

UNIVERSITÉ DE NANTES
UNITÉ DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Année : 2010

N°: 16

**LES MANIFESTATIONS BUCCALES DU
SYNDROME DE L'HISTIOCYTOSE X :
LE POINT EN 2010.**

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE
DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

*présentée
et soutenue publiquement par*

Jean-Baptiste CHATEAUVIEUX

Né le 28 Avril 1984

Le jeudi 29 avril 2010 devant le jury ci-dessous

Président Monsieur le Professeur Wolf BOHNE

Assesseur Monsieur le Docteur Léon-Philippe CLERGEAU

Directeur de Thèse : Madame le Docteur Sylvie DAJEAN-

TRUTAUD

Codirecteur de Thèse : Monsieur le Docteur Nicolas STRUBE

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 leur auteurs et qu'il n'entend leur donner aucune approbation, ni improbation.

Table des matières

1.	Introduction	5
2.	Historique	7
2.1.	Les découvertes	7
2.1.1.	Le granulome éosinophile	7
2.1.2.	La maladie de Hand-Schüller-Christian	8
2.1.3.	La maladie de Letterer-Siwe	8
2.1.4.	La maladie de Hashimoto-Pritzker	9
2.2.	Classifications	9
2.2.1.	Classification chronologique	9
2.2.2.	Classification internationale des maladies oncologiques	10
2.2.3.	Classifications des réticulo-histiocytoses	11
2.2.4.	Autres classifications	11
3.	Nosologie	13
3.1.	Le granulome éosinophile (ou histiocytaire)	13
3.2.	La maladie de Hand-Schüller-Christian	13
3.3.	La maladie de Letterer-Siwe	14
3.4.	La maladie de Hashimoto-Pritzker	14
4.	Le système réticulo-histiocytaire	16
4.1.	Définition	16
4.2.	Constitution	16
4.2.1.	Au niveau médullaire	17
4.2.2.	Au niveau sanguin	17
4.2.3.	Au niveau tissulaire	17
4.3.	Cellules impliquées dans la maladie	18
4.3.1.	Les histiocytes en général	18
4.3.2.	Les histiocytes de la lignée monocytaire-macrophagique	19
4.3.3.	Les histiocytes de la lignée des cellules dendritiques-cellule de Langerhans ..	19
4.3.4.	Lésion typique de l'histiocytose langerhansienne	20
4.4.	Etude ultra-structurale	21
4.4.1.	La cellule de Langerhans	21
4.4.2.	Le granule de Birbeck	23
5.	Epidémiologie	25
5.1.	Incidence	25
5.1.1.	Incidence de l'Histiocytose X	25
5.1.2.	Incidence des différentes formes cliniques	26
5.1.3.	Incidence des manifestations buccales	26
5.2.	Age	26
5.3.	Sexe	27
5.4.	Race	27
5.5.	Topographie	28
5.5.1.	Topographie squelettique	28
5.5.2.	Topographie bucco-maxillaire	29
6.	Symptomatologie	30
6.1.	Signes généraux	30
6.2.	Signes fonctionnels	30
6.3.	Manifestations osseuses	31
6.4.	Manifestations cutanées	32
6.5.	Manifestation endocrinienne : le diabète insipide	34

6.6.	Manifestations ganglionnaires.....	36
6.7.	Atteinte pulmonaire.....	36
6.8.	Atteinte hépatique	37
6.9.	Lésions neurologiques.....	37
6.10.	Lésions ORL	38
6.11.	Manifestations buccales	39
6.11.1.	Lésions muqueuses.....	40
6.11.2.	Lésions du parodonte profond.....	41
6.11.3.	Lésions dentaires	43
7.	Etiopathogénie.....	45
7.1.	Origine métabolique	45
7.2.	Origine génétique	45
7.3.	Origine bactérienne ou virale	46
7.4.	Origine immunologique	46
7.5.	Origine néoplasique.....	47
7.6.	Hypothèses diverses	47
8.	Diagnostic positif	48
8.1.	Signes cliniques.....	48
8.2.	Examens complémentaires	48
8.3.	Examens radiologiques	49
8.4.	Examens anatomopathologiques	51
8.5.	Analyse immunohistochimique.....	52
8.6.	Analyse histoenzymologique	53
8.7.	Examens biologiques.....	53
9.	Diagnostic différentiel.....	54
9.1.	La maladie parodontale	54
9.2.	Le syndrome de Papillon-Lefèvre	55
9.3.	L'hypophosphatasie	56
9.4.	La neutropénie cyclique	57
9.5.	Le carcinome épidermoïde	58
9.6.	Maladies osseuses	59
9.6.1.	Maladie de Paget	59
9.6.2.	Ostéomyélite des maxillaires.....	60
9.7.	Kystes et tumeurs odontogènes (ou odontogéniques)	62
9.7.1.	Kyste radiculaire apical	62
9.7.2.	Kyste dentigère.....	63
9.7.3.	Kyste primordial.....	64
9.7.4.	Kératokyste.....	64
9.7.5.	Kyste gingival	64
9.8.	Kystes et tumeurs non odontogènes	65
9.8.1.	Kyste médian incisif supérieur (ou naso-labial).....	65
9.8.2.	Kyste globulo-maxillaire.....	65
9.8.3.	Kyste naso-palatin	66
9.8.4.	Kyste épidermoïde des maxillaires	66
9.8.5.	Kyste solitaire et kyste anévrisimal.....	67
9.9.	Neurofibromatose de Type 1 ou maladie de Von Recklinghausen	67
9.10.	Tumeurs dysembryoplasiques	68
9.10.1.	Améloblastomes	68
9.10.2.	Odontomes	69
9.11.	Tumeurs malignes	70

9.11.1.	Sarcome d'Ewing	70
9.11.2.	Ostéosarcome des maxillaires	71
9.11.3.	Chondrosarcome.....	73
9.11.4.	Lymphome	74
9.11.5.	Lymphome de Burkitt	76
9.11.6.	Myélome multiple ou maladie de Kahler	77
9.11.7.	Leucémies.....	78
10.	Evolution – Pronostic	81
10.1.	Evolution et séquelles de la maladie	81
10.1.1.	Forme localisée	81
10.1.2.	Forme disséminée chronique.....	82
10.1.3.	Forme disséminée aiguë	82
10.2.	Pronostic.....	83
10.2.1.	Age	83
10.2.2.	Répartition des lésions	84
10.2.3.	Nombre d'organes atteints	84
10.2.4.	Localisations de la maladie	84
10.2.5.	Rapidité d'évolution et de réponse au traitement.....	85
11.	Approche thérapeutique	86
11.1.	Méthodes	86
11.1.1.	Abstention thérapeutique.....	86
11.1.2.	Traitement chirurgical	87
11.1.3.	Corticothérapie	87
11.1.4.	Chimiothérapie	88
11.1.5.	Radiothérapie	89
11.1.6.	Autres traitements	89
11.2.	Indications	90
11.2.1.	Age du patient	90
11.2.2.	Atteinte monofocale (uni-tissulaire).....	91
11.2.3.	Atteinte multifocale.....	92
11.3.	Résultats	94
11.3.1.	Sans traitement	94
11.3.2.	Avec traitement	94
12.	Conclusions	95

1. Introduction

L'Histiocytose X appelée désormais Histiocytose à cellules de Langerhans LCH) est une affection rare du système réticulo-endothélial, de sévérités variées, non obligatoirement néoplasique.

C'est une maladie certes rare mais d'une grande importance pour les chirurgien-dentistes de par sa tendance à intéresser les structures orofaciales.

Cette affection ou réticulose regroupe quatre phénotypes distincts (le Granulome Eosinophile, la maladie de Hand-Schüller-Christian, le syndrome de Letterer-Siwe et plus récemment, la maladie de Hashimoto-Pritzker) qui diffèrent l'une de l'autre en fonction de l'organe initialement atteint, de l'âge du patient et du caractère localisé ou disséminé de la maladie.

C'est ainsi que l'on peut classer la maladie d'Abt-Letterer-Siwe comme une variante aiguë à progression rapide.

De même, le syndrome de Hand-Schüller-Christian, variante plutôt chronique, et le granulome éosinophile représentent la forme circonscrite d'histiocytose X, retrouvés principalement dans l'os et/ou les tissus mous de la cavité buccale.

Quant à la maladie de Hashimoto-Pritzker, découverte plus récemment, elle représente une forme de régression spontanée (auto-involutive).

Elle est caractérisée par une prolifération anormale et clonale, localisée ou disséminée, de cellules dendritiques issues des phagocytes mononucléés de la moelle osseuse : les histiocytes.

Les histiocytes immatures et altérés dérivent des cellules de Langerhans. Ils présentent le même phénotype. Egaleme nt, d'autres masses différenciées de cellules inflammatoires, telles que des granulocytes éosinophiles, peuvent encore apparaître.

D'étiologie et de physiopathologie toujours inconnues aujourd'hui, cette prolifération destructrice peut atteindre un ou plusieurs systèmes d'organes, son spectre anatomoclinique est vaste.

L'os, les poumons, le foie, les ganglions lymphatiques, la rate, le système hématopoïétique, la peau et la muqueuse orale peuvent être touchés avec des conséquences plus ou moins graves.

Nous allons décrire les 4 formes de l'histiocytose langerhansienne et les quatre formes qu'elle regroupe, énumérer les différentes atteintes, leurs symptomatologies en insistant sur les manifestations buccales, évoquer les possibles diagnostics différentiels et terminerons par les traitements actuels et ceux en cours d'étude.

2. Historique

2.1. Les découvertes

2.1.1. Le granulome éosinophile [6] [66]

C'est en 1940 que Otani et Ehrlich décrivent une lésion d'une côte, qu'ils pensent être un sarcome costal.

Relativement circonscrite malgré son extension aux tissus adjacents, la lésion est associée à une destruction osseuse de l'os existant et à la formation d'un cal osseux au niveau du périoste.

D'un point de vue histologique, la lésion comporte un grand nombre de masses cellulaires et aucune trabéculatation osseuse n'est retrouvée. Quatre principaux types de cellules sont retrouvés :

- un grand nombre de cellules géantes d'allure ostéoclastique
- un très grand nombre de polynucléaires éosinophiles
- beaucoup de cellules mononucléées, d'aspect pâle, dont le noyau présente une forme ronde ou pliée et ressemblant étrangement à des macrophages
- une collection de quelques lymphocytes

Après plusieurs examens microscopiques et histologiques, Otani et Ehrlich tirent la conclusion que cette lésion, d'aspect plutôt néoplasique, serait en fait d'origine granulomateuse et dont l'évolution clinique serait relativement bénigne.

L'étiologie leur échappe cependant mais un possible traumatisme jouerait un rôle dans l'induction de la lésion.

Lichtenstein et Jaffé viendront par la suite donner le nom de « granulome éosinophile » à cette nouvelle affection.

2.1.2. La maladie de Hand-Schüller-Christian [6] [16]

En 1893, Alfred Hand, pédiatre américain, publie le cas d'un enfant âgé de 3 ans, atteint de soif intense, de polyurie, d'exophtalmie et d'hépatosplénomégalie. Malgré le traitement entrepris, le patient mourra et, à l'autopsie, le diagnostic d'une tuberculose sera donné malgré un point mobile et mou repéré près de l'os pariétal à l'intérieur du crâne.

Après des publications de cas similaires, Arthur Schüller rajoutera en 1915 la description d'une carte géographique (Landkartenschädel) sur le crâne de certains patients atteints des mêmes symptômes.

Mais c'est en 1920 que Henry Asbury Christian commence à douter du diagnostic de tuberculose fait par Hand et reprend alors les symptômes décrits auparavant : lésions et pathologies osseuses, exophtalmie et polyurie chez l'enfant.

Il en conclut alors qu'il pourrait s'agir d'un processus néoplasique ou bénin développé au sein de l'os du crâne qui, par compression, engendrerait une exophtalmie et une polyurie.

Depuis, les patients présentant une lésion ostéolytique, une exophtalmie et une polyurie sont diagnostiqués comme étant atteints de la maladie de Hand-Schüller-Christian.

2.1.3. La maladie de Letterer-Siwe [6]

C'est en 1924 que Letterer décrit la survenue d'une hépatosplénomégalie associée à une anémie et à des éruptions purpuriques chez un enfant de 6 mois. Ce même enfant meurt quatre jours après son admission à l'hôpital et l'autopsie révèle, à l'examen histologique, une prolifération cellulaire formée de cellules larges dont le cytoplasme est pâle, envahissant le foie, la rate, les ganglions lymphatiques, la moelle osseuse et la peau.

Puis, en 1933, Siwe décrit le cas similaire chez un enfant de 16 mois.

Par la suite, d'autres cas semblables ont été rapportés et référencés sous le nom de syndrome de Letterer-Siwe.

2.1.4. La maladie de Hashimoto-Pritzker [61] [94]

C'est en 1973 que Hashimoto et Pritzker décrivent pour la première fois cette entité, en relatant le cas d'un nouveau-né atteint de multiples nodules cutanés répartis sur tout son corps mais prédominant au niveau du visage et du cuir chevelu.

Les caractéristiques histologiques et ultrastructurales de ces nodules correspondaient aux caractéristiques des histiocytoses à cellules de Langerhans.

Les lésions ont commencé à cicatriser spontanément en l'espace de 5 semaines pour disparaître complètement en 4 mois, laissant des cicatrices.

Depuis, plus de 70 cas ont été publiés et une grande diversité d'aspects cliniques décrits, allant des nodules cutanés à des vésicules ulcérées et plus ou moins hémorragiques.

Cependant, peu de recherches supplémentaires ont été faites concernant cette maladie.

2.2. Classifications

2.2.1. Classification chronologique [3] [13] [88]

C'est en 1865 que la première description de la maladie apparaît lorsque le Docteur Thomas Smith publie le cas d'un enfant de 4 ans et demi atteint d'impétigo et présentant 3 grands trous dans la calotte crânienne.

Puis Paul Langerhans publie son manuscrit de référence, en 1868, dans lequel il décrit une nouvelle cellule dendritique non pigmentaire, mise en évidence par une technique de coloration au chlorure d'or. Paul Langerhans décrit alors cette cellule comme étant un récepteur intraépidermique des signaux extracutanés du système nerveux.

Mais, en 1882, il corrige son interprétation. Désormais, ces histiocytes uniques portent l'appellation éponyme de cellule de Langerhans.

L'historique se poursuit en 1953, avec l'apport de Lichtenstein qui propose la terminologie « d'histiocytose X », pour décrire un ensemble de trois maladies caractérisées par la présence

d'un envahissement histiocytaire au sein des tissus malades et comprenant le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schüller-Christian et la maladie de Abt-Letterer-Siwe.

A ce spectre de trois maladies vient s'ajouter, en 1973, une 4^e entité décrite pour la première fois par Hashimoto et Pritzker, qui représente la forme auto-involutive de l'histiocytose langerhansienne : la maladie de Hashimoto-Pritzker.

Par la suite, en 1981, Winkelmann suggère de diviser la classification de Lichtenstein en « histiocytose X » et « histiocytose non X », ce qui représente probablement l'unique contribution à la compréhension de ces maladies au cours de ces dernières années.

Désormais, le terme d'histiocytose langerhansienne remplace la terminologie d'histiocytose X et ce depuis 1987 lorsque l'Histiocyte Society Writing Group confirme cette dénomination.

2.2.2. Classification internationale des maladies oncologiques [3] [34] [79]

Le groupe d'étude de la société histiocytaire a classé les histiocytoses en 3 classes, distinguant les histiocytoses langerhansiennes (classe 1) des histiocytoses non langerhansiennes (classe 2) et des histiocytoses malignes (classe 3).

Par la suite, la 3^{ème} version de la classification internationale des maladies oncologiques (ICDO-3) a classé les histiocytoses langerhansiennes en histiocytoses langerhansiennes unifocales (groupe I) et multifocales (groupe II), considérées comme des maladies oncologiques bénignes et les histiocytoses langerhansiennes disséminées multisystémiques (groupe III) considérées comme des maladies oncologiques malignes.

2.2.3. Classifications des réticulo-histiocytoses [63] [88]

A défaut d'une étiologie fantomatique, nous sommes contraints de nous satisfaire d'une classification plutôt anatomoclinique. Ainsi, cette classification différencie :

- les réticulo-histiocytoses secondaires les plus fréquentes, souvent induites en réaction à une maladie infectieuse chronique ou parasitaire (particulièrement celles liées à un parasitisme intracellulaire) ou à un désordre des réponses immunitaires. Dans cette catégorie des réticulo-histiocytoses secondaires, on retrouve notamment le paludisme, la leishmaniose, la toxoplasmose, la tuberculose (pour n'en citer que quelques unes).
- les réticulo-histiocytoses de surcharge (exogène ou endogène), dénommées ainsi en fonction du matériel stocké dans les cellules histiocyto-macrophagiques, matériel toujours composé d'éléments lipidiques. La plupart des réticulo-histiocytoses de surcharge sont d'origine endogène et traduisent un désordre métabolique ou un défaut intracellulaire de dégradation. On retrouve la maladie de Gaucher, la maladie de Niemann-Pick, la gangliosidose, etc.
- les réticulo-histiocytoses prolifératives primitives, autrement appelées réticuloses dans lesquelles on retrouve l'histiocytose maligne et l'histiocytose X (histiocytose à cellules de Langerhans).

Le caractère relativement homogène de la prolifération cellulaire suggère leur nature tumorale, néoplasique.

2.2.4. Autres classifications [88]

Pour certains auteurs, les histiocytoses sont classées en fonction d'autres critères tels que les cellules impliquées dans la maladie (les monocytes-macrophages ou les cellules de Langerhans-cellules dendritiques) ou encore en fonction du type de prolifération (prolifération bénigne, maligne ou prolifération en réaction à un stimulus inflammatoire).

Pour les proliférations de monocytes-macrophages, c'est-à-dire les histiocytoses non langerhansiennes, on retrouve les histiocytoses :

- sans activité macrophagique, c'est-à-dire l'histiocytose fonctionnelle, l'histiocytose réactionnelle secondaire ou de surcharge, la xanthogranulomatose ou l'histiocytose progressive nodulaire.
- avec activité macrophagique. Ce sont principalement les syndromes hémophagocytaires.

Les proliférations monocytes-macrophages sont en général bénignes, mais peuvent évoluer vers un caractère malin. C'est le cas de certaines maladies hématologiques telles que les leucémies myélocytaires aiguës et chroniques ou même les lymphomes macrophagiques.

Pour les proliférations de cellules de Langerhans, qui correspondent aux histiocytoses langerhansiennes, on retrouve :

- les proliférations bénignes, dans lesquelles on classe le granulome éosinophile, la maladie de Hashimoto-Pritzker, la maladie de Hand-Schuller-Christian et la granulomatose pulmonaire.
- les proliférations malignes, qui regroupent la maladie de Letterer-Siwe et le lymphome malin à cellules de Langerhans.

3. Nosologie

3.1. Le granulome éosinophile (ou histiocytaire) [3] [23] [87] [88]

Le granulome éosinophile des os, appelé ainsi en raison de l'imprégnation importante de polynucléaires éosinophiles, fait partie des histiocytoses à cellules de Langerhans dont il est l'expression la plus fréquente et la plus bénigne.

Il représente la forme chronique et localisée. Il touche préférentiellement l'adulte jeune (15-30 ans) et le grand enfant (entre 5 ans et 13 ans). D'une manière générale, il est bénin, d'extension limitée et ne concerne que l'appareil squelettique en donnant des lésions ostéolytiques, le plus souvent solitaires.

Les lésions intéressent plus fréquemment le squelette crânio-facial, les vertèbres et les os longs même si pratiquement tous les os peuvent être touchés.

Au sein du granulome histiocytaire, on note la présence de nombreux polynucléaires éosinophiles, ce qui lui confère son nom plus commun de granulome éosinophile.

3.2. La maladie de Hand-Schüller-Christian [3] [23] [87] [88]

D'évolution chronique et multifocale, elle représente la forme généralisée. Elle survient habituellement dans la petite enfance (2-6 ans) et se déclare habituellement dans les 5 premières années de la vie, rarement dans les 6 premiers mois. Elle se caractérise, dans sa forme typique, par l'association de lacunes osseuses crâniennes (granulome éosinophile), d'une exophtalmie et d'un diabète insipide. Mais cette triade n'est finalement que rarement présente (17% des cas). Les lésions osseuses existent dans 80% des cas, le diabète insipide est présent dans la moitié des cas et l'exophtalmie dans 10 à 30%.

Des lésions au niveau de la peau sont présentes dans un tiers des cas et, au stade initial, elles sont d'aspect papuleux, translucides, de 1 à 2 mm de diamètre, légèrement surélevées et de couleur rose-jaune.

Dans les phases plus tardives de la maladie, ces lésions cutanées sont moins nombreuses et groupées sur la partie médiane du thorax et du dos.

3.3. La maladie de Letterer-Siwe [3] [19] [23] [87] [88]

Cette maladie représente la forme aiguë, disséminée et multiviscérale. Au début, d'allure infectieuse et d'évolution rapidement fatale, elle est marquée par un envahissement d'organes et de tissus par des grandes cellules histiocytaires. Ainsi, on la décrit aussi comme une forme congénitale et généralisée.

On la retrouve surtout chez le nourrisson et le très jeune enfant (dans les 6 mois après la naissance pour 1/3 des cas et avant l'âge de 2 ans pour les 2/3).

L'atteinte de la région cranio-faciale et surtout de la région maxillo-faciale compte parmi les premiers signes du développement de la maladie. Puis, il s'ensuit une généralisation accompagnée par des manifestations cutanées particulières, exceptionnellement présentes à la naissance (papules translucides, ulcérations des muqueuses) et par une perturbation progressive des fonctions pulmonaires, hépatiques, spléniques, ganglionnaires et hématopoïétiques.

Ce tableau clinique sévère, marqué par une atteinte importante de l'état général confère à cette réticulose aiguë une évolution très rapide, le plus souvent fatale à brève échéance.

3.4. La maladie de Hashimoto-Pritzker [3] [13] [19] [24] [61] [88] [94]

Classiquement décrite comme une histiocytose auto-involutive congénitale, la maladie de Hashimoto-Pritzker initialement décrite pour la première fois en 1973 survient exclusivement dans la période périnatale et se manifeste seulement au niveau cutané (et parfois de manière très impressionnante).

Elle se présente sous forme de multiples lésions cutanées asymptomatiques, nodulaires et papulaires, violacées ou brunâtres, dont la taille peut varier de 1 à 12mm. Ces lésions sont parfois ulcéro-nécrotiques, avec une peau périlésionnelle saine. Les atteintes prédominent en majeure partie sur la face, le cuir chevelu, le tronc et les membres.

La condition générale du patient n'est pas affectée et il n'y a pas d'atteinte systémique.

L'histiocytose de Hashimoto-Pritzker sous forme de lésion unique, solitaire, concerne environ 25% des patients.

La biopsie d'une lésion montre un infiltrat du derme riche en histiocytes dont les noyaux sont réniformes et qui ont des caractéristiques de cellules de langerhans en immunomarquage et en microscopie électronique. Le centre de la lésion est souvent nécrotique, fait d'amas de fibrine

et de polynucléaires. Il est à noter que les muqueuses sont épargnées de même que les aires ganglionnaires (à la différence d'autres histiocytoses).

L'apparence clinique des papules est bien souvent similaire à un xanthogranulome juvénile (forme auto-involutive d'histiocytose non-langerhansienne) mais sont facilement différenciées par l'infiltration épidermique et l'absence de cellules géantes multinuclées au sein des lésions. La régression spontanée survient en général quelques mois après l'apparition entraînant sûrement une sous-estimation de l'incidence.

4. Le système réticulo-histiocytaire

4.1. Définition [37] [63]

Sous le nom de système réticulo-endothélial (aussi appelé système réticulo-histiocytaire) est désigné un système dispersé et composé de cellules capables de phagocyter des particules solides et de stocker des colorants de haut poids moléculaire.

Ces cellules phagocytaires, dont le turn-over est estimé à 70000 cellules produites toutes les heures, présentent une grande plasticité morphologique (ce qui leur confère leur pouvoir de phagocytose) et sont donc relativement difficiles à identifier.

On retrouve ces cellules dans différents endroits de l'organisme tels que les sinus ganglionnaires, spléniques, hépatiques, interstitium pulmonaire, ainsi que dans le tissu conjonctif (peau, muqueuses), où ils sont désignés sous le nom d'histiocytes, lorsqu'ils sont au repos, ou bien de macrophages, lorsqu'ils expriment leur activité phagocytaire.

Ainsi, de par leur localisation, on retrouvera alors des histiocytoses ganglionnaires, pulmonaires, mais aussi dermatologiques.

4.2. Constitution [3] [63] [88]

On sait aujourd'hui que les cellules du système réticulo-histiocytaire sont des éléments indépendants et très mobiles, exerçant leur fonction de phagocytose de manière active, mais parfois accidentelle.

Ces éléments naissent dans la moelle osseuse d'une cellule précurseur CD34+. Ils quittent ensuite la moelle pour passer dans le sang circulant et ainsi gagner les tissus périphériques.

Le terme histiocyte s'applique à 2 groupes de cellules immunitaires : les monocytes-macrophages, importantes cellules de reconnaissance de l'antigène et les cellules dendritiques, cellules qui ont un rôle majeur dans la présentation antigénique.

Dans cette famille de cellules dendritiques, on retrouve les cellules indéterminées, les cellules interdiguées, les cellules dendritiques folliculaires et les cellules de langerhans.

4.2.1. Au niveau médullaire [63] [88]

Dans la moelle osseuse ou dans le thymus naissent les lymphocytes, les polynucléaires et les hématies, issus de la multiplication intramédullaire d'une cellule-souche totipotente.

4.2.2. Au niveau sanguin [63]

Une fois synthétisées, toutes ces cellules passent dans le sang où elles deviennent de plus en plus matures. C'est à ce niveau qu'elles portent le nom de monocytes circulants.

4.2.3. Au niveau tissulaire [63] [88]

Par un mécanisme encore mal compris désigné sous le nom de « homing », les monocytes circulants vont gagner les tissus périphériques où ils vont perdre une grande partie de leur capacité de division et où leur aspect va devenir très variable : on parle alors de macrophages tissulaires. C'est au niveau tissulaire que leur maturation s'achève et leur permet de devenir des cellules très spécialisées avec des fonctions adaptées à l'organe où elles se trouvent.

Ces fonctions sont essentiellement la phagocytose et/ou la présentation antigénique. Leur nom définitif varie selon le tissu dans lequel on les trouve : dans le foie, on les retrouvera sous le nom de cellules de Küppfer, dans les poumons sous le nom de macrophages alvéolaires, d'ostéoclastes dans l'os, de cellules de la microglie dans le tissu nerveux central, d'histiocytes au sein de tous les tissus conjonctifs et de cellules de Langerhans dans la peau.

Ainsi, 2 lignées d'histiocytes sont définies à partir de la forme cellulaire définitive et mature acquise dans le tissu conjonctif : les monocytes-macrophages et la lignée des cellules dendritiques-cellules de Langerhans.

4.3. Cellules impliquées dans la maladie [23] [37] [63]

Les cellules histiocyto-macrophagiques, quelles qu'elles soient, présentent un certain nombre de traits communs qui sont une grande taille, un noyau fréquemment encoché ou irrégulier, une chromatine qui est lâche, des nucléoles petits, un cytoplasme faiblement chromophile dans lequel on retrouve un bon nombre de débris et de vacuoles (ce qui traduit une endocytose active) et une membrane vélamenteuse. De par cette membrane, ces cellules vont s'unir et ainsi former des syncytia et des cellules géantes.

Ces cellules, présentatrices d'antigènes, dénuées de tout caractère cytologique de malignité, touchent essentiellement les organes riches en tissu réticulo-endothélial, mais sont également retrouvées dans d'autres tissus périphériques comme la peau, la muqueuse buccale, le thymus, les vaisseaux sanguins et les ganglions lymphatiques.

Une grande variété de désordres pathologiques concerne ce groupe de cellules parmi lesquels on peut citer l'érythrophagocytose, l'ostéolyse et l'histiocytose à cellule de langerhans.

4.3.1. Les histiocytes en général [88]

Pour identifier une cellule comme étant un histiocyte, il faut se baser sur son aspect microscopique, optique et électronique.

En microscopie optique, le noyau est souvent de forme ovale. Mais c'est en microscopie électronique que l'on reconnaît plus l'histiocyte. En effet, par cette technique, on peut mettre en évidence les marqueurs membranaires antigéniques et enzymatiques. Il existe sur la membrane cellulaire un récepteur pour le fragment Fc des immunoglobulines G et pour la fraction C3 du complément.

La membrane histiocyttaire exprime également l'antigène leucocytaire commun CD45, des marqueurs monocytaires, les antigènes HLA de classe I et II et l'antigène CD4.

4.3.2. Les histiocytes de la lignée monocyttaire-macrophagique [88]

En situation normale, l'histiocyte tissulaire ne se multiplie pas. Seul son précurseur médullaire se multiplie.

Les monocytes et les macrophages présentent un noyau lobulé et réniforme, leur cytoplasme est riche en lysosomes du fait de leur activité macrophagique.

4.3.3. Les histiocytes de la lignée des cellules dendritiques-cellule de Langerhans [32] [37] [59] [60] [88]

Les cellules de cette lignée possèdent un cytoplasme et un noyau qui émet des prolongements car ces cellules ont pour fonction essentielle la présentation antigénique. Elles contiennent ainsi peu d'inclusions cytoplasmiques. Cependant leur membrane exprime quant à elle de nombreux antigènes de surface CD1c et HLA.

Certaines de ces cellules dendritiques vont se différencier en cellules de Langerhans en passant dans des tissus spécifiques où se produit cette différenciation. Les tissus concernés sont les épithéliums squameux (muqueuse buccale, peau, œsophage, utérus), la rate, les ganglions, les bronches.

Cette différenciation des histiocytes en cellules de langerhans est sous l'influence de cytokines comme le facteur de stimulation des colonies granulocytes-macrophages (GM-CSF) ou le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α).

Dans la situation physiologique, après contact avec un antigène, elles vont migrer à travers le réseau lymphatique de la peau jusqu'aux nœuds lymphatiques de la région concernée pour présenter l'antigène capté aux cellules lymphocytaires T.

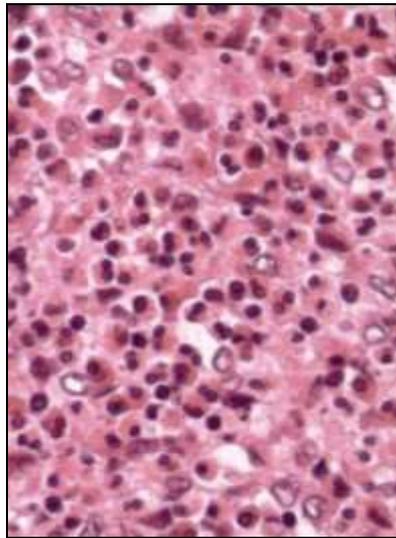
Au cours du processus pathologique de l'histiocytose langerhansienne, les cellules histiocytaires malignes vont transgresser et coloniser l'épiderme, mais aussi d'autres tissus aboutissant à la formation de granulomes histiocytaires au sein de ceux-ci.

Le fait de retrouver des histiocytes à « l'extérieur » de leur localisation normale traduit le fait d'une altération possible du schéma de migration de ces cellules.

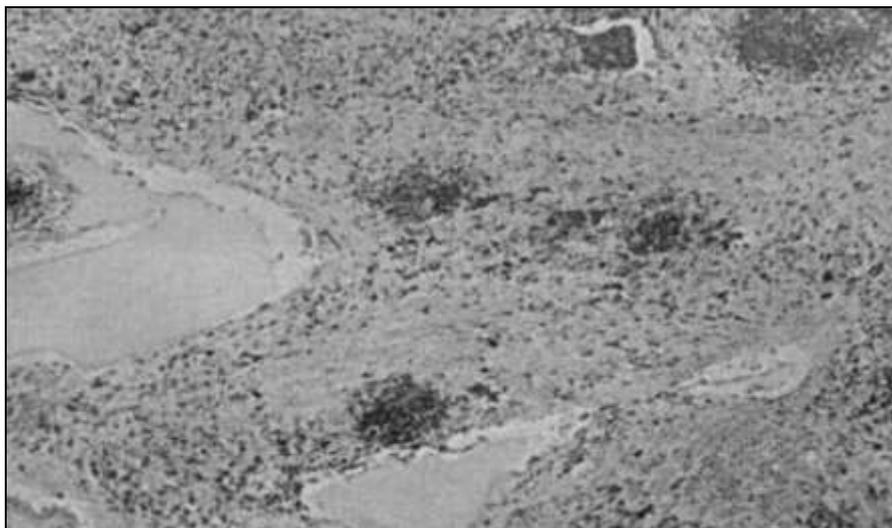
4.3.4. Lésion typique de l'histiocytose langerhansienne [3] [5] [70] [73]

Cette lésion est le résultat d'une infiltration cellulaire au sein de l'os, de la peau mais aussi de la muqueuse et des organes.

Elle est retrouvée à tous les endroits touchés par la maladie et est formée d'un amas de cellules de langerhans pathologiques mais aussi de cellules indéterminées, de cellules interdigitées et de macrophages, accompagnée de lymphocytes T (CD4+) et d'un nombre variable de cellules géantes et de polynucléaires éosinophiles.



Coupe histologique montrant un infiltrat de lymphocytes, de polynucléaires éosinophiles et de cellules de Langerhans [8].



Coupe d'os avec des cellules de langerhans associées en agrégats et marquées à l'anticorps S-100 (x75) [39].

La cellule de langerhans histiocytaire est capable de synthétiser un certain nombre de cytokines dont l'interleukine 1 (IL-1), la prostaglandine éicosanoïde 2 (PGE₂), le facteur de nécrose tumorale (TNF α) et le facteur stimulant les colonies de macrophages polynucléaires (GM-CSF). De grandes quantités de ces cytokines ont par ailleurs été mises en évidence dans le cytoplasme des cellules de langerhans pathologiques, tout comme dans les granulomes osseux.

Les enfants atteints de formes graves d'histiocytoses présentent un taux circulant de GM-CSF plus élevé que chez des sujets sains.

Il a également été montré dans une étude faite par Preliasco et al. [70] que la concentration salivaire en IL-1 et en PGE₂ était plus élevée chez les patients atteints d'histiocytoses du groupe III (forme multisystémiques), en comparaison au groupe I ou II.

4.4. Etude ultra-structurale

4.4.1. La cellule de Langerhans [3] [24] [31] [37] [80] [83] [88]

Les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques, localisées dans l'épiderme et dans les épithéliums stratifiés des muqueuses.

Elles recouvrent 25% de la totalité de la surface cutanée grâce à leurs dendrites, alors qu'elles ne représentent que 5% des cellules dermiques.

Elles sont impliquées dans la surveillance immunologique et peuvent capter des antigènes, les dégrader partiellement et les présenter au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) I et II.

Elles sont ainsi fréquemment sollicitées par la mise en contact des antigènes qu'elles fixent et présentent aux lymphocytes.

Tout comme un histiocyte moins différencié ou une cellule dendritique, la membrane de la cellule de langerhans possède des récepteurs pour les immunoglobulines, le complément, des déterminants antigéniques et HLA.

Cette cellule a un noyau distinct plié ou lobé, ayant souvent la forme d'un rein. Les nucléoles ne sont pas nombreux et le cytoplasme légèrement éosinophile n'est pas remarquable.

Malgré cela, on retrouve sur sa membrane l'antigène CD1a, la protéine S-100, l'enzyme ATP-ase, la peanut-agglutinine et l' α -D-mannosidase.

Cependant, seuls l'antigène CD1a et la protéine S-100 sont spécifiques de la cellule de langerhans et ne sont pas retrouvés dans les histiocytes normaux tels que les macrophages.

De même, l'examen par microscopie électronique permet le diagnostic formel de la cellule de langerhans en montrant dans le cytoplasme des granules de Birbeck.

D'ordinaire, la cellule de langerhans ne se multiplie pas dans le tissu où elle s'est différenciée, sauf dans certaines situations où se produit une prolifération « de novo » qui conduit aux différentes maladies regroupées dans les histiocytoses langerhansiennes.

Impliquée dans un processus pathologique, la cellule de langerhans est difficile à différencier de la cellule de langerhans normale.

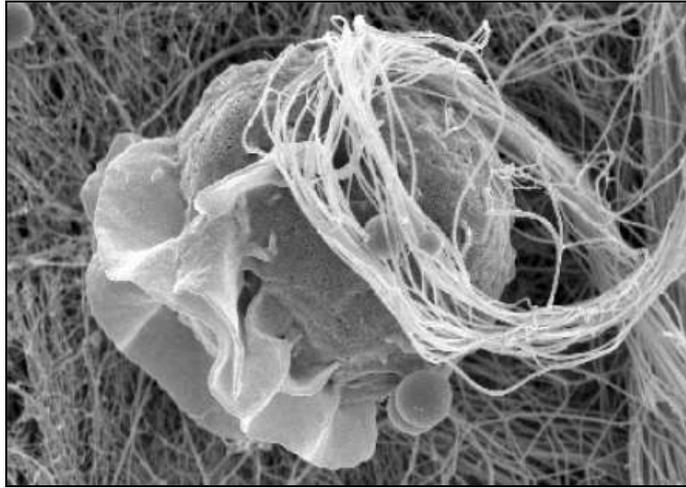
Cependant, l'examen en microscopie optique montre un granulome dans lequel on voit les cellules de langerhans pathologiques jouxter des macrophages et des cellules géantes multinuclées.

Sur le plan fonctionnel, il a été montré que les cellules de langerhans histiocytaires ont un rôle de présentation antigénique très diminué par rapport à leurs homologues physiologiques.

Le diagnostic est confirmé lorsque l'identification de la cellule de langerhans, au sein d'un granulome traduisant une prolifération, est positive.

Cette identification est permise par la fixation d'un anticorps monoclonal T6 qui reconnaît l'antigène membranaire CD1a propre à cette cellule et d'un autre anticorps reconnaissant la protéine S-100 fixée sur la membrane cellulaire (plus précisément la sous-unité β de cette protéine).

D'autres moyens alternatifs d'identification sont possibles, notamment la présence d'une activité enzymatique ATPase ou α -mannosidase dans la cellule, ainsi que la présence de granules de Birbeck intracytoplasmiques.

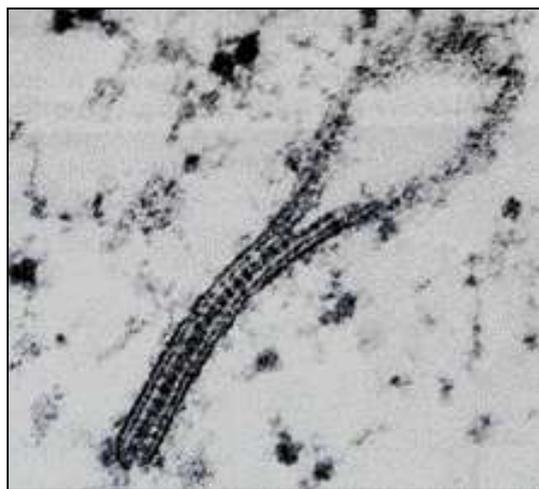


Cellule de Langerhans observée au microscope électronique [89].

4.4.2. Le granule de Birbeck [31] [52] [61] [80]

Le granule de Birbeck est une organelle que l'on retrouve exclusivement dans les cellules de Langerhans.

Il est décrit comme une structure en bâtonnet ou en raquette de tennis, formée de deux membranes accolées et séparées par une zone régulièrement striée en fermeture éclair ou en réseau cristallin d'une périodicité de 9nm.



Granule de Birbeck en microscopie électronique (X 100000) [23].

Cependant, des reconstructions 3D le montreront plutôt comme un corps discoïde avec une extension vésiculaire à la marge du disque.

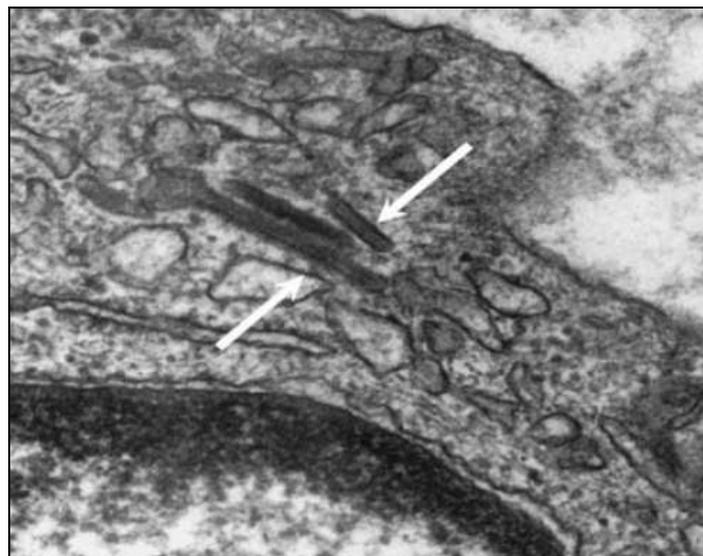
Ces granules mesurent entre 190 et 360 nanomètres de long et toujours 33 nanomètres de largeur.

Les hypothèses quant à sa formation sont nombreuses mais la plus probable d'entre elles le ferait dériver d'une invagination de la membrane cellulaire ou d'autres membranes comme celle de l'appareil de Golgi.

L'expression de la langerine (lectine CD207 spécifique pour le mannose) au niveau de la membrane histiocyttaire suffit pour former des pseudo-granules de Birbeck dans les cellules transfectées.

Ceux-ci seraient en fait un compartiment d'endocytose spécifique des cellules de Langerhans permettant le stockage de l'antigène et représenteraient une voie particulière de présentation antigénique (rappelons que les histiocytes de la lignée des cellules dendritiques-cellules de langerhans ont pour fonction la présentation antigénique au CMH I et II).

Le pourcentage d'histiocytes avec présence intra-cytoplasmique de granules de Birbeck retrouvé dans les lésions d'histiocytose n'est pas en relation avec le degré d'extension multifocale ou multi-viscérale de la maladie ni avec son pronostic.



Granules de Birbeck observés au microscope optique [89]

5. Epidémiologie

5.1. Incidence

5.1.1. Incidence de l'Histiocytose X [3] [24] [25] [47]

L'histiocytose langerhansienne en France est diagnostiquée à raison de 40 à 50 nouveaux cas par an ce qui classe la maladie dans la catégorie des maladies rares, soit une incidence annuelle de 4,6 cas par million chez l'enfant de moins de 15 ans.

Chez l'adulte, l'épidémiologie est nettement moins bien connue.

L'histiocytose langerhansienne peut se déclarer de la naissance jusqu'à l'âge de 15 ans, avec un pic de fréquence de 1 à 4 ans, seulement 30% des cas se déclarant à l'âge adulte.

	Histiocytoses									
	unifocales		multifocales		disséminées		total			
	N	TI	N	TI	N	TI	N	TI	G/F	ASR
Garçons										
< 1 an	14	7.2	4	2.1	8	4.1	26	13.4		
1-4 ans	29	3.8	23	3.0	8	1.1	61	8.1		
5-9 ans	23	2.5	7	0.8	1	0.1	31	3.4		
10-14 ans	18	1.9	2	0.2	2	0.2	22	2.3		
0-14 ans	84	3.0	36	1.3	19	0.7	140	4.9		5.3
Filles										
< 1 an	17	9.2	5	2.7	10	5.4	32	17.3		
1-4 ans	16	2.2	22	3.0	6	0.8	45	6.2		
5-9 ans	20	2.3	6	0.7	0		26	3.0		
10-14 ans	10	1.1	4	0.4	0		15	1.6		
0-14 ans	63	2.3	37	1.4	16	0.6	118	4.3		4.7
Total										
< 1 an	31	8.2	9	2.4	18	4.7	58	15.3	0.8	
1-4 ans	45	3.0	45	3.0	14	0.9	106	7.2	1.3	
5-9 ans	43	2.4	13	0.7	1	0.1	57	3.2	1.2	
10-14 ans	28	1.5	6	0.3	2	0.1	37	2.0	1.5	
0-14 ans	147	2.6	73	1.3	35	0.6	258	4.6	1.2	5.0

Estimation des taux d'incidence (million/an) [34]

5.1.2. Incidence des différentes formes cliniques [3] [5] [25] [34] [79]

La majorité des patients (57%) présente en général une forme localisée de la maladie, c'est-à-dire circonscrite à un organe.

Les formes sévères, disséminées, avec atteinte d'un organe vital, représentent quant à elles 14% des cas et 60% de ces patients sont des enfants de moins de 4 ans.

Pour être diagnostiquée comme étant une forme multifocale de la maladie, deux systèmes d'organes ou plus doivent être touchés.

L'histiocytose langerhansienne exclusivement cutanée est peu fréquente et quand elle est observée, le patient est habituellement un enfant de sexe masculin âgé de moins de 1 an.

5.1.3. Incidence des manifestations buccales [5] [52]

Les lésions buccales d'une histiocytose langerhansienne sont une caractéristique fréquente et peuvent apparaître comme les signes les plus précoces, voire même représenter les seuls signes de la maladie.

Les manifestation buccales intéressent 77% des cas.

5.2. Age [2] [3] [5] [10] [25] [31] [75] [79] [87] [88]

L'histiocytose langerhansienne est principalement une maladie de l'enfant et, dans plus de 50% des cas, les individus affectés sont âgés de moins de 15 ans.

Chez les nourrissons, l'incidence est plus élevée (15,3 cas par million et par an) et diminue avec l'âge : 2,0 par million par an pour les cas âgés de plus de 10 ans.

Le granulome éosinophile (forme localisée) est plutôt décrit comme une maladie du grand enfant (entre 5 et 13 ans) et de l'adulte jeune, d'âge compris entre 15 et 30 ans.

La maladie de Hand-Schuller-Christian s'observe plutôt lors de la petite enfance, entre 2 et 6 ans (habituellement dans les 5 premières années de la vie et rarement dans les 6 premiers mois) et touche occasionnellement les jeunes adultes et rarement les adultes plus âgés.

La forme disséminée et multiviscérale correspondant au syndrome de Letterer Siwe se retrouve surtout avant l'âge de 2 ans ou chez le nourrisson et le très jeune enfant.

Cette forme d'histiocytose reste exceptionnelle chez l'adulte même si quelques cas ont été rapportés dans la littérature.

La forme congénitale auto-involutive ou maladie de Hashimoto-Pritzker n'a été observée que lors de la période périnatale.

Chez l'adulte, les affections sont rares et l'incidence, peu documentée à l'heure actuelle, serait de 1 à 2 cas par million d'habitants et par an pour une population comprise entre 15 et 91 ans.

La majorité des adultes (70%) est concernée par une atteinte monofocale, le plus souvent une atteinte osseuse (52%).

5.3. Sexe [3] [8] [38] [43]

L'histiocytose X prédomine légèrement chez les patients de sexe masculin avec un sexe ratio homme/femme de 1,5 : 1.

Concernant le granulome éosinophile, une prédominance masculine (2 garçons pour 1 fille) est retrouvée dans la littérature.

5.4. Race [19] [26] [47]

Les histiocytoses à cellules de langerhans ne semblent pas être sélectives d'une ethnie ou d'une race particulière. Elles ont été observées dans toutes les races même si une très légère prédominance pour les sujets d'origine caucasienne et nord-européenne a été rapportée.

Salotti et al. [76] rapportent dans une étude que 80% des sujets atteints étaient des caucasiens de couleur blanche et 13% étaient d'une ethnie différente.

5.5. Topographie

	os		peau		SNC		hemato		foie		rate		poumon		total N
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	
LCH unifocales															
<1	3	10	24	77	0	0									31
1-4	36	80	8	18	0	0									45
5-9	40	93	1	2	2	5									43
10-14	24	86	1	4	3	11									28
0-14	103	70	34	23	5	3									147
LCH multifocales															
<1	7	78	8	89	0	0									9
1-4	43	96	16	36	11	24									45
5-9	13	10	2	15	2	15									13
10-14	5	83	1	17	1	17									6
0-14	68	93	27	37	14	19									73
LCH disséminées															
<1	8	44	14	78	1	6	9	50	6	33	7	39	9	50	18
1-4	10	71	10	71	1	7	4	29	5	36	4	29	8	57	14
5-9	1	10	0	0	1	100	0	0	0	0	0	0	1	100	1
10-14	1	50	1	50	1	50	0	0	0	0	0	0	2	100	2
0-14	20	57	25	71	4	11	13	37	11	31	11	31	20	57	35

Estimation des localisations primitives de la maladie [34].

L'os, la peau et le système nerveux central (apparition d'un diabète insipide) apparaissent comme les 3 localisations les plus fréquentes de la maladie, en cas d'atteinte unifocale ou multifocale (lorsque 2 systèmes ou plus sont touchés).

Concernant les histiocytoses langerhansiennes disséminées, on voit apparaître les 4 localisations mettant en jeu le pronostic vital du patient.

5.5.1. Topographie squelettique [11] [14] [31]

A raison de 80%, le squelette est la localisation de la maladie la plus fréquente.

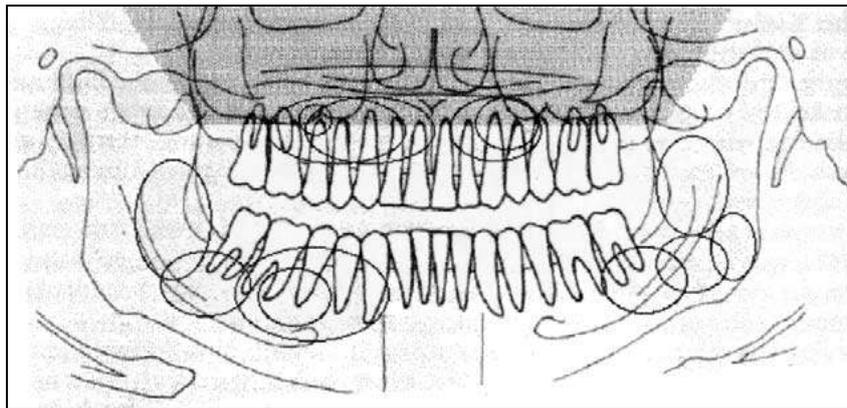
La localisation crânio-faciale, quant à elle, concerne 60 à 80% des cas même si, chez certains, aucun os n'est impliqué. Viennent ensuite le fémur (12% des cas), le rachis (10%), la mandibule (9%) et les côtes et le bassin (8%).

5.5.2. Topographie bucco-maxillaire [6] [26] [47]

Au niveau bucco-maxillaire, les lésions siègent préférentiellement au niveau de l'os et des muqueuses. Les maxillaires sont fréquemment impliqués ; la mandibule est plus touchée que le maxillaire.

Presque systématiquement, on observe les lésions sur la partie postérieure de la mandibule (extrémité postérieure du corps mandibulaire et au niveau du ramus) et sur la partie antérieure du maxillaire (seuil narinaire et bosse canine).

Lorsque ce dernier est touché, la lésion est en général révélée par une déformation de la pyramide nasale.



Topographie des lésions osseuses buccales [6]

6. Symptomatology

6.1. General signs [2] [10] [87]

L'atteinte localisée, telle que le granulome éosinophile, ne présente pas de symptomatology générale.

A l'inverse, pour une atteinte disséminée multiviscérale, l'affection débute brusquement par des signes généraux à court terme comme de la fièvre, une altération rapide de l'état général du patient, accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement, d'une aménorrhée chez la femme et d'un syndrome polyuropolydipsique, pour les signes généraux à plus long terme.

6.2. Functional signs [8] [14]

La douleur est souvent le premier signe qui incite le patient à consulter. Notamment retrouvée dans les localisations osseuses, la douleur est décrite comme persistante et non améliorée par le traitement symptomatique habituel.

Dans un tiers des cas, la douleur présente une exacerbation nocturne pouvant réveiller le patient.

Lorsqu'il s'agit d'une localisation superficielle osseuse, la symptomatology apparaît alors comme une tuméfaction dure et immobile ou au contraire mobile, molle et très souvent douloureuse. Cette tuméfaction, en regard de la lésion, est un mode de présentation plus fréquent chez l'enfant que chez l'adulte. La fracture pathologique comme mode de révélation est très rare.

Certaines lésions peuvent être découvertes à l'occasion de complications : exophtalmie en cas d'atteinte orbitaire et sphénoïdale avec compression, mastoïdite ou paralysie faciale en cas d'atteinte de l'os temporal, chute des dents en cas d'atteinte mandibulaire, torticolis ou compression médullaire dans les cas d'atteintes vertébrales.

En moyenne, la durée des symptômes précédant le diagnostic est de 8 mois.

6.3. Manifestations osseuses [2] [3] [10] [13] [14] [31] [43] [87]

Dans l'ensemble, on observe une atteinte osseuse dans 80 à 100% des cas et l'os apparaît comme étant le premier organe touché en terme de fréquence. D'une manière générale, n'importe quel os peut être touché, mais dans plus de 50% des cas, on note une atteinte des os plats et courts tels que les os de la voûte crânienne (os pariétal notamment), des maxillaires sous forme de lacunes à bords nets et des os longs comme le pelvis, les clavicules, les côtes et le fémur.

Un cas d'atteinte de la hanche a également été rapporté (Benelbarhdadi et coll.[10]) dont la symptomatologie évoquait des douleurs osseuses de type inflammatoire (hanche tuméfiée, chaude, avec limitation de ses mouvements). Cette atteinte épiphysaire peut s'expliquer par l'extension d'une lésion diaphysaire qui aurait franchi le cartilage de conjugaison.

Lors d'atteintes des ceintures et du gril costal, la localisation supracotyloïdienne est une localisation préférentielle. Le syndrome de masse des parties molles des côtes peut être important mais, en règle générale, il n'y a pas d'épanchement pleural associé.

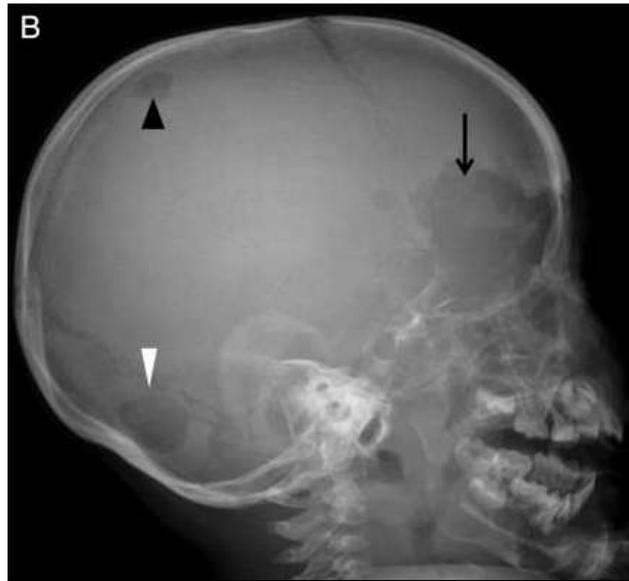
Concernant les atteintes rachidiennes, le rachis dorsal est plus souvent touché que le rachis lombaire ou cervical. L'atteinte touche le plus souvent le corps vertébral respectant les disques adjacents. Dans les formes extrêmes, les deux plateaux vertébraux viennent au contact l'un de l'autre définissant la « vertebra plana ».

Une compression médullaire est également la conséquence d'une atteinte rachidienne.

Chez l'enfant, la croissance vertébrale pourra reprendre mais cela en l'absence d'iatrogénèse (curetage exagéré ou radiothérapie).

L'atteinte de la voûte crânienne se présente sous forme d'une lacune plus ou moins étendue, taillée à l'emporte-pièce. La lyse de la table externe est constante, alors que la table interne est moins souvent touchée. Ces lésions osseuses sont aussi connues sous le terme de crâne géographique.

La région mastoïdienne et le rebord orbitaire sont des localisations préférentielles du granulome éosinophile et se manifestent respectivement par l'apparition d'une mastoïdite et d'une exophtalmie.



Radiographie de profil du crâne montrant une lésion lytique géographique des orbites atteignant les grandes ailes du sphénoïde et l'os frontal, une lésion de l'occipital et une autre de l'os pariétal droit [36].

6.4. Manifestations cutanées [2] [3] [19] [25] [37] [53] [87] [94]

L'histiocytose langerhansienne limitée à la peau est rare.

Cependant, une atteinte cutanée est presque systématiquement associée à d'autres manifestations de la maladie (s'intégrant dans le cadre d'une atteinte pluritissulaire comme le syndrome de Letterer Siwe ou la maladie de Hand-Shüller-Christian) et représente ainsi le 2^e organe le plus fréquemment touché après l'os.

Elle précède souvent d'autres signes de la maladie et survient dans un tiers des cas.

Concernant la maladie de Letterer-Siwe, les lésions cutanées interviennent soit dès le début de la maladie, soit en cours d'évolution, sous forme d'un rash cutané. On observe alors des ulcérations arrondies ou à type d'intertrigo fissuraire, de taille variable allant de 0,5 à 1 cm de large et de 0,5 à 4 cm de long, localisées au niveau des plis axillaires et/ou inguinaux et en rétroauriculaire.

La surface de ces lésions est d'aspect vernissé, surélevé en plateau, à limites nettes et relativement sensibles à la palpation.

Associées à ces lésions cutanées, on observe également des papules périanales rouges cuivrées et des ulcérations buccales, parodontales, pouvant entraîner un trismus.

Les manifestations cutanées observées dans la maladie de Hashimoto-Pritzker se présentent sous forme de nodules, vésicules et papules fermes et indolores, de couleur rouge violacée ou brunâtre. Ces lésions, disséminées sur le visage, le cuir chevelu, le tronc, les membres, la paume des mains et la plante des pieds peuvent ressembler à une varicelle.

L'hémicorps supérieur est plus souvent touché. Il n'y a classiquement pas d'atteinte des muqueuses.



Multiples lésions papuleuses sur le visage observées chez un patient atteint d'histiocytose de Hashimoto-Pritzker [61].

On peut également retrouver des taches purpuriques, des pétéchies, ecchymoses, maculopapules, ulcérations nécrotiques et exanthèmes roséoliques.

Ces lésions cutanées sont souvent auto-involutives au bout de 1 à 3 mois et sont souvent suivies par l'apparition de macules hypo ou hyperpigmentées résiduelles.



Nodule ulcéré et érythémateux de la lèvre supérieure [94].

Les localisations cutanées des leucémies, lymphomes et fibrosarcomes peuvent aussi prendre l'apparence d'un nodule cutané isolé et, dans la majorité des cas, un examen histologique élimine ces maladies.

6.5. Manifestation endocrinienne : le diabète insipide [1] [2] [53] [74] [84] [87]

Le diabète insipide est la conséquence d'une atteinte de l'axe hypothalamo-hypophysaire et plus particulièrement d'une atteinte de la post-hypophyse par carence en hormone antidiurétique.

Rares sont les cas d'atteinte anté-hypophysaire avec déficit en hormone de croissance et gonadotrophine.

Par contre, un diabète insipide installé amènera une carence en hormone de croissance dans 42% des cas (il a été démontré que le diabète insipide entraînait un arrêt de l'activité hormonale de l'axe hypothalamo-hypophysaire).

Bien que concernant le système nerveux central, cette atteinte n'est pas considérée comme une atteinte à risque, mais plutôt comme une séquelle de la maladie. Ainsi, la manifestation endocrinienne ne doit donc pas être prise en compte dans le nombre d'organes atteints.

C'est la manifestation endocrinienne (ou du système nerveux central) la plus fréquente des histiocytoses à cellules de langerhans. Il intervient dans 20 à 25% des cas et peut survenir plusieurs mois ou années après le diagnostic d'une histiocytose langerhansienne.

Du point de vue fréquence, l'axe hypothalamo-hypophysaire est le 3^e organe le plus touché.

Lorsque d'autres carences en hormones hypophysaires sont présentes, la prévalence avoisine les 94%.

Les facteurs de risque pour développer un diabète insipide au cours d'une histiocytose comportent le caractère multisystémique de la maladie, une atteinte craniofaciale (plus particulièrement une atteinte des os frontaux, des orbites, de l'oreille moyenne, de la selle turcique et des mastoïdes). Le risque est également augmenté lorsque l'histiocytose est en phase active depuis une période prolongée ou lorsqu'il s'agit d'une réactivation de la maladie (une étude a montré que 18% des patients atteints d'histiocytose multisystémique déclarent un diabète insipide juste avant la première rechute).

Une biopsie de la tige pituitaire hypothalamique montrera alors des granulomes à cellules de Langerhans dont les histiocytes sont S100+ et CD1a+.

Une éventuelle insuffisance en hormone de croissance peut survenir dans 14% des cas, à un intervalle d'environ 3,5 années après le diagnostic.

D'ordinaire, un diabète insipide n'est pas réversible spontanément et son traitement de référence consiste alors en un traitement substitutif à la desmopressine (hormone anti-diurétique), au minirin voire un traitement au 2-chlorodeoxyadénosine qui a montré récemment son efficacité ou à l'etoposide.

La radiothérapie de la tige pituitaire (avec une dose totale comprise entre 2,14 et 30Gy) montre de bons résultats. Cependant, les effets secondaires de cette radiothérapie tels qu'un déficit en hormone de croissance, des tumeurs cérébrales secondaires ou encore un panhypopituitarisme tendent à abandonner ce type de traitement.

Les patients dont un diabète insipide se déclare soudainement peuvent bénéficier d'un prolongement de la chimiothérapie, à faible dose, afin de palier les effets secondaires de ce diabète.

6.6. Manifestations ganglionnaires [3] [92]

D'ordinaire, l'atteinte des ganglions n'est retrouvée que dans les cas d'histiocytoses multifocales disséminées.

Cette manifestation représente moins de 10% des atteintes pour une histiocytose localisée à la peau ou à l'os.

A l'examen clinique, les ganglions apparaissent tuméfiés et c'est principalement les nœuds lymphatiques latéraux du cou qui sont concernés.

L'échographie cervicale a permis d'identifier des ganglions hypertrophiés mesurant jusqu'à 13 mm x 10 mm.

L'infiltration du thymus, dans les formes systémiques, peut être responsable d'un élargissement du médiastin. Un aspect polylobé est possible, de même que l'existence de kystes intra-thymiques.

6.7. Atteinte pulmonaire [3] [24] [25] [27] [64] [84]

Une atteinte pulmonaire peut survenir soit de façon isolée, notamment chez les jeunes adultes fumeurs, soit dans le cadre d'une atteinte multisystémique de l'enfant (le nouveau-né n'est pratiquement jamais touché par une atteinte pulmonaire isolée).

Révélee par une toux sèche et une dyspnée, cette manifestation est caractérisée radiologiquement par des lésions granulomateuses, avec un aspect en nid d'abeille, envahissant et détruisant les voies aériennes distales et aboutissant à la formation de lésions kystiques caractéristiques.

Peu bruyante cliniquement, cette atteinte peut rester silencieuse plusieurs années et se révélera uniquement au stade tardif du pneumothorax, où la destruction pulmonaire est déjà bien entamée.

Le scanner thoracique, plus sensible, montre un aspect réticulaire et réticulo-nodulaire.

Le diagnostic peut être posé après un lavage broncho-alvéolaire, préféré à la biopsie transbronchique ou pulmonaire.

Les séquelles respiratoires, à long terme, sont un pneumothorax isolé ou récidivant et une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une fibrose pulmonaire.

D'un point de vue thérapeutique, l'arrêt du tabac est souvent suffisant dans les atteintes isolées du jeune fumeur, mais le tableau d'insuffisance respiratoire avec fibrose ne pourra être traité que par greffe pulmonaire.

6.8. Atteinte hépatique [3] [39] [84]

L'atteinte hépatique est considérée comme une manifestation de la forme disséminée de l'histiocytose langerhansienne. L'implication du foie dans la maladie signe un pronostic péjoratif (au même titre que l'atteinte de la rate, des poumons et du système hématopoïétique).

Classiquement, on l'observe chez les patients de moins de 1 an, atteints de la maladie de Letterer-Siwe et apparaît sous forme d'hépatomégalie associée à une hypoalbuminémie. L'ictère est due à une infiltration hépatique ou à la tuméfaction des ganglions lymphatiques, causant la compression des canaux biliaires extrahépatiques.

Le tableau pathologique varie alors de la cholestase légère à l'infiltration périportale.

L'atteinte des canaux biliaires peut évoluer vers un tableau de cholangite sclérosante, puis vers la cirrhose biliaire et finalement aboutir à une insuffisance hépatique dont le pronostic est particulièrement péjoratif.

A ce stade, l'atteinte hépatique n'est plus sensible à l'association valbécorticoïdes et la greffe hépatique sera alors le recours ultime.

6.9. Lésions neurologiques [2] [3] [21] [84]

Cette atteinte est observée dans environ 4% des cas d'histiocytoses.

L'atteinte neurologique peut être révélatrice de la maladie mais, le plus souvent, elle traduit plutôt une forme extensive (rarement présente au stade de diagnostic, c'est une manifestation qui survient généralement 5 ans après).

On distingue classiquement 2 types d'atteintes neurologiques :

- les formes tumorales, de symptomatologie mimant une tumeur cérébrale focale. Ce type de lésion est sensible au traitement classique des histiocytoses multifocales.
- les formes dites dégénératives, dont la symptomatologie associe le plus souvent un syndrome cérébelleux avec parfois un syndrome pyramidal.

Ataxie, dysarthrie, nystagmus et une baisse de l'acuité visuelle avec maculopathie ont été également observés.

Les localisations intra-cérébrales sont rares.

Les facteurs de risque prédisposant à la survenue de cette atteinte neurologique sont une atteinte osseuse crânienne et l'atteinte endocrinienne.

6.10. Lésions ORL [2] [25] [47]

Elles se manifestent souvent suite à l'atteinte de l'os temporal qui survient entre 11 et 36% des cas.

Elles prennent la forme d'otorrhée chronique (otite externe) avec obstruction par des lésions nodulaires érythémateuses empêchant la visibilité correcte des tympanes et aboutissant ainsi à une surdité de perception et de transmission, de polypes ou de sténoses du conduit auditif externe.

Une surinfection à *Pseudomonas Aeruginosa* est fréquente et ne doit pas égarer le diagnostic.

La mastoïde peut aussi être touchée, soit isolément sous forme de pseudo-mastoïdite, soit avec le conduit auditif externe.

L'atteinte labyrinthique entraîne des signes fonctionnels comme des vertiges ou bien une surdité aiguë.

6.11. Manifestations buccales [5] [14] [37] [38] [82] [87]

Cette maladie présente une importance pour les odontologistes car certains signes cliniques précoces peuvent survenir au niveau des maxillaires et entraîner une destruction des tissus parodontaux importante.

L'aspect morphopathologique des tissus buccaux peut atteindre les tissus durs des maxillaires ou d'autres parties de la face ou bien s'étendre aux tissus buccaux mous. Cette expansion dans les parties molles adjacentes peut prendre des proportions impressionnantes chez le jeune enfant.

Ces atteintes se manifestent par des lésions ostéolytiques des os et une altération granulomateuse ou ulcérée de la muqueuse buccale et parfois même de la peau.

Il faut savoir que l'histiocytose X se manifeste précocement dans la cavité buccale, cette localisation restant parfois unique (dans le cas d'une histiocytose localisée).

La moitié des patients atteints d'histiocytose langerhansienne présente des manifestations buccales qui sont souvent considérées comme les premiers signes.

79% de ces lésions peuvent simuler les symptômes d'une maladie parodontale ou d'une inflammation périapicale, se manifestant par des mobilités dentaires, des récessions gingivales, des résorptions radiculaires, des cicatrisation post-opératoire difficiles avec hyperplasies gingivales et muqueuses.

Les atteintes des tissus mous se rencontrent principalement chez les sujets jeunes et sont habituellement associées à une lésion osseuse.

L'extension d'un granulome éosinophile déclenche parfois des paresthésies du nerf dentaire inférieur. Alors ces symptômes peuvent masquer le tableau clinique et compliquer le diagnostic.

Concernant les maxillaires, les lésions se situent plus au niveau osseux mandibulaire que maxillaire. De même, la gencive est la partie la plus fréquemment atteinte de la muqueuse buccale, sous forme d'ulcérations orales.

Les signes et symptômes les plus fréquents de la cavité buccale sont une masse intraorale, une douleur, une gingivite, des exfoliations dentaires, des ulcérations muqueuses, une cicatrisation incomplète à la suite d'une extraction par exemple et une halitose.

6.11.1.Lésions muqueuses [5] [15] [29] [31] [87]

Les lésions buccales représentent souvent les premières manifestations d'une histiocytose langerhansienne.

Même si une lésion de la muqueuse, isolée, sans aucune atteinte osseuse est rare et survient dans à peu près 5% des cas, ce cas de figure peut exister et a déjà été observé.

D'ordinaire, les lésions muqueuses sont plutôt induites par une atteinte osseuse sous-jacente. Lorsque les tissus mous buccaux sont concernés, les lésions histiocytaires sont localisées sur la gencive, plus fréquemment maxillaire que mandibulaire dans 80% des cas, ainsi que sur la muqueuse du palais dur (dans 15% des cas), du palais mou, le fond du vestibule et la langue.

Les patients avec ce type d'atteintes muqueuses se plaignent souvent d'une douleur ou présentent une tuméfaction douloureuse gingivale ou palatine.

La muqueuse concernée par la lésion est inflammatoire, hyperplasique, peut présenter un aspect ulcéré et des nodules sous-muqueux et des leucoplasies sont possibles.

A la palpation, elle ne présente pas d'aspect induré mais reste douloureuse.

Lorsque la lésion est ulcérée, elle est généralement recouverte d'un enduit fibrineux.



Lésion gingivale ulcérée localisée au maxillaire gauche [29].

Elles sont souvent associées à une atteinte cutanée à type de rash eczémateux.

Devant une telle lésion, le diagnostic d'histiocytose est souvent tardif car confondu avec une infection, une maladie inflammatoire, une gingivite ou une parodontite.

C'est pourquoi un bilan d'extension doit être mené impérativement afin de rechercher une éventuelle progression de la maladie.

En ce qui concerne la maladie de Letterer-Siwe chez l'enfant, on peut observer des gencives fortement hémorragiques, avec la présence de larges plaques ulcérées et recouvertes d'un enduit sphacélique de couleur gris-blanchâtre avec des contours irréguliers, un fond propre de couleur rose-jaunâtre et des bords relativement nets et surélevés, parfois épaissis mais jamais indurés. Ces plaques évoluent en profondeur, de manière torpide et viennent perturber les éruptions dentaires par l'apparition d'œdèmes. Cette atteinte gingivale fait penser à une folliculite expulsive. Cependant, on ne note pas de lésions au niveau de la muqueuse jugale et linguale.

D'un point de vue histologique, après biopsie de la lésion, on note une infiltration gingivale caractérisée par la présence de grosses cellules assez espacées, à noyaux irréguliers, réniformes, laissant penser à des cellules histiocytaires. L'immunohistochimie vient confirmer cette présomption car la réaction est positive aussi bien pour l'antigène CD1a que pour la protéine S-100. Entre ces cellules, il y a une quantité importante de polynucléaires éosinophiles.

6.11.2.Lésions du parodonte profond [5] [14] [15] [26] [27] [37] [52] [55] [87]

Ces lésions parodontales touchent surtout les régions des molaires et prémolaires mandibulaires et parfois les canines. Lorsqu'une ostéolyse du secteur antérieur est retrouvée, il s'agit alors d'une extension d'une lésion postérieure.

On note alors des décollements de la muqueuse gingivale avec la formation de poches parodontales accompagnées de grosses pertes de substance ainsi que des suppurations au niveau des sulcus parodontaux et une hyperplasie gingivale d'aspect rouge framboisé et érythémateux.

On peut également retrouver des atteintes de l'os interradiculaire.

La perte de substance osseuse alvéolaire, parfois très importante, montre sur une radiographie une image très caractéristique de « dent flottant dans le vide ». Cliniquement, cela se traduit par une mobilité des dents adjacentes aux lésions osseuses. La perte osseuse intéresse un petit groupe de dents et souvent leurs racines sont exposées.



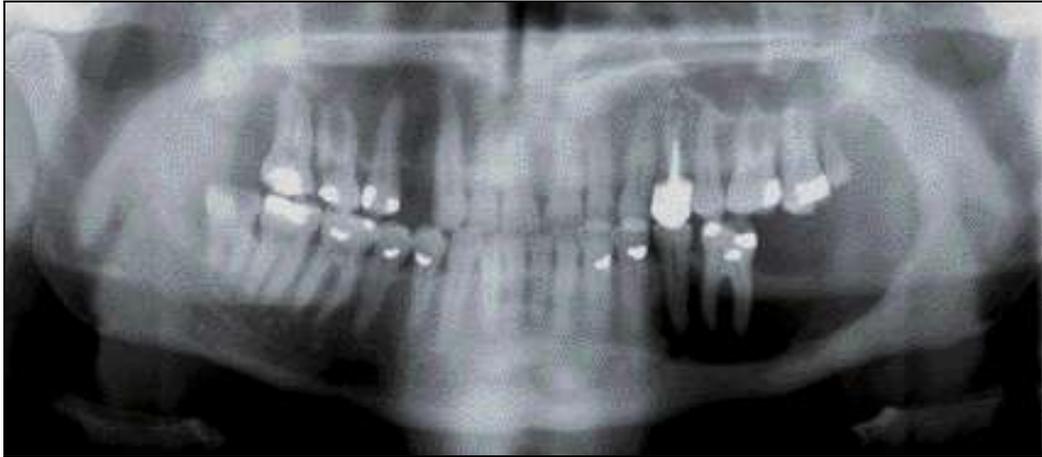
Atteinte du parodonte avec inflammation gingivale, récession gingivale et mobilité dentaire
[52].

L'os alvéolaire semble touché seulement si la maladie progresse ou ne répond pas au traitement.

Certaines lésions alvéolaires sont formées par une destruction osseuse qui débute sous la crête alvéolaire, au niveau de la furcation ou à la moitié de la racine, laissant intacte la portion coronaire de la crête osseuse en mésial et/ou distal de la raréfaction osseuse. Cette forme de destruction intra-osseuse n'est pas retrouvée dans la maladie parodontale et peut alors être utile pour le diagnostic différentiel.

Des lésions ostéolytiques, présentant une marge hypercalcifiée, atteignent dans certains cas toute la mandibule mais restent préférentiellement localisées au niveau de l'angle, la branche montante ou horizontale.

30% des cas d'histiocytoses langerhansiennes avec manifestation orale progressent vers une atteinte des ganglions lymphatiques cervicaux.



Lésions ostéolytiques dans la région de 13-17 et dans la région prémolo-molaire mandibulaire gauche. 36 semble flotter dans le vide [23].

6.11.3. Lésions dentaires [56] [87]

Les lésions dentaires concernent surtout la pulpe des dents temporaires dont l'apex, largement ouvert, laisse pénétrer les éléments du granulome histiocytaire (principalement retrouvé dans la maladie de Hand- Schüller-Christian ainsi que dans le granulome éosinophile).

Au niveau radiculaire, les atteintes se concrétisent sous la forme d'une lente rhizolyse lacunaire du cément et de la dentine radiculaire qui mène bien souvent à l'expulsion de la dent atteinte. Les lésions de la région maxillo-faciale présentent la caractéristique de pouvoir détruire les bourgeons dentaires, éroder et résorber les racines des dents, jusqu'à causer l'ébranlement puis la chute des dents lorsqu'il y a une atteinte parodontale associée.

Cependant, ce type d'atteintes n'atteignent que très rarement l'os basal.

Mitomi et al. [56] rapportent le cas d'une jeune patiente dont l'atteinte buccale, entre autres, a entraîné un retard d'éruption des dents permanentes. L'analyse radiographique montrait la présence de racines dentaires hypodéveloppées et des malformations et hypoplasies amélaire des dents permanentes.

La révélation de cette maladie se faisant très fréquemment par des manifestations buccales, on ne saurait trop insister sur l'importance du rôle de l'odontologiste pour son diagnostic.



Radiographie panoramique d'un enfant de 3 ans : multiples lésions mandibulaires atteignant notamment les germes des prémolaires définitives mandibulaires [56].

7. Etiopathogénie [2] [88]

Si l'origine, les caractéristiques et les fonctions des histiocytes sont connues, les mécanismes qui les conduisent à proliférer restent obscures.

S'agit t'il d'une prolifération secondaire à une réaction immunitaire exagérée, d'une réaction virale, d'une prolifération néoplasique ?

Cet aspect là de la maladie reste flou et peu documenté et l'étiologie de la maladie est à ce jour inconnue.

Mais plusieurs facteurs étiologiques peuvent être retenus.

7.1. Origine métabolique [27] [39]

Cette origine ferait remonter à la surface l'ancienne hypothèse de la thésaurismose ou encore une possible atteinte thyroïdienne dans la famille.

7.2. Origine génétique [27] [31] [42] [64] [88]

Une étude chez la femme basée sur l'inactivation d'un des deux chromosomes X a montré que les histiocytes présents au niveau des lésions d'histiocytose langerhansienne dérivait de la prolifération clonale d'une cellule-souche. Si la prolifération suit un processus réactionnel, les cellules concernées auraient pour moitié d'entre elles une inactivation du chromosome X d'origine maternelle tandis que l'autre moitié aurait une inactivation du chromosome X d'origine paternelle.

Or, l'étude a montré que dans les lésions d'histiocytoses langerhansiennes, quelle que soit l'extension de la maladie, le chromosome X inactivé dans les histiocytes était toujours le même, ce qui pourrait entrevoir une origine génétique avec une possible prédisposition familiale.

De même, une concordance fréquente dans la survenue de la maladie chez 2 jumeaux homozygotes plaide fortement pour une prédominance génétique.

Ainsi, un défaut génétique de-novo pourrait mener à une prolifération cellulaire anormale.

7.3. Origine bactérienne ou virale [32] [73] [75] [88]

Cette origine, telle que des infections néonatales, au vu des suppurations otitiques, quand elles sont présentes, a été étudiée.

Ces infections virales concernent le CMV, le HHV-6, le HHV-8, le EBV et le VIH mais ce rôle n'a jamais été confirmé.

De même, certaines études associeraient l'apparition de LCH avec une infection urinaire maternelle pendant la grossesse, des problèmes de malnutrition et des transfusions sanguines pendant l'enfance.

Mais de récentes publications semblent éliminer cette hypothèse.

7.4. Origine immunologique [2] [3] [5] [37] [70] [75]

Cette hypothèse pourrait être provoquée par une sous-immunisation ou un trouble de la régulation immunitaire. Car on observe dans les lésions de la maladie des agrégats d'autres cellules immunologiquement actives, des anomalies du thymus, un nombre réduit de lymphocytes T suppresseurs (cellules CD8+) associé à une augmentation du rapport CD4/CD8 et un nombre accru de cytokines telles que le GM-CSF, l'IL-1,3,8 et le TNF α .

Ces anomalies, et notamment l'accumulation de cytokines, traduisent une réponse physiologique exagérée des cellules de langerhans face à un antigène telle qu'une infection non identifiée ou une réponse appropriée à des signaux anormaux provenant d'autres cellules immunitaires (les lymphocytes T par exemple).

A savoir qu'une carence en lymphocytes T suppresseurs peut altérer le processus immunitaire et provoquer la prolifération des macrophages. Dans tous les cas, ces anomalies traduisent un dérèglement immunologique.

7.5. Origine néoplasique [2] [88]

La preuve que l'histiocytose langerhansienne est monoclonale indique que la maladie pourrait également provenir d'un processus néoplasique. Néanmoins, l'origine monoclonale de ces cellules est à elle seule insuffisante pour porter le diagnostic de prolifération maligne, comme en témoigne l'évolution très variable des différentes formes d'histiocytoses langerhansiennes. La possible mutation somatique d'un gène tend également à croire qu'il s'agirait plutôt d'un processus réactionnel plutôt que néoplasique.

7.6. Hypothèses diverses [27] [39]

D'autres hypothèses peu documentées tendraient vers une origine plutôt environnementale avec exposition à des solvants chimiques, une vaccination pendant l'enfance ou un traumatisme.

Les facteurs de risques de la maladie ne sont pas encore connus et des études continuent d'avoir lieu afin d'aboutir à une identification précise du mécanisme d'action induisant la prolifération histiocytaire au cours de cette maladie.

D'après la littérature, les 2 hypothèses qui reviennent le plus souvent sont celle du dérèglement immunologique d'origine indéterminée, conduisant à des anomalies de maturation et de migration des cellules de Langerhans et celle, néoplasique, du fait de la prolifération monoclonale des histiocytes.

8. Diagnostic positif [5] [13] [79]

L'Histiocytosis Society a défini, en 1987, des critères diagnostiques précis et ainsi, maintenant, on distingue 3 niveaux de suspicion qui sont :

- l'analyse en microscopie standard qui ne permet qu'une présomption diagnostique.
- la découverte d'un marquage positif par 2 des principaux marqueurs : l'ATPase ou la protéine S-100 ou bien encore l' α -mannosidase, ce qui permet de renforcer cette présomption et conduit au diagnostic.
- et enfin, la découverte de granules de Birbeck en microscopie électronique ou le marquage positif de l'antigène CD1a par l'anticorps monoclonal T6 permettra d'obtenir le diagnostic définitif.

8.1. Signes cliniques [88]

Les signes cliniques sont très variables, allant de la forme cutanée simple et régressive à des formes sévères avec localisations multiviscérales entraînant le décès.

C'est pourquoi le diagnostic clinique seul ne suffit pas et est souvent impossible à poser de prime abord.

8.2. Examens complémentaires [29] [47] [84] [88]

La première étape après l'établissement du diagnostic histologique est de réaliser un bilan d'extension.

Ce bilan, coordonné par un oncologue pédiatre, aura pour but de rechercher les différentes localisations de la maladie, de préciser leur extension, d'évaluer leur retentissement fonctionnel et de préciser au mieux les indications thérapeutiques.

L'Histiocyte Society a publié des directives basées sur le diagnostic et l'évaluation des histiocytoses langerhansiennes.

Ainsi, le bilan d'extension doit comporter un examen clinique soigneux et complet avec analyse ORL, stomatologique, respiratoire, un bilan biologique minimal comprenant une numération formule sanguine, un séquençage des plaquettes, un bilan hépatique et rénal ainsi qu'un bilan inflammatoire, suivi d'un bilan d'extension radiographique complet.

Ce bilan doit comporter une scintigraphie complète du squelette, des radiographies axées sur les lésions osseuses suspectes, une radiographie pulmonaire, une IRM cérébrale, un scanner thoracique et une échographie abdominale.

Cependant, l'IRM cérébrale et le scanner thoracique ne sont pas indiqués de prime abord et sont réservés lors d'atteintes multiviscérales et en fonction des localisations initiales.

8.3. Examens radiologiques [10] [11] [14] [21] [24] [25] [36] [69] [74] [87] [84]

Dans la majorité des formes d'histiocytoses X, on peut mettre en évidence des lacunes osseuses, de dimensions variables, taillées à « l'emporte-pièce », souvent semi-circulaires en coup d'ongle (pour les lésions alvéolaires). Ainsi, on peut retrouver des images de lacunes ou de pseudo-kystes.

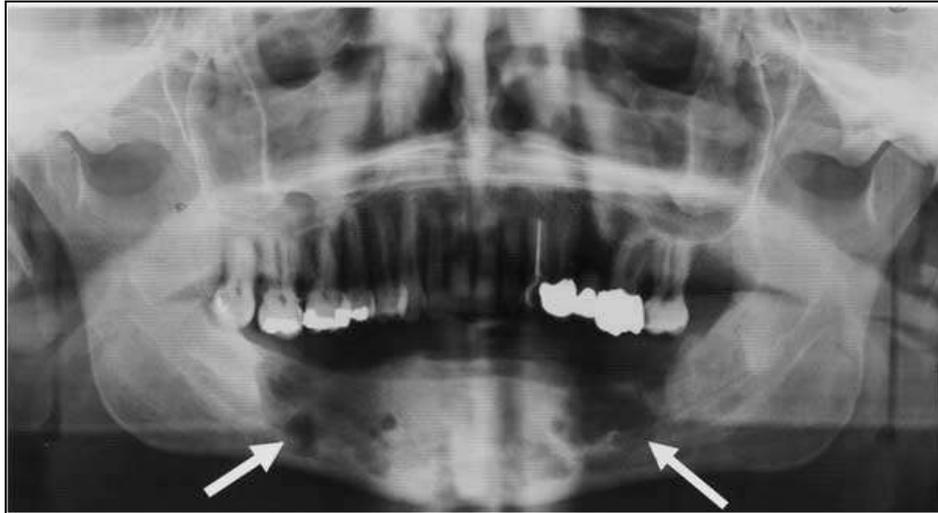
Mais ces images lytiques ne sont pas pathognomoniques et peuvent être révélatrices d'un lymphome, d'un myélome ou d'un kyste dermoïde.

La lésion élémentaire osseuse se présente presque toujours sous la forme d'une zone ostéolytique géographique de taille allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres.

Une ostéolyse mouchetée ou la présence d'un fragment osseux séquestré au sein d'une lacune peuvent se rencontrer. Ces images présentent la même radiotransparence que le kyste des maxillaires et sont limitées par une zone de sclérose ou de lyse, accompagnées parfois d'une prolifération périostée uni ou pluri-lamellaire.

Ainsi, différentes présentations radiologiques sont possibles depuis une lésion très lentement évolutive jusqu'à une lésion agressive faisant évoquer une tumeur maligne.

Parfois, l'aspect radiologique est très inquiétant, avec un soufflage de la corticale, une réaction périostée évoquant radiologiquement un sarcome d'Ewing.



Radiographie panoramique montrant l'aspect caractéristique des lésions comme taillées à « l'emporte pièce » ou en « coup d'angle » [27].

Une classification fondée sur des critères radiologiques permet de séparer les lésions en phase débutante, intermédiaire et tardive.

La lésion est considérée débutante lorsque la zone de transition avec l'os sain est large, qu'il n'existe pas d'ostéocondensation périphérique et lorsqu'une ou plusieurs appositions périostées parallèles sont présentes.

Une zone de transition rétrécie, avec un fin liseré d'ostéocondensation et une réaction périostée, classe la lésion en phase intermédiaire.

Enfin, le terme phase tardive concerne les lésions présentant une sclérose périphérique épaisse, sans apposition périostée.

L'échographie abdominale met en évidence d'éventuelles adénopathies coelio-mésentériques et para-aortiques.

L'utilisation de l'IRM se montre utile pour repérer une extension intracrânienne notamment une atteinte du système nerveux central. Permettant une approche tridimensionnelle, c'est une bonne analyse de l'éventuelle expansion de la lésion vers les structures de voisinage et la mise en évidence d'un syndrome d'interruption de la tige pituitaire par atteinte hypophysaire.

La lésion apparaît le plus souvent bien limitée, avec un signal de type intermédiaire inférieur à celui de la graisse mais supérieur à celui des muscles.

L'hypointensité marquée du signal à l'IRM est expliquée par le fort contingent fibreux cellulaire de type granulomateux et la disparition de l'hypersignal de la post-hypophyse constitue un signe cardinal du diabète insipide central.

La scintigraphie osseuse est recommandée après le diagnostic, lors du bilan d'extension et, par la suite, lors de la surveillance de la maladie afin de rechercher la présence d'un nouveau foyer prolifératif.

Le scanner ou tomodensitométrie est à réserver à l'étude de la structure osseuse de zones particulières comme la base du crâne, le rachis ou les ceintures. Il se montre très utile pour délimiter une lésion crânienne là où la radiographie classique échoue souvent.

La valeur du PET-Scan reste à valider mais il semble s'agir d'un examen intéressant notamment dans les lésions multiviscérales osseuses et ganglionnaires.

L'isotope 18-fluorodeoxyglucose (FDG) permet de cibler les histiocytes dans les tumeurs et ganglions lymphatiques et, associé au PET-Scan, en fait un élément de choix lors du bilan d'extension.

8.4. Examens anatomopathologiques [2] [14] [87]

Souvent le diagnostic final d'histiocytose X repose sur l'examen histopathologique, la biopsie, car le seul examen clinique est souvent très difficile à poser.

Cette biopsie de tissu malade peut être réalisée de plusieurs façons, allant de la biopsie à ciel à la biopsie à l'aiguille (guidée ou non par tomodensitométrie). Dans tous les cas, elle doit toujours être faite de la façon la moins invasive possible.

En microscopie optique, la réaction proliférative caractérise surtout la maladie de Letterer-Siwe et consiste en une prolifération importante du contingent histio-monocytaire.

Quant à la réaction granulomateuse, elle évoque surtout le granulome éosinophile dans lequel on observe une prolifération histiocytaire, associée à une prolifération de nombreux autres éléments cellulaires.

Enfin, la réaction xanthomateuse caractérise la maladie de Hand-Schüller-Christian et se manifeste par la présence de cellules spumeuses chargées de lipides, de cellules géantes, lipophagiques, d'histiocytes en nombre variables et de quelques granulocytes éosinophiles et lymphocytes.

En règle générale, l'examen anatomopathologique montre quasiment toujours une prolifération tumorale histiocytaire mêlée à des lymphocytes, des polynucléaires éosinophiles et des macrophages.

En microscopie électronique, la présence de corpuscules de Basset et Turiaf, ou granules de Birbeck, dans les cellules signe l'appartenance de la lésion à une des différentes formes d'histiocytose X.

8.5. Analyse immunohistochimique [10] [29] [38]

Toute inflammation riche en granulocytes éosinophiles devrait faire penser à une histiocytose. Surtout que sa vérification est relativement aisée. Mais un lymphome anaplasique par exemple ne peut être éliminé devant une telle prolifération de nature histiocytaire.

C'est pourquoi une étude immuno-histochimique est presque toujours réalisée.

Elle consiste aujourd'hui en une réaction qui permet de mettre en évidence la présence de la protéine S-100 par un anticorps dirigé contre cette protéine, ou bien d'autres marqueurs histiocytaires tels que le lysozyme, ou encore l'antiprotéase. Néanmoins, le marquage par l'anticorps monoclonal anti-CD1a et le marquage de la protéine S100 restent les meilleurs moyens diagnostiques du granulome éosinophile.

Plus récemment, la Langerine apparaîtrait comme plus sensible et plus sélective des cellules de langerhans que l'antigène CD1a.

Ce nouvel anticorps serait dirigé contre les C-lectines transmembranaires des cellules de langerhans qui induiraient la formation des granules de Birbeck.

8.6. Analyse histoenzymologique [31] [88]

Cette analyse ne pose pas le diagnostic positif d'une histiocytose langerhansienne mais est souvent effectuée dans le seul but de le confirmer.

Elle consiste en un marquage d'enzymes transmembranaires qui sont l'ATPase, la peanut agglutinine et l' α -mannosidase.

Un marquage positif de 2 ou plus de ces enzymes confirme le diagnostic.

8.7. Examens biologiques [2] [10] [73] [84] [87]

Il n'existe pas de test biologique diagnostic. En revanche, il s'inclut dans un bilan d'extension complet et doit comporter une numération formule sanguine (NFS), une numération plaquettaire, un bilan hépatique, rénal ainsi qu'un bilan inflammatoire.

L'hémogramme ainsi que le bilan phospho-calcique sanguin de la NFS est habituellement normal mais le myélogramme permet de déceler un envahissement médullaire par de nombreux éléments de la série réticulo-histiocytaire plus ou moins considérable.

Le bilan inflammatoire met souvent en évidence une vitesse de sédimentation accélérée associée à une anémie hypochrome microcytaire.

Quant à la glycémie, le taux de protéines et celui des lipides se trouvent dans les limites de la normalité. L'électrophorèse des protides et l'immunoélectrophorèse peuvent objectiver une hypo-albuminémie et une hyper-gamma-globulinémie hétérogène.

9. Diagnostic différentiel

Les aspects cliniques et radiologiques retrouvés au cours d'une histiocytose langerhansienne et également dans les différents diagnostics différentiels suivants sont principalement une radioclarité osseuse, accompagnée d'une tuméfaction de la zone concernée.

9.1. La maladie parodontale [37] [48] [49]

La maladie parodontale se divise en 2 types d'atteintes : une atteinte de la gencive, le parodonte superficiel que l'on appelle la gingivite et une atteinte du parodonte profond, la parodontite.

La maladie parodontale apparaît suite à une rupture de l'équilibre entre la réponse immunitaire de l'hôte et l'agression bactérienne.

La gingivite est une affection inflammatoire de la gencive due à une plaque dentaire microbienne d'une part, mais aussi due à certaines affections systémiques comme une maladie endocrinienne, une déficience immunitaire ou bien une médication.

Elle n'est pas considérée comme une maladie parodontale destructive sauf lorsqu'elle prend le terme de gingivite ulcéro-nécrotique.

Dans le cas de la gingivite, les gencives apparaissent rouges, tuméfiées, avec une diminution puis une disparition du piqueté normal en peau d'orange.

Le saignement est habituel.

L'inflammation est localisée à la gencive marginale et papillaire et il n'y a pas de formation de poche parodontale.

Une gingivite chronique évolue vers une parodontite mais cet état de transition peut durer plusieurs années.

Le traitement consiste en une ablation complète de la plaque dentaire et du tartre dentaire ainsi qu'une reprise de l'hygiène buccale.

La parodontite est également une affection inflammatoire mais qui n'est plus localisée à la gencive puisqu'elle a atteint tous les tissus parodontaux (gencive, mais aussi ligament, ciment et os alvéolaire).

Elle survient généralement après une gingivite chronique.

Les signes principaux observés sont l'apparition de poches parodontales avec destruction osseuse, gonflement et récession gingivale, saignement et une mobilité dentaire variable en fonction du degré de la parodontite. Des migrations dentaires sont observées en cas d'atteinte sévère.

Le diagnostic est confirmé avec la radiographie et le traitement consiste en des détartrages et surfaçages radiculaires voire des soins chirurgicaux et une antibiothérapie par voie générale dans certains cas.

Chez l'enfant, la maladie parodontale porte le nom de parodontite prépubertaire et parodontite juvénile et est associée, dans la plupart des cas, à la bactérie *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*.

Elle se distingue de la parodontite de l'adulte par une apparition avant l'âge de 35 ans et par une destruction parodontale beaucoup plus rapide.

Cette atteinte prépubertaire mène en général à une mobilité des dents de lait pour aboutir à leur chute vers l'âge de 3 ans.

Les maladies parodontales peuvent aussi être associées à des maladies systémiques telles que le syndrome de Papillon-Lefèvre, la neutropénie cyclique ou encore l'agranulocytose.

Bien que ces maladies soient rares, elles sont retrouvées dans une pratique dentaire générale.

9.2. Le syndrome de Papillon-Lefèvre [49] [81]

Il s'agit d'une maladie génétique rare, transmise sur un mode autosomique récessif.

Ce syndrome affecte de 1 à 4 personnes par million d'habitant et par an.

Il n'y a pas de prédominance sexuelle ni raciale.

Ce syndrome se caractérise par une hyperkératose palmo-plantaire, une destruction sévère des tissus parodontaux, que ce soit en denture lactéale ou définitive, et par des calcifications méningées.

L'atteinte cutanée survient généralement entre 1 et 4 ans et concerne la totalité de la surface des paumes et des plantes de pieds. Cette hyperkératose palmo-plantaire est bien délimitée.

Des plaques de psoriasis peuvent apparaître au niveau des coudes et des genoux aboutissant à l'apparition de fissures douloureuses.

L'atteinte parodontale grave se manifeste à l'éruption des dents de lait, aboutissant à leur chute prématurée aux alentours de 4 ans. A ce stade, on observe alors une régression de la maladie avec une diminution de l'inflammation gingivale.

Puis, la parodontite récidive avec l'apparition des dents définitives et aboutit également à leur chute.

Ces patients sont souvent édentés à un âge précoce.

L'image radiographique est caractérisée par une perte généralisée de l'os alvéolaire.

Le diagnostic différentiel avec une histiocytose langerhansienne doit être effectué, tout comme avec une hypophosphatasie ou une parodontite agressive.

L'étiopathogénie bien que toujours inconnue porterait sur une mutation fonctionnelle des 2 allèles codant pour le gène de la cathepsine C localisés sur le chromosome 11.

Une approche multidisciplinaire est nécessaire pour la prise en charge des patients atteints du syndrome de Papillon-Lefèvre.

Ce traitement inclut des rétinoïdes oraux ainsi que des crèmes émoullientes pour l'atteinte cutanée.

Quant à l'atteinte parodontale, la prise en charge sera faite par l'odontologiste et consistera en une réhabilitation prothétique complète.

9.3. L'hypophosphatasie [7]

L'hypophosphatasie est une maladie génétique orpheline de l'enfant.

Elle est caractérisée par une déficience de l'iso enzyme phosphatase alcaline dans le foie, l'os et le rein et induit alors une concentration élevée de ses substrats tels que le pyrophosphate.

Les symptômes cliniques comprennent une minéralisation insuffisante du squelette entraînant des déformations sévères des membres, du thorax et du crâne, des fractures et, plus récemment décrit, une ostéomyélite non bactérienne.

Des troubles rénaux dus à la calcification, un craniosynostosis et des anomalies dentaires comme une perte prématurée de la première dentition sont d'autres symptômes.

Les connaissances concernant l'étiologie de cette maladie restent limitées.

Des analyses génétiques et des examens radiologiques sont nécessaires à l'établissement du diagnostic.

La variabilité clinique de la maladie est extrêmement grande et les patients atteints nécessitent un suivi par une équipe multidisciplinaire incluant pédiatre, radiologue, orthopédiste, odontologiste et neurochirurgien.

Actuellement, il n'existe aucun traitement curatif à ce jour et le traitement entrepris est seulement à visée palliative.

9.4. La neutropénie cyclique [49]

La neutropénie cyclique est une atteinte d'étiologie encore inconnue aujourd'hui et caractérisée par une diminution cyclique des leucocytes neutrophiles (polynucléaires neutrophiles).

La diminution des leucocytes survient de manière régulière toutes les 3 semaines et dure de 1 à 3 jours. Par la suite, le nombre des neutrophiles redevient normal après une période de 5 à 8 jours.

Pendant un épisode de neutropénie grave, le patient présente une fièvre modérée, un malaise général associé à une dysphagie, une céphalée, des adénopathies cervicales et des infections cutanées.

Cette maladie se manifeste surtout pendant la petite enfance ou l'enfance même si elle peut survenir à tout âge.

Au niveau buccal, on note des ulcérations douloureuses recouvertes d'un enduit blanchâtre et entourées d'un érythème léger. Leur taille varie de quelques millimètres à quelques centimètres et peuvent siéger à n'importe quel endroit de la muqueuse buccale.

La gingivite est fréquente dans ce syndrome lors de la phase active de la maladie.

Le diagnostic est posé grâce à une numération formule sanguine qui montre une chute du taux de leucocytes neutrophiles.

Le traitement est symptomatique et consiste en des antalgiques locaux afin de diminuer la douleur provoquée par les ulcérations. Parfois, les stéroïdes et une splénectomie peuvent être utiles.

9.5. Le carcinome épidermoïde [17] [54]

Le carcinome épidermoïde est le cancer le plus fréquent de la cavité buccale (90 % des cas). Cinq cent mille nouveaux cas de carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL sont répertoriés chaque année dans le monde.

Soit il apparaît au sein d'une muqueuse cliniquement saine, soit il émerge à partir d'une lésion précancéreuse qui a fait son lit. Malgré l'accessibilité directe de la cavité buccale à l'examen clinique, le carcinome épidermoïde fait souvent l'objet d'un retard important de diagnostic grevant ainsi le pronostic vital des patients et entraînant l'apparition de séquelles esthétiques, physiques et fonctionnelles. Ce retard s'explique par la discrétion de la symptomatologie (initialement pas de douleur) ou par l'ignorance et le désintéressement des malades vis-à-vis de leur santé bucco-dentaire.

Le facteur étiologique principal est l'intoxication tabagique souvent aggravée par l'abus d'alcool.

La localisation est par ordre décroissant de fréquence : la langue, le plancher buccal, les lèvres, les joues et les sillons vestibulaires, la gencive et le palais.

Classiquement, on distingue 3 formes typiques de carcinome épidermoïde : la forme ulcéreuse, la forme végétante et la forme ulcéro-végétante.

Il existe également des formes fissuraires, nodulaires et infiltrantes.

L'induration à la palpation est un facteur commun déterminant et celle-ci dépasse souvent les bords de la lésion.

Le diagnostic est obligatoirement confirmé par l'examen histologique (biopsie), après suspicion clinique.

A la découverte d'un carcinome épidermoïde, un bilan d'extension est réalisé. Celui-ci repose sur la classification TNM : T pour la taille de la tumeur, N pour l'envahissement ganglionnaire (node) et M pour les métastases. Le protocole thérapeutique sera établi en fonction de ce bilan.

Le traitement commence avant tout par la motivation à l'arrêt de l'intoxication tabagique et éthylique. Par la suite, la chirurgie joue un rôle prépondérant dans le traitement de ces cancers et elle est systématiquement complétée chez les patients à haut risque de récurrence par un

traitement adjuvant de radiothérapie combiné à la chimiothérapie qui offre les meilleures chances de guérison.

Le pronostic des carcinomes épidermoïdes de la sphère ORL reste sombre, l'apport de nouvelles solutions thérapeutiques est nécessaire et la découverte d'une réponse immune antitumorale dans certaines tumeurs ouvre un vaste champ d'investigations très prometteur.



Carcinome épidermoïde de la zone rétro-commissurale [85]

9.6. Maladies osseuses

9.6.1. Maladie de Paget [13]

La maladie de Paget ou ostéite déformante est une maladie d'évolution progressive qui se rencontre généralement chez les patients de plus de 50 ans. Sa fréquence augmente avec l'âge et peut atteindre jusqu'à 5% de la population des plus de 55 ans et 10% des plus de 80 ans.

Il s'agit d'une maladie osseuse localisée qui atteint les hommes 1,5 à 2 fois plus que les femmes.

Elle constitue une altération de la capacité du corps à former les os.

Un ou plusieurs os peuvent être touchés et généralement le bassin, les vertèbres, le crâne et le fémur sont concernés.

D'un point de vue histologique, la maladie se caractérise par une augmentation du nombre d'ostéoclastes présentant un nombre de noyaux plus élevé que dans les ostéoclastes normaux. Cela se traduit par une résorption osseuse très accrue avec élévation des marqueurs de lyse osseuse.

En réaction à cette résorption osseuse marquée, on observe un nombre augmenté d'ostéoblastes morphologiquement normaux, mais responsables d'une ostéogenèse accrue et de mauvaise qualité, induisant une élévation du taux de phosphatases alcalines.

Cliniquement, les os plus vascularisés s'épaississent, s'affaiblissent et se déforment.

La radiologie permet le diagnostic de la maladie de Paget et un bilan d'extension est nécessaire afin d'évaluer son extension (bilan biochimique associé à une scintigraphie osseuse).

La radiographie montre un aspect globalement sclérotique avec des aires d'ostéolyses et un épaississement cortical irrégulier.

Le but du traitement est de normaliser le remodelage osseux.

Autrefois basé sur l'administration de Calcitonine, il a progressivement été remplacé par les biphosphonates (plus particulièrement le Pamidronate intraveineux).

D'ordre général, les patients ne présentant pas de symptômes ne sont pas traités, cependant l'indication de traitement est posée si les sites atteints sont susceptibles d'être l'objet de complications tardives.

9.6.2. Ostéomyélite des maxillaires [20] [39]

L'ostéomyélite est une inflammation de l'os généralement due à une infection.

Cette infection survient généralement suite à une inoculation directe d'un microorganisme via un traumatisme ou une large infection cutanéomuqueuse.

Son incidence n'est pas élevée car l'os normal maxillaire et mandibulaire est très résistant aux infections.

La prévalence d'ostéomyélites des extrémités secondaires à des escarres chez les sujets diabétiques est malgré tout en augmentation marquée.

Ainsi, les patients présentant des facteurs de risque tels qu'un diabète, une chirurgie récente, une administration médicamenteuse intra-veineuse sont plus susceptibles de développer une ostéomyélite.

La pathogénie est fortement dépendante des défenses de l'hôte, du traumatisme osseux et du type d'os atteint, de la localisation géographique, du statut immunitaire et de l'âge du patient. L'agent pathogène le plus fréquemment isolé dans tout type d'ostéomyélite est le *Staphylocoque Aureus*.

Les patients atteints d'ostéomyélite peuvent présenter un large panel de symptômes incluant des frissons, de la fièvre, une fatigue inexplicée ou un simple malaise (symptômes souvent retrouvés en cas d'infection) mais aussi une douleur, une tuméfaction, une rougeur (symptômes évoquant une inflammation).

Une tuméfaction de l'os infecté et une fistule sont également observables mais ces symptômes diffèrent en fonction de l'âge du patient et l'activité de la maladie.

Ainsi, les symptômes d'un patient atteint d'ostéomyélite aiguë apparaîtront en quelques jours voire quelques semaines alors que dans le cas d'une ostéomyélite chronique, les symptômes se manifesteront après plusieurs mois voire plusieurs années.

L'identification de l'agent pathogène est la clé de la prise en charge et le diagnostic est fait par une association d'examens physiques, d'examens radiographiques, d'études laboratoires. Mais le « gold standard » reste l'analyse histopathologique de l'os infecté (les lésions typiques de l'ostéomyélite sont généralement riches en cellules plasmocytaires).

D'un point de vue radiologique, la lésion se manifeste par une franche résorption osseuse associée à une réaction périostée et une tuméfaction des tissus mous superficiels à la lésion.

Le traitement de cette atteinte osseuse reste difficile et nécessite souvent l'association d'un traitement médicamenteux et d'une chirurgie d'exérèse.

Le traitement médicamenteux se fait par antibiotiques au long cours et à forte dose (afin de permettre une pénétration osseuse suffisante). L'administration parentérale est préférée à l'administration orale.

Le traitement chirurgical permettra une exérèse du foyer infectieux. Un curetage appuyé des limites de la lésion est recommandé.

Le pronostic de l'ostéomyélite est clairement dépendant de l'hôte, des modalités de traitement mais aussi de l'agent pathogène.

Le taux de récurrence de la maladie est relativement élevé notamment chez les patients diabétiques et présentant une pathologie vasculaire.

9.7. Kystes et tumeurs odontogènes (ou odontogéniques) [28]

Elles sont dites odontogéniques parce qu'elles se développent à partir de l'organe dentaire et qu'elles synthétisent un ou plusieurs tissus conjonctifs de cet organe (émail, dentine, cément, pulpe).

Ces tumeurs et kystes des maxillaires sont relativement fréquents et bénins car ils évoluent de manière très lente et de façon bénigne, c'est-à-dire qu'ils sont bien limités, qu'ils refoulent les tissus environnants sans les envahir, ne produisent pas de métastases et ne récidivent pas après exérèse complète. On dit que ce sont en fait des pseudo-tumeurs.

Ce type de tumeurs odontogéniques apparaissent clairement comme dépendant de la géographie.

Ces néoformations kystiques sont le résultat d'une complication soit infectieuse dentaire, soit d'évolution de l'organe dentaire.

La classification suivante, celle de Shear (1983) a été adoptée par l'OMS en 1985 et, par conséquent, reste toujours d'actualité.

9.7.1. Kyste radiculaire apical [65] [71]

Les kystes radiculaires sont des lésions induites suite à une nécrose pulpaire et sont alors considérés comme des kystes de nature inflammatoire.

Ce sont les plus fréquents des kystes odontogènes et représentent 50% de ceux-ci.

Ils représentent une des principales causes de destruction osseuse maxillaire et leur évolution est bénigne.

Relativement rares en denture lactéale, ils sont préférentiellement localisés à l'apex des dents permanentes.

Ces lésions sont principalement provoquées par une nécrose pulpaire qui fait suite à un traumatisme, une carie ou une ancienne restauration dentaire.

Nombre de ces kystes radiculo-dentaires sont asymptomatiques et découvert alors de manière fortuite au cours d'un bilan radiographique.

A l'examen radiographique, la lésion kystique se présente sous forme d'une image radioclaire uniloculaire à contours bien définis. Une légère réaction périphérique (sous forme d'un liseré d'ostéocondensation) peut être observée .

Le traitement consiste alors en une énucléation kystique avec traitement endodontique de la dent en cause.

9.7.2. Kyste dentigère

Dans cette catégorie de kyste on retrouve le kyste folliculaire, le kyste péricoronaire, le kyste latérocoronaire.

Ces kystes dentigères sont les plus fréquents des kystes de développement.

A la mandibule, on les retrouve volontiers au niveau de la 3^e molaire (dent de sagesse) et des prémolaires.

Quant au maxillaire, ils accompagnent surtout l'évolution de la canine ou de la 3^e molaire également.

On les observe après formation de la couronne et se développent par une accumulation de liquide entre la couche amélaire réduite et la couronne dentaire.

Lorsque la couronne et la racine sont concernées, il s'agit d'un kyste folliculaire.

Lorsque seule la couronne est concernée, on parle de kyste péricoronaire si l'image est symétrique. Par contre, si l'image est asymétrique, on parle alors de kyste latérocoronaire (ou kyste marginal postérieur).

9.7.3. Kyste primordial

Peu fréquent, c'est également un kyste de développement.

Il tire son origine du réticulum étoilé de l'organe de l'email, avant calcification dentaire, et se situe à la place d'une dent normale ou d'une dent surnuméraire et s'observe préférentiellement dans la région des 3^e molaires supérieures et inférieures.

Le diagnostic positif de ce kyste est établi par histologie.

9.7.4. Kératokyste [28]

La particularité de ces kystes est que l'épithélium de surface présente une kératinisation.

Beaucoup de kystes odontogéniques, voire non odontogéniques, peuvent présenter une kératinisation d'où l'intérêt de l'analyse anatomopathologique systématique.

Le diagnostic différentiel avec une histiocytose langerhansienne est important car le kératokyste peut atteindre les côtes et les vertèbres et ainsi leurrer le diagnostic.

Selon une étude réalisée en Libye, les kératokystes apparaissent comme la tumeur odontogène la plus fréquente et leur majorité survient à la mandibule (80% au niveau de la région postérieure et du ramus, 54% associés à une 3^e molaire enclavée et 17% associés à une canine incluse).

Le kératokyste présente un taux de récurrence relativement élevé car son excision complète est très difficile (la paroi kystique est relativement mince et fragile). Le curetage appuyé s'avère alors obligatoire.

9.7.5. Kyste gingival

On les classe en deux catégories selon qu'ils touchent le nouveau-né ou l'adulte.

Chez le nouveau-né, ils sont originaires de la lame dentaire et apparaissent comme des petits nodules jaunâtres ou blanchâtres qui soulèvent la muqueuse gingivale.

Chez l'adulte, ils tirent leur origine de la transformation kystique du reste de la lame dentaire et prennent la forme de petits nodules indolores, bien circonscrits, de petites tailles (environ ½ cm), qui soulèvent la muqueuse gingivale, d'aspect et de couleur normale.

9.8. Kystes et tumeurs non odontogènes [62]

Ce sont des tumeurs et kystes qui n'ont pas de rapport avec le système dentaire.

Improprement appelés kystes fissuraires, ce sont des collections liquidiennes entourées ou bordées d'un épithélium non odontogène qui proviendrait des cellules épithéliales séquestrées lors du développement des bourgeons maxillo-faciaux.

Ils ne représentent que 5% des kystes des maxillaires.

9.8.1. Kyste médian incisif supérieur (ou naso-labial) [9]

Il s'agit d'un kyste extra-osseux rare qui résulte de débris épithéliaux provenant du canal lacrymo-nasal.

Cliniquement, il déforme le sillon naso-génien et le seuil narinaire et peut parfois déformer le vestibule dans la région canine.

La présentation la plus fréquente est une tuméfaction, douloureuse en cas d'infection et une obstruction nasale.

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale, elle affirme souvent le diagnostic et permet d'éviter les récurrences.

9.8.2. Kyste globulo-maxillaire [4] [35]

Autre kyste fissuraire, le kyste globulo-maxillaire serait à l'origine d'une inclusion épithéliale lors de la fusion des procès globulaires du massif facial et des procès maxillaires supérieurs. On l'observe entre l'incisive latérale et canine et peut parfois être bilatéral.

En l'absence de fusion complète de ces bourgeons, il peut en résulter des fentes faciales et maxillaires et le kyste globulo-maxillaire pourrait donc bien être classé parmi les kystes d'origine ontogène fissuraire.

Il se manifeste sous forme d'une tuméfaction palatine ou vestibulaire indolore qui repousse la seconde incisive et la canine, ainsi que le sinus et la fosse nasale lorsqu'il est étendu. Il peut générer une sensation de tension.

Les dents au contact du kyste sont vivantes et non mobiles, traduisant bien l'existence d'un kyste d'origine non odontogène.

Sur le cliché radiographique, on observe l'image typique du kyste, c'est à dire radioclaire, homogène, en forme de goutte ou de poire inversée, située entre les deuxième et troisième dents maxillaires et respectant les structures dentaires.

Le traitement de ce kyste consiste en une exérèse complète ce qui aura pour conséquence d'entraîner une ossification de la cavité ainsi que sa guérison.

Le pronostic des kystes globulo-maxillaires est relativement bon et le taux de récurrence et de transformation secondaire après une prise en charge bien conduite est quasiment nul.

9.8.3. Kyste naso-palatin [62]

C'est un kyste fissuraire qui se développe au niveau du canal naso-palatin.

Cliniquement, ce kyste est asymptomatique, sa découverte radiologique est fortuite et met en évidence une image au début arrondie, puis typique en forme de cœur de carte à jouer, située entre les racines des incisives centrales.

Le kyste naso-palatin représente environ 20% des kystes fissuraire mais seulement 2,5% de tous les kystes maxillaires.

9.8.4. Kyste épidermoïde des maxillaires

Ce kyste résulte également d'une inclusion épithéliale mais une hypothèse montrerait qu'il serait une variante du kyste primordial voire folliculaire ou radiculo-dentaire.

Dans 2/3 des cas, on le retrouve à la mandibule, au niveau de la 3^e molaire ou dans la branche montante.

Radiologiquement, on retrouve une image radioclaire monogéodique voire parfois polygéodique.

Cette forme de kyste peut être multiple et s'inscrire dans le cadre d'une naevomatose basocellulaire. Dans ce cas, on le retrouvera au niveau des 4 secteurs molaires.

Le diagnostic différentiel se fait par examen histologique.

9.8.5. Kyste solitaire et kyste anévrysmal [62]

Le kyste anévrysmal (ou hématique) apparaît souvent suite à un traumatisme ou une ischémie transitoire post-traumatique.

Radiologiquement, on peut voir une image ostéolytique large mais bien circonscrite qui contourne les racines dentaires sans modifier la lamina dura (il s'agit bien d'un kyste bénin).

La cavité est remplie de sang non coagulé, ou de liquide clair.

Le kyste solitaire, quant à lui, est une lésion complètement asymptomatique, de découverte fortuite et localisée préférentiellement à la mandibule. Il se traduit par une cavité osseuse unique, bien limitée et sans membrane épithéliale. Son contenu est le plus souvent un liquide fluide clair, même si parfois, la cavité contient seulement du gaz.

A l'examen clinique, le signe le plus habituellement retrouvé est la tuméfaction associée toujours à des déplacements et mobilités dentaires, ce qui conduit les patients à venir consulter.

Le traitement du kyste anévrysmal se base sur la chirurgie d'exérèse.

Pour assurer une guérison complète, la thérapeutique doit comporter une élimination totale de la membrane kystique avec curetage afin d'éviter toute récurrence et une régénération osseuse pour obtenir une réhabilitation fonctionnelle totale.

Concernant le kyste solitaire, une trépanation de la corticale et le nettoyage de la cavité suffisent.

9.9. Neurofibromatose de Type 1 ou maladie de Von Recklinghausen

[22] [50]

La neurofibromatose de Type 1 est une maladie neurocutanée, multisystémique et héréditaire. C'est une des maladies neurocutanées héréditaires les plus fréquentes et sa prévalence est estimée à un cas pour 5000 habitants. Son expression clinique est très variable.

Pour établir le diagnostic d'une maladie de Von Recklinghausen, 2 des 7 critères établis par la National Institutes of Health Consensus Development Conference doivent être retrouvés chez

le sujet atteint : 6 taches de café au lait ou plus (taches qui sont retrouvées dans 95% des cas), des neurofibromes (tumeurs de la gaine des nerfs périphériques se manifestant sous forme de lésions cutanées ou sous-cutanées), des lentigines des plis cutanés, 2 nodules iriens de Lisch, un gliome des voies optiques, une lésion squelettique spécifique (se caractérisant par un amincissement de la corticale des os longs) et un parent du premier degré atteint.

La transmission de la maladie est autosomique dominante, donc le diagnostic peut également être confirmé par une analyse génétique.

Le gène responsable est le gène NF1 et code pour une protéine, la neurofibromine.

Ce gène va alors subir des mutations pathologiques allant de la simple substitution de nucléotide à d'importantes délétions génomiques.

9.10. Tumeurs dysembryoplasiques

9.10.1. Améloblastomes [28]

L'améloblastome est une tumeur dysembryoplasique à développement souvent limité.

D'origine dentaire, elle présente une importante variété histologique.

Son nom lui confère une composition proche de celle de l'émail, à savoir constituée de cellules ressemblant aux cellules de l'organe de l'émail. Cependant, il s'agit d'une tumeur non minéralisée (composante uniquement épiblastique).

Il représente la 2^e tumeur odontogénique la plus fréquente.

Son étiologie est connue et la tumeur serait liée soit aux débris épithéliaux de Malassez, soit à un germe d'une dent surnuméraire, soit encore à la paroi de certains kystes dentigères.

La localisation préférentielle se situe à la mandibule (pour 80% des cas, avec une forte prédominance au niveau de l'angle), mais on peut retrouver l'améloblastome au niveau maxillaire, surtout dans la région molaire.

D'un point de vue épidémiologique, l'améloblastome est retrouvé principalement chez les hommes, souvent de race noire, avec un pic de découverte à l'âge de 30 ans.

Radiologiquement, la tumeur donne une image radio-claire, de forme mono ou polygédodique. Les images peuvent se caractériser sous forme de lacunes osseuses arrondies, enchevêtrées et réalisant une image typique en bulles de savon. L'image peut également représenter une lacune unique, avec des cloisons témoignant d'une évolution pluricentrique avec confluence des géodes, qui donne à la tumeur une image en forme de nid d'abeille. L'image monogédodique, d'allure kystique, est plus rare que les formes précédentes.

Le diagnostic de l'améloblastome est posé, de par le siège de la tumeur (l'angle mandibulaire ou la région molaire maxillaire), son image radiologique plurigédodique et un examen anatomopathologique réalisé par biopsie.

9.10.2.Odontomes [28] [68]

L'odontome est également une tumeur dysembryoplasique mais, à la différence de l'améloblastome, elle peut être plus ou moins minéralisée et est retrouvée dans certains syndromes tels que le syndrome de Gardner ou la maladie de Pierre-Marie Sainton. Les odontomes représentent 20% de toutes les tumeurs bénignes odontogènes.

Dans tous les cas, un odontome présente 2 parties bien distinctes : une partie périphérique et une partie centrale.

La partie périphérique, qui représente l'enveloppe de l'odontome, est en réalité un sac conjonctif de même texture que le sac folliculaire normal d'une dent. L'épaisseur de ce sac se réduit avec le temps (ainsi, on peut déterminer le caractère plus ou moins ancien de la tumeur en fonction de l'épaisseur de l'enveloppe).

La partie centrale, qui représente le corps même de la tumeur, est dure, composée d'émail, de dentine et de ciment, structures plus ou moins bien minéralisées.

Les odontomes ont été classés en 2 catégories par Pindborg en 1971.

Ainsi, on différencie un odontome complexe, composé de tous les tissus dentaires mais dans une disposition désordonnée, sans aucun agencement organoïde, d'un odontome composé qui présente également tous les tissus dentaires, mais ceux-ci sont organisés comme dans une dent, en conformité avec l'odontogénèse normale (dent surnuméraire par exemple).

La topographie des odontomes n'est pas particulière et on les retrouve autant au maxillaire qu'à la mandibule. Radiologiquement, un odontome complexe se présente sous forme d'une masse unique, à contour irrégulier et de radiodensité hétérogène. La zone radio-claire traduit la présence de l'îlot pulpaire ou de l'enveloppe conjonctive périphérique. Sa localisation serait plutôt postérieure.

Quant à l'odontome composé, il se manifeste sous forme d'un corps de radiodensité dentaire dans lequel de petites ébauches dentaires peuvent être visibles à la loupe. Il se rencontrerait plus volontiers dans les régions antérieures.

Tout comme pour un améloblastome, le diagnostic positif est posé par les signes radiologiques particuliers et par l'analyse anatomopathologique.

Après exérèse chirurgicale, ces lésions ne récidivent pas.

9.11. Tumeurs malignes

9.11.1. Sarcome d'Ewing [40] [77] [91]

Le sarcome d'Ewing est une tumeur maligne de l'os et des tissus mous (différence faite avec l'ostéosarcome qui ne concerne que les tissus durs).

Il s'agit de la 2^e tumeur osseuse primitive la plus fréquente chez l'enfant après l'ostéosarcome et cumulent à eux deux presque 90% de l'ensemble des tumeurs osseuses malignes de l'enfant.

Il s'agit d'une tumeur neuroectodermique, probablement dérivée de cellules parasymphatiques postganglionnaires.

Le sarcome d'Ewing traduit une irrégularité géographique quant à son incidence car il atteint majoritairement les sujets de race blanche, alors que les taux d'incidence sont faibles dans les populations d'Asie et d'Afrique.

Dans plus de 95% des tumeurs d'Ewing, on retrouve la même anomalie cytogénétique et la pathogénie pourrait s'expliquer par une translocation chromosomique concernant de façon constante le gène EWS porté par le chromosome 22 avec d'autres gènes comme le gène FLI-1 porté par le chromosome 11.

Cette translocation aboutit à l'expression, au niveau des cellules tumorales, de protéines de fusion anormales.

Ces protéines sont devenues de véritables marqueurs génétiques de ces tumeurs, utiles au diagnostic.

Les symptômes rencontrés sont une douleur d'intensité variable et une tuméfaction osseuse et les atteintes osseuses se font de préférence au niveau des diaphyses des os longs et du squelette axial.

D'autres symptômes peuvent survenir et sont en rapport avec la localisation tumorale (troubles respiratoires, compression médullaire, fracture secondaire à un traumatisme mineur). Le diagnostic positif est établi grâce à la radiographie et confirmé par un examen histologique suite à une biopsie.

La biopsie permet également la recherche d'anomalies génétiques par des techniques de biologie moléculaire.

Le traitement de cette tumeur consiste en une chimiothérapie cytotoxique (à base d'etoposide, de vincristine, d'actinomycine et de cyclophosphamide) et en une thérapie locale incluant la chirurgie et/ou la radiothérapie.

Ce protocole de traitement a permis d'obtenir un taux de survie évalué à 70% pour les sarcomes d'Ewing localisés. Malheureusement, ces avancées thérapeutiques n'ont pas changé le pronostic à long terme de cette maladie à fort risque de métastases puisque ce taux de survie chute à moins de 25% à 5 ans.

9.11.2. Ostéosarcome des maxillaires [18]

L'ostéosarcome (ou sarcome ostéogène) est considéré comme la tumeur conjonctive maligne la plus fréquente puisqu'il représente 47% de toutes les tumeurs malignes osseuses.

Il est caractérisé par l'élaboration d'os ou de substance ostéoïde d'aspect tumoral malin.

Relativement rare au niveau du maxillaire (incidence de 4 à 7%), il est beaucoup plus fréquent à la mandibule (60%).

On le retrouve préférentiellement dans les os longs.

Dans la grande majorité des cas, son évolution est grave, caractérisée par son potentiel agressif, sa localisation dans une région anatomique complexe et les difficultés rencontrées pour son traitement.

L'âge moyen des patients varie de 30 à 40 ans

La plupart des ostéosarcomes apparaissent de manière primitive mais ces tumeurs peuvent également être secondaires à la transformation maligne d'une lésion osseuse bénigne comme la dysplasie fibreuse ou la maladie de Paget.

La radiothérapie associée à la chimiothérapie pour le traitement d'une tumeur osseuse augmente significativement le risque relatif d'apparition d'un ostéosarcome.

Sur le plan clinique, la symptomatologie est non spécifique et comporte les signes communs à toutes les tumeurs des maxillaires.

Les 2 signes cliniques les plus fréquemment retrouvés sont la douleur et la tuméfaction.

Cette tuméfaction est de consistance ferme mais toujours indolore, recouverte au début par une muqueuse normale ou très légèrement congestive.

Dans les formes évoluées d'ostéosarcomes, d'autres signes apparaissent : manifestations dentaires à type de douleur, mobilités ou expulsions, troubles de la sensibilité, exophtalmie ou obstruction nasale.

La radiographie permet d'évoquer le diagnostic en montrant des images ostéolytiques ou ostéosclérosantes des maxillaires. Classiquement, on retrouve un aspect caractéristique en « feu d'herbe » ou en « rayon de soleil » dû à la réaction périostée et à la production de tissu ostéoïde en périphérie de la tumeur.

Le traitement de l'ostéosarcome associe le plus souvent 3 approches thérapeutiques qui sont la chirurgie (souvent une exérèse partielle ou totale du maxillaire), la chimiothérapie et la radiothérapie (même si ce type de tumeur possède la caractéristique d'être radiorésistante).

Le pronostic dépendra alors de l'intervalle de temps entre l'apparition des premiers symptômes et le début de la prise en charge, du volume tumoral, du siège de la lésion, de la qualité de l'exérèse ainsi que de la présence ou non de métastases.

9.11.3.Chondrosarcome [57] [58]

Après l'ostéosarcome et le sarcome d'Ewing, le chondrosarcome est la 3^e tumeur primitive osseuse la plus fréquente, en comptabilisant 26% de toutes les tumeurs malignes.

La classification de cette tumeur est basée sur des grades histologiques (1, 2 ou 3) ou sur le contenu cellulaire de la tumeur. On distingue alors un chondrosarcome myxoïde d'un chondrosarcome différencié ou mésenchymateux.

Cependant, la différenciation histologique entre cette tumeur et les autres tumeurs osseuses demeure difficile.

De toutes les localisations ORL, l'os maxillaire représente l'atteinte la plus fréquente.

La cause exacte qui aboutit à la formation d'un chondrosarcome demeure inconnue mais l'hypothèse la plus retenue serait l'apparition d'un désordre dans l'ossification des cartilages.

D'autres théories présumées se basent sur une inflammation chronique ou sur une ischémie et une dégénérescence à l'intérieur d'un chondrome ancien.

Les chondrosarcomes surviennent le plus souvent autour de la 6^e décennie, plus précisément entre 59 et 64 ans.

Ils touchent de préférence les hommes avec un sexe ratio allant de 1,29:1 à 4:1.

Les signes et symptômes les plus communs sont une douleur osseuse et une tuméfaction. Lorsque la tumeur prend beaucoup de volume, elle peut comprimer les organes voisins et parfois même provoquer une fracture osseuse.

Le traitement de choix des chondrosarcomes réside en une large résection et l'utilisation de la radiothérapie et de la chimiothérapie, comme traitement adjuvant ou palliatif, reste controversé.

Le pronostic est différent en fonction de l'apparence histologique et du comportement clinique de la tumeur.

Cependant, un suivi extrêmement prolongé est essentiel à cause du fort risque de récurrence locale et métastatique.

9.11.4.Lymphome [10] [15] [30]

Le lymphome est un cancer du système lymphatique. Il s'agit d'une tumeur maligne qui se manifeste par la production de lymphocytes anormaux.

Les lymphocytes cancéreux, tout comme les lymphocytes sains, se développent dans divers endroits du corps, notamment dans les ganglions lymphatiques, la rate ou la moelle osseuse. C'est la plus fréquente des tumeurs malignes des cellules du sang et représente le 3^e cancer le plus répandu chez l'enfant.

Il existe trois types principaux de lymphomes : le lymphome hodgkinien (ou maladie de Hodgkin), le lymphome non hodgkinien et le lymphome de Burkitt.

Les 2 sous-populations de lymphocytes peuvent être touchées par un lymphome (B ou T).

Les causes exactes sont encore inconnues mais plusieurs facteurs susceptibles de contribuer au développement d'un lymphome ont été identifiés. Ainsi, les personnes qui ont été contaminées par le virus Epstein Barr sont plus à même de développer un lymphome. De même que les personnes qui ont été exposées à des produits chimiques tels que des pesticides ou des engrais.

La maladie de Hodgkin est un lymphome caractérisé par la présence, dans les organes atteints, de cellules réticulaires dystrophiques.

Chez un sujet jeune, les adénopathies cervicales prédominent dans le tableau clinique. Des tumeurs de la cavité buccale sous forme de nodules fermes (qui touchent les amygdales et/ou les gencives) peuvent être observées et une ostéolyse diffuse peut aussi être présente.

Le lymphome non hodgkinien est retrouvé deux fois plus fréquemment que le lymphome hodgkinien. Leur fréquence augmente avec l'âge.

Sur le plan bucco-maxillo-facial, les lymphomes malins non hodgkiniens ont deux traductions cliniques : ils se manifestent par une adénopathie cervico-faciale ou une tumeur du palais dur ou de la gencive. Cette tumeur se traduit par l'apparition d'une tuméfaction lisse, tendue, ferme, non douloureuse, d'allure inflammatoire.

Dans tous les cas, les lymphomes sont plus fréquents chez les personnes dont le système immunitaire est déficient (maladie auto-immune ou immunodéprimés).

Les signes révélateurs d'un lymphome sont le plus souvent une tuméfaction au niveau d'un ganglion.

Le diagnostic est dans tous les cas posé après analyse microscopique et immunohistochimique d'une partie de la tumeur prélevée par biopsie. C'est cet examen histologique au microscope qui permettra également de préciser le type de lymphome et éliminer l'éventualité d'une histiocytose.

Le traitement d'un lymphome, qu'il s'agisse de la maladie de Hodgkin ou non, consiste en une chimiothérapie associée à de la radiothérapie avec possible immunothérapie.

Tout comme pour une histiocytose langerhansienne, le pronostic d'un lymphome est basé sur plusieurs facteurs qui sont l'âge, le degré d'extension de la maladie et le nombre d'organes atteints.

Un lymphome de grade IV correspond à une atteinte disséminée des organes (moelle osseuse ou ganglions du cou et de l'intestin).

Malgré cela, le lymphome fait partie des maladies que l'on soigne bien (avec 80% de guérison pour un lymphome non hodgkinien et 75% pour la maladie de Hodgkin).



Tumeur de la gencive et du palais en tant que manifestation d'un lymphome non hodgkinien

[15].

9.11.5.Lymphome de Burkitt [15] [51] [86]

Il s'agit d'une tumeur proliférative du système lymphatique à cellules B (les lymphocytes B). D'un point de vue épidémiologique, il s'agit d'une pathologie essentiellement du jeune enfant (pic de fréquence à 6 ans) et représente plus de la moitié des lymphomes chez l'enfant.

Le sexe ratio garçon/fille est de 1,3 :1.

Le lymphome de Burkitt existe sous deux formes :

- une forme endémique, étroitement liée au virus Epstein-Barr (EBV) et retrouvée en Afrique noire. Il se manifeste sous la forme d'une tumeur localisée de la joue.
- une forme sporadique, non liée au virus Epstein-Barr, et qui se développe au niveau de l'abdomen.

De par son caractère très proliférant, cette tumeur envahit la moelle osseuse, les méninges et les séreuses.

L'explication de la forme endémique serait la conjonction de la malnutrition et de stimulations immunitaires multiples et répétées sur un terrain immunologique immature. Le virus Epstein-Barr se transmettant par la salive, la prévention doit être ciblée sur les mesures d'hygiène.

Quant à la pathogénicité de la forme sporadique, elle est reconnue dans 75% par l'existence d'une translocation chromosomique pathognomonique qui juxtapose l'oncogène c-myc près du gène des chaînes lourdes d'immunoglobulines.

Les cellules vont alors exprimer à leur surface des immunoglobulines et des marqueurs de différenciation B altérés.

Les manifestations observées dans le cadre du lymphome de Burkitt sont représentées par des déplacements dentaires, une expansion de la corticale et une déformation faciale.

La phase de début siège dans la majorité des cas au niveau des prémolaires et molaires supérieures sous la forme de petits foyers intra-osseux radioclairs autour des dents. L'évolution se fait vers le plancher de l'orbite, envahissant les parties molles, avec un déplacement intrabuccal infiltrant le rebord alvéolaire et comblant le vestibule.

Le traitement est exclusivement basé sur une chimiothérapie intensive et courte et le taux de guérison est de 90%.

9.11.6. Myélome multiple ou maladie de Kahler [15] [93]

Il s'agit d'une maladie maligne caractérisée par l'accumulation de plasmocytes tumoraux monoclonaux dans la moelle osseuse.

Cette maladie est une maladie rare car environ 4 nouveaux cas pour 100000 habitants sont diagnostiqués par an.

C'est une pathologie de l'adulte âgé de plus de 40 ans, avec un pic de fréquence à 65-70 ans.

Le myélome multiple représente la seconde hémopathie maligne après le lymphome non hodgkinien.

D'un point de vue physiopathologique, les plasmocytes tumoraux sécrètent une immunoglobuline monoclonale complète ou non, de type G et A, ainsi que diverses cytokines (IL-6, IL-1 β , TNF) qui sont responsables de lésions ostéolytiques avec hypercalcémie.

La symptomatologie est dominée dans 70% des cas par des signes osseux.

Cliniquement, les lésions sont très douloureuses, parfois accompagnées de tuméfactions sternale, costale ou claviculaire.

Radiologiquement, l'aspect le plus typique est observable sur le crâne où l'on peut voir de multiples micro-lacunes dites à « l'emporte-pièce », disséminées, à limite nette, sans liseré d'ostéocondensation. Les lacunes constituent des zones de fragilité qui peuvent aboutir à des micro-tassements (vertèbres) ou des fractures (côtes, humérus).

Ces lésions peuvent être présentes au sein des maxillaires, dans la région des apex des molaires mandibulaire, au niveau de la branche montante et de l'angle mandibulaire.

Associée à ces lésions osseuses, une insuffisance rénale causée par l'augmentation de la créatinine sérique et la diminution de la créatinine urinaire est observée.

Avec l'évolution de la maladie, des résorptions radiculaires et des mobilités dentaires sont observées. Des fractures pathologiques à un stade avancé peuvent survenir, de même que des pétéchies et des gingivorragies.

Le diagnostic est basé sur une analyse cellulaire médullaire où l'on observe une plasmocytose > à 30% ainsi que sur le dosage des immunoglobulines sériques dont la valeur est supérieure à 30g/l.

Le traitement consiste en une chimiothérapie intensive suivie d'une autogreffe de cellules souches périphériques associée à un traitement d'entretien par Thalidomide ou Bortezomib.

Le pronostic d'un myélome multiple dépend de plusieurs facteurs tels que la masse de la tumeur, sa cinétique, l'insuffisance rénale ou bien de la chimiosensibilité du patient.

9.11.7. Leucémies [3] [10] [44] [67]

Les leucémies sont la conséquence d'une prolifération clonale et maligne de la cellule souche hématopoïétique.

Il existe 2 types de leucémies selon la différenciation de cette cellule souche : la leucémie myéloïde et la leucémie lymphoblastique. De même, parmi chaque type de leucémie, on distingue les leucémies aiguës des leucémies chroniques.

La leucémie aiguë se caractérise par l'accumulation dans la moelle osseuse, le sang périphérique ou les autres tissus, de cellules hématopoïétiques immatures avec arrêt de leur maturation et donc non fonctionnelles. Elles se voient à tout âge.

Dans la leucémie chronique, les cellules cancéreuses sont plus matures, bien que toujours anormales. L'évolution peut se faire à long terme. Le nombre de cellules tumorales est plus grand que la normale mais la tolérance clinique est initialement bonne. Elles se voient principalement chez les personnes âgées.

Le parcours diagnostique d'une leucémie va de l'identification des cellules blastiques à la confirmation de la leucémie et passe par la détermination de la lignée atteinte (myéloïde ou lymphoblastique).

Le premier geste diagnostique repose sur l'examen microscopique de la formule sanguine et de la moelle osseuse prélevée par ponction, complétée d'une biopsie osseuse au niveau iliaque. Les cellules leucémiques se révèlent être des blastes myéloïdes si la coloration par la myéloperoxydase est positive ou si elles contiennent des bâtonnets d'Auer.

De même, l'immunophénotypisation permettra de déterminer le type de lignée qui prolifère (myéloïde ou lymphoïde B ou T).

Le diagnostic d'une leucémie myéloïde aiguë est posé si l'on trouve 20% ou davantage de blastes myéloïdes dans la moelle ou dans le sang périphérique.

Quant au diagnostic d'une leucémie aiguë lymphoblastique, il est plus complexe car s'apparente fortement au lymphome (tout comme pour le lymphome, les cellules blastiques font partie du compartiment des précurseurs lymphoïdes). Cependant, on distinguera une leucémie aiguë lymphoblastique d'un lymphome par le degré de l'infiltration médullaire.

L'étiologie des leucémies, bien que toujours mal connue, s'appuie sur des agents délétères de l'ADN tels que la radioactivité, certains médicaments ou toxiques. D'autre part, de plus en plus de leucémies sont consécutives aux traitements de tumeurs par chimiothérapie ou radiothérapie.

D'un point de vue clinique, la maladie présente des symptômes en relation avec l'insuffisance médullaire induite par la prolifération de leucocytes anormaux :

- une anémie par production insuffisante de globules rouges qui entraîne une pâleur, des palpitations, une faiblesse générale et une asthénie.
- une thrombocytopénie aboutissant à des hémorragies des gencives, des muqueuses et des tissus sous-cutanés (pétéchies).
- une neutropénie par diminution du nombre de globules blancs normaux, source d'infections graves à répétition.

Le pronostic, basé également sur l'âge, le caractère secondaire de la leucémie induit par un traitement cytotoxique pour une autre tumeur et la rapidité de la réponse ainsi que la qualité de celle-ci, fait des leucémies une maladie au pronostic plutôt aléatoire.

Lorsque l'histiocytose apparaît en concomitance avec une leucémie aiguë, il existe souvent un schéma temporel distinct. Alors que la leucémie myélogène aiguë succède généralement à l'histiocytose langerhansienne, la leucémie lymphoblastique aiguë, quant à elle, la précède. Ce sont généralement les formes d'histiocytoses de l'adulte qui sont concomitantes aux leucémies, ce qui pourrait s'expliquer par une origine cytologique médullaire commune.



Infiltration de la gencive par des cellules tumorales chez une petite fille de 13 ans atteinte de leucémie myéloblastique aiguë [15].

10. Evolution – Pronostic

10.1. Evolution et séquelles de la maladie [79]

L'utilisation d'un score d'activité de la maladie aide à l'évaluation du suivi des patients et à la décision thérapeutique en cas de rechutes.

Ce score d'activité se base sur 3 paramètres qui sont :

- l'examen clinique (score maximal : 17)
- l'examen de laboratoire anatomopathologique (score maximal : 15)
- les découvertes radiologiques (score maximal : 3)

Un patient présentant des découvertes anormales recevra un score élevé.

Un patient dont le score est supérieur à 7 est considéré comme à haut risque, avec un pronostic très réservé.

10.1.1. Forme localisée [3] [11] [19] [84] [87]

La forme localisée, telle que le granulome éosinophile ou la maladie de Hashimoto-Pritzker, présente une évolution habituellement favorable sur une période de quelques mois et nécessite une prise en charge limitée. L'extension systémique est légère ou nulle et le traitement est ainsi facilité.

Même si l'on considère que l'histiocytose de Hashimoto-Pritzker est d'évolution favorable, elle reste malgré tout une histiocytose langerhansienne nécessitant un bilan d'extension et un suivi au long cours. Cette surveillance essentiellement clinique doit être prolongée sur plusieurs années, en ne réalisant des examens complémentaires qu'en fonction des signes d'appel éventuels.

Quant au taux de récurrence locale d'une lésion osseuse unifocale, il est évalué à 6% environ.

10.1.2. Forme disséminée chronique [5] [11] [25] [87]

Cette forme qui fait référence à la maladie de Hand-Schüller-Christian présente une évolution plutôt grave.

Cependant, l'apport de la chimiothérapie dans le traitement de la forme disséminée sans atteinte d'un des organes vitaux tend à renverser cette évolution malgré l'apparition de séquelles incontournables et un fort risque de rechute de la maladie.

Dans le cas d'atteinte hypophysaire, le déficit en hormone de croissance par implication anté-hypophysaire, retrouvé dans 50% des cas, est considéré comme une évolution de la maladie et ne doit pas être pris pour une récurrence.

10.1.3. Forme disséminée aiguë [6] [11] [47] [64] [74] [84] [87]

Cette forme d'histiocytose, dans laquelle on peut classer la maladie de Letterer-Siwe, représente l'évolution la plus défavorable car mortelle de par le caractère aigu et généralisé de la maladie. Le risque de récurrence est relativement élevé et l'atteinte d'un ou de plusieurs organes vitaux vient noircir le tableau.

Malgré un traitement adapté, la survenue de séquelles à long terme chez l'enfant reste élevée et concerne 30 à 50% des cas. Celles-ci sont fonctionnelles, liées aux lésions initiales.

Dans les formes multiviscérales, les séquelles endocriniennes (diabète insipide) et auditives (surdité transmissionnelle et otite chronique) sont majoritaires.

En dehors des déficits hormonaux, l'atteinte hypophysaire peut laisser des séquelles importantes : obésité morbide, troubles de la mémoire, troubles de la thermorégulation ou de la soif.

D'autres séquelles, nettement plus rares, sont observables.

Il peut s'agir de retard de croissance et de tumeurs secondaires après radiothérapie, de néoplasme secondaire, de stérilité ou de sepsis majeur après chimiothérapie, de séquelles esthétiques ou fonctionnelles après chirurgie ou encore ataxie cérébelleuse, séquelles psychomotrices,...

La fibrose pulmonaire et la cirrhose biliaire sont considérées comme des séquelles particulièrement graves car elles traduisent un stade avancé et disséminé de la maladie.

De plus, l'utilisation de la chimiothérapie à fortes doses entraînerait un risque de complications non négligeables, associé au risque supplémentaire de développer des lésions secondaires évalué à 5%.

En conséquence, le suivi de tous les patients atteints de LCH est primordial.

Ce suivi est effectué entre 1 an et 5 ans mais peut s'étendre sur toute la vie.

10.2. Pronostic [27]

L'histiocytose à cellules de Langerhans n'est pas considérée en soi comme une maladie maligne.

Cependant et en accord avec la majorité des auteurs, certains facteurs font craindre un pronostic négatif.

Les indicateurs pronostics les plus fiables sont le degré de diffusion aux différents organes mais aussi de l'âge de survenue de la maladie et de la rapidité de la réponse aux traitements entrepris. Le pronostic dépend ainsi fortement du type d'histiocytose rencontré.

10.2.1. Age [10] [37] [87] [88]

L'âge de début est un élément pronostique majeur car très négatif en cas de jeune âge, entraînant une évolution défavorable de la maladie. Celle-ci est constamment plus grave si elle commence avant l'âge de 2 ans (c'est le cas de la maladie de Letterer-Siwe) et le pronostic est d'autant plus sévère que le sujet est plus jeune.

Chez les enfants âgés de moins d'un an, la mortalité avoisine les 50%.

10.2.2.Répartition des lésions [10] [12] [84] [88]

Cet aspect de la maladie représente également une valeur pronostique importante. C'est pourquoi un caractère localisé de la maladie, comme par exemple une atteinte cutanée pure, osseuse pure ou cutané-osseuse est de bon pronostic avec un taux de mortalité inférieur à 10%. Souvent, dans ce cas, le besoin en traitement est limité voire nul.

A l'inverse, les atteintes multiviscérales (notamment les atteintes concernant un ou plus des organes vitaux suivants : hépatique, splénique, hématologique, pulmonaire) fréquentes chez les enfants de moins de 2 ans ont un pronostic beaucoup plus réservé et doivent bénéficier d'un traitement comportant une association médicamenteuse lourde.

Le taux de mortalité, dans ce type d'atteintes, a été évalué entre 30 et 50%.

10.2.3.Nombre d'organes atteints [88]

La diffusion de la maladie, c'est-à-dire le nombre d'organes atteints de manière symptomatique ou non, a une valeur pronostique moins importante que l'atteinte d'un organe avec dysfonction de cet organe.

10.2.4.Localisations de la maladie [14] [29] [37] [88] [94]

Certaines localisations de la maladie sont de mauvais pronostic. C'est le cas des atteintes pulmonaire, hépatique, splénique et médullaire et le taux de mortalité représente 35%.

Concernant les atteintes cutanées, le degré d'extension est également de mauvais pronostic.

Néanmoins, l'envahissement osseux et en particulier l'envahissement bucco-dentaire ne serait pas péjoratif.

Le pronostic du granulome éosinophile est bon et la lésion évolue la plupart du temps vers la guérison, soit spontanément, soit sous traitement.

Il en est de même pour une atteinte exclusivement muqueuse ou cutanée qui représente probablement le pôle le plus bénin du vaste spectre des histiocytoses et dont le pronostic est excellent.

10.2.5.Rapidité d'évolution et de réponse au traitement [79]

Après l'apparition des manifestations initiales, la rapidité d'évolution est un critère de mauvais pronostic, ce qui traduit un envahissement progressif des organes.

Quant à la rapidité de réponse initiale au traitement administré, la survie lui est proportionnelle. Les patients qui répondent à la chimiothérapie ont un taux de survie de 90% alors que chez un patient non réceptif le taux chute à 30%.

11. Approche thérapeutique [5] [13] [84] [88]

L'approche thérapeutique, bien que très controversée aujourd'hui, devra tenir compte à la fois des risques créés par un arsenal médicamenteux de plus en plus agressif, mais également des risques d'évolution défavorable de la maladie (le risque de survenue d'une maladie maligne après traitement à été évaluée à 1% et il s'agirait en particulier de leucémies myéloïdes aiguës).

La rareté de la maladie, la diversité des formes cliniques et l'évolution ont rendu difficile la mise en place d'essais thérapeutiques structurés en vue de définir un traitement de référence.

Les références actuelles sont basées sur de nombreuses études rétrospectives et prospectives internationales.

Ainsi, plusieurs approches sont possibles et ne peuvent s'imaginer que dans le cadre d'un réseau coopératif multidisciplinaire notamment entre chimiothérapeute, chirurgien, radiothérapeute, stomatologue et chirurgien-dentiste.

11.1. Méthodes

11.1.1. Abstention thérapeutique [13] [24] [31]

Dans un souci du respect du rapport bénéfice-risque, l'abstention thérapeutique est réservée aux lésions dont l'évolution est le plus souvent bénigne et où de nombreux cas de guérison spontanée ont été observés. C'est le cas surtout des atteintes monofocales exclusivement cutanées ou osseuses.

Elle est proposée chez les patients dont les lésions sont asymptomatiques et sans risque de complication fonctionnelle ou vitale immédiate.

Cependant, l'abstention thérapeutique n'exclut certainement pas une surveillance régulière.

Ainsi, seules des lésions symptomatiques, évolutives ou à risque compte tenu de leur localisation seront traitées.

11.1.2. Traitement chirurgical [6] [21] [23] [31] [37] [38] [52]

Le principal traitement chirurgical consiste en un curetage de la lésion, souvent réalisé en même temps que la biopsie au moment du diagnostic.

Le curetage chirurgical peut intéresser une lésion osseuse, mais aussi une lésion des ganglions lymphatiques pour lesquels un curage ganglionnaire ou une excision des ganglions affectés est réalisé.

Dans la majorité des cas d'histiocytoses langerhansiennes avec atteintes maxillo-faciales limitées, le traitement chirurgical comme seul traitement apparaît suffisant et c'est un spécialiste en chirurgie maxillo-faciale, en collaboration avec un cancérologue, qui prend la responsabilité du traitement.

Lorsqu'une excision chirurgicale laisse un important défaut osseux risquant de provoquer une fracture, une autogreffe d'os peut être faite, facilitant ainsi la régénération osseuse.

Concernant les dents à extraire, la sélection doit être faite avec grande précaution : seules les dents présentant une mobilité sévère et concernées par une lésion lytique étendue doivent être enlevées.

Mais il n'est cependant pas possible de cureter ou de traiter toutes les lésions par chirurgie et la chimiothérapie prend alors toute sa place. C'est notamment le cas pour les lésions extensives intracrâniennes, très difficile d'accès.

11.1.3. Corticothérapie [14] [38] [47] [88]

Elle peut être locale, intra-osseuse ou intra-tumorale.

Dans le cas d'atteintes uni-tissulaires, les traitements locaux aux corticostéroïdes sont de mise.

La Méchlorotamine, la Caryolysine (moutarde azotée) ou les stéroïdes en application (Prednisone, Méthylprednisolone) sont utilisés en cas de lésions cutanées (maladie de Hashimoto-Pritzker) ou en cas d'extension d'un granulome éosinophile dans les parties molles.

Notamment dans le cas de la maladie de Letterer-Siwe, la corticothérapie sera associée à une antibiothérapie et à une chimiothérapie et fait appel à la méthylprednisolone en injection intraveineuse ou en crème. Le dosage recommandé et souvent utilisé comprend entre 20 et 40 mg de prednisolone par jour, sur une période de 6 mois (soit 1 mg/kg/24h).

A savoir que l'injection intra-tumorale de stéroïdes est régulièrement efficace lorsqu'elle est réalisable.

11.1.4. Chimiothérapie [5] [6] [12] [24] [27] [31] [38] [55] [59] [64]

Actuellement, le traitement de choix et le plus souvent rapporté pour les histiocytoses langerhansiennes multifocales ou disséminées comprend l'association Vinblastine et corticoïdes, avec ou sans ajout de Méthotrexate et de Mercaptopurine.

Cette chimiothérapie systémique peut soigner la maladie, induire une régression des lésions osseuses et un retour à une situation normale des dents et des maxillaires.

Le dosage le plus utilisé comprend une administration hebdomadaire de Vinblastine à raison de 6 mg/m² en intra-veineux durant 6 mois. La dose maximale recommandée est 10 mg par injection.

Concernant la mercaptopurine et le méthotrexate, le dosage est respectivement de 50mg/m²/jour et 20 mg/m²/semaine.

En cas d'utilisation de méthotrexate, la dose de référence est l'administration orale de 2,5 mg, 3 fois par semaine.

Les cytostatiques, antimétaboliques ou autres antimétaboliques tels que la Cladribine, le chloraminophène, la cyclophosphamide, le VP-16 (etoposide) apparaissent comme des traitements prometteurs notamment lors de rechutes, mais peu documentés à l'heure actuelle.

Une étude a montré l'efficacité de la Cladribine et Clofarabine dans le traitement des formes réfractaires chez l'enfant. Il s'avère que cet agent chimiothérapique est relativement bien toléré chez l'enfant et utile dans le cas d'atteintes du système nerveux central (la pénétration dans ce type de tissu est bonne). Son mécanisme d'action agit sur la cascade de cytokines telles que l'IL-1, l'IL-3 ou le TNF en venant inhiber celles-ci.

Dans les formes sévères, la chimiothérapie se montre très utile et permet d'entrevoir une évolution favorable de la maladie.

11.1.5. Radiothérapie [8] [13] [26] [38] [82]

De faibles irradiations d'une dose comprise entre 6 et 15 Gray sont parfois utilisées pour des lésions techniquement inaccessibles aux autres types de traitement ou en cas de récurrence de la maladie.

Elle reste cependant exceptionnelle et est utilisée seulement en cas de menace du pronostic fonctionnel (par exemple une atteinte vertébrale avec compression médullaire ou une atteinte du nerf optique) ou lorsque le traitement chirurgical n'est pas possible (risque de fracture ou de perforation de sinus, risque fonctionnel, atteinte hypophysaire ou désagrément cosmétique).

Son utilisation est largement moins préconisée qu'avant, en raison des risques de cancer secondaire.

Lorsque la radiothérapie est indiquée, elle est délivrée en 16 fractions, à raison de 4,6Gy par dose et par semaine.

11.1.6. Autres traitements [2] [3] [33] [41] [45] [64] [73] [78] [84] [88]

Pour les formes multifocales résistantes à une chimiothérapie de première intention, d'autres nouvelles approches, encore en cours d'étude, sont possibles.

L'immunothérapie à base d'Interféron α , le Thalidomide pour son action immunomodulatrice et anti-inflammatoire ou encore un traitement par des analogues des bases puriques (2-chlorodeoxyadénosine 2CdA) ont été rapportés.

Egalement de nouvelles associations de chimiothérapies, d'agents induisant un apoptose des cellules histiocytaires comme l'acide rétinoïque, l'acide zolédronique, la cyclosporine A ou une chimiothérapie lourde suivie de greffe de moelle osseuse (allogénique ou autologue), ou hépatique peuvent être envisagées. Mais ces greffes ne sont, quant à elles, que proposées dans les formes sévères d'histiocytoses ou bien lors d'histiocytose langerhansienne réfractaire.

Un traitement par bisphosphonate (aminobisphosphonate : pamidronate) est éventuellement possible pour les lésions concernant l'os. Ce traitement est relativement bien établi et permet

de contrôler la destruction osseuse voire de favoriser sa reconstruction (que ce soit dans la maladie de Paget ou dans une histiocytose langerhansienne à localisation osseuse).

Un traitement à l'Infliximab pour une forme d'histiocytose cutanée réfractaire a été entrepris et a également montré des résultats encourageants.

Le thalidomide agit en diminuant la capacité de chimiotactisme et de phagocytose des cellules mononucléées, tout en stimulant les lymphocytes cytotoxiques (CD8+ qui voient leur nombre nettement diminué dans les histiocytoses langerhansiennes).

De même, il joue un rôle prépondérant dans la diminution de la synthèse du TNF α (tout comme l'Infliximab) ainsi que du GM-CSF (cytokines stimulant la prolifération histiocytaire).

11.2. Indications [47] [84]

Le choix du traitement d'une histiocytose sera adapté au pronostic vital et fonctionnel relatif à chaque localisation.

Ainsi, les indications du traitement tiendront compte de l'âge du patient (rappelons que le jeune âge est un facteur négatif du pronostic de la maladie) mais aussi du caractère diffus ou non des lésions, du nombre et du type d'organe atteint.

L'intensité du traitement est donc à moduler selon la présentation de la maladie.

11.2.1. Age du patient [26] [27]

L'âge du patient représente un facteur important concernant les indications de traitement.

Les doses de chimiothérapie vont être modulées en fonction de la maturation des tissus et des organes. Ainsi un nouveau-né ne recevra pas le même degré de chimiothérapie qu'un enfant de 15 ans ou qu'un adulte.

Il en est de même pour l'intensité de la radiothérapie lorsqu'elle est indiquée.

Concernant les nouvelles approches de traitement, les drogues immunomodulatrices ou immunosuppressives ne seront utilisées qu'en dernier recours chez un nourrisson (l'immunité d'un nouveau-né n'étant pas acquise dès sa naissance).

Le traitement d'un enfant nécessitera alors le savoir-faire du pédiatre et de l'oncologiste.

11.2.2. Atteinte monofocale (uni-tissulaire) [2] [14] [24] [29] [84] [88] [90]

Dans ce type d'atteinte, l'évolution la plus souvent bénigne, avec de nombreux cas de guérison spontanée, doit faire considérer le rapport bénéfice-risque du traitement avec attention.

Les localisations osseuses uniques ou peu nombreuses, telles qu'un granulome éosinophile, ne nécessitent généralement aucun traitement en dehors de la biopsie ou de la cytoponction. Eventuellement, une chirurgie d'exérèse, réalisée dans le même temps que la biopsie, peut être de mise. Une injection locale ou intra-osseuse de corticoïdes ou d'anti-inflammatoires a montré son efficacité mais doit être réservée en cas de douleur. Le recours à la radiothérapie dans le traitement des lésions uni-tissulaires reste exceptionnel et doit être utilisé notamment en cas de lésions menaçant le pronostic fonctionnel (atteinte vertébrale avec compression médullaire).

La radiothérapie doit être de principe évitée en raison des risques de cancers secondaires.

Dans le cas d'une atteinte cutanée prédominante ou isolée, l'abstention de soins ou les traitements locaux suffisent en général. L'application de moutarde azotée (Caryolysine ou Mustargen), de chlorméthine habituellement utilisée dans le traitement du lymphome cutané ou des séances de PUVA-thérapie (Psoralen et UV-A en exposition à une dose de 2,5J/cm²) sont efficaces mais indiquées surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (prurit ou risque de surinfection).

A l'inverse, la corticothérapie locale, peu efficace, ne contribue pas à la guérison, mais en cas d'extension de la maladie dans les parties molles, l'injection locale de corticostéroïdes tels que la Méthylprednisolone peut être indiquée, pour diminuer les phénomènes inflammatoires qui sont à l'origine de symptômes gênants (douleurs) ou préoccupants (signes neurologiques). Plus rarement, on associe la chirurgie et la radiothérapie qui sont réservées aux lésions cutanées volumineuses.

11.2.3. Atteinte multifocale [5] [16] [24] [27] [31] [36] [46] [47] [72] [84] [88] [90]

La sévérité des symptômes et le potentiel évolutif de la maladie dans ce type d'atteintes rendent nécessaires la mise en place de traitements généraux agressifs dont la nature et les schémas thérapeutiques sont très variables (nombre d'injections, doses, durée de traitement, associations).

Ces traitements agissent simultanément sur l'ensemble des localisations.

Pour ce type d'atteintes classiquement destructrices, le traitement est encore mal codifié du fait de la rareté de ces maladies et des incertitudes quant à leur évolution existent.

Une partie des cliniciens prônent un traitement agressif et généralisé alors que d'autres suggèrent un traitement beaucoup plus conservateur, en effectuant une approche symptomatique malgré l'existence de douleur, fièvre ou dysfonction d'un organe vital.

Malgré cela, le caractère monoclonal et extensif des histiocytoses langerhansiennes au cours d'une atteinte multifocale justifie l'utilisation de la chimiothérapie associée ou non à de la radiothérapie.

La place de la chimiothérapie se fait de plus en plus importante pour les cas d'histiocytoses multi-organiques, alors que le rôle de la radiothérapie comme modalité de traitement devient clairement abandonné.

Les médicaments de référence utilisés en chimiothérapie sont la Vinblastine, le Méthotrexate pour les formes intermédiaires et la Mercaptopurine.

Depuis les années 90, nombre de protocoles, élaborés dans le cadre de la Société Histiocytaires Internationale, ont permis d'homogénéiser la prise en charge des patients, en améliorant ainsi leur pronostic vital et fonctionnel.

Par exemple, le protocole LCH1 a permis de comparer l'efficacité, en monothérapie, entre la vinblastine et l'étoposide (VP-16).

LCH2 a étudié l'intérêt de l'adjonction d'étoposide (VP-16) à l'association Velbé (vinblastine) et Prednisone (corticoïdes).

Il en a été conclu que l'étoposide n'apportait pas d'intérêt supplémentaire, que ce soit en monothérapie ou en adjonction à d'autres traitements et que, potentiellement leucémogène, il ne serait donc plus administré.

Enfin LCH3 a permis de tester, d'une part, l'intérêt d'adjonction du méthotrexate à l'association vinblastine-prednisone et, d'autre part, la durée du traitement (6 mois versus un an).

Conclusion faite, le méthotrexate ne permet pas d'augmenter le nombre de réponses favorables et n'apporte pas de bénéfice en terme de survie ou du nombre de rechutes.

Cependant, dans les formes intermédiaires, un traitement prolongé à 1 an au lieu de 6 mois permet de diminuer de manière significative le nombre de poussées de la maladie.

Concernant les patients résistants au traitement de première intention (Vinblastine et Prednisone), que ce soit par la réponse initiale défavorable ou la présentation clinique qui évolue, des approches expérimentales voient le jour.

Des solutions plus agressives encore que la classique association vinblastine-prednisone sont nécessaires car, malgré cette intensification de traitement, le taux de mortalité pour les formes multisystémiques reste de 40%.

Les nouvelles chimiothérapies, les thérapeutiques immunomodulatrices, les greffes de moelle osseuse ou de cellules souches commencent à donner quelques résultats satisfaisants.

C'est le cas de la Clofarabine qui a montré son efficacité dans les formes réfractaires là où la Cladribine ne permettait plus d'amélioration.

Les cellules souches utilisées pour ce type de greffe peuvent provenir soit du sang périphérique soit de la moelle osseuse, même si la concentration en cellules CD34+ est 18 fois plus importante au niveau de la moelle.

Cependant, des études concernant ces nouvelles approches demeurent encore capitales afin d'évaluer tous les risques encourus.

Les traitements balancés entre efficacité et iatrogénie ont pour objectif de limiter la morbidité et la mortalité liées à la maladie sans pour autant chercher à l'éradiquer de façon définitive.

Au fil des années, les traitements ont reflété le changement des concepts de la maladie. La difficulté à développer des thérapies encore plus efficaces est étroitement liée à l'incompréhension concernant la pathogénie.

Et, dans ce sens, la mise en place d'un protocole international de traitement est vivement attendu.

11.3. Résultats

11.3.1. Sans traitement [45] [90] [94]

Il est décrit dans la littérature qu'une nette augmentation du taux de survie est observable chez des enfants ayant reçu un traitement comparé à un groupe n'ayant pas été traité (abstention thérapeutique).

Cependant, cette étude est à relativiser par rapport au type d'histiocytose observée.

Aujourd'hui, l'abstention thérapeutique ne concerne que les histiocytoses auto-involutives ou localisées à un seul système dont le pronostic sans traitement est excellent.

Basée sur l'observation de rémission spontanée de certaines atteintes même multisystémiques, l'approche conservatrice a été adoptée par un grand nombre d'institutions.

L'Histiocyte Society estime à 100% le taux de survie à 5 ans des patients ayant bénéficié d'abstention thérapeutique pour une histiocytose localisée ou monofocale.

11.3.2. Avec traitement [24] [31] [34] [45] [84]

L'association de chimiothérapie a permis d'évaluer une survie à 4 ans de 70% des patients malgré un pronostic initial très sombre.

Avec un traitement de 6 mois, parfois même prolongé à 1 an, de vinblastine et de prednisone, le taux de récurrence de la maladie a chuté de manière impressionnante.

La chirurgie pour les formes localisées permet dans la majeure partie des cas une rémission de la maladie avec 97% de survie à un an. Ce taux chute à 92,3% à 5 ans.

D'une manière générale, les taux de survie à 1 et 2 ans sont de 99% toutes histiocytoses confondues et de 94% pour les histiocytoses disséminées.

12. Conclusions

L'histiocytose langerhansienne est une pathologie rare dont le spectre clinique est extrêmement varié et l'évolution plutôt capricieuse.

Si les formes uni-focales limitées ne nécessitent le plus souvent qu'une prise en charge réduite, la gravité des formes multiviscérales avec dysfonctionnement d'organes justifie l'utilisation de nouvelles drogues et d'essais thérapeutiques prospectifs, randomisés et multicentriques.

La mise en place d'une charte protocolaire internationale de traitement s'avèrerait indispensable.

Ainsi, des progrès dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de la maladie et dans la recherche de critères pronostiques plus précis sont nécessaires pour adapter au mieux les schémas thérapeutiques et pouvoir ainsi résoudre de nombreuses interrogations demeurées aujourd'hui sans réponses.

La gestion des retentissements psychologique et physique de la maladie constitue un souci majeur. Le rôle de l'équipe pluridisciplinaire est rendu délicat par les incertitudes évolutives et la lourdeur des traitements proposés. La situation actuelle impose une responsabilisation de tous les acteurs, de l'enfant ainsi que de sa famille.

Le rôle du chirurgien-dentiste dans le dépistage de certaines histiocytose langerhansiennes demeure très important. En effet, l'apparition précoce de manifestations buccales et parodontales peut constituer un signe d'appel ou d'orientation et faire identifier la maladie notamment grâce aux lésions osseuses caractéristiques.

Cependant, ces manifestations n'ont aucun caractère pathognomonique et doivent alors être replacées dans leur contexte biologique à partir d'un diagnostic de laboratoire précis.

Un diagnostic précoce mené par l'odontologiste évitera souvent le recours à une chirurgie lourde et diminuera ainsi le risque de mutilation orale.

Références bibliographiques

- 1. ABLA O, WEITZMAN S, MINKOV M et coll.**
Diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis: When is treatment indicated?
Pediatr Blood Cancer 2009;**52**(5):555-556.
- 2. ALIOUA Z, HJIRA N, OUMAKHIR S et coll.**
Thalidomide in adult multisystem Langerhans cell histiocytosis: a case report.
Rev Med Interne 2006;**27**(8):633-636.
- 3. ALSUWAIDI M et SASSEVILLE D.**
Maladies histiocytaires Partie 1 : Histiocytoses Langerhansiennes.
Conf Sci 2004;**3**(2):1-6.
- 4. AUDION M et SIBERCHICOT F.**
Globulomaxillary cyst.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2010;**111**(1):25-26.
- 5. BALTACIOGLU E, SENEL FC, OZEN B et coll.**
Clinical, pathological and radiological evaluation of disseminated Langerhans' cell histiocytosis in a 30-month-old boy.
Dentomaxillofac Radiol 2007;**36**(8):526-529.
- 6. BARTNICK A, FRIEDRICH RE, ROESER K et coll.**
Oral Langerhans cell histiocytosis.
J Craniomaxillofac Surg 2002;**30**(2):91-96.
- 7. BECK C, MORBACH H, STENZEL M et coll.**
Hypophosphatasia.
Klin Padiatr 2009;**221**(4):219-226.
- 8. BEN MERIEM C, NOURI S, CHOUCANE C et coll.**
Eosinophilic granuloma revealed by torticollis: a case report.
Arch Padiatr 2006;**13**(1):44-47.
- 9. BEN SLAMA L, ZOGHBANI A et HIDAYA S.**
Nasolabial cyst.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2009;**110**(6):338-339.
- 10. BENELBARHDADI I, AJANA F, BENAZZOUZ M et coll.**
Atteinte articulaire au cours d'une histiocytose X.
Med Maghreb 2001;**89**:49-51.
- 11. BINNING MJ et BROCKMEYER DL.**
Novel multidisciplinary approach for treatment of langerhans cell histiocytosis of the skull base.
Skull Base 2008;**18**(1):53-58.

- 12. BISWAS G, KHADWAL A, ARORA B et coll.**
Activity and toxicity of 2-CDA in Langerhans cell histiocytosis: a single institutional experience.
Indian J Cancer 2007;**44**(4):137-141.
- 13. BODY JJ et STERNON J.**
Treatment of Paget's disease of bone with zoledronic acid.
Rev Med Bruxelles 2005;**26**(6):513-517.
- 14. BOLLINI G, JOUVE JL, LAUNAY F et coll.**
Langerhans'cell histiocytosis of bone.
Arch Pediatr 2008;**15**(5):526-528.
- 15. BOUZIANE A, BENRACHADI L, ENNIBI O et coll.**
Maladies hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge.
Rev Odontostomatol 2002;**31**(4):299-320.
- 16. BROADBENT V, EGELER RM, NESBIT ME, JR.**
Langerhans cell histiocytosis-clinical and epidemiological aspects.
Br J Cancer 1994;**70**(23):S11-16.
- 17. BRON L et ROMERO P.**
Immunotherapy for head and neck squamous cell carcinoma.
Rev Med Suisse 2006;**2**(81):2216-2219.
- 18. CHBICHEB S, OUJILAL A et EL WADY W.**
Osteosarcoma of the jaw. A case report.
Med Buccale Chir Buccale 2007;**13**(4):205-212.
- 19. CHEVREL J, BARBA G, LEGRAIN-LIFERMANN V et coll.**
Self-healing Hashimoto-Pritzker histiocytosis.
Arch Pediatr 2000;**7**(6):629-632.
- 20. CHIHARA S et SEGRETI J.**
Osteomyelitis.
Dis Mon 2010;**56**(1):5-31.
- 21. CISSE R, CHATEIL JF, PILLET P et coll.**
What is it? Histiocytosis X.
J Radiol 1999;**80**(2):157-159.
- 22. CRAWFORD AH et SCHORRY EK.**
Neurofibromatosis update.
J Pediatr Orthop 2006;**26**(3):413-423.
- 23. DEVOIZE L, BAUDET-POMMEL M, HUARD C et coll.**
Langerhans' cell histiocytosis: long term follow up of two cases with facial localization treated by exclusive surgery.
Med Oral Pathol Oral Chir Buccale 2005;**11**(3):159-173.

24. DONADIEU J.

Histiocytose langerhansienne.
Encyclopédie Orphanet 2003.
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-histyocytose.pdf>

25. DONADIEU J, GUYOT-GOUBIN A, CLAVEL J et coll.

Clinical presentation and epidemiology of childhood Langerhans cell Histiocytosis.
Arch Pediatr 2008;**15**(5):520-522.

26. DOS ANJOS PONTUAL ML, DA SILVEIRA MM, DE ASSIS SILVA LIMA F et coll.

Eosinophilic granuloma in the jaws.
Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2007;**104**(6):e47-51.

27. ECKARDT A et SCHULTZE A.

Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients.
Oral Oncol 2003;**39**(7):687-694.

28. EL-GEHANI R, ORAFI M, ELARBI M et coll.

Benign tumours of orofacial region at Benghazi, Libya: A study of 405 cases.
J Craniomaxillofac Surg 2009.

29. FISTAROL S, ITIN P, HAUSERMANN P et coll.

Unifocal Langerhans cell histiocytosis of the oral mucosa.
J Dtsch Dermatol Ges 2009;**7**:1-3

30. FRANCE-LYMPHOME-ESPOIR.

Association de malades du lymphomes. 2009;
<http://www.francelymphomeespoir.fr/INFO-LYMPHOMES/Comprendre>.

31. 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 Pathol Oral Chir Buccale 2007;**12**(2):E145-150.

32. GEISSMANN F, EMILE JF, DONADIEU J et coll.

Aspects cliniques et physiopathologiques de l'histiocytose langerhansienne. Une prolifération clonale de cellules dendritiques de Langerhans.
Hematol J 1997;**3**(1):33-43.

33. GIBBONS CL, PETRA M, SMITH R et coll.

Bisphosphonate treatment of benign multifocal and unifocal osteolytic tumours of bone.
Sarcoma 2003;**7**(1):35-41.

34. GUYOT-GOUBIN A, DONADIEU J, BARKAOUI M et coll.

Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004.
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(1):71-75.

- 35. HARING P, FILIPPI A, BORNSTEIN MM et coll.**
The "globulomaxillary cyst" a specific entity or a myth?
Schweiz Monatsschr Zahnmed 2006;**116**(4):380-397.
- 36. HERMAN TE et SIEGEL MJ.**
Langerhans cell histiocytosis: radiographic images in pediatrics.
Clin Pediatr (Phila) 2009;**48**(2):228-231.
- 37. HERNANDEZ-JUYOL M, BOJ-QUESADA JR et GALLEGO MELCON S.**
Oral manifestations of Langerhans cell histiocytosis. Case study of a two-year-old boy.
Med Oral 2003;**8**(1):19-25.
- 38. HIRT HP, BERTHOLD H et BURCKARDT A.**
Manifestations buccales de l'histiocytose X.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 1991;**101**(3):336-338.
- 39. JAFFE R.**
The histiocytoses.
Clin Lab Med 1999;**19**(1):135-155.
- 40. JOURNEAU P, LASCOMBES P et TURELLO R.**
Bone cancers in children.
Rev Med Suisse 2007;**3**(127):2232-2237.
- 41. KALAJIAN AH et CALLEN JP.**
Multicentric reticulohistiocytosis successfully treated with infliximab: an illustrative case and evaluation of cytokine expression supporting anti-tumor necrosis factor therapy.
Arch Dermatol 2008;**144**(10):1360-1366.
- 42. KATZ AM, ROSENTHAL D, JAKUBOVIC HR et coll.**
Langerhans cell histiocytosis in monozygotic twins.
J Am Acad Dermatol 1991;**24**(1):32-37.
- 43. KILBORN TN, TEH J et GOODMAN TR.**
Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a review of the clinical and radiological findings.
Clin Radiol 2003;**58**(4):269-278.
- 44. LABUSSIÈRE H, HAYETTE S, TIGAUD I et coll.**
Treatment of chronic myeloid leukemia in 2007.
Bull Cancer 2007;**94**(10):863-869.
- 45. LADISCH S et GADNER H.**
Treatment of Langerhans cell histiocytosis--evolution and current approaches.
Br J Cancer 1994;**70**(23):S41-46.
- 46. LAI CC, HUANG WC et CHENG SN.**
Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis by allogeneic peripheral blood stem cell transplantation.
Pediatr Transplant 2008;**12**(1):99-104.

- 47. LALLEMANT B, FAYOUX P, NELKEN B et coll.**
Management of head and neck Langerhan's cell histiocytosis in children.
Ann Otolaryngol Chir Cervicofac 2003;**120**(1):30-39.
- 48. LANDRY RG et GRATTON F.**
Pédoparodontopathies : que faut-il savoir ?
J Dent Que 1999;**36**:1-9.
- 49. LASKARIS G.**
Atlas des maladies buccales.
Paris : Medecine-sciences Flammarion, 1989.
- 50. LEE MJ et STEPHENSON DA.**
Recent developments in neurofibromatosis type 1.
Curr Opin Neurol 2007;**20**(2):135-141.
- 51. LELO T, MALENGA M, NDOMA K et coll.**
Le Lymphome de Burkitt à localisation maxillo-faciale : Aspects radiographiques.
Med Afr Noire 1992;**39**(12):835-837.
- 52. MADRIGAL-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 Chir Buccale 2009;**14**(5):E222-228.
- 53. MAKRAS P, ALEXANDRAKI KI, CHROUSOS GP et coll.**
Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis.
Trends Endocrinol Metab 2007;**18**(6):252-257.
- 54. MARTINELLI-KLAY CP, MENDIS BR et LOMBARDI T.**
Eosinophils and oral squamous cell carcinoma: a short review.
J Oncol 2009;**2009**:1-6.
- 55. MINGUEZ I, MINGUEZ JM, BONET J et coll.**
Oral manifestations of chronic disseminated histiocytosis. A report of 10 cases.
Med Oral 2004;**9**(2):152-154, 149-152.
- 56. MITOMI T, TOMIZAWA M et NODA T.**
Tooth development included in the multifocal jaw lesions of Langerhans cell histiocytosis.
Int J Paediatr Dent 2005;**15**(2):123-126.
- 57. MOERMAN M, KREPS B et FORSYTH R.**
Laryngeal Chondrosarcoma: an Exceptional Localisation of a not Unfrequent Bone Tumor.
Sarcoma 2009;**2009**:1-4.
- 58. MOHAMMADINEZHAD C.**
Chondrosarcoma of the jaw.
J Craniofac Surg 2009;**20**(6):2097-2100.

- 59. MONTELLA L, MEROLA C, MEROLA G et coll.**
Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis.
J Bone Miner Metab 2009;**27**(1):110-113.
- 60. MUZZI L, PINI PRATO GP, FICARRAT G.**
Langerhans' cell histiocytosis diagnosed through periodontal lesions: a case report.
J Periodontol 2002;**73**(12):1528-1533.
- 61. NAKAHIGASHI K, OHTA M, SAKAI R et coll.**
Late-onset self-healing reticulohistiocytosis: pediatric case of Hashimoto-Pritzker type
Langerhans cell histiocytosis.
J Dermatol 2007;**34**(3):205-209.
- 62. NDIAYE FC, BA A, DIA TS et coll.**
Diagnosis and treatment of nonodontogenic epithelial cysts. A propos of 14 cases collected
from the Oral Surgery Service of the University Hospital Center of Fann.
Odontostomatol Trop 2000;**23**(91):27-30.
- 63. NEZELOF C.**
Reticulo-histiocytosis in children. Nosology and classification.
Arch Fr Pediatr 1979;**36**(6):629-637.
- 64. NGUYEN K et TAZI A.**
Histiocytose langerhansienne de l'adulte.
Encyclopédie Orphanet 2006.
<http://www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/HistiocytoseLangerhansienne-FRfrPro3768v01.pdf>
- 65. OCHSENIUS G, ESCOBAR E, GODOY L et coll.**
Odontogenic cysts: analysis of 2,944 cases in Chile.
Med Oral Pathol Oral Chir Buccale 2007;**12**(2):E85-91.
- 66. OTANI S et EHRLICH JC.**
Solitary granuloma of bone: Simulating primary neoplasm.
Am J Pathol 1940;**16**(4):479-490.
- 67. PASSWEG JR, CHALANDON Y, MATTHES T et coll.**
Acute leukemias.
Rev Med Suisse 2008;**4**(158):1272-1274, 1276-1278.
- 68. PERON JM et HARDY H.**
Mixed odontogenic tumours.
Rev Stomatol Chir Maxillofac 2009;**110**(4):217-220.
- 69. PHILLIPS M, ALLEN C, GERSON P et coll.**
Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management
of Langerhans cell histiocytosis.
Pediatr Blood Cancer 2009;**52**(1):97-101.

- 70. PRELIASCO VF, BENCHUYA C, PAVAN V et coll.**
IL-1 beta and PGE2 levels are increased in the saliva of children with Langerhans cell histiocytosis.
J Oral Pathol Med 2008;**37**(9):522-527.
- 71. RAMAKRISHNA Y et VERMA D.**
Radicular cyst associated with a deciduous molar: A case report with unusual clinical presentation.
J Indian Soc Pedod Prev Dent 2006;**24**(3):158-160.
- 72. RODRIGUEZ-GALINDO C, JENG M, KHUU P et coll.**
Clofarabine in refractory Langerhans cell histiocytosis.
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(5):703-706.
- 73. RYBOJAD M.**
Histiocytose langerhansienne.
Paris : Medecine-Sciences Flammarion, 2001.
- 74. SAAD F, CHADLI-CHAIEB M, HARZALLAH L et coll.**
Langerhans cell histiocytosis associated with pituitary stalk transection.
Arch Pediatr 2005;**12**(5):564-567.
- 75. SALOTTI J.**
Epidemiology of Langerhans cell histiocytosis: onwards and upwards!
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(1):3-4.
- 76. SALOTTI JA, NANDURI V, PEARCE MS et coll.**
Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland.
Arch Dis Child 2009;**94**(5):376-380.
- 77. SARI N, TOGRAL G, CETINDAG MF et coll.**
Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors.
Pediatr Blood Cancer 2010;**54**(1):19-24.
- 78. SATOH M, OYAMA N, YAMADA H et coll.**
Treatment trial of multicentric reticulohistiocytosis with a combination of predonisolone, methotrexate and alendronate.
J Dermatol 2008;**35**(3):168-171.
- 79. SATTER EK et HIGH WA.**
Langerhans cell histiocytosis: a review of the current recommendations of the Histiocyte Society.
Pediatr Dermatol 2008;**25**(3):291-295.
- 80. SPEHNER D, GEERTS W, PROAMER F et coll.**
Analyse tridimensionnelle de la cellule par tomographie électronique : le granule de Birbeck.
Colloque SFµ, Grenoble, 5-8 Juin 2007.

- 81. SUBRAMANIAM P, MATHEW S et GUPTA KK.**
Papillon-Lefevre syndrome: a case report.
J Indian Soc Pedod Prev Dent 2008;**26**(4):171-174.
- 82. TAKAHASHI K, HARADA M, KIMOTO M et coll.**
Diagnostic confirmation of Langerhans cell histiocytosis of the jaws with CD1a immunostaining: a case report.
J Oral Maxillofac Surg 2003;**61**(1):118-122.
- 83. TAKAHASHI K, ISOBE T, OHTSUKI Y et coll.**
Immunohistochemical localization and distribution of S-100 proteins in the human lymphoreticular system.
Am J Pathol 1984;**116**(3):497-503.
- 84. THOMAS C et DONADIEU J.**
Langerhans'cell histiocytosis: therapeutic approach.
Arch Pediatr 2008;**15**(5):529-531.
- 85. UNIVERSITE DE PARIS V.**
Dermatologie buccale : Carcinome épidermoïde.
<http://www.uvp5.univ-paris5.fr/campus-dermatologie/Path%20Bucal/erosionsetulcerations/Cours/3600fra.asp>.
- 86. VASSAL G.**
Le lymphome de Burkitt. 2002.
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=543.0.
- 87. VERGAIN DE et FIORE-DONNO G.**
Manifestations buccales de la maladie de Letterer-Siwe.
Schweiz Monatsschr Zahnmed 1979;**89**(5):425-442.
- 88. VEYSSIER-BELOT C et CALLOT V.**
Histiocytosis.
Rev Med Interne 1996;**17**(11):911-923.
- 89. VON DER WEID N.**
Histiocytose à cellules de Langerhans (LCH) : l'oncologue en dialogue avec l'immunologue.
<http://old.swiss-paediatrics.org/agenda/congres/montreux2005/histiocytose.pdf?q=agenda/congres/montreux2005/histiocytose.pdf>
- 90. VON STEBUT E, SCHADMAND-FISCHER S, BRAUNINGER W et coll.**
Successful treatment of adult multisystemic Langerhans cell histiocytosis with psoralen-UV-A, prednisolone, mercaptopurine, and vinblastine.
Arch Dermatol 2008;**144**(5):649-653.
- 91. WORCH J, MATTHAY KK, NEUHAUS J et coll.**
Ethnic and racial differences in patients with Ewing sarcoma.
Cancer 2010;**116**(4):983-988.

92. YAGCI B, VARAN A, UNER A et coll.

Thymic Langerhans cell histiocytosis mimicking lymphoma.
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(6):833-835.

93. ZANDECKI M.

Myélome multiple (maladie de Kahler).

Hématologie biologique, Angers, 2006.

<http://tenma123.files.wordpress.com/2008/10/29-myelome-multiple.pdf>

94. ZUNINO-GOUTORBE C, ESCHARD C, DURLACH A et coll.

Congenital solitary histiocytoma: a variant of Hashimoto-Pritzker histiocytosis. A retrospective study of 8 cases.

Dermatology 2008;**216**(2):118-124.



Title: Langerhans Cell Histiocytosis:
Radiographic Images in
Pediatrics

Author: Thomas E. Herman, Marilyn J.
Siegel

Publication: CLINICAL PEDIATRICS

Publisher: Sage Publications

Date: 03/01/2009

Copyright © 2009, SAGE Publications

Logged in as:

Jean-Baptiste
CHATEAUVIEUX

LOGOUT

Gratis

Permission is granted at no cost for sole use in a Master's Thesis and/or Doctoral Dissertation. Additional permission is also granted for the selection to be included in the printing of said scholarly work as part of UMI's "Books on Demand" program. For any further usage or publication, please contact the publisher.

BACK

CLOSE WINDOW

Copyright © 2010 [Copyright Clearance Center, Inc.](#) All Rights Reserved. [Privacy statement.](#)
Comments? We would like to hear from you. E-mail us at customercare@copyright.com



**ELSEVIER LICENSE
TERMS AND CONDITIONS**

Mar 15, 2010

This is a License Agreement between Jean-Baptiste CHATEAUVIEUX ("You") and Elsevier ("Elsevier") provided by Copyright Clearance Center ("CCC"). The license consists of your order details, the terms and conditions provided by Elsevier, and the payment terms and conditions.

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Jean-Baptiste CHATEAUVIEUX
Customer address	28 Bd Georges Clémenceau Chatelaillon-Plage, other 17340
License Number	2390151384328
License date	Mar 15, 2010
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Oral Oncology
Licensed content title	Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients
Licensed content author	A. Eckardt, A. Schultze

All payments must be made in full to CCC. For payment instructions, please see information listed at the bottom of this form.

Supplier	Elsevier Limited The Boulevard,Langford Lane Kidlington,Oxford,OX5 1GB,UK
Registered Company Number	1982084
Customer name	Jean-Baptiste CHATEAUVIEUX
Customer address	28 Bd Georges Clémenceau Chatelaillon-Plage, other 17340
License Number	2390151384328
License date	Mar 15, 2010
Licensed content publisher	Elsevier
Licensed content publication	Oral Oncology
Licensed content title	Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients
Licensed content author	A. Eckardt, A. Schultze
Licensed content date	October 2003
Volume number	39
Issue number	7
Pages	8
Type of Use	Thesis / Dissertation
Portion	Figures/tables/illustrations
Number of Figures/tables/illustrations	1
Format	Both print and electronic
You are an author of the Elsevier article	No

De : Jean-Baptiste Chateauvieux [mailto:j-baptiste.chateauvieux@orange.fr]

Envoyé : vendredi, 12. mars 2010 14:57

À : Von Der Weid Nicolas

Objet :

Le 12/03/10

Monsieur,

je dirige actuellement une thèse d'exercice en chirurgie-dentaire, qui s'intitule "Les manifestations buccales de l'histiocytose X".

Pourriez-vous me faire parvenir une autorisation de reproduction pour l'iconographie dont voici les références :

- VON DER WEID N.

Histiocytose à cellules de Langerhans (LCH) : l'oncologue en dialogue avec l'immunologue.

En vous remerciant par avance, veuillez agréer, Monsieur, mes salutations distinguées.

Oui, sans problème, vous avez mon autorisation d'utiliser cette iconographie. Est-ce que ce mail vous suffit sous cette forme ?

Avec mes meilleures salutations.

Inutile de vous dire que je serais intéressé à lire ce travail de thèse.

NvdW

De : Jean-Baptiste Chateauvieux [mailto:j-baptiste.chateauvieux@orange.fr]
Envoyé : vendredi 12 mars 2010 16:05
À : donadieu.genc@wanadoo.fr
Cc : caroline.thomas@chu-nantes.fr
Objet :

Le 12/03/10

Madame, Monsieur,
je dirige actuellement une thèse d'exercice en chirurgie-dentaire, qui s'intitule "Les manifestations buccales de l'histiocytose X".
Pourriez-vous me faire parvenir une autorisation de reproduction pour le tableau contenu dans la référence suivante :

GUYOT-GOUBIN A, DONADIEU J, BARKAOUI M et coll.

Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004.
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(1):71-75.

En vous remerciant par avance, veuillez agréer, Madame, Monsieur, mes salutations distinguées.

Aucun pb pour moi.
Juste à l'occasion, je veux bien un exemplaire de ce travail.
Avec mes meilleurs sentiments

Jean Donadieu

Aucun problème pour moi. Merci de nous tenir au courant des résultat de votre travail

Caroline Thomas

De : Jean-Baptiste Chateauvieux [mailto:j-baptiste.chateauvieux@orange.fr]
Envoyé : lundi 22 mars 2010 12:37
À : b.payen@cfcopies.com
Objet :

Le 22 Mars 2010

Monsieur,
je dirige actuellement une thèse d'exercice en chirurgie-dentaire, qui s'intitule "Les manifestations buccales de l'histiocytose X".
A ce titre, pourriez-vous me faire parvenir une autorisation de reproduction pour les iconographies contenues dans les références suivantes :

DEVOIZE L, BAUDET-POMMEL M, HUARD C et coll.

Langerhans' cell histiocytosis: long term follow up of two cases with facial localization treated by exclusive surgery.
Med Buccale Chir Buccale 2005;**11**(3):159-173

BOUZIANE A, BENRACHADI L, ENNIBI O et coll.

Maladies hématologiques : manifestations parodontales et prise en charge.
Rev Odontostomatol 2002;**31**(4):299-320.

ECKARDT A et SCHULTZE A.

Maxillofacial manifestations of Langerhans cell histiocytosis: a clinical and therapeutic analysis of 10 patients.
Oral Oncol 2003;**39**(7):687-694.

GUYOT-GOUBIN A, DONADIEU J, BARKAOUI M et coll.

Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004.
Pediatr Blood Cancer 2008;**51**(1):71-75.

MITOMI T, TOMIZAWA M et NODA T.

Tooth development included in the multifocal jaw lesions of Langerhans cell histiocytosis.
Int J Paediatr Dent 2005;**15**(2):123-126.

ZUNINO-GOUTORBE C, ESCHARD C, DURLACH A et coll.

Congenital solitary histiocytoma: a variant of Hashimoto-Pritzker histiocytosis. A retrospective study of 8 cases.
Dermatology 2008;**216**(2):118-124.

En vous remerciant par avance, veuillez agréer, Monsieur, mes salutations distinguées

Jean-Baptiste Chateauvieux.

De : Barthélémy PAYEN <b.payen@cfcopies.com>
Envoyé : mercredi 24 mars 2010 13:41
À : Jean-Baptiste Chateauvieux <j-baptiste.chateauvieux@orange.fr>
Objet :

Bonjour,

L'Université où vous êtes inscrit comme étudiant a signé un contrat d'autorisation de reproduction par reprographie d'œuvres protégées avec le Centre Français d'exploitation du droit de Copie (CFC).

Ce contrat permet aux enseignants et aux étudiants de réaliser des photocopies d'extraits de livres, de revues et de journaux, français et étrangers, à des fins d'enseignement.

Vous pouvez donc réaliser les photocopies des publications évoquées sans dépasser les limites de reproduction prévues au contrat (10 % du contenu d'un livre, 30 % du contenu d'un périodique).

Je reste à votre disposition pour toute information que vous souhaiteriez.

Sincères salutations.

Barthélémy PAYEN

Chargé des relations avec les Universités

Centre Français d'exploitation du droit de Copie (CFC) www.cfcopies.com

Tél : 01 44 07 47 86

CHATEAUVIEUX (Jean-Baptiste).- Les manifestations buccales du syndrome de l'Histiocytose X : le point en 2010.
-103 f. ; 19 ill. ; 94 ref. ; 30 cm. (Thèse : Chir. Dent. ; Nantes ; 2010)

RESUME :

L'histiocytose à cellules de Langerhans (LCH) constitue un groupe de maladies rares, d'étiologie toujours inconnue, de pronostic variable, parfois péjoratif. On retrouve le granulome éosinophile, la maladie de Hand-Schüller-Christian, la maladie de Letterer-Siwe et la maladie de Hashimoto-Pritzker. Elle se caractérise cliniquement par des lésions osseuses, cutanées, muqueuses, endocriniennes.
Le traitement allie la chirurgie, la chimiothérapie, la corticothérapie, parfois la radiothérapie. La prise en charge des histiocytoses langerhansiennes nécessite une équipe médicale pluridisciplinaire, dans laquelle l'odontologiste à sa place.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT : Pathologie buccale et péri-buccale

MOTS CLES MESH :

Histiocytose x- Cellule Langerhans- Manifestation buccale
Histiocytosis- Langerhans cells- Oral manifestations

JURY :

Président : Professeur BOHNE W.
Assesseur : Docteur CLERGEAU L-Ph.
Directeur : Docteur DAJEAN-TRUTAUD S.
Codirecteur : Docteur STRUBE N.

ADRESSE DE L'AUTEUR :

28 Bd Georges Clémenceau
17340 CHATELAILLON-PLAGE
j-baptiste.chateauvieux@orange.fr