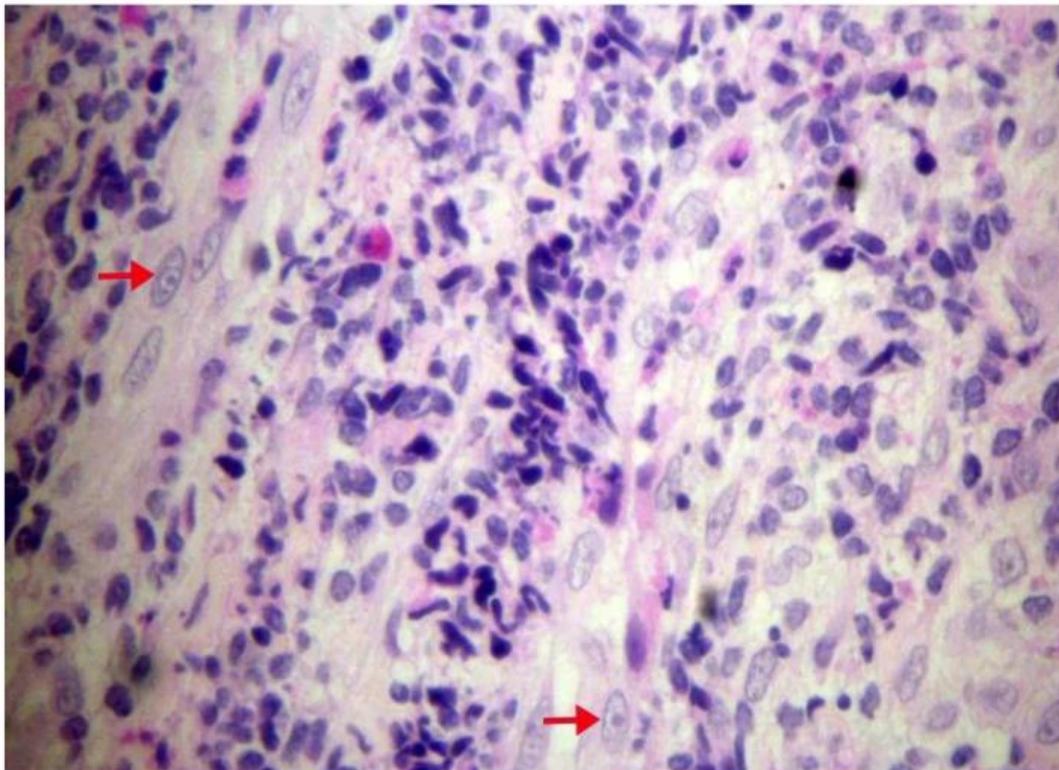


Figure 3 : Examen histologique microscopique d'une biopsie de la cavité buccale montrant des cellules de Langerhans au cytoplasme abondant (flèches rouges) et une infiltration par des cellules inflammatoires grossissement x 100 (De Mello et coll.,2012)

2 Les particules de Birbeck

Les particules de Birbeck sont des organelles que l'on retrouve exclusivement dans le cytoplasme des cellules de Langerhans (figure 4).

Elles sont décrites comme des structures en bâtonnets ou en raquette de tennis, formées de deux membranes accolées et séparées par une zone régulièrement striée en fermeture éclair ou en réseau cristallin d'une périodicité de 9 nm (22).

Elles servaient de manière infaillible à identifier les cellules de Langerhans avant la possibilité d'utiliser le marquage par anticorps (25) et étaient ainsi le critère diagnostique le plus fiable.



Figure 4 : Granules de Birbeck dans une cellule de Langerhans d'un épiderme humain observée au microscope électronique dont le diamètre est de 50 nm (ROMANI et coll en 2010)

B) EPIDEMIOLOGIE

1 Incidence de l'histiocytose langerhansienne (6)

L'histiocytose langerhansienne avec une incidence faible est considérée comme une pathologie rare. En France, elle touche 1 enfant sur 200 000 et un adulte sur 1 à 2 millions (3), avec 40 à 50 nouveaux cas avérés par an.

2 Incidence et topographie des formes cliniques

La tête et le cou sont les sites de lésion les plus fréquents et souvent l'unique site (70% des histiocytoses sont monolésionnelles) (20).

Le tissu osseux est le tissu le plus souvent atteint (80%) mais la peau (60%), l'hypothalamus (33%) ou les tissus lymphatiques peuvent également être touchés. 20% des atteintes se situent dans la sphère orale avec des pertes dentaires chez l'adulte (28).

La forme osseuse touche le plus souvent le crâne (1/3 des lésions) puis le fémur suivi de la mandibule et du pelvis, des vertèbres thoraciques et lombaires puis des vertèbres cervicales (12). HARTMAN en 1980 a noté dans une étude sur 1120 cas une manifestation de l'histiocytose au niveau de la sphère orale dans 10 % des cas (24).

Les organes à haut risque sont la peau, les os, les ganglions lymphatiques et l'hypothalamus. Les organes à bas risque sont la moelle osseuse, la rate, le foie et les poumons (25).

L'anomalie *vertebra plana* est caractéristique de la manifestation de l'histiocytose au niveau vertébral (figure 5) et se retrouve davantage chez les enfants que les adultes (21). Elle consiste en une forme clinique de la spondylarthrite dont laquelle le corps de la vertèbre atteinte est réduit en un fin disque scérolitique (4).



Figure 5 : Coupe axiale de scanner montrant une lésion ostéolytique (source : <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2008/1/3bcbcc1b-c1f5-4959-a7dc-5cb5b9ff1e40.pdf>)

Chez les enfants, les atteintes les plus fréquentes se trouvent au niveau du crâne, de la mandibule et des côtes. Tandis que chez les adultes, elles se situent sur les os longs et les vertèbres (7).

3 Topographie des manifestations buccales

Au niveau buccomaxillaire, les lésions siègent préférentiellement au niveau de l'os. La mandibule est plus touchée que le maxillaire (26).

Les lésions au niveau de la mandibule sont situées le plus souvent dans la partie postérieure dans le secteur molaire (1).

Les lésions du maxillaire se retrouvent le plus souvent dans la partie antérieure au niveau du seuil narinaire ou de la fosse canine (19).

4 Sexe

Selon les études, le ratio Homme/Femme serait de 1.5/1 à 4/1 (28). Les hommes sont ainsi plus touchés.

5 Race

Cette maladie n'affecte aucune ethnie de manière spécifique mais on note une légère prédominance pour les sujets d'origine caucasienne et nord-européenne (80%) (19 et 23).

6 Age

L'histiocytose est préférentiellement une maladie de l'enfant.

Les différentes formes cliniques de l'histiocytose langerhansienne se manifestent lors de la petite enfance et la période péri natale (17) jusqu'au passage à l'âge adulte (12). Le pic d'incidence de l'histiocytose langerhansienne est entre 1 et 4 ans (5).

C) ETIOLOGIE

L'histiocytose langerhansienne est une maladie orpheline d'étiologie inconnue.

Il existe plusieurs pistes étudiées à l'heure actuelle.

Le rôle des cellules de Langerhans est connu mais les raisons et les mécanismes de leur prolifération restent mystérieux (20).

MORALIS et coll. (2008) évoquent une immunodéficiences fondamentale ou d'un défaut génétique induisant une croissance incontrôlée des cellules du système immunitaire.

PENG et coll. (2013) hésitent entre une origine néoplasique et des troubles résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire. Ce défaut de communication intercellulaire induit un déséquilibre des cytokines entre cellules de Langerhans et lymphocytes T.

De nombreuses théories suggèrent également une cause environnementale, infectieuse, immunologique, génétique ou un processus néoplasique (7).

Les pistes les plus étudiées sont un phénomène néoplasique ou un trouble résultant d'un dysfonctionnement du système immunitaire.

1 Origine néoplasique

Trois arguments sont avancés pour expliquer une origine néoplasique de l'histiocytose langerhansienne :

- la prolifération des cellules de Langerhans de manière monoclonale pourrait corroborer une origine néoplasique de l'histiocytose (16).

- 50% des cas impliquent une mutation de gène bêta RAF oncogène (6)
- la réaction immunochimique positive des cellules de Langerhans aux marqueurs p53 et Ki-67 (24).

2 Origine immunitaire (19)

La présence d'aggrégats d'autres cellules immunoactivées que les cellules de Langerhans au niveau des lésions ainsi que la présence d'anomalies thymiques orientent les recherches vers une étiologie immunitaire de l'histiocytose langerhansienne.

Une diminution du nombre de suppresseurs de lymphocytes T et une augmentation des cytokines montrent une réaction exagérée des cellules de Langerhans à un néoantigène ou à un antigène inconnu avec la stimulation du complexe histiocyte/macrophages .

De plus, une déficience en lymphocytes suppresseurs (T8), des immunoglobines altérées, la présence d'auto-anticorps et un changement structurel au niveau du thymus ont été retrouvées, après analyse, chez des patients atteints d'une forme avancée d'histiocytose langerghansienne .

Tout ceci tend à vérifier l'origine immunitaire de cette pathologie.

3 Origine inflammatoire

Elle est suspectée en raison des caractéristiques microscopiques et de l'évolution clinique de la maladie (19).

4 Origine microbienne

Elle est suspectée même si aucun micro-organisme n'a été identifié (19).

5 Origine génétique

La survenue de la maladie chez des jumeaux monozygotes suggère que l'histiocytose peut être un défaut génétique hérité même si le rôle de l'hérédité dans la transmission de la maladie n'a pas été démontré (13).

6 Autres origines

Une augmentation de l'incidence de la maladie a été notée après des infections néonatales comme celle au virus Epstein-Barr, une réponse à une infection virale par HHV-6, l'exposition à des solvants chimiques ou des antécédents familiaux de pathologies thyroïdiennes (13 et 28).

Ainsi, l'histiocytose langerhansienne peut sembler être un désordre génétique déclenché par des agents environnementaux.

La présence trop importante de cytokines pourrait expliquer une origine immunologique ou de nombreuses mutations génétiques induisant une expansion clonale justifiant une étiologie néoplasique de l'histiocytose langerhansienne (16).

D) CLASSIFICATION

L'histiocytose langerhansienne a été classée selon plusieurs critères au fur et à mesure de sa meilleure compréhension et de sa prise en charge. Nous allons distinguer plusieurs classifications.

1 Classification chronologique (8)

En 1868, LANGERHANS a découvert des cellules dendritiques et les a nommées de son nom après avoir remarqué leur présence systématique dans 3 syndromes.

En 1941, FARBER suggère que ces trois syndromes constituent les unités d'une seule pathologie avec des sites de lésions variés, des stades et des sévérités différents mais sans la nommer.

En 1958, LICHENSTEIN est le premier à regrouper les trois syndromes en une maladie qu'il nomme l'histiocytose X.

L'histiocytose X comprend alors le granulome éosinophile, le syndrome d'Hand-Schüller-Christian et le syndrome de Letterer-Siwe. On note la présence dans ces trois maladies des particules cytoplasmiques aussi connues sous le nom de particules X.

2 Classification de Lichenstein (1953) (8)

C'est une classification en trois formes cliniques selon l'âge du patient à la première apparition de la lésion et de leur localisation :

1. histiocytose langerghansienne chronique focale : granulome éosinophile
2. histiocytose langerghansienne chronique diffuse : syndrome d'Hand-Schüller-Christian
3. histiocytose langerghansienne disséminée sévère : syndrome de Letterer-Siwe

Elles seront détaillées ultérieurement dans le chapitre Nosologie.

En 1973, une nouvelle forme d'histiocytose langerhansienne est identifiée par Hashimoto et Pritzler et est décrite comme la réticulohistiocytose congénitale autoinvolutive ou le syndrome d'Hashimoto-Pritzler.

En 1973, NEZELOF transforme le terme d'histiocytose X en histiocytose Langerhansienne et ce terme est utilisé la première fois en 1985 à Philadelphie.

En 1981, WINELMANN suggère de diviser la classification de Lichenstein en « histiocytose X », « histiocytose non X » et histiocytoses malignes.

Actuellement, le terme histiocytose langerhansienne remplace la terminologie histiocytose X et ce, depuis 1987, lorsque l'Histiocyte Society Writing Group a confirmé cette terminologie.

Elle reste cependant toujours utilisée par quelques praticiens en référence aux différentes formes cliniques de la pathologie.

3 Classification internationale des maladies oncologiques

En 2000, l'Organisation Mondiale de la Santé a définie la troisième version de la classification internationale des maladies oncologiques (ICDO-3) et a classé les histiocytoses langerghansiennes en histiocytoses langerghansiennes unifocales (groupe I) et multifocales (groupe II) considérées

comme des maladies oncologiques bénignes et les histiocytoses langerghansiennes disséminées multisystémiques (groupe III) considérées comme malignes.

La difficulté de classier l'histiocytose vient de la diversité des sites de prolifération (os, foie, poumons, nœuds lymphatique, rate, tissu hématopoïétique et mucocutané), et de ses manifestations cliniques très variées (16).

Le nombre de variantes cliniques à l'histiocytose est expliqué par la multiplicité des modèles d'expression de la télomérase des cellules CD1a positives (20).

Pour stratifier la maladie et déterminer un guide au traitement, on classe l'histiocytose langerhansienne de manière clinique en une maladie à lésion unique ou multiples.

Ce type de classification est repris par de nombreux professionnels de santé dont l'Histiocyte Society et est décrite sur le site euro histio.fr.



4 Classification de l'Histiocyte Society

L'Histiocytose Society, une organisation à but non lucratif, est un groupe de plus de 200 médecins et scientifiques du monde entier qui s'est engagé à améliorer la vie des patients atteints de maladies histiocytaires en effectuant des recherches cliniques et en laboratoires sur les causes et le traitement de cette maladie. Elle a ainsi établie une classification en fonction de ses recherches (figure 6).

Tableau. Classification de l'histiocytose langerhansienne selon l'Histiocyte Society.	
1. Formes monosystémiques (un seul tissu touché)	2. Formes multisystémiques
<p>a. Localisée</p> <p>b. Multisites</p> <p>c. Lésions à risque d'atteinte du système nerveux central (os de la face, sinus, maxillaire, fosse crânienne avec extension intracrânienne tumorale)</p>	<p>d. Groupe à bas risque : plusieurs organes atteints, sans organe « à risque »*</p> <p>e. Groupe à haut risque : plusieurs organes, dont un ou plusieurs « à risque »*</p>

*« Organes à risque » : moelle osseuse, poumons, foie, rate.

Figure 6 : tableau de classification (source : http://www.jim.fr/e-docs/00/01/A3/61/media_tableau.jpg)

Ainsi, en fonction de la forme de la maladie, sa gravité varie de même que son traitement et le pronostic pour le patient.

5 Classification des patients en fonction du bilan d'extension

Cette classification est employée par les médecins. Elle est autant utilisée que celle de l'Histiocyte Society.

Les histiocytoses langerhansiennes unifocales et multifocales (localisées) sont également appelées forme SS-LCH par l'Histiocyte Society et les histiocytoses langerhansiennes disséminées correspondent à la forme MS-LCH.

1. Histiocytose langerhansienne localisée

- a) éruption cutanée (biopsiée) sans autre localisation ;
- b) lésion osseuse unique accompagnée ou non d'un diabète insipide, d'une adénopathie régionale ou d'une éruption cutanée ;
- c) lésions cutanées multiples accompagnées ou non d'un diabète insipide, d'une adénopathie régionale ou d'une éruption cutanée.

2. Histiocytose langerhansienne disséminée

- a) atteinte viscérale accompagnée ou non de lésions osseuses, d'un diabète insipide, d'atteinte ganglionnaire et/ou d'une éruption cutanée mais en l'absence de signes de dysfonctionnement d'organes pulmonaire, hépatique ou hématologique ;
- b) atteinte viscérale accompagnée ou non de lésions osseuses, d'un diabète insipide, d'atteinte ganglionnaire et/ou d'une éruption cutanée mais accompagnée de signes de dysfonctionnement d'organes pulmonaire, hépatique ou hématologique.

Après plusieurs classifications en fonction des signes cliniques, l'histiocytose langerhansienne est désormais classée selon les différents protocoles cliniques de traitement établis par l'Histiocyte Society ou en fonction du bilan d'extension. Les deux classifications ci-dessus sont celles les plus utilisées par les soignants.

E) NOSOLOGIE

La nosologie consiste en l'analyse des critères de classification d'une maladie. Ainsi, il sera détaillé dans ce paragraphe les trois grandes formes cliniques de l'histiocytose langerhansienne.

- Granulome éosinophile (14, 19, 21)

C'est la forme localisée (LLCH), la plus fréquente et la plus bénigne de la pathologie. Elle consiste en une lésion osseuse ressemblant à une tumeur d'extension limitée et uni ou multifocale dans un ou plusieurs os avec ou sans atteinte des tissus mous et sans atteinte systémique .

Un granulome éosinophile peut survenir à tous les âges et le crâne est le site de lésion ostéolytique le plus fréquent (figure 6).

C'est une lésion ostéolytique venant du système réticulo-endothélial affectant le squelette sous

forme unifocal ou multifocal (figure 7).

1% des lésions osseuses sont des granulomes éosinophiles.



Figure 7 : Scanner d'un granulome éosinophile du sphénoïde (<http://www.diagnologic.com/granulome-eosinophile-sphenoide-scanner-688-4fb081b12fbee22-478.jpg>)



Figure 8 : Radiographie de coude montrant un granulome éosinophile (http://www.mainetsport.com/wa_import448.jpg?v=1mpvgsghdwtva4)

- Syndrome de Letterer-Siwe

Le syndrome de Letterer-Siwe est la forme aiguë disséminée et multi viscérale de la maladie ou congénitale et généralisée touchant le plus souvent les enfants de moins de 3 ans (19).

Les premiers signes de la maladie sont des atteintes de la région crânio-faciale suivie par une généralisation des atteintes accompagnées de manifestations cutanées particulières de type eczéma (figure 9 et 10) et par une perturbation progressive des fonctions pulmonaires, hépatiques, spléniques, ganglionnaires et hématopoïétiques.

Il est caractérisé par un rash cutané, une hépatosplénomégalie, une anémie, des lymphoadénopathies et des lésions osseuses avec dissémination. Cette forme présente une évolution rapide et agressive qui est le plus souvent fatale à brève échéance (7).



Figure 9 : Photographie représentant un rash cutané sur l'abdomen tirée de <http://www.dermis.net/bilder/CD054/550px/img0042.jpg> et le tronc d'un enfant (Geissman et coll. en 1997)



Figure 10 : Photographie montrant un rash cutané sur le crâne d'un enfant (site dermis.net)

- Syndrome de Hand-Schüller-Christian (19)

Le syndrome de Hand-Schüller-Christian est la forme disséminée, multi-viscérale et chronique de l'histiocytose langerhansienne et comprend une triade de signes cliniques qui sont : des lésions osseuses « perforées » (figure 11 et 12), un diabète insipide et une exophtalmie dans sa forme classique.

Cependant, on ne retrouve cette association que dans 17% des cas.

Les lésions osseuses sont présentes dans 80% des cas, le diabète insipide dans 50% et l'exophtalmie dans 10 à 30% des cas.



Figure 11 : Téléradiographie de profil montrant des lésions osseuses bulleuses au niveau du crâne
 (<http://www.tumorlibrary.com/case/images/2843.jpg>)

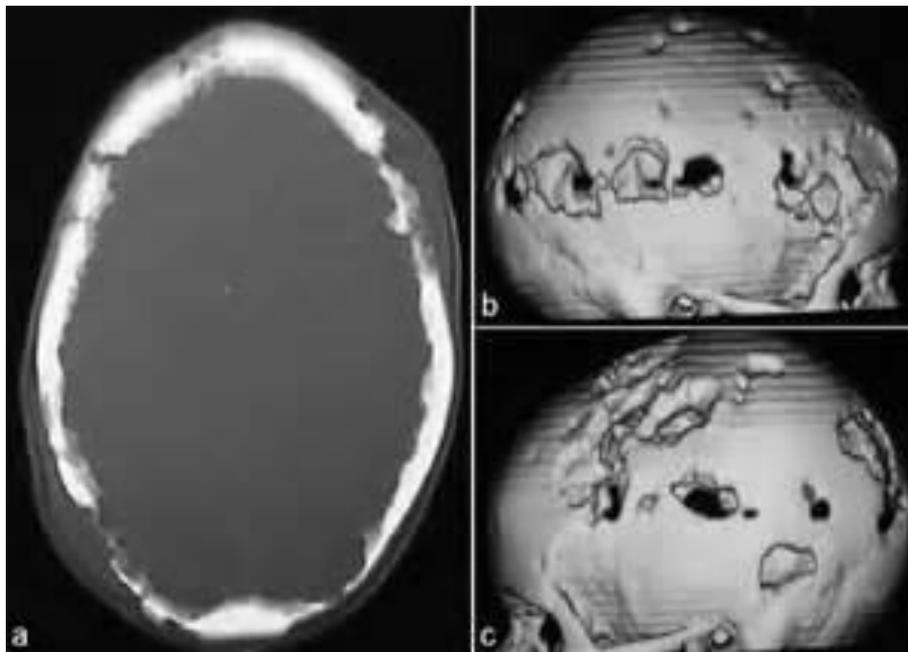


Figure 12 : Scanner en 3D montrant des lésions osseuses bulleuses
 (http://www.ijmpo.org/articles/2011/32/3/images/IndianJMedPaediatrOncol_2011_32_3_183_92835_f2.jpg)

Cette forme touche le plus souvent des groupes plus âgés (vingtaine, trentaine ou plus). Elle peut se présenter sous d'autres formes cliniques comme : les pétéchies, le purpura, des ulcérations, des lésions ressemblant à une dermatite séborrhéique, un dysfonctionnement pulmonaire, une tachypnée, une dyspnée et une cyanose.

- Réticulohistiocytose congénitale auto-involutive ou syndrome d'Hashimoto-Pritzler (17, 19)

C'est une forme exclusivement cutanée caractérisée par l'apparition de nodules noirâtres au niveau du tronc, du visage et du cuir chevelu (figure 13). Elle présente une résorption spontanée sans implication d'autres organes.



Figure 13: Photographie montrant une papule noirâtre chez un nourrisson (LEE et coll en 2014)

F) SIGNES CLINIQUES

Les manifestations cliniques de l'histiocytose sont très hétérogènes allant de la lésion isolée à résorption spontanée à une maladie à lésions multiples dont certaines peuvent entraîner des dysfonctionnements d'organes pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

1 Signes généraux (7,12)

Les atteintes localisées ne présentent pas de manifestation générale. Cependant, lors d'atteintes multi-systémiques, on note au commencement une altération de l'état général, une fièvre accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement et d'aménorrhée chez les sujets féminins.

2 Signes fonctionnels (9,26)

Le premier signe est la douleur, également premier motif de consultation. A titre d'exemple, la présence d'une tuméfaction osseuse dure et immobile ou molle et mobile, douloureuse, est de nature à alerter le patient. Un autre signe fonctionnel peut être constitué par une fracture osseuse pathologique liée à la progression de la lésion. Enfin, une exophtalmie soudaine ou une mobilité/perte prématurée de dents peut permettre la découverte fortuite d'une histiocytose langerhansienne.

3 Manifestations osseuses (9,20)

Une atteinte osseuse dans 80 à 100% des cas est rapportée par la littérature.

Il s'agit de lésions ostéolytiques « rongeur » le tissu osseux jusqu'aux corticales douloureuses ou non et pouvant induire une tuméfaction ou non.

Elles peuvent être des lésions intra-osseuses solitaires, multiples alvéolaires, avec une sclérose osseuse ou avec une néoformation osseuse.

Les os plats comme le crâne sont les plus touchés suivis des os longs et des vertèbres (figure 14) comme vu précédemment.

Lors de lésions au niveau du crâne, il y aurait peu d'extension de l'atteinte vers le mastoïde, les osselets ou l'oreille interne (17).

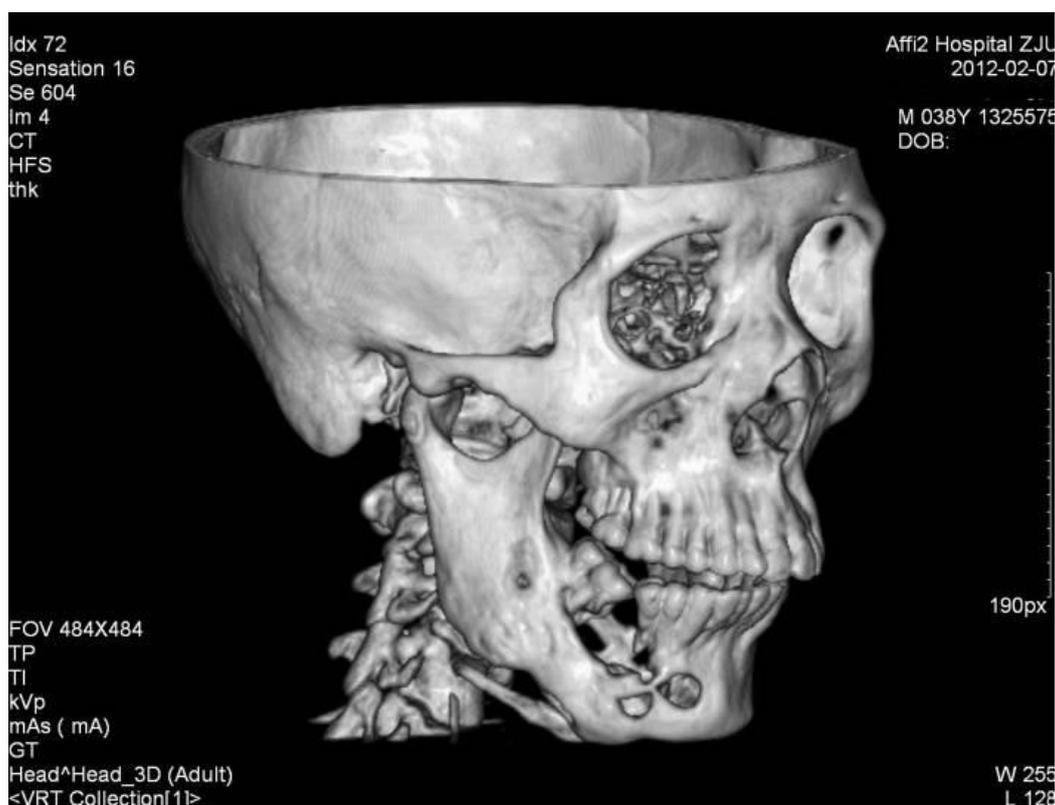


Figure 14 : Scanner du crâne montrant une lésion ostéolytique de la mandibule (SHI et coll en 2014)

4 Signes cutanés (9, 13)

La peau est le deuxième organe le plus fréquemment touché après le tissu osseux.

Les manifestations cutanées sont des papules rouges jaunâtres ou des éruptions séborrhéiques ressemblant à une dermatite touchant le plus souvent les articulations, le cuir chevelu et le tronc (25).

Les signes cutanés peuvent également être des pétéchies, des vésicules, des nodules et des pustules fermes et indolores d'apparence varioloforme .

Dans la forme d'Hashimoto-Pritzler, on retrouve des papules rouges violacées ou brunâtres sur le visage, le cuir chevelu, le tronc, la plante des pieds ou la paume des mains à la naissance ou dans la période périnatale (figure 15).

Des ulcérations arrondies allant de 0,5 à 1 cm de large et 0,5 à 4 cm de long localisées au niveau des plis axillaires et/ou inguinaux et en rétro- auriculaire sont présents dans la forme de Letterer-Siwe.



Figure 15 : Photographie montrant des lésions cutanées caractéristiques de l'histiocytose langerhansienne (<http://addp.pagesperso-orange.fr/dermatopathologie/iphot/v990136c1.jpg>)

5 Signes buccomaxillaires (5, 16, 19,20, 26)

Le signe clé de l'histiocytose langerhansienne au niveau maxillaire est une douleur associée à une ostéolyse localisée non-odontogénique ressemblant à un kyste apical . Une lésion des tissus mous oraux sans lésion osseuse sous-jacente est rare.

Les principaux signes buccomaxillaires sont :

- perte ou mobilité prématurée des dents et exfoliation ;
- parodontopathies ;
- saignements gingivaux spontanés et gencives érythémateuses ;
- écoulement jaunâtre des gencives à la pression ;
- fracture pathologique de la mandibule liée à la progression de la lésion atteignant les corticales ;
- tuméfaction/gonflement avec ou sans douleur ;
- retard à la cicatrisation post-avulsion ;
- sensation de brûlure (figure 16);
- lésions nécrosantes ou ulcérées au niveau de la muqueuse orale.

Les patients avec des signes buccomaxillaires d'histiocytose langerhansienne présentent souvent une halitose et une hygiène orale défectueuse en raison de la douleur provoquée par le brossage

quotidien.

Les manifestations buccales peuvent être un signe avant-coureur d'une manifestation systémique ou ressembler à une pathologie inflammatoire avec fièvre et gonflement.



Figure 16 : Photographie montrant une ulcération de la muqueuse palatine (DEVI et coll en 2014)

6 Signes neurologiques

On note des troubles neurologiques lors de compression en cas de lésion au niveau vertébral (18).

Des paralysies du nerf mentonnier peuvent survenir lors de lésion mandibulaire (24).

Les paralysies des nerfs crâniens sont peu fréquentes lors d'atteinte au niveau du crâne mais des céphalées ou perturbations sensorielles ont pu être notées dans certains cas (7).

7 Signes endocriniens

Lors d'une atteinte « multi systémique », on note des anomalies endocriniennes comme une hypothyroïdie et une sécrétion anormalement élevée de prolactine (3).

G) CRITERES DE CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC

Les critères diagnostics ont été définis par la WGHS (Writing Group of the Histiocyte Society).

Il existe trois niveaux de confiance pour poser un diagnostic (9):

- présomptif lors de la présence de caractéristiques morphologiques ;
- désigné en présence d'au moins deux colorants pour ATPase, protéine S-100, alpha-

- d-mannosidase ou peanut agglutinine ;
- définitif quand en plus des caractéristiques morphologiques, des granules de Birbeck ou une coloration positive pour l'antigène CD1a à la surface de la cellule lésionnelle sont relevées ;

Une fois le diagnostic posé, on recherche l'extension de la maladie grâce à bilan complet.

1 Diagnostic positif (6, 9, 12, 13, 16)

Pour poser un diagnostic positif, on recherche une combinaison de signes cliniques, des découvertes histologiques et des colorations immuno-histo-chimiques positives à la protéine S-100 et Ac anti CD1a et à la vimetine.

Lorsque, pendant un examen microscopique, on trouve une infiltration de grandes cellules avec un cytoplasme éosinophile et un noyau ovoïde dendritique caractéristique des cellules de Langerhans, on réalise alors une analyse immuno-histo-chimique.

La confirmation du diagnostic d'histiocytose langerghansienne est posée après une étude immuno-histo-chimique d'un prélèvement réalisée par biopsie confirmant une infiltration des tissus par des cellules présentant des antigènes CD1a, des protéines S-100 à leur surface membranaire, des enzymes ATP-ase, des peanut agglutinine et des alpha-D-mannosidase.

La recherche des particules de Birbeck était le seul critère diagnostic auparavant mais avec l'utilisation de l'examen immuno-histo-chimique, ce n'est plus le cas.

Elle remplace de plus en plus la recherche des particules de Birbeck qui est actuellement moins employée car moins fiable.

On utilise également un anticorps monoclonal Langerine (CD 207) dirigé contre une protéine de type lectine C transmembranaire de type II des particules de Birbeck identifiant ainsi les cellules de Langerhans.

Lorsque la biopsie est contre-indiquée en raison de la situation clinique (ex : vertèbres cervicales/lombaires ou lésion cérébrale), on réalise un suivi radiologique sur six mois afin de vérifier l'absence de cette lésion.

Le bilan d'extension radiologique et biologique est réalisé seulement une fois que le diagnostic définitif de la maladie est posé ou si le diagnostic reste présomptif, la biopsie étant reportée en raison d'un manque d'accessibilité ou de risque potentiel pour le patient.

2 Diagnostic différentiel (3, 5, 12,13, 14, 26, 28)

- maladie parodontale : gingivite ou parodontite en raison de la perte prématurée dentaire ou lors d'une lésion localisée au niveau de la joue ;
- kyste odontogénique : kyste apical ou radiculaire ;
- kyste épidermoïde ou dermoïde en cas de lésion unique ;
- neuroblastome métastatique en cas de lésions multiples ;
- parodontite agressive de la dent temporaire ; précédemment connue sous le nom de parodontite pré-pubertaire, on la retrouve le plus souvent chez un enfant présentant un contexte médical sous-jacent ;
- dysplasie fibreuse : atteint plus les femmes que les hommes et touche plus le maxillaire que la mandibule ;
- syndrome de Papillon-Lefevre : destruction importante de l'os alvéolaire avec perte dentaire prématurée ainsi qu'une hyperpigmentation des extrémités (paumes et plantes des pieds) ;
- ostéomyélite des maxillaires : processus inflammatoire le plus d'origine dentaire et

fréquente en post avulsionnel ;

- ostéosarcome : en raison de l'apparence des contours de la lésion « rongés par les mites » ;
- carcinome épidermoïde : tumeur maligne la plus fréquente de la sphère ORL ;
- sarcome d'Ewing : forme de cancer des os touchant préférentiellement les enfants ;
- lymphome : prolifération maligne dans les organes lymphoïdes secondaires ;
- granulome à cellules géantes : lésion ostéolytique de la mandibule touchant plus les femmes ;
- améloblastome : tumeur odontogène rare de la cavité buccale ;
- leucémie : cancer des cellules hématopoïétiques ;
- malformations vasculaires ;
- métastases osseuses ;
- vascularite : granulomatome de Wegener ;
- ulcération liée à une infection HIV ;
- hypophosphatémie qui se caractérise par un taux de phosphatase alcaline bas et une présence anormalement élevée de phosphoéthanolamine dans les urines. Les signes cliniques au niveau buccal sont la perte prématurée dentaire touchant le plus souvent les incisives mandibulaires temporaires avec un taurodontisme.

En raison de la variété des signes cliniques et de la diversité de diagnostic différentiel de l'histiocytose langerhansienne, on estime qu'il faut un temps moyen de 25 semaines pour poser ce diagnostic définitif avec une marge allant de 3 à 60 semaines (3).

Il n'existe pas de signe pathognomonique au niveau clinique et radiologique, ainsi il y a un fort risque de mal-diagnostiquer et donc de retarder le diagnostic et le traitement.

H) IMAGERIE (9, 13, 19, 42, 28)

L'image radiologique d'un granulome éosinophile est une image radio-claire uniloculaire ovoïde aux bords bien définis. Les lésions osseuses se présentent le plus souvent sous la forme de lésions ostéolytiques uniques ou multiples rondes ou ovales aux bords bien ou peu définis, de défauts lytiques « perforés » avec une hyperostose de ses bords (14, 24).

Ce type de lésion ressemble beaucoup à celle du myélome chez l'adulte. Ainsi, ce sont des zones radio claires localisées sans calcification ni signe de sclérose ou réaction à ses limites. Les lésions osseuses de l'histiocytose peuvent être accompagnées par une réaction au niveau du périoste ayant l'image d'une simple ligne ou une forme plus suggestive mais le plus souvent aux contours bien définis. Les lésions au niveau du crâne apparaissent le plus souvent au niveau de sa base et dans la région temporale et pariétale. On a ainsi une image de crâne perforé aux bords biseautés caractéristiques.

Lors d'atteinte au niveau maxillaire ou mandibulaire, on note une image caractéristique de « dents qui flottent ».

Le signe radiologique le plus courant au niveau de la mandibule est une lésion ostéolytique à l'intérieur ou près du processus alvéolaire avec destruction de l'os entourant les dents.

Ces images radiologiques ne sont pas spécifiques à ces lésions et peuvent constituer un signe de kystes odontogéniques, de lésions péri-apicales, de maladies parodontales, d'ostéomyélites et de néoplasies malignes, etc.

Ainsi, on ne peut pas baser un diagnostic sur une image radiologique.

I) TRAITEMENT

Il n'existe pas d'études contrôlées permettant d'établir un traitement optimal pour l'histiocytose langerhansienne.

Cependant, il existe des recommandations réalisées par l'Histiocyte Society et retrouvables sur le site de référence sur l'histiocytose : euro-histio.fr

Une base de données sur l'histiocytose langerhansienne a été créée par un groupe français grâce à une étude menée de 1983 à 1993 et d'avril 1996 à novembre 2001. Grâce à cela, de nombreux patients ont été inclus dans les recherches de l'Histiocyte Society (8).

Ainsi, l'Histiocyte Society a pu définir deux types de chaînes diagnostic et de traitement en fonction du type d'histiocytose rencontré : SS-LCH (forme unisystémique) ou MS-LCH (forme multisystémique).



Ces recommandations se retrouvent dans les schémas ci-dessous.

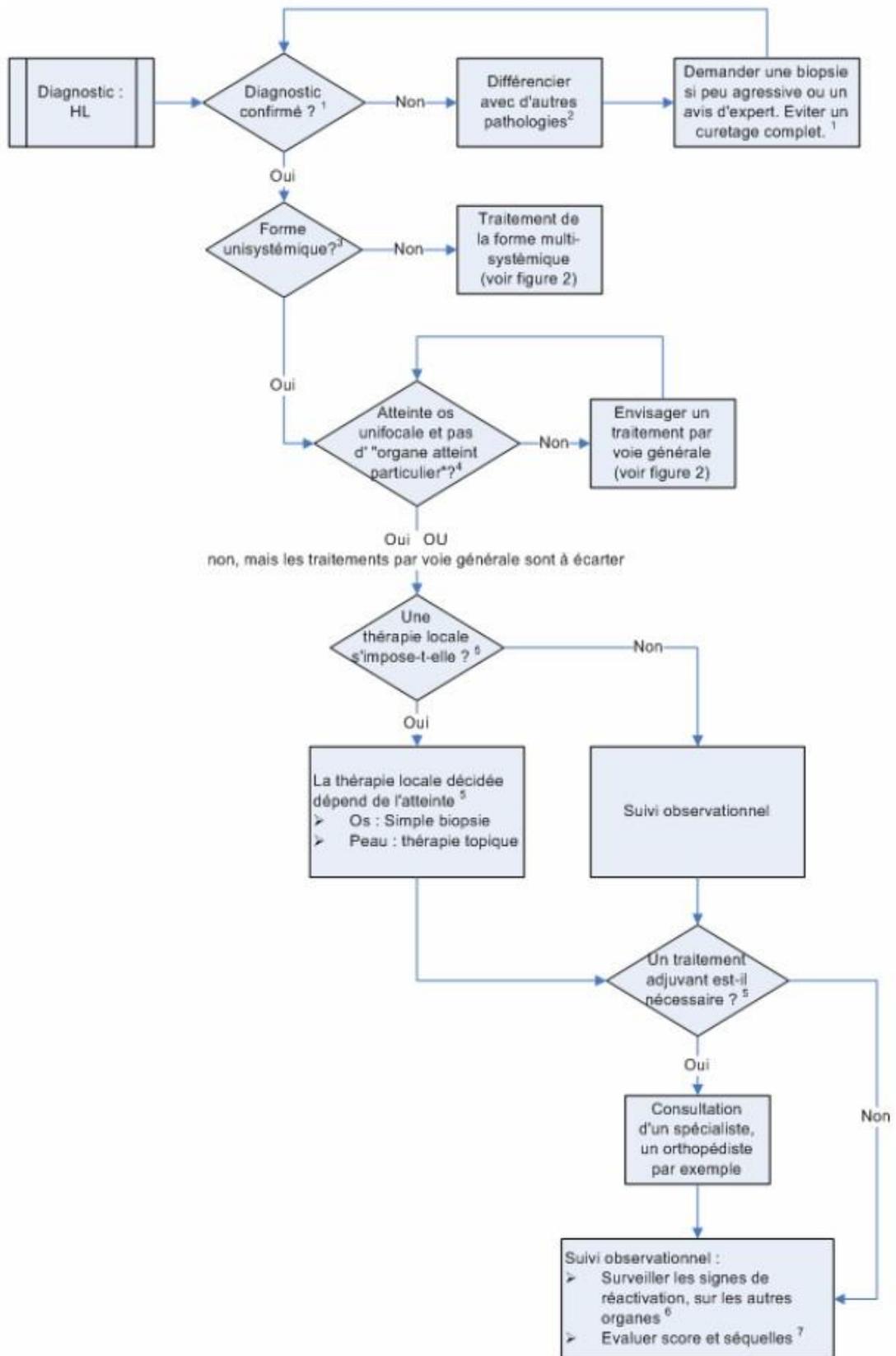


Figure 17 : Schéma de décision thérapeutique en cas de lésion uni systémique (euro-histio.fr)

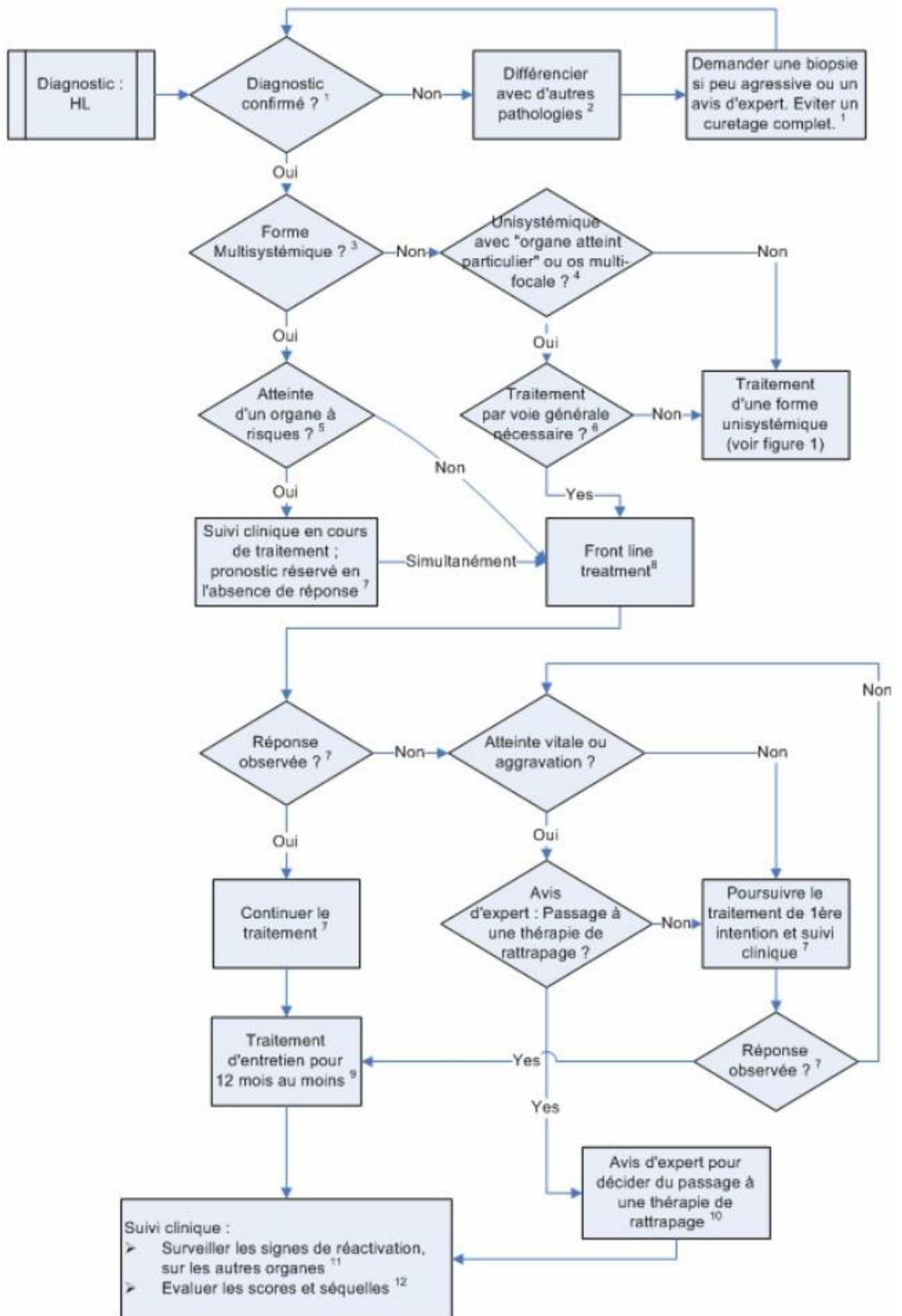


Figure 18 : Schéma de décision thérapeutique en cas de lésion multi systémique (euro-histio.fr)

Dans les figures 18 et 19, sont détaillés les protocoles de soins établis par l'Histiocyte Society en fonction de leur classification en forme uni-systémique ou multi-systémique.

Dans le cas d'une lésion uni systémique, le traitement varie en fonction de l'organe atteint. En cas d'atteinte sur un organe non à risque, une thérapie locale est la plus souvent indiquée avec néanmoins une surveillance clinique approfondie.

En cas d'atteinte uni-systémique sur un organe à risque, on met en place un traitement par voie générale.

Lors d'atteinte multi-systémique, un traitement générale est mis en place et est réévalué en fonction de la réponse au traitement du patient.

Environ 50% des lésions sont traitées par la chirurgie et 23% par une combinaison entre la chirurgie et la radiothérapie (7).

Quand le diagnostic est confirmé, les choix thérapeutiques varient selon l'âge du patient à la survenue de la maladie mais également selon l'étendue et la sévérité de l'histiocytose langerhansienne (13).

En effet, en raison du risque de lésions sur plusieurs organes, un examen radiologique approfondi du corps entier doit être réalisé grâce à des PET-scan, scintigraphie osseuse, IRM, tomographie axiale assistée par ordinateur aussi appelé bilan d'extension (12).

Les maladies à lésion uni-systémique sont différenciées des maladies à lésions multi-systémiques donc plus étendues afin de mieux planifier le traitement.

La sévérité de la maladie vient de l'implication ou non d'organes à risque (système hématopoïétique/ rate /foie).

Les traitements vont de l'abstention (résorption spontanée fréquente en cas de lésion unique) et la thérapeutique conservatrice en passant par la thérapeutique locale (curetage, excision, injection intra lésionnelle de corticostéroïdes, irradiation à petite dose) jusqu'à la thérapeutique systémique (chimiothérapie, prise de corticostéroïdes par voie orale et transplantation de cellules souches).

Grâce à l'imagerie PET-scan, on peut suivre la progression de la maladie ou l'efficacité du traitement grâce à la comparaison de la taille des lésions avant/après.

Un large panel de thérapeutique peut être employé pour une meilleure prise en charge du patient :

- thérapeutique chirurgicale (curetage) ;
- chimiothérapie par vinblastine ou méthotrexate ;
- radiothérapie ;
- injection stéroïdes intralésionnelle ;
- thérapie monoclonale aux anticorps anti-CD1a ;
- transfert génique dans cellules souches hématopoïétiques, thérapeutique aux interférons ou à la cyclosporine A ;
- transplantation de moelle osseuse.

1 Thérapeutique locale

Lors d'une histiocytose avec atteinte unique parodontale, on a observé une guérison après seulement un détartrage voire un surfaçage radiculaire associé à une antisepsie locale (irrigation à la chlorexidine et réalisation de bains de bouche) (18).

Un cas documenté rare témoigne de la possibilité d'une régénération osseuse spontanée intra-lésionnelle conduisant à un repositionnement et une réparation spontanée d'une fracture mandibulaire suite à l'extension d'une lésion ostéolytique mandibulaire chez un individu atteint d'histiocytose langerhansienne (26).

La thérapeutique conservatrice va de l'abstention de soins à la prise en charge des symptômes et une maintenance dentaire par exemple.

2 Chirurgie (9, 18, 24)

La thérapeutique chirurgicale consiste en une exérèse lésionnelle avec ou sans greffe osseuse ainsi que la réalisation d'une biopsie avant une analyse au microscope électronique à balayage (MEB).

Avant la chirurgie, on réalise un grand nombre d'examens afin d'avoir une vue d'ensemble de la ou des lésions : radiographies, IRM, scintigraphie osseuse, OTM.

La résection chirurgicale est un processus reconstructif avec de possibles effets indésirables comme la paresthésie, la formation d'abcès et une perte osseuse excessive.

Les curetages chirurgicaux ont de bons résultats mais il existe de nombreux cas de récurrences et de nombreux effets indésirables comme des lésions des dents ou des germes dentaires, une perte d'os alvéolaire, une mobilité de fragments osseux et une fracture osseuse.

En cas de grands défauts osseux après la chirurgie, on peut réaliser des autogreffes afin de diminuer le risque de fracture pathologique et de faciliter la régénération osseuse.

La chirurgie présente de nombreux effets indésirables tels que la paresthésie, la formation d'abcès et une perte osseuse excessive.

3 Chimiothérapie (9, 19, 24)

La chimiothérapie systémique consiste en l'administration par voie intra-veineuse de vinblastine ou de méthotrexate.

La chimiothérapie est suggérée pour les formes disséminées d'histiocytose langerhansienne comme des lésions osseuses multiples, les atteintes multi-systémiques et est le meilleur choix en cas de lésions en regard des tissus mous

La chimiothérapie à agents multiples est recommandée pour les histiocytoses langerhansiennes atteignant uniquement l'os que ce soit de manière uni ou multi-focale.

Une chimiothérapie à agent unique a un plus fort taux de récurrence.

Elle peut être utilisée seule ou associée à la radiothérapie.

4 Radiothérapie (6, 16,19, 24)

L'emploi de cette technique est recommandé à faible dose en cas de lésions symptomatiques avec cependant un risque important de fracture osseuse, d'anomalie fonctionnelle et de perturbation esthétique.

Il existe une controverse sur l'emploi de la radiothérapie au niveau de la joue en raison du rapport bénéfice-risque d'une irradiation dans cette zone fragile.

La radiothérapie est le plus souvent réservée aux traitements des lésions non accessibles comme par exemple au niveau de la mastoïde ou du nerf optique, en cas de lésions bi maxillaires, pour les lésions récidivantes après plusieurs exérèses (figure 18). On y emploie des doses de 1,20 à 1,800 Gray.

La radiothérapie au seul niveau local diminue les symptômes mais est rarement suffisante pour une rémission complète.

Dans le même rapport bénéfice-risque, il reste que l'irradiation des enfants est toujours sujette à polémique compte tenu du faible résultat éventuel d'une radiothérapie et de leur sensibilité particulière à cette technique.

Il existe un risque d'altération du développement dentaire ou de présence de défauts résiduels ainsi, il est nécessaire de réaliser un plan de traitement pour préparer la croissance de l'enfant, son développement à travers l'adolescence et le passage à l'âge adulte, afin de diminuer au maximum les effets du traitement réalisé.

L'Histiocyte Society recommande d'ailleurs dorénavant l'arrêt de l'emploi de la radiothérapie.



Figure 18 : Photographie montrant un appareil de radiothérapie
(<http://www.centreducancer.be/assets/DSCN3049reduite.jpg>)

L'injection de corticostéroïdes intralésionnels est l'alternative aux rayons.

5 Corticostéroïdes

Cette technique d'injection a été employée pour la première fois en 1982 par SCAGLIETTI sur un kyste osseux en utilisant du méthylprednisolone (20).

La première utilisation en vue de traiter l'histiocytose a été faite par COHEN en 1980 pour le traitement d'un granulome éosinophile (7).

SCAGLIETTI en 1982 affirme que l'on peut réitérer l'injection jusqu'à six fois en utilisant toujours la même fréquence (toutes les 4 ou 6 semaines) et les mêmes doses en traitement d'un granulome éosinophile.

Il n'y a pas de signe biochimique de doses excessives de corticostéroïdes pour six doses.

Le mécanisme d'action des corticostéroïdes est inconnue : suppression des cellules de Langerhans, lymphocytes T et lymphocytes éosinophiles ou stimulation de l'ostéogenèse.

SCAGLIETTI suggère en 1982 aussi que les microcristaux de stéroïde causent la destruction des cellules de Langerhans.

L'injection de drogues intralésionnelles est l'option de traitement la plus adaptée pour une forme localisée et unique d'histiocytose langerhansienne

LIBICHER en 1995 a même démontré une rémission complète en six mois d'une lésion unique osseuse après une unique application de méthylprednisolone (26).

Une réduction quasi complète du gonflement sous deux semaines après l'injection intralésionnelle de 200mg de méthylprednisolone en cristaux a été observée chez un enfant (20). Lors d'une IRM, trois mois plus tard, ils ont noté une lésion plus petite et des signes de reminéralisation. A six mois, l'œdème au niveau de la moelle osseuse a diminué. A 17 mois, ils ont observé une bonne consolidation osseuse au niveau de la lésion avec cependant un œdème de la moelle osseuse toujours détectable.

Il n'y a pas de perte prématurée des dents lactéales, la réponse au test au froid est positive ; une persistance de la vitalité pulpaire est donc évidente.

L'orthopantomogramme montre une poursuite de l'édification radiculaire des germes dentaires ; confirmé par MITOMI en 2005, et ce, après thérapeutique aux corticostéroïdes (19).

PUTTERS en 2005, dont les travaux ont inspiré MORALIS en 2008, a, quant à lui, démontré la fin immédiate de la douleur après injection de corticostéroïdes et une régression rapide des autres symptômes ainsi qu'une consolidation osseuse rapide après quelques mois.

Cependant, en raison d'un haut risque de récurrence ou de migration des lésions et de nouvelles localisations, un long suivi post-opératoire après injection est nécessaire

Les contre-indications à l'emploi des corticostéroïdes sont (27) :

- l'allergie ;
- l'ulcère à l'estomac ;
- le syndrome de Cushing ;
- l'insuffisance rénale ;
- le diabète non équilibré ;
- le traitement aux anti-coagulants ;
- la varicelle ;
- l'infection au ZONA ;
- la maladie fongique.

a) Bénéfice de la corticothérapie (7)

L'injection de corticostéroïdes est très bien tolérée par les patients.

La probabilité de complications postopératoires est moindre par rapport aux autres thérapeutiques. Une guérison ou une réduction de la lésion sans besoin de reconstitution chirurgicale des fractures pathologiques est fréquente.

Elle est mieux acceptée par le patient car il y a une diminution rapide de la douleur.

On note moins de plaintes des patients pendant le traitement, en comparaison des autres.

C'est une méthode peu invasive.

b) Inconvénients de la corticothérapie

Il y a de nombreux effets indésirables (27).

Les effets secondaires sont :

- désordres hydroélectrolytiques : HTA (hypertension artérielle) ;
- troubles endocriniens et métaboliques : syndrome de Cushing iatrogène, arrêt de la croissance chez l'enfant et menstruations irrégulières chez la femme ;
- troubles musculo-squelettiques : atrophie musculaire, ostéoporose, fractures pathologiques ;
- troubles digestifs dont nausées et ulcère à l'estomac ;
- troubles cutanés : acné et retard à la cicatrisation ;
- troubles neuropsychiques : excitation, euphorie, insomnie ;
- troubles oculaires : glaucome, cataracte.

Lors d'atteintes multiples, il n'existe pas de consensus sur un traitement unique.

On emploie dès lors un traitement généralisé agressif ou une approche conservatrice de traitement des symptômes à moins qu'il y ait des manifestations systémiques comme la douleur, la fièvre et des troubles au niveau d'organes vitaux.

La combinaison d'injection de stéroïdes et l'emploi d'agents cytotoxiques (chimiothérapie) est efficace en cas de lésions multiples.

Le traitement par injection nécessite quelques précautions comme une parfaite connaissance de

l'anatomie du site d'injection et un protocole stérile pour éviter les infections secondaires. En effet, il convient d'être particulièrement vigilant lors de l'injection afin de ne pas toucher les nerfs alentours ou les vaisseaux. D'autres voies thérapeutiques sont à explorer comme la thérapie monoclonale d'Anticorps antiCD1a et le transfert génique dans les cellules progénitrices hématopoïétiques.

La corticothérapie est donc le traitement de choix et le plus employé mais il présente néanmoins des limites et des effets indésirables.

J) PRONOSTIC

Le pronostic d'une histiocytose dépend de l'âge du patient lors de la survenue de la maladie. Plus le patient est jeune, plus le pronostic s'orientera vers un décès rapide. La morbidité de cette pathologie diminue avec l'âge (6).

Il dépend également du nombre d'organes atteints, de la rapidité de la détection de la maladie et de sa prise en charge.

Le taux de survie est de 80% pour les lésions uniques.

20% des patients développent une forme agressive ou des affections sur plusieurs organes nécessitant des traitements multiples avec un taux de mortalité de 9% (28).

Une atteinte pulmonaire unique a un moins bon pronostic que des atteintes multiples.

Un patient avec une atteinte osseuse unique présente un taux de survie de 97% à 1 an et de 92,3% à 5 ans (9).

On a démontré une récurrence dans 16% des cas et le plus souvent dans les 11 ans après le premier traitement (20).

Le risque de récurrence dépend du traitement employé et de la localisation de la lésion.

Le taux de récurrence est de 12% en cas de traitement par chimiothérapie seule, de 25% en cas de radiothérapie seule et de 19% en cas de combinaison chirurgie et radiothérapie (5).

Ce risque élevé de récurrence ainsi qu'un risque important d'apparitions de nouvelles lésions dans d'autres localisations explique la nécessité d'un suivi à long terme (24).

Ainsi, ils vont de la guérison spontanée à la dissémination multi viscérale des lésions (3).

Le pronostic d'une lésion isolée est meilleur que celui d'une forme ostéolytique avec dissémination.

Les formes disséminées sont le plus souvent réfractaires aux traitements et induisent une mortalité élevée de 37 à 48% (10).

Les facteurs de risque pour un mauvais pronostic sont (19) :

- âge inférieur à 2 ans
- atteinte d'au moins 3 organes différents
- présence de dysfonctionnement d'un organe (pulmonaire, hépatique, hématologique).

II- Rôle de l'odontologiste dans la prise en charge de l'histiocytose langerhansienne

A) Signes d'alerte au cabinet dentaire

La cavité orale est l'un, voire le système le plus atteint lors d'une histiocytose (15).

Le chirurgien dentiste, comme tous les cliniciens s'intéressant à la sphère maxillo-faciale et du cou, joue alors un rôle prépondérant de dépistage de cette maladie.

Il devrait donc être en mesure de reconnaître les symptômes de cette maladie et son spectre de signes cliniques mais aussi les lésions au niveau de la sphère orale que ce soit un gonflement anormal, ou une ulcération cicatrisant difficilement (figure 20). Le chirurgien dentiste devrait s'assurer d'une bonne prise en charge médicale du patient avant le diagnostic définitif et lors de son traitement afin de diminuer la morbidité et la mortalité de cette pathologie (5,20,26).

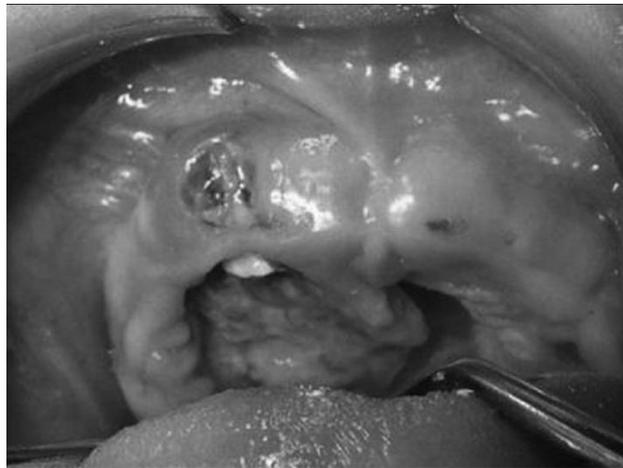


Figure 20: Photographie d'une lésion ulcérée au niveau du processus alvéolaire maxillaire droit, la couronne de la 52 est visible (GEORGE et coll en 2013)

Il peut réaliser un examen clinique et radiologique approfondis pouvant aller jusqu'à la biopsie de la lésion qu'il juge suspecte. Une biopsie pour un examen histologique devrait être réalisée par le chirurgien dentiste ou par un laboratoire d'analyses médicales devant chaque lésion suggérant une histiocytose langerhansienne et être adressée à un anatomopathologiste qui pourra réaliser un examen microscopique et une analyse immuno-histo-chimique à la recherche d'anticorps monoclonaux comme l'Ac anti-OKT6 et Ac anti-prt S100 (5,26).

Cela pourrait permettre de diminuer le temps de prise en charge du patient entre la suspicion d'une anomalie et l'entrée du patient dans un protocole de soins adaptés.

Le principal motif qui peut amener à consulter un chirurgien dentiste est la douleur dans la sphère orale. Mais le patient ou son entourage peut également être alerté par un gonflement douloureux au niveau des mâchoires, un abcès dentaire, des défauts gingivaux ulcérants et/ou nécrosants voire une infection gingivale chronique et douloureuse (8).



Figure 21 : Photographie montrant des lésions nécrosantes et ulcérées de la muqueuse de la région canine mandibulaire droite (SCHEPMAN et coll de 1998)

Les muqueuses buccales peuvent être bourgeonnante, érythémateuse, suintante ou longue à cicatriser (figure 21 et 22) (19,24).

Ces symptômes doivent inciter à la méfiance.



Figure 22 : Photographie montrant des lésions parodontales inflammatoires, des récessions gingivales et des mobilités dentaires (MADRIGUAL et coll de 2009)

Les autres signes généraux pouvant inquiéter le patient et son entourage sont la fièvre, une fatigue excessive, une anémie, une certaine pâleur ou la présence d'adénopathie ou ganglions (figure 23) (8).



Figure 23 : Photographie montrant une adénopathie sous-maxillaire droite (<http://www.orlfrance.org/college/DCEMItems/Question291/image291/kyste-amygdaloide.gif>)

Les principaux signes d'alerte dentaire pour un chirurgien dentiste sont (3,5,7,11,17,19,20,26,28):

- lésion uniloculaire aux contours bien défini avec atteinte des corticales osseuses donnant une image de « dents qui flottent » pouvant être asymptomatique (figure 24) ;
- apparition de nouvelles lésions osseuse en quelques mois ;
- atteinte parodontale chronique avec lésion radiculaire allant jusqu'à la furcation radiculaire sans mobilité chez un individu jeune ;
- perte dentaire prématurée (molaires lactéales à 5 ans) d'une ou d'un groupe de dents ou exfoliation des dents lactéales ;
- déplacement dentaire et résorption radiculaire ;
- lésions nécrosantes ou ulcérées au niveau de la muqueuse orale avec cicatrisation partielle ;
- gonflement des mâchoires sans saignement et non douloureux depuis plusieurs mois ;
- fracture pathologique de la mandibule liée à la lésion ;
- présence d'une masse pathologique comme une nécrose gingivale avec ulcération, mobilité dentaire et destruction de l'os alvéolaire ;
- retard de cicatrisation ;
- paresthésie ;
- difficulté à la mastication voire refus de s'alimenter à cause de la douleur
- douleur diffuse au niveau de la cavité buccale et sa persistance pendant plusieurs mois après des tentatives de soins par pulpectomie par exemple.



Figure 24 : Radiographie panoramique montrant une fracture pathologique de la mandibule en rapport avec la lésion ostéolytique (SHI et coll de 2014)

Les signes d'alerte cutanés et muqueux qui peuvent éventuellement être remarqués par le chirurgien dentiste sont :

- lésions cutanées bulleuses en plaque rougeâtres chez un nouveau-né au niveau du crâne, du tronc et des articulations ;
- atteinte des tissus mous et durs des régions buccales et maxillo-faciales (gencive, plancher buccal, muqueuse palatine et cavité sinusale).

Il ressort de nombreuses études que la progression de la maladie est particulièrement rapide chez les jeunes sujets.

Ainsi, il est très important de faire le diagnostic le plus rapidement possible surtout chez les enfants présentant un gonflement gingival et une mobilité dentaire prématurée.

Tout gonflement ou perte osseuse chez le sujet jeune doit éveiller une attention particulière chez le praticien.

Tout praticien devrait rechercher une histiocytose langerhansienne chez un enfant présentant une perte osseuse sévère en denture/dentition temporaire (5).

Beaucoup de chirurgiens dentistes ignorent jusqu'au type de pathologie qu'est l'histiocytose langerhansienne et par conséquent les réflexes techniques et thérapeutiques à adopter dans les hypothèses ci-avant évoquées. En effet, dans 16% des cas, le chirurgien dentiste est le premier professionnel de santé à discerner la lésion chez un patient (24). Cette statistique très faible peut s'expliquer par le peu de connaissances qu'ont les chirurgiens dentistes de cette pathologie, certes rare mais dont les manifestations cliniques sont le plus souvent buccales.

Les quatre symptômes qui devraient faire réagir un chirurgien dentiste :

- **perte dentaire prématurée d'une ou plusieurs dents lactéales**
- **lésions cutanées bulleuses et position dentaire anarchique chez un enfant**
- **gonflement gingival et mobilité dentaire chez un enfant**
- **perte osseuse sévère en denture/dentition temporaire**

B) A qui adresser le patient ? (8)

Schématiquement, la maladie est diagnostiquée par de nombreux spécialistes aussi différents que les chirurgiens dentistes, les orthopédistes, les stomatologues, les dermatologues, les endocrinologues, les hématologues, les oncologues, les pneumologues, les internistes, les rhumatologues, les neurochirurgiens, les neurologues, les hépatologues, les radiologues, tandis que la preuve est donnée par un médecin anatomopathologiste...

Un chirurgien dentiste qui suspecte une histiocytose langerhansienne peut soit adresser son patient à un stomatologue qui réalisera la biopsie ou la réaliser lui-même et l'adresser après.

Si elle a déjà été réalisée par le chirurgien dentiste, et après confirmation du diagnostic, le patient est adressé au service d'hématologie du centre hospitalier ou du centre de référence le plus proche.

La prise en charge du patient peut être assurée par le spécialiste qui fait le diagnostic de la maladie, mais il est fortement recommandé qu'un contact soit pris avec le centre de référence pour assurer la cohérence de la prise en charge globale du patient et pour avoir la meilleure décision thérapeutique.

En effet, pour avoir une prise en charge optimale le patient devrait être suivi par plusieurs spécialistes en collaboration. Et afin de recueillir le maximum de données sur cette pathologie encore trop peu connue, une inclusion dans la banque de données de l'Histiocyte Society permettrait une avancée dans la compréhension et la prise en charge de cette pathologie.

En France, les lieux de soins peuvent être accessibles à travers le site www.eurohistio.net qui offre une carte des centres experts, leurs adresses et leurs coordonnées (figure 25).

Le centre de référence est composé par plusieurs services hospitaliers sur Paris et en province. Il comporte plusieurs sites : deux sites adultes à Paris et trois sites pédiatriques à Paris, Nantes et Montpellier.



Figure 25 : Carte de France représentant les centres de référence d'histiocytose en France métropolitaine (www.eurohistio.net)

Plusieurs services, quoique ne composant pas le centre de référence, sont très actifs et coopérants. Ceci est en particulier le cas des centres pédiatriques d'hématologie et oncologie. Ainsi, dans une ville sans centre de référence, un patient peut être adressé dans un de ces services hospitaliers. Une fois par mois, une réunion a lieu pour aider à l'expertise des cas problématiques. L'expertise est ainsi assurée la plupart du temps, sans que le patient ait à se déplacer. Aussi souvent que possible, les patients sont inscrits dans les protocoles d'études ou d'essais cliniques existants et dans les registres nationaux du groupe d'Histiocytose.

En pédiatrie, le site de l'hôpital Trousseau est reconnu comme référent pour l'histiocytose langerhansienne. La continuité de la prise en charge enfant-adulte est assurée par l'existence du Groupe d'Etude des Histiocytoses. En effet, les anciens enfants malades à l'âge adulte font l'objet d'un suivi continu afin de surveiller la réapparition de lésions.

Le formulaire d'inclusion dans le Registre Français des porteurs d'histiocytose langerhansienne permet l'enregistrement des patients et ainsi améliorer leur prise en charge. Cette collecte de données a pour objectif premier de permettre une meilleure compréhension de cette pathologie dont l'étiologie est toujours inconnue et aussi améliorer les prises en charge des futurs malades.

C) Soins possibles par le chirurgien dentiste

Lorsque le chirurgien dentiste soupçonne une histiocytose langerhansienne, il devrait réaliser une biopsie et l'adresser à un laboratoire afin de faire pratiquer un examen histologique par un anatomopathologiste à la recherche d'anticorps monoclonaux comme OKT6 et à la protéine S-100 et s'il ne se sent pas apte à réaliser cet acte, il peut adresser le patient à un stomatologue ou un laboratoire d'analyses médicales.

Un patient atteint d'histiocytose langerhansienne peut être soigné comme un patient « normal ». Tous les soins sont réalisables sans prémédication.

A) Précautions pour les soins dentaires (8, 27)

Les seules précautions à prendre sont celles relatives aux effets indésirables causés par les traitements que ce soient les rayons X, de la chirurgie, de la chimiothérapie ou les corticostéroïdes.

Effets indésirables des traitements :

- radiothérapie :

- ostéonécrose des maxillaires
- risque de malformations dentaires en raison d'irradiation pendant l'édification dentaire
- risque de fracture osseuse et anomalie esthétique

-chimiothérapie :

- nausées et vomissements

-chirurgie :

- paresthésie
- perte osseuse excessive
- risque lésion dentaires ou des germes dentaires

-corticostéroïdes :

- troubles musculo-squelettiques
- troubles digestifs
- risque de malformations dentaires
- troubles cutanés
- troubles métaboliques

En cas de corticothérapie, les soins doivent être réalisés sous couverture antibiotique. Pour éviter l'ostéonécrose des maxillaires liée à la radiothérapie, les soins doivent également être réalisés sous couverture antibiotique. Elle consiste en une prescription d'un flash de 3 grammes d'amoxicilline à prendre 1 heure avant les soins.

B) Prise en charge parodontale (19)

Les patients présentant une atteinte au niveau de la sphère orale ont souvent des troubles parodontaux. Ceux-ci sont liés à la présence des lésions gingivales qui entraînent récessions, gingivites, parodontites et abcès parodontaux jusqu'à une mobilité importante.

Le dentiste peut réaliser un suivi parodontal de son patient pendant tout le déroulement du traitement contre l'histiocytose langerhansienne et ainsi limiter au maximum les séquelles dentaires. En effet, il peut limiter l'aggravation de l'atteinte parodontale grâce à des conseils d'hygiène bucco dentaires mais également en assainissant les gencives par des thérapeutiques locales et simples comme le détartrage ou la détersion manuelle associée à une irrigation à la chlorexidine.

Les conseils d'hygiène bucco-dentaires consistent en un apprentissage du brossage par une démonstration et une explication du « bon brossage » en fonction de l'âge du patient, une explication des « bons instruments » comme une brosse à dents et un dentifrice adapté au patient.

Il est nécessaire de réaliser un suivi régulier avec motivation à l'hygiène du patient. Il est également important d'expliquer de façon claire aux parents (cette pathologie étant souvent pédiatrique) de l'enjeu important d'une bonne prise en charge pendant la croissance et jusqu'à l'âge adulte afin d'en limiter le plus possible les séquelles.

Chez les patients atteints d'histiocytose langerhansienne avec manifestations buccales, les lésions gingivales conduisent à une mobilité dentaire importante.

Il est parfois nécessaire d'extraire certaines dents très mobiles.

C) Prise en charge chirurgicale et prothétique (26)

Les pertes dentaires sont fréquentes avec l'histiocytose langerhansienne et le chirurgien dentiste joue ainsi un rôle important en rendant au patient une esthétique mais également une fonctionnalité de sa cavité buccale à la fin du traitement de l'histiocytose langerhansienne.

Pour rendre au patient un sourire, le praticien peut utiliser des techniques prothétiques (fixées ou amovibles) ou des techniques implantaires.

En effet, le chirurgien dentiste peut grâce à des bridges, des couronnes ou des appareils amovibles remplacer les dents « perdues » en raison de la pathologie et de son traitement par une voie prothétique ou mettre en place par voie chirurgicale des implants dentaires.

D) Prise en charge orthodontique (5)

Les séquelles dentaires peuvent également entraîner des anomalies de croissance du massif facial amenant des dysmorphoses squelettiques. En absence de simulation osseuse et la fonction créant l'organe, des lésions ostéolytiques peuvent, par leur présence ou leur progression, stopper le phénomène de croissance des maxillaires.

Le patient se retrouve alors avec une croissance faciale asymétrique que ce soit au niveau du maxillaire ou de la mandibule.

Ces dysmorphoses seront traitées par voie chirurgicale grâce à de la chirurgie orthognatique par un chirurgien maxillo-facial qui rééquilibrera le massif facial en le remodelant. Cette reconstruction du massif facial ne pourra débuter qu'à la fin du traitement et en collaboration pluridisciplinaire avec les différents médecins impliqués dans la prise en charge du patient en fonction du traitement suivi.

Elles peuvent également être corrigées par voie orthodontique grâce à des brackets mises en place par un orthodontiste qui pourra ainsi rectifier l'axe des dents.

L'orthodontiste devra également attendre une rémission complète du patient avant d'appliquer des forces sur un massif facial sensibilisé par les rayons, les corticoïdes...

Une prise en charge dès le début du traitement par un orthodontiste du patient est préconisée. En effet, les séquelles sont fréquentes et la famille et les patients doivent être informés et conscients de l'importance d'un suivi.

Une croissance faciale asymétrique peut par exemple être résolue grâce à une expansion transversale par un appareil orthodontique de type quad 'hélix ou un appareil amovible.

Grâce à cela, le patient retrouve une alimentation et une phonation semblables à celles d'un enfant de son âge.

La restitution d'une cavité buccale « normale » est d'autant plus importante chez l'enfant car des troubles dentaires influent sur l'acquisition de plusieurs fonctions biologiques fondamentales telles que la phonation, la mastication, l'élocution et la ventilation et peuvent dès lors entraîner un retard d'apprentissage.

Ce retard peut influencer grandement sur la croissance de l'enfant mais aussi sur sa scolarisation et son identité sociale et sa capacité à interagir avec les autres enfants de son âge.

III- Cas clinique

Lilian L., un petit garçon de 4 ans a été reçu en consultation au Centre de Soins Dentaires adressé par le Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatriques du Centre Hospitalo-universitaire de Nantes en mai 2011 pour une prise en charge des séquelles dentaires d'une histiocytose langerhansienne.

A) ANAMNESE

Lilian a été diagnostiqué pour une histiocytose langerhansienne alors âgé de 8 mois en raison de lésions cutanées caractéristiques au niveau du torse et des plis inguinaux apparues 3 mois auparavant ainsi qu'une éruption dentaire anarchique.

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne a été posé de manière définitive en juin 2009.

B) EXAMEN CLINIQUE INITIAL REALISE PAR LE CHU

En 2009, les dents étaient implantées dans une muqueuse normale mais leurs positions étaient anarchiques.

Les éruptions cutanées consistaient en de petites papules érosives et croûteuses par endroits très évocatrices de l'histiocytose langerhansienne.

Elles se retrouvaient au niveau des plis inguinaux et axillaires puis se sont généralisées à tout le torse et le corps.

L'atteinte muqueuse au niveau de la mandibule avec une mobilité dentaire est apparue secondairement aux atteintes cutanées.

L'enfant présentait également une érosion et une surinfection au niveau du palais ainsi qu'une infiltration gingivale majeure.

L'atteinte muqueuse au niveau de la mandibule avec une mobilité dentaire est apparue secondairement aux atteintes cutanées.

Avec un poids de 9.600kg à 11 mois et une tension artérielle de 93/54, l'enfant est décrit comme en bon état de santé général. Il ne présente ni adénopathie ni hépatosplénomégalie.

C) BILAN D'EXTENSION

En 2009, le bilan d'extension montre une numération sanguine normale, des radios standards du crâne et des os longs et du rachis normal avec l'absence de lyse osseuse. Il n'y a pas d'atteinte digestive ou hématologique.

On note cependant une atteinte osseuse mandibulaire avec lacune ostéolytique au scanner.

D) TRAITEMENT

Une fois le diagnostic posé, le patient a été inclus dans le protocole LCH3 (3^{ème} protocole prévu pour les histiocytoses langerhansiennes Langerhans Cell Histiocytosis) selon les recommandations actuelles.

Celui-ci consiste en une administration de Vinblastine (antinéoplasique) hebdomadaire et une cure de corticoïdes pendant six semaines.

Elle a conduit à une nette amélioration des lésions cutanées mais cependant à la persistance d'un érythème au niveau des plis. La muqueuse buccale est également très améliorée.

Un traitement d'entretien a débuté, par la suite, consistant à une injection de Vinblastine toutes les trois semaines à la dose de 6mg/m² ainsi qu'une cure de Prednisone de J1 à J5.

L'aggravation des lésions gingivales et du déchaussement dentaire ont entraîné un durcissement du traitement avec une cure de corticoïdes toutes les quatre semaines.

A 18 mois, Lilian faisait 10.47 kg pour 76 cm.

Au niveau buccal, il n'y a plus eu d'atteinte muqueuse avec des gencives non-inflammatoires mais toujours une persistance de la mobilité au niveau de deux dents.

A 20 mois, un bilan a montré une évolution de la maladie au niveau osseux, digestif et hématologique.

Au niveau osseux, une ostéolyse diffuse du massif facial des os frontaux, une lacune de la branche montante de la mandibule et des maxillaires, une délocalisation vertébrale avec des asymétries de hauteur du corps vertébral notamment de L1 ont été mises en évidence.

Au niveau digestif, une hypoalbuminémie évocatrice de la maladie conduisant à un traitement de substitution en albumine a par ailleurs été relevée.

Tandis qu'au niveau hématologique, il a été noté des signes d'activation macrophagique avec une fièvre, une splénomégalie, une hyperferritinémie et une neutropénie. Le traitement a donc été réévalué avec l'introduction de deux antinéoplasiques : la Leustatine et la Cytarabine et la pathologie qualifiée d'histiocytose langerhansienne grave avec atteinte multi viscérale initiale. Lilian a alors deux ans.

Suite au durcissement du traitement, l'étude du scanner montre des lésions ostéolytiques stables avec persistance du toit orbitaire gauche, de la mandibule droite et du maxillaire gauche avec une condensation périphérique témoignant probablement d'un début de reconstruction. La phase d'entretien a donc été initiée et un an plus tard il a été réalisé un bilan de fin de traitement (figures 26,27 et 28).

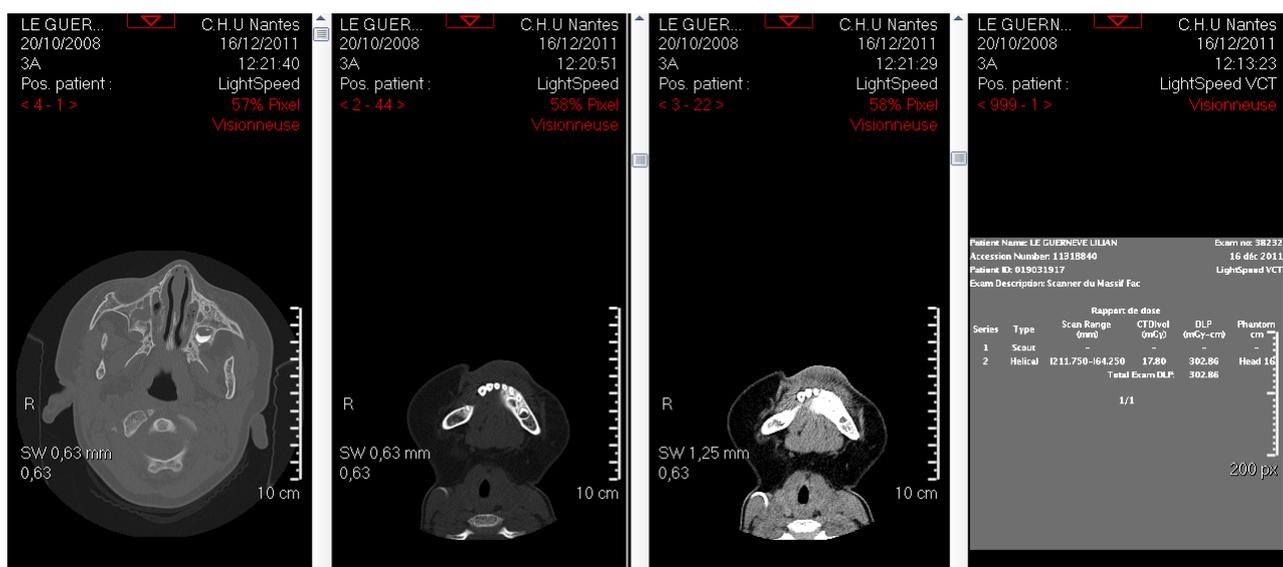


Figure 26 : Scanner du massif facial réalisé lors du bilan de fin de traitement de Lilian en 2011

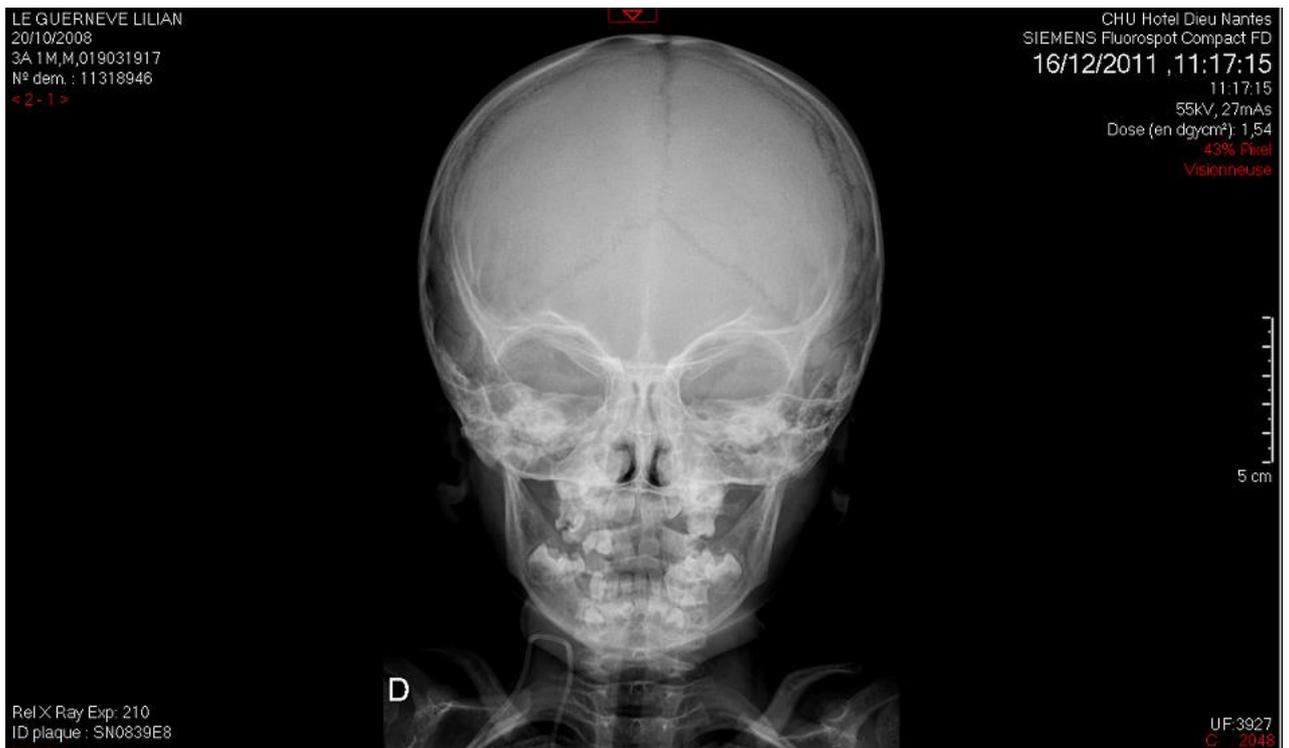


Figure 27 : Téléradiographie de face du bilan de fin de traitement en 2011



Figure 28 : Téléradiographie de profil du bilan de fin de traitement en 2011

Deux ans et demi après le début du traitement, Lilian est jugé en rémission. Son examen clinique est normal à l'exception de séquelles au niveau dentaire. Il est adressé au centre de soins dentaires à l'âge de 4 ans pour une prise en charge en raison des séquelles au niveau de la sphère buccale liées à sa pathologie.

E) SOIN DENTAIRES

Lors du premier rendez-vous au Centre de Soins Dentaires, on note que la 84 (1^{ère} molaire mandibulaire droite temporaire) est absente, que les dents sur arcade sont mobiles mais ne présentent pas de carie.

Lors de cette consultation, on réalise une radiographie panoramique (figure 29) ; il est également noté que des soins conservateurs sont à réaliser sur la 65 (2^{ème} molaire maxillaire gauche temporaire), la 75 (2^{ème} molaire mandibulaire gauche temporaire) et la 85 (2^{ème} molaire mandibulaire droite temporaire).



Figure 29 : Radiographie panoramique datant du 19 septembre 2012

Lors d'une anesthésie générale, il est pratiqué de manière concomitante des soins conservateurs : mise en place d'amalgame occlusaux sur 65 et 85, d'amalgame occluso-mésial sur 75, d'amalgame lingual sur 85 et des pulpotomies sur 75 et 85 ; de vernis fluoré de type DURAPHAT est mis en place sur la 75.

Des dents sont extraites en raison de leur mobilité : 55, 54 et 74.

Un an plus tard, une nouvelle radiographie panoramique de contrôle est réalisée (figure 30).



Figure 30 : Radiographie panoramique datant du 18 septembre 2013

Le 28 mai 2014, Lilian est reçu de nouveau en consultation de Centre de Soins Dentaires. On note un problème gingival au niveau des molaires temporaires (85) et de l'incisive centrale droite (11) et des malpositions en denture mixte (figure 31,32 et 33). En raison de son jeune âge, seuls des soins de parodontologie préventifs ont pu être réalisés. Ils consistaient en un apprentissage des soins quotidiens faisables par la famille comme un brossage des dents réalisées par la mère et un nettoyage manuel des molaires par une compresse imprégnée de Paroex gel.



Figure 31 : Photographie de Lilian bouche fermée montrant des gencives inflammatoires en denture mixte en mai 2014



Figure 32 : Photographie montrant un problème parodontal sur la molaire temporaire (85) en mai 2014



Figure 33 : Photographie de la 85 montrant une gingivite, la présence de plaque dentaire et une mobilité importante en mai 2014

Le 5 novembre 2014, une nouvelle radiographie panoramique est à nouveau réalisée (figure 34). On note la perte de la 51 (incisive centrale maxillaire droite temporaire).



Figure 34 : Radiographie panoramique datant du 5 novembre 2014

A la lecture de cette radiographie, on peut supposer l'absence des germes de 12, 15, 22, 25, 44 et 45.

Ces agénésies sont à vérifier et si elles sont avérées, des techniques de réhabilitation prothétiques ou implantaires pourront être présentées au patient et à sa famille.

F) PRONOSTIC ET CONSEQUENCES ESTHETIQUES ET FONCTIONNELLES

Le petit garçon est en parfait état général et a maintenant six ans.

Lors de la dernière visite dans le service d'hématologie avec le pédiatre oncologue, il était âgé de 5 ans et 7 mois, avait une croissance staturo-pondérale tout à fait satisfaisante avec un poids de 21.700 kg pour une taille de 112 cm. Il était scolarisé en grande section de maternelle et ne posait pas de souci de santé particulier.

En moyenne section, il a bénéficié d'un suivi orthophonique en raison d'un retard à l'acquisition du langage aujourd'hui résolu.

Il est considéré comme guéri mais doit néanmoins faire l'objet d'un suivi clinique approfondi en

raison du risque de récurrence important ou de néolocalisation de la pathologie.

Les seules séquelles visibles de cette pathologie sont dentaires.

Elles sont à la fois esthétiques et fonctionnelles. Les lésions au niveau de la mandibule et gingivales ont provoqué une mobilité dentaire importante.

Plusieurs dents ont dû être extraites conduisant ainsi à des troubles pour la phonation et la mastication.

Il y a un petit préjudice esthétique à l'avulsion de plusieurs dents à un âge aussi peu avancé mais surtout fonctionnel à ne pas pouvoir mastiquer.

CONCLUSION

L'histiocytose langerhansienne est une pathologie plutôt pédiatrique mais pouvant toucher des adultes.

D'étiologie inconnue et de prévalence faible, elle se caractérise par l'infiltration et l'accumulation pathologique de cellules histiocytaires de type Langerhans dans les tissus du corps humain.

Affectant surtout les tissus osseux mais également de manière fréquente la peau, elle se manifeste de façon la plus courante par des lésions uniques ostéolytiques au niveau du massif facial.

L'analyse des signes cliniques et une analyse immuno-histo-chimique à la recherche de marqueurs tels que la protéine S-100 et les anticorps Anti-CD1a permettent d'établir un diagnostic précis.

Ces modes de traitement sont variés et dépendent de la localisation et du nombre de lésions. Les traitements les plus employés sont la chirurgie et l'injection intralésionnelle de corticostéroïdes

Plus le patient est jeune, ou plus le temps entre l'apparition des signes cliniques et le début du traitement approprié est long, plus le pronostic est défavorable pour le patient.

Avec 80% des signes d'alerte de cette pathologie au niveau de la cavité buccale, le chirurgien dentiste devrait être un véritable acteur dans le dépistage de cette maladie.

Les praticiens en face de gonflements anormaux dans la bouche ou de perte/mobilité dentaires prématurées chez des enfants, devraient être en mesure d'adresser ces patients vers un spécialiste capable de poser un diagnostic précis et par suite, d'opter pour la thérapeutique la plus adaptée.

Une meilleure connaissance des signes via l'enseignement ou la formation continue permettrait un net recul de la morbidité de cette pathologie.

.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

FIGURE 1 : SCHEMA DE CELLULES DE LANGERHANS TIRE DU SITE WWW.HISTIOCYTOSE.ORG.....	10
FIGURE 2 : CELLULES DE LANGERHANS AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE ET ANALYSE IMMUNO HISTO-CHIMIQUE A L'AIDE DE L'AC ANTI CD1A (SOURCE : HTTP://PE.SFRNET.ORG/DATA/MODULECONSULTATIONPOSTER/PDF/2008/1/3BCBCC1B-C1F5-4959-A7DC-5CB5B9FF1E40.PDF)	11
FIGURE 3 : EXAMEN HISTOLOGIQUE MICROSCOPIQUE D'UNE BIOPSIE DE LA CAVITE BUCCALE MONTRANT DES CELLULES DE LANGERHANS AU CYTOPLASME ABONDANT (FLECHES ROUGES) ET UNE INFILTRATION PAR DES CELLULES INFLAMMATOIRES GROSSISSEMENT X 100 (DE MELLO ET COLL.,2012)	11
FIGURE 4 : GRANULES DE BIRBECK DANS UNE CELLULE DE LANGERHANS D'UN EPIDERME HUMAIN OBSERVEE AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE DONT LE DIAMETRE EST DE 50 NM (ROMANI ET COLL EN 2010)	12
FIGURE 7 : SCANNER D'UN GRANULOME EOSINOPHILE DU SPHENOÏDE (HTTP://WWW.DIAGNOLOGIC.COM/GRANULOME-EOSINOPHILE-SPHENOIDE-SCANNER-688-4FB081B12FBEE22-478.JPG).....	19
FIGURE 8 : RADIOGRAPHIE DE COUDE MONTRANT UN GRANULOME EOSINOPHILE (HTTP://WWW.MAINETSPORT.COM/WA_IMPORT448.JPG?V=1MPVGSQHDWTV4).....	19
FIGURE 9 : PHOTOGRAPHIE REPRESENTANT UN RASH CUTANE SUR L'ABDOMEN TIREE DE HTTP://WWW.DERMIS.NET/BILDER/CD054/550PX/IMG0042.JPG ET LE TRONC D'UN ENFANT (GEISSMAN ET COLL. EN 1997)	20
FIGURE 10 : PHOTOGRAPHIE MONTRANT UN RASH CUTANE SUR LE CRANE D'UN ENFANT (SITE DERMIS.NET)	20
FIGURE 11 : TELERADIOGRAPHIE DE PROFIL MONTRANT DES LESIONS OSSEUSES BULLEUSES AU NIVEAU DU CRANE (HTTP://WWW.TUMORLIBRARY.COM/CASE/IMAGES/2843.JPG)	21
FIGURE 13: PHOTOGRAPHIE MONTRANT UNE PAPULE NOIRATRE CHEZ UN NOURRISSON (LEE ET COLL EN 2014).....	22
FIGURE 16 : PHOTOGRAPHIE MONTRANT UNE ULCERATION DE LA MUQUEUSE PALATINE (DEVI ET COLL EN 2014)	25
FIGURE 17 : SCHEMA DE DECISION THERAPEUTIQUE EN CAS DE LESION UNI SYSTEMIQUE (EURO-HISTIO.FR).....	29
FIGURE 18 : SCHEMA DE DECISION THERAPEUTIQUE EN CAS DE LESION MULTI SYSTEMIQUE (EURO-HISTIO.FR).....	30
FIGURE 21 : PHOTOGRAPHIE MONTRANT DES LESIONS NECROSANTES ET ULCEREES DE LA MUQUEUSE DE LA REGION CANINE MANDIBULAIRE DROITE (SCHEPMAN ET COLL DE 1998)	37
FIGURE 22 : PHOTOGRAPHIE MONTRANT DES LESIONS PARODONTALES INFLAMMATOIRES, DES RECESSIONS GINGIVALES ET DES MOBILITES DENTAIRES (MADRIGUAL ET COLL DE 2009)	37
FIGURE 23 : PHOTOGRAPHIE MONTRANT UNE ADENOPATHIE SOUS-MAXILLAIRE DROITE (HTTP://WWW.ORLFRANCE.ORG/COLLEGE/DCEMITEMS/QUESTION291/IMAGE291/KYSTE-AMYGDALOIDE.GIF)	37
FIGURE 24 : RADIOGRAPHIE PANORAMIQUE MONTRANT UNE FRACTURE PATHOLOGIQUE DE LA MANDIBULE EN RAPPORT AVEC LA LESION OSTEOLYTIQUE (SHI ET COLL DE 2014)	38
FIGURE 25 : CARTE DE FRANCE REPRESENTANT LES CENTRES DE REFERENCE D'HISTIOCYTOSE EN FRANCE METROPOLITAINE (WWW.EUROHISTIO.NET)	40
FIGURE 26 : SCANNER DU MASSIF FACIAL REALISE LORS DU BILAN DE FIN DE TRAITEMENT DE LILIAN EN 2011	44
FIGURE 27 : TELERADIOGRAPHIE DE FACE DU BILAN DE FIN DE TRAITEMENT EN 2011	45
FIGURE 28 : TELERADIOGRAPHIE DE PROFIL DU BILAN DE FIN DE TRAITEMENT EN 2011.....	45
FIGURE 29 : RADIOGRAPHIE PANORAMIQUE DATANT DU 19 SEPTEMBRE 2012.....	46
FIGURE 30 : RADIOGRAPHIE PANORAMIQUE DATANT DU 18 SEPTEMBRE 2013.....	46
FIGURE 34 : RADIOGRAPHIE PANORAMIQUE DATANT DU 5 NOVEMBRE 2014	48

BIBLIOGRAPHIE

1°) **DAGENAIS M, PHAROAH MJ, SIKORSKI PA.**

The radiological characteristics of the histiocytosis X. A study of 29 cases that involve the jaws.

Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1992; **74** (2): 234-6.

2°) **DE MOLLO RA, TANOS JW, MELLO MB et coll.**

Multisystemic Langerhans cell histiocytosis with advanced lung involvement. J Radiol Case Rep 2012;**6** (11): 22-8.

3°) **DEVI Y, RAKESH N, AGARWAL M.**

Langerhans cell histiocytosis with oral manifestations : a rare and unusual case report.

J Clin Dent 2012; **4** (4): e252-5.

4°) **DICTIONARY REFERENCE INC.**

dictionary© ,2015.

<http://www.dictionary.reference.com>

5°) **DIVYA KS.**

Oral manifestation of Langerhans cell histiocytosis mimicking inflammation.

Indian J Dent Res 2014; **25** (2):228-30.

6°) **DUCASSOU S, SEYRIG F, THOMAS C, et coll.**

Thymus and mediastinal node involvement in childhood langerhans cell histiocytosis : long-term follow-up from the French National Cohort.

Pediatr Blood Cancer 2013; **60** (11):1759-1765.

7°) **ESEN A, DOLANMAZ D, KALAYCI A, et coll.**

Treatment of localized langerhans' cell histiocytosis of the mandible with intralesional steroid injection: report of a case.

Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endod 2010; **109** (2): e53-e58.

8°) **EURO-HISTIO.NET**

EHN, created in 2010/04/29.

<http://www.euro-histio.net>

9°) **GARCIA DE MARCOS JA, DEAN FERRER A, ALAMILLOS GRANADOS F, et coll.**

Langerhans cell histiocytosis in the maxillofacial area in adults. Report of three cases.

Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2007; **12**(2) :E145-50.

10°) **GEISSMANN F, EMILE JF, DONADIEU J et coll.**

Aspects cliniques et physiopathologiques de l'histiocytose langerhansienne. Une

prolifération clonale de cellules dendritiques de Langerhans,
Hématologie, année: 1997; (1):33-43.

11°) **GEORGE KT, ANAND R, GANASALINGAM S et coll.**

Multisystem Langerhans cell: histiocytosis presenting as an oral lesion.
J Oral Maxillofac Pathol 2013; **17**(1):106-9.

12°) **HUANG WD, YANG XH, WU ZP et coll.**

Langerhans cell histiocytosis of spine: a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults.
Spine J 2013; **13** (9):1108-1117.

13°) **KALLARAKKAL T, RAMANATHAN A, SOCKALINGAM G, et coll.**

Multisystem Langerhans cell histiocytosis; presenting as an oral lesion.
J Oral Maxillofac Pathol 2013; **17** (1): 106-10.

14°) **KAHILLOGULLARI G, TUNA H, KUZU I, UNLU A.**

Orbital eosinophilic granuloma in a child: a case report.
Turkish Neurosurg 2013; **23** (4): 575-577.

15°) **KILIC E, ER N, MAVILI E, et coll.**

Oral mucosal involvement in Langerhans' cell histiocytosis : long-term follow-up of a rare case.
Austr Dent J 2011; **56** (4):433-436.

16°) **LAJOLO C, CAMPISI G, DELI G, et coll.**

Langerhan's cell histiocytosis in old subjects : two rare case reports and review of the literature.
Gerodontology 2012; **29** (2): e1207-e1214.

17°) **LEE BD, LEE W, LEE J, et coll.**

Eosinophilic granuloma in the anterior mandible mimicking radicular cyst.
Imaging Sci Dent 2013; **43** (2): 117-22.

18°) **LU G, LEE J, WANG X.**

Surgical treatment based on pedicle screw instrumentation for thoracic or lumbar spinal Langerhans cell histiocytosis complicated with neurologic deficit in children,
Spine J 2014; **14** (5): 768-76.

19°) **MADRIGUAL-MARTINEZ-PEREDA C., GUERRERO-RODRIGUEZ V.,
GUISADO-MOYA B, et coll.**

Langerhans cell histiocytosis : Literature review and descriptive analysis of oral manifestations.

Med Oral Pathol Oral Cir Bucal 2009; **14** (5):E222-8.

20°) **MORALIS A, KUNKEL M, KLEINSASSER N, et coll.**

Intralesional corticosteroid therapy for mandibular Langerhans cell histiocytosis preserving the intralesional tooth germ.

Oral Maxillofac Surg 2008 ; **12** (2) :105-111.

21°) **PENG XS, PAU T, HUANG G, et coll.**

Langerhans cell histiocytosis of the spine in children with soft tissue extension and chemotherapy.

Int Orthop 2009; **33** (3): 731-6.

22°) **ROMANI N, CLAUSEN BE, STOITZNER P.**

Langerhans cell and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin,.

Immunol Rev 2010; **234** (1): 120-41.

23°) **SALOTTI JA, NANDURI V, PEARCE MS, et coll.**

Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland.

Ars Dis Child 2009; **94** (5): 376-80.

24°) **SCHEPMAN K.P, RADDEN B. G., VAN DER WAAL I.**

Langerhans' cell histiocytosis of the jaw bones. Report of 11 cases.

Austr Dent J 1998; **43** (4): 238-41.

25°) **SHAN-YI S, KOH M, TAY Y.**

Cutaneous Langerhans cell histiocytosis: study of Asian children shows good overall prognosis.

Found Acta Paediatr 2013; 102 (11): e514-e 518.

26°) **SHI S, LIU Y, FU T, et coll.**

Multifocal Langerhans cell histiocytosis in an adult with a pathological fracture of the mandible and spontaneous malunion: a case, report.

Oncol Letters 2014; **8** (3):1075-1079.

27°) **VIDAL-GOUP.NET.**

Dictionnaire de référence des prescripteurs libéraux.

Vidal group, axio group

<http://wwwvidal.fr>

28°) **ZAJKO J.**

Mandibular Langerhans cell histiocytosis in an adult.

Bratisl Lek Listy 2013 ; **114** (8): 488-490.

HUILIZEN (Esther).-Histiocytose langerhansienne chez l'enfant: présentation d'un cas-56f. ; ill. ; tabl. ;28 ref.j ;20cm . (Thèse : Chir.Dent ; Nantes ; 2015)

RESUME :

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare le plus souvent pédiatrique avec des manifestations de type lésion ostéolytique touchant préférentiellement la sphère orale.

Son étiologie est inconnue mais des origines immunitaires et néoplasiques sont étudiées.

Son traitement comporte un large panel de méthodes allant de la thérapeutique locale à la corticothérapie en passant par la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Le choix de celui-ci et le pronostic de la pathologie dépendent de la sévérité des atteintes (nombre et localisation) mais également de l'âge de la survenue de la maladie.

En conséquence, un dépistage le plus tôt possible est à préconiser.

L'histiocytose langerhansienne est peu connue par le chirurgien dentiste, celui-ci joue néanmoins un rôle clé dans sa découverte et dans l'initiation de la prise en charge du patient grâce à une approche pluridisciplinaire en collaboration avec les stomatologues et oncologues.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pédodontie

MOTS CLES PUBMED :

Histiocytose Langerhansienne - Langerhans cell histiocytosis

Histiocytose Langerhansienne au niveau de la sphère orale - Oral sphere langerhans cell histiocytosis

Manifestations orales de l'histiocytose langerhansienne - Oral manifestations of langerhans cell histiocytosis

Histiocytose langerhansienne maxillaire - Maxillo langerhans cell histiocytosis

Histiocytose langerhansienne : présentation d'un cas - Langerhans cell histiocytosis : case report

JURY :

Président : Pr Assem SOUEIDAN

Assesseur : Dr Zahi BADRAN

Assesseur : Dr Tony PRUD'HOMME

Directeur : Dr Elisabeth ROY

Co-directeur : Dr Dominique MARION

ADRESSE DE L'AUTEUR :

13, avenue de la pierre percée

44500 LA BAULE

esther-huilizen@hotmail.fr