

Histiocytose langerhansienne

Auteur : Docteur Jean Donadiou¹

Date de création : avril 2001

Mises à jour : mai 2003

Editeur scientifique : Professeur Loïc Guillevin

¹Service de neuropédiatrie, Hôpital Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris Cedex 12, France.

[Résumé](#)

[Mots-clés](#)

[Nom de la maladie et ses synonymes](#)

[Définition-Historique](#)

[Données épidémiologiques](#)

[Description clinique](#)

[Etiologie](#)

[Diagnostic biologique](#)

[Bilan d'extension](#)

[Survie, facteurs de pronostic](#)

[Classification](#)

[Séquelles](#)

[Traitement](#)

[Questions non résolues et commentaires](#)

[Références](#)

Résumé

L'histiocytose langerhansienne est une prolifération oligo clonale de cellules de Langerhans qui se développe chez l'enfant et l'adulte jeune, avec une incidence estimée chez l'enfant de 1/200 000 cas/an. Le spectre clinique est très étendu, allant de l'atteinte osseuse unique à la forme grave multiviscérale avec dysfonctionnement d'organes vitaux. Le diagnostic repose toujours sur un examen histologique ou cytologique. La prise en charge thérapeutique est encore aujourd'hui controversée. Si les formes locales ne nécessitent le plus souvent qu'une prise en charge limitée, certaines formes graves résistent aux traitements chimiothérapeutiques institués. La nécessité d'avancer dans la compréhension de la physiopathogénie de cette maladie, la diversité des traitements institués et la prise en charge des enfants atteints justifient la réalisation d'un protocole multicentrique. Un tel protocole permettrait de rationaliser les attitudes thérapeutiques et d'envisager des progrès dans les formes graves.

Mots-clés

Cellules de Langerhans, atteinte multisystémique, granulome eosinophile, formes multiviscérales, forme focales.

Nom de la maladie et ses synonymes

Histiocytose langerhansienne, Histiocytose X

Définition-Historique

L'identification clinique de l'histiocytose langerhansienne débute à la fin des années 1800. Hand (1893), Kay (1905), Schüller (1915), Letterer (1924) et Siwe (1933) ont les premiers décrits différentes formes cliniques de la maladie. Le lien de ces pathologies entre elles et

avec le granulome à éosinophiles décrit par Smith (1865), pressenties en 1940 par Farber, revient à Lichtenstein en 1953. La définition de ce groupe de maladie est alors basée sur des critères morphologiques en microscopie optique et la terminologie "Histiocytose X" est proposée. La relation de ces syndromes avec la prolifération de cellules de Langerhans - décrites par Langerhans en 1868 -, est démontrée en 1973 par Nezelof et Basset. La dénomination

"Histiocytose langerhansienne" (HL) est logiquement adoptée et des critères de certitudes diagnostiques sont définis par la société histiocytaire en 1987 [1] (voir le tableau ci-dessous).

Diagnostic présumé	histologie en microscopie optique
Diagnostic probable	histologie en microscopie optique et deux des marqueurs suivants: a) adénosine triphosphatase b) protéine S-100 c) γ -D-Mannosidase d) PNA: Peanut aglutinine
Diagnostic définitif	histologie en microscopie optique et au moins un des 2 critères suivants: a) granules de Birbeck en microscopie électronique b) marquages des cellules pathologiques par l'antigène CD 1a (T6)

Données épidémiologiques

Chez l'enfant, le diagnostic peut être posé de la naissance à l'adolescence avec un pic de fréquence de 1 à 3 ans. L'incidence est estimée à 1/200 000/an/enfant de moins de 15 ans; la prévalence est de 1/50 000 avec un sex ratio M/F de 2/1 [5]. En France, 40 à 50 nouveaux cas ont été diagnostiqués par an durant les 10 dernières années [6]. L'épidémiologie de la maladie chez l'adulte est moins bien connue. Des observations, parfois très sévères, sont rapportées mais il est difficile d'en déduire une incidence particulière. Les séries les plus nombreuses chez l'adulte sont des séries pneumologiques où la localisation pulmonaire de la maladie est apparemment liée à un tabagisme important [7,8].

Description clinique

Le spectre clinique de l'histiocytose langerhansienne est très vaste. Différentes localisations sont présentes, initialement ou lors de rechute. Les plus fréquentes sont les suivantes :

- **Atteinte osseuse** : Elle peut être unique ou multiple. Les symptômes qui orientent vers ce diagnostic sont la douleur, une tuméfaction indolore, et parfois une fracture pathologique. La découverte peut aussi être faite sur un cliché radiologique demandé pour une raison intercurrente (traumatisme...). L'aspect typique est une lacune à l'emporte pièce d'un os long ou d'un os plat. Parfois, l'aspect radiologique est très inquiétant, avec un soufflage de la corticale, une réaction périostée évoquant radiologiquement un sarcome d'Ewing. Des complications locales existent qui peuvent être au premier plan de la symptomatologie

tels une compression médullaire, une instabilité du rachis, une compression oculaire, une instabilité dentaire.

- **Atteinte cutanée** : L'atteinte cutanée habituelle est une atteinte survenant dans les premiers mois de la vie, se présentant comme des lésions papulo-squameuses, parfois pétéchiales, disséminées, touchant en premier lieu le cuir chevelu, les grands plis, le thorax. Initialement, ces lésions évoquent un eczéma, une dermite séborrhéique, affections bien plus fréquentes. La persistance de l'atteinte, son extension doivent faire effectuer une biopsie. Plus exceptionnelle, l'histiocytose cutanée auto-involutive d'Hashimoto Pritzker, concerne exclusivement le nouveau-né. Il s'agit de petites lésions papulonodulaires, uniques ou multiples, de couleur violacée, pouvant ressembler parfois à des lésions de varicelle. La biopsie est nécessaire pour confirmer ce diagnostic. L'évolution est en règle favorable spontanément.
- **Atteinte hématologique** : Elle est caractérisée par la présence de cellules de l'histiocytose langérhansienne (CHL) sur le myélogramme ; son retentissement sur l'hématopoïèse est plus ou moins marqué, il peut être responsable parfois d'anémie ou de thrombopénie profonde. Ces dernières peuvent aussi être en rapport avec un hypersplénisme ou être notablement aggravé par lui.
- **Atteinte pulmonaire** : Elle est responsable de syndrome interstitiel, d'images nodulaires, de pneumothorax localisé. Les conséquences fonctionnelles respiratoires peuvent être importantes. La radiographie de thorax permet de dépister ces lésions mais la tomodynamométrie (TDM) pulmonaire semble être l'examen le plus sensible. Le diagnostic est aujourd'hui porté sur le lavage-bronchoalvéolaire [10]. La biopsie pulmonaire n'est pas recommandée dans le bilan d'extension de la maladie, mais uniquement dans le cadre d'une enquête étiologique, après échec des autres procédures. Certaines formes se compliquent secondairement de pneumothorax ou de fibrose pulmonaire.
- **Atteinte hépatique** : Il est utile de distinguer l'atteinte aiguë souvent multiviscérale, due à la poussée initiale de la maladie, d'une atteinte chronique, séquellaire. L'atteinte aiguë peut se manifester par une simple hépatomégalie, mais aussi entraîner une cytolyse, une insuffisance hépato-cellulaire. Il s'agit ici d'une infiltration parenchymateuse

des CHL. Un traitement peut être efficace et conduire à la guérison de l'atteinte hépatique. L'atteinte chronique est une cholangite sclérosante, se compliquant à moyen terme d'une cirrhose biliaire et d'une déchéance hépatique terminale. Cette atteinte correspond histologiquement à une fibrose, prédominant sur les canaux biliaires, sans le moindre infiltrat de CHL. Aucun traitement spécifique de la maladie n'est à même de diminuer cette fibrose et le pronostic hépatique apparaît indépendant de l'HL [11].

- **Atteinte hypophysaire** : La post et l'anté-hypophyse peuvent être concernées. La symptomatologie la plus courante est le diabète insipide, mais il est important de rappeler la possibilité de déficit en hormone de croissance TSH (thyroid-stimulating hormone).
- Ces déficits hormonaux peuvent apparaître plusieurs années après le diagnostic, ils justifient une surveillance prolongée des patients avec une attention particulière de la croissance staturale. Le diabète insipide peut précéder d'autres signes de la maladie ou apparaître en cours d'évolution.
- **Atteinte neurologique** : L'HL peut être responsable de tumeur cérébrale ou d'infiltrat parenchymateux. Le siège de cette rare localisation est le plus souvent cérébelleux, mais des atteintes hémisphériques existent. Les conséquences cliniques sont prévisibles dans ce cas : hypertension intracrâniennes, signes de localisations, ataxie.
- **Atteinte digestive** : Rare mais probablement sous-évaluée, elle peut se limiter à une infiltration localisée et focale des muqueuses digestives sans retentissement nutritionnel ou être responsable d'une diarrhée exsudative majeure. L'atteinte des muqueuses buccales doit conduire vers un bilan endoscopique complet et précède souvent une atteinte plus générale du tube digestif.
- **De nombreuses autres atteintes peuvent être présentes** : rate, ganglions, tissus sous-cutanés suite à une lésion osseuse, appareil urinaire, oeil (uvéite)... Classiquement, ces différentes atteintes sont associées dans des tableaux nosologiques bien distincts :
 - le granulome à éosinophiles comporte exclusivement une atteinte osseuse uni ou multifocale ; il est d'évolution favorable sans traitement ou avec un traitement local;

- la maladie de Letterer Siwe, apanage du nourrisson, comporte une atteinte multiviscérale : peau, foie, rate, poumon. Son pronostic est péjoratif, parfois quels que soient les traitements;

- la maladie de Hand Schüller Christian touche l'enfant de plus de 2-3 ans et associe un diabète insipide, des lacunes osseuses crâniennes et une exophtalmie. Cette forme évolutive n'engage qu'exceptionnellement le pronostic vital, même si plusieurs poussées surviennent.

Ces descriptions nous aident à classer les patients mais de nombreuses formes de transition existent. Plus d'un tiers des patients présentent des rechutes au cours desquelles la maladie s'enrichit de nouveaux symptômes. Le nombre total de rechute de la maladie est en général inférieur à 3, mais 5% des patients présentent plus de 4 poussées évolutives.

Certaines [formes cliniques de l'adulte](#) ont une présentation similaire à celles de l'enfant. Le tableau de l'adulte jeune et tabagique semble plus particulier. Une toux, de la fièvre font découvrir des images interstitielles, ou micro-nodulaires, en rayon de miel [7,8]. Le diagnostic peut être posé après un lavage broncho-alvéolaire, de préférence à la biopsie transbronchique ou à la biopsie pulmonaire. Il existe rarement des lésions associées. L'évolution à l'arrêt du tabagisme est en général favorable avec parfois une simple corticothérapie.

Les observations d'association de HL à d'autres tumeurs malignes, sont troublantes, et probablement non fortuites. Dans une série publiée en 1992, 91 patients ont été colligés : 39 avec le diagnostic de lymphome dont 25 maladies de Hodgkin, 22 leucémies, 30 tumeurs solides dont 12 cancers du poumon. Dans les lymphomes et les tumeurs solides, les diagnostics étaient le plus souvent posés simultanément, contrairement aux leucémies où l'histiocytose précédait le plus souvent la maladie leucémique [13].

Il semble donc que l'association tumeur maligne/histiocytose soit plus important que ne le voudrait le hasard. En dehors de la responsabilité de l'étoposide (VP-16) drogue utilisée dans les leucémies myéloblastiques secondaires - très probable dans certains cas [14] mais exclue dans d'autres,- il n'y a pas pour l'instant d'explications claires pour comprendre cette association morbide.

La présence de maladies constitutionnelles chez les patients porteurs d'HL montre des différences avec la population générale. Cependant, la très grande diversité des syndromes en cause (malformations du rein, du

système nerveux central...) ne permet pas de décrire une association récurrente [15]. L'observation de cas chez des jumeaux vrais pose également la question d'un facteur génétique.

Etiologie

La cellule de Langerhans (CL) est une cellule d'origine médullaire, dérivée de cellules souches CD34 positives. Elle exprime à sa surface un certain nombre de marqueurs phénotypiques dont les deux plus importants sont les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité de classe II et l'antigène CD1 a. A partir de la moelle osseuse, les CL migrent par voie hématogène vers l'épiderme, elles recouvrent 25 % de la totalité de la surface cutanée avec leurs dendrites, alors qu'elles ne représentent que 5 % des cellules dermiques [9]. A partir de la peau, elles migrent par voie lymphatique vers les zones para-corticales des ganglions lymphatiques pour assurer leur fonction : la présentation antigénique aux lymphocytes T. Contrairement aux monocytes et aux macrophages, leur capacité de présentation antigénique prédomine sur leur activité phagocytaire. Cette fonction est diminuée sous l'action des U.V., agents étiologiques essentiels des cancers cutanés.

A l'opposé des CL, retrouvées uniquement au niveau de la peau, des muqueuses malpighiennes et du poumon, les cellules de l'histiocytose langerhansienne (CHL) peuvent infiltrer tous les organes : foie, rate, tube digestif, système nerveux central, os. L'expression de molécules d'adhérence spécifique pourrait être à l'origine de ces localisations particulières. Les études réalisées ont montré l'expression inattendue de la molécule CD2, normalement exprimée uniquement à la surface des lymphocytes T, et l'expression variable de CD11a et CD11b [4]. Par ailleurs, d'autres marqueurs membranaires différencient les CHL des CL, notamment l'expression de trois marqueurs : PNA (peanut agglutinin), PLAP (placental alcaline phosphatase), et du récepteur à l'interféron γ .

Sur le plan fonctionnel, il a été montré que les CHL ont un rôle de présentateur antigénique très diminué par rapport à des CL normales issues d'un même sujet. En effet, la prolifération de lymphocytes allogéniques mis en présence de CHL d'un enfant atteint d'une forme disséminée est très diminuée par rapport à la prolifération en présence de CL de la peau du même patient [9]. Le caractère monoclonal des HL a été montré, y compris dans les formes d'évolution clinique bénigne, grâce à une étude de l'inactivation du chromosome X [2]. L'HL pourrait être secondaire

à une mutation somatique d'un gène, avec pour conséquence une prolifération clonale de CHL. L'absence de parallélisme entre la gravité de la maladie et la monoclonalité, est un fait remarquable, quoique difficile à interpréter.

Les CHL sont capables de produire un certain nombre de cytokines dont l'interleukine 1 (IL1), le facteur de nécrose tumorale (TNF α), et le facteur stimulant de colonies de macrophages polynucléaires GM-CSF, qui peuvent expliquer certains signes systémiques de la maladie comme la fièvre et la cachexie. De grandes quantités de GM-CSF ont été mises en évidence dans le cytoplasme de CHL ; les enfants atteints de formes graves de HL ont un taux circulant de GM-CSF plus élevé que des sujets témoins, suggérant un rôle autocrine du GM-CSF dans les CHL [3].

Le rôle d'une infection a été maintes fois suggéré et des associations ont été retrouvées avec le cytomégalovirus, l'herpès virus de type 6, l'Epstein Barr virus et le virus de l'immuno-déficience humaine. Aucune démonstration d'un rôle causal de ces infections n'a jamais été faite jusqu'à présent.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose toujours sur un examen histologique ou cytologique. Un examen d'un fragment recueilli à l'aiguille fine peut être suffisant pour poser un diagnostic [12].

Les CHL sont des cellules de grande taille comportant un noyau excentré réniforme ou en "grain de café". Elles sont souvent associées au sein des lésions à des cellules inflammatoires : polynucléaires éosinophiles, lymphocytes, et à des cellules macrophagiques dans les localisations osseuses et ganglionnaires.

Le diagnostic de certitude ne peut être posé que si ces cellules sont marquées par un anticorps anti-CD1a. Cette recherche peut être réalisée sur des prélèvements cytologiques congelés et, depuis peu de temps, sur des prélèvements fixés par du formol de préférence au liquide de Bouin [9]. La détection de la protéine S100 est moins intéressante car non spécifique des cellules langerhansiennes de même en ce qui concerne les antigènes peanut lectin ou α -D-Mannosidase. La recherche des granules de Birbeck en microscopie électronique est également possible, très spécifique, mais longue et onéreuse.

Bilan d'extension

La découverte d'une histiocytose langerhansienne impose un bilan d'extension. Ce bilan vise non seulement à connaître l'état de la maladie au diagnostic mais il est une aide pour la décision thérapeutique. Il doit comporter

un examen clinique soigneux avec examen ORL et stomatologique, un bilan biologique minimal (hémogramme, bilan hépatique, bilan inflammatoire, osmolarité sanguine et urinaire) et un bilan d'extension radiologique : radio de squelette, scintigraphie osseuse, radio de thorax, échographie abdominale.

En cas d'atteinte multiviscérale et en fonction des localisations initiales, d'autres examens sont recommandés : myélogramme avec recherche de cellules CD1a positives, lavage broncho-alvéolaire, scanner thoracique, IRM cérébrale en cas d'atteinte hypophysaire...

Survie, facteurs de pronostic

Dans la série rétrospective française, la survie actuarielle à 4 ans est de 90% (Intervalle de confiance (IC) à 95% : 86-94%) [6]. Ce résultat est observé pour un échantillon de patients dont le pourcentage global de ceux qui présentent un dysfonctionnement d'organes (foie, moelle osseuse, poumon), révélateur de gravité, est de 16 %. Il est bien entendu difficile de comparer ce résultat avec ceux d'autres séries de patients où ce pourcentage peut atteindre plus de 50% [5, 16-35]. L'appréciation des facteurs pronostiques dépend de ce piège méthodologique. On doit cependant noter qu'il existe une concordance entre les différents travaux pour attribuer une valeur péjorative très nette confirmée par :

- un diagnostic posé chez un jeune enfant (surtout si l'âge est < 1 an) ;
- une atteinte hépatique, médullaire, pulmonaire, ou digestive ;
- un dysfonctionnement d'un des 3 organes vitaux que sont le foie, le poumon, la moelle osseuse ;
- un nombre total d'organes atteints grand (nombre d'organes supérieur ou égal à 3).

De plus plusieurs études [24,6] ont démontré la très grande valeur péjorative de la mauvaise réponse initiale (après 3 mois voire seulement 6 semaines de traitement). On doit noter que l'atteinte hypophysaire est un facteur protecteur pour la survie.

Classification

La classification la plus anciennement décrite est celle de Osband. Elle prend en compte trois variables : l'âge (< à 2 ans oui/non), le nombre total d'organes atteints (< 4 : oui/non) et le dysfonctionnement d'organe (oui/non). Par la suite un système de classification en 4 groupes a été développé (atteintes osseuses isolées unifocales, atteintes osseuses isolées multifocales, atteintes de tous tissus mous sans dysfonction d'organes, présence d'une dysfonction d'organes) [24]. La société histiocyttaire a préconisé une classification

simplifiée ne prenant en compte qu'une variable : le nombre d'organes atteints (1 ou 2 organes : formes localisées ; 3 ou plus de 3 organes : formes multisystémiques) [36].

Séquelles

L'HL est source de séquelles, survenant des mois voire des années après l'atteinte initiale. Ces séquelles sont en rapport avec une évolution fibrotique des tissus atteints. Un des objectifs des traitements est d'en limiter la gravité et la fréquence. Cette dernière est variable selon les séries (de 10 à 50%) et selon le stade initial de la maladie (de 7% pour les formes osseuses unifocales, à environ 40% pour les formes avec dysfonctionnement initial d'un organe [6]).

Les séquelles orthopédiques sont les plus fréquentes, elles sont présentes surtout dans les formes osseuses multifocales : vertébra-plana, cypho-scoliose, déformations osseuses, troubles fonctionnels ou esthétiques, anomalies de l'articulé dentaire, perte de dents. Dans les formes multiviscérales, les séquelles endocriniennes (diabète insipide) sont fréquentes, elles sont souvent déjà présentes au diagnostic. Il est à noter qu'aucun traitement local (radiothérapie) ou général n'a permis de faire régresser le diabète insipide de ces patients [37].

Les autres séquelles sont plus rares : retard de croissance, déficit en hormones de croissance, hypoacousie, ataxie ou séquelles psychomotrices dans les localisations neurologiques.

Les séquelles hépatiques sont particulièrement graves avec l'apparition de cholangite sclérosante. Elle survient le plus souvent dans les 2 ans qui suivent le diagnostic et évolue ensuite pour son propre compte vers la cirrhose biliaire secondaire, même si la maladie histiocyttaire n'est plus évolutive [11]. De même pour ce qui concerne l'atteinte pulmonaire, elle évolue vers la fibrose et l'insuffisance respiratoire chronique [38].

Traitement

Le traitement de l'HL reste à l'heure actuelle toujours controversé, du fait de la rareté de la maladie et de l'absence de référence universellement admise. Si la grande majorité des granulomes éosinophiles évolue spontanément vers la guérison, sans traitement ou avec un traitement local unique, les formes graves multiviscérales nécessitent une prise en charge beaucoup plus lourde relevant le plus souvent des services d'onco-hématologie.

Les médicaments utilisés

De nombreuses drogues ont été administrées avec succès dans les HL depuis les années 1960 : la vinblastine, la vincristine, les stéroïdes, mais aussi le méthotrexate, le chloraminophène, la cyclophosphamide, le 6 mercaptopurine, le VP16 et plus récemment la ciclosporine A, l'interféron α , l'aracytine, le 2 déoxychloroadénosine.

De toutes ces drogues, l'association vinblastine et stéroïdes est la plus souvent rapportée avec des schémas thérapeutiques très divers (dose, durée du traitement).

Le VP16 a fait l'objet de plusieurs études [19] depuis 1985 et apparaît efficace dans cette maladie. A long terme, le potentiel leucémogène du VP16 est inquiétant, mais concerne probablement moins de 1% des patients traités par cette drogue [14]. Les observations de leucémies secondaires à l'utilisation de ce médicament conduisent à l'utiliser avec précaution, en l'absence d'effet supérieur clairement démontré par rapport à d'autres chimiothérapies.

Indication des traitements

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

Il est utile de distinguer les formes locales et les formes multiviscérales.

Formes locales

Les lésions osseuses, uniques ou peu nombreuses ne nécessitent généralement aucun traitement, en dehors de la biopsie ou de la cytoponction, nécessaires pour confirmer le diagnostic et éventuellement d'un curetage ou d'une injection locale de corticoïdes en cas de douleur [40]. La radiothérapie, autrefois largement préconisée, doit être contre-indiquée en raison des risques de cancer secondaire. Elle peut cependant exceptionnellement être utilisée en cas de lésion menaçant le pronostic fonctionnel (atteinte vertébrale avec compression médullaire par exemple).

Les atteintes cutanées, sous réserve d'un bilan d'extension négatif, bénéficient d'un traitement local par caryolysine.

Au sein du groupe de travail français sur l'histiocytose langerhansienne, certaines formes localisées ont apparu nécessiter, au cas par cas, un traitement par voie générale. Il s'agit des atteintes ORL en raison du risque de surdité, des atteintes osseuses multiples, sans atteinte d'autres organes (sous réserve que des symptômes fonctionnels préoccupants soient présents), des atteintes cutanées extensives, résistantes à un traitement local.

Dans ce cas, le traitement de choix est l'association Vinblastine et stéroïdes.

Traitement des formes multiviscérales (nb organes > 2)

Le pronostic vital de ces patients est en jeu avec une survie à 4 ans de 60 à 80% [6,24]. Même si une rémission spontanée peut être espérée dans ces formes, il existe un consensus pour traiter ces patients par voie générale. Le choix du traitement de première ligne est toujours une question non résolue.

Chez ces patients, une approche agressive telle celle du protocole DAL HX 83 [24], comportant une association de 4 drogues (stéroïdes, Vinblastine, VP16, 6 mercapto-purine) s'oppose à une approche plus conservatrice associant uniquement la vinblastine et les stéroïdes. Cette question fait l'objet de l'essai LCH II de la société histiocyttaire ; c'est un essai international de phase III, randomisé et ouvert dont les inclusions sont en cours.

Patients résistants au traitement par voie générale de première ligne : approches expérimentales actuelles

Il s'agit d'un petit groupe de patients identifié non seulement par leur présentation initiale mais aussi par leur réponse initiale défavorable à un traitement de première ligne comportant au moins de la vinblastine et des corticostéroïdes. Le pronostic de ces patients est sombre, avec une espérance de survie qui ne dépasse pas 50 % à 4 ans.

- Thérapeutique immunomodulatrice :
 - l'interféron α : les premiers résultats prometteurs ne semblent pas se confirmer actuellement.
 - la ciclosporine A : la première publication concernant l'utilisation de la ciclosporine A dans le traitement de HL est paru en 1991 [42]. Les 3 patients traités ont été mis en rémission, mais recevaient tous de façon concomitante d'autres drogues (corticoïde et chimiothérapie). Les études ultérieures n'ont pas confirmées ce bon résultat.
- Nouvelles chimiothérapies :
 - Le 2 déoxychloroadénosine est une analogue des bases puriques, proche de la 6 mercapto-purine. Une observation de son efficacité dans une forme multiviscérale réfractaire a été publié [43]. Ces résultats encourageants n'ont pas été confirmés dans d'autres circonstances et un essai thérapeutique parfaitement structuré serait souhaitable pour évaluer l'intérêt réel de cette drogue.
- Greffe de moelle osseuse

Un traitement de chimiothérapie intensive suivi d'une allogreffe ou d'une autogreffe de moelle osseuse peut être une option thérapeutique dans les formes graves chimiorésistantes. A ce jour, 4 allogreffes, et 2 autogreffes ont été rapportées dans la littérature avec 4 succès et 2 échecs [44]. Ce type de thérapeutique dont l'intérêt est en cours d'évaluation, s'adresse à des patients en échec d'un traitement conventionnel

Questions non résolues et commentaires

- L'élaboration d'une définition homogène, reproductible a repoussé à peine plus loin les interrogations que soulèvent cette pathologie.
- Comment unifier les profils évolutifs si divers de cette maladie, de la guérison spontanée à la résistance à toutes thérapeutiques, de l'atteinte isolée d'un os à une diffusion généralisée à la plupart des organes ?
- La possibilité de cloner des cellules de Langerhans, le rôle autocrine de certaines cytokines (le TNF α , le GM-CSF), la modulation de l'expression des molécules d'adhésion de la cellule de Langerhans sont au cœur des recherches actuelles [2-4].
- L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare, hétérogène dans sa présentation clinique et souvent capricieuse dans son évolution. Si les formes focales ne nécessitent qu'une prise en charge limitée, la gravité des formes multiviscérales avec dysfonctionnement d'organes justifie l'utilisation de nouvelles drogues et l'organisation d'essai thérapeutique. En raison du faible nombre de patients, il est important que cette prise en charge soit faite de façon homogène, multicentrique, internationale.
- Des progrès dans la compréhension des mécanismes pathogéniques de cette maladie sont nécessaires pour adapter nos thérapeutiques. La réalisation d'un protocole diagnostique et thérapeutique permettrait de rationaliser et d'homogénéiser le traitement, de mieux appréhender les mécanismes étiopathogéniques, et d'envisager une amélioration du pronostic des formes graves multiviscérales.

Références

1 Histiocyte society : Writing group of the histiocyte society. 1987. Histiocytosis syndrome in children. *Lancet*. 11 :1181-1191.
 2 Willman C.L., Busque L., Griffith B.B. 1994. Langerhans' cell histiocytosis (Histiocytosis X) A

clonal proliferative disease. *N Eng J Med* 331: 154-160.

3 Emile J.F., *et al.* 1993. Immuno Histochemical detection of granulocyte macrophage colony stimulating factor in Langerhans's cell histiocytosis. *Histopathology* 23: 327-332.

4 Graaf J., *et al.* 1994. Langerhans's Cell Histiocytosis: Expression of leucocyte adhesion molecules suggests abnormal homing and differentiation. *Am J Pathol* 144: 466- 472.

5 Cartensen H., Ornvold K. 1993. The epidemiology of Langerhans cell Histiocytosis in children in Denmark 1975-1989. *Med Pediatr Oncol* 21: 387-8.

6 French Langerhans cell histiocytosis study group. 1996. French retrospective survey of Langerhans's cell Histiocytosis : 348 cases observed 1983 and 1993. *Arch Dis Child.*, 75(1):17-24.

7 Schonfeld N., *et al.* 1993. Clinical and radiologic features, lung function and therapeutics results in pulmonary histiocytosis X. *Respiration* 60: 38-44.

8 Brauner M.M., Grenier P., Mouelhi M.M., Mompont D., Lenoir. P. 1989. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with high resolution CT. *Radiology* 172: 255-8.

9 Emile J.F., Donadieu J., Thomas C., Brousse N. 1995. L'histiocytose Langerhansienne. Données récentes sur le diagnostic et la physiopathologie. *Ann Pathol* 15: 252-259.

10 Refabert L., Rambaud C., De Blic J. 1995. Intérêt du lavage broncho-alvéolaire au cours de l'histiocytose X de l'enfant. *Journées Parisiennes de Pédiatrie*. Flammarion edn , Paris. 259-266.

11 Zandi P., Panis Y., Debray D., Bernard O., Houssin D. 1995. Pediatric liver transplantation for Langerhans' cell histiocytosis. *Hepatology* 21: 129-33.

12 Elsheikh T., *et al.* 1991. Fine needle aspiration cytology of LCH (eosinophilic granuloma) of bone in children. *Diagn Cytopathol.* 7 :261-6.

13 Egeler R.M., *et al.* 1993. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 71: 865-73.

14 Haupt R., *et al.* . 1993. Acute myeloid leukemia after single agent treatment with etoposide for langerhans'cell histiocytosis of bone. *Am J Pediatr Hematol-Oncol.* 15 :255-257.

15 Sheils C., Dover G.J. 1989. Frequency of congenital anomalies in patients with histiocytosis X. *Am J Hematol.* 1989; 31: 91-95.

16 Avery M.E., Mc Affe J., Guild H.G. 1957. The course and prognosis of reticuloendotheliosis: a study of 40 cases. *Am J Med* 22: 636-42.

17 Berry D.H., Gresik M.V., Humphrey G.B. 1986. Natural history of histiocytosis X: a Pediatric oncology group study. *Med Ped Oncol* 14: 1-5.

- 18** Broadbent V. 1986. Favourable prognostic features in histiocytose X: bone involvement and absence of skin disease. *Arch Dis Child* 61: 1219-21.
- 19** Ceci A., *et al.* 1993. Langerhans cell histiocytosis in childhood: results from the Italian Cooperative AIEOP CNR-HX '83 study. *Med Pediatr Oncol* 21:259-64.
- 20** Chomette G., Auriol M., Ragot J.P., Guilbert F. 1987. Histiocytose X des maxillaires. I. Etude anatomo-clinique à propos de 61 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 88: 334-8.
- 21** Daneshbod K., Kissane J.M. 1978. Idiopathic differentiated histiocytosis. *Am J Clin Pathol* 70:381-6.
- 22** Dimentberg R.A., Brown K.L. 1990. Diagnostic evaluation of patients with histiocytosis X. *J Pediatr Orthop* 10: 733-41.
- 23** Egeler R.M., de Kraker J., Voute P.A. 1993. Langerhans-cel-histiocytosis (histiocytosis X); 20 jaar ervaring in het Emma Kinderziekenhuis, 1969-1988. *Ned Tijdschr Geneesk* 137: 955-60.
- 24** Gadner H., *et al.* 1994. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. *Med Pediatr Oncol* 23: 72-80
- 25** Greenberger J.S., Crocker A.C., Vawter G., Jaffe N., Cassady J.R. 1981. Results of treatment of 127 patients with systemic histiocytosis. *Medicine* 60 :311-7.
- 26** Komp D.M. 1981. Long -term sequelae of histiocytosis X. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 3: 165-8.
- 27** Lahey M.E. 1975. Histiocytosis X - comparison of three treatment regimens. *J Pediatr.* 87:170-83.
- 28** Leavey P., Varughese M., Breatnach F., O'Meara A. 1991. Langerhans cell histiocytosis - a 31 year review. *Ir J Med Sci* 60:271-4.
- 29** Mac Lelland J., *et al.* 1990. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Arch Dis child* 65:301-3.
- 30** Nezelof C., *et al.* 1979. Disseminated histiocytosis X. Analysis of prognostic factors based on a retrospective study of 50 cases. *Cancer* 44:1824-38.
- 31** Oberman H.A. 1961. Idiopathic histiocytosis. A clinico pathologic study of 40 cases and review of litterature. *Pediatrics* 8:307-27.
- 32** Raney R.B. Jr, D'Angio G.J. 1989. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X): experience at the Children's Hospital of Philadelphia, 1970-1984. *Med Pediatr Oncol* 17: 20-8.
- 33** Rivera-Luna R., *et al.* 1988. Langerhans cell histiocytosis: clinical experience with 124 patients. *Pediatr Dermatol* 5:145-50.
- 34** Sims D.G. 1977. Histiocytosis X, Follow up of 43 cases. *Arch Dis Childh.* 52:433-440
- 35** Toogood I.R.G. 1979. Prognostic criteria, treatment and survival in disseminated histiocytosis X *Aus Paediatr* 15:91-5.
- 36** Ladisch S., *et al.* 1994. LCH-I: a randomized trial of etoposide vs. Vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *The Histiocyte Society. Med Pediatr Oncol* 23:107-10.
- 37** Dunger D.B., *et al.* 1989. The frequency and natural history of diabetes insipidus in children with langerhans cell histiocytosis. *N Eng J Med*, 1989; 321 : 1157-62.
- 38** Loire R., Brune J. 1993. Les lésions évoluées graves de l'histiocytose X pulmonaire. A propos de 3 transplantations . *Rev Mal Respir* 10: 223-8.
- 39** Wirtschaffer J.D., Nesbit M., Anderson P., Mc Chain K. 1987. Intralesional methylprednisolone for langerhans'cell histiocytosis of the orbit and cranium. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 24 :194-197.
- 40** El Sayed S., Brewin T.B. 1992. Histiocytosis X: Does radiotherapy stil have a role ? *Clin Oncol R Coll Radiol.* 1992; 4: 27-31.
- 41** Sheehan M.P., Atherton D.J., Broadbent V., Pritchard J. 1991. Topical nitrogen mustard : An effective treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr.* 1991; 119 . 317-321.
- 42** Mahmoud H.H., Wang W.C., Murphy S.B. 1991. Cyclosporine therapy for advanced langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 77 :721-725.
- 43** Saven A., Figueroa M.L., Piro L.D. 1993. 2 Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X . *N Eng J Med* 329 :734-735.
- 44** Greinix H.T., Storb R., Sanders J.E., Petersen F.B. 1992. Marrow transplantation for treatment of multisystem progressive Langerhans cell histiocytosis. *Bone Marrow Transplant* 10: 39-44.