



كلية الطب والصيدلة

+٠٢٤٧٠١+ | +٠١٤١١٤+ ٨ +٠٠٠٠٠+

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE DE L'ENFANT : PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE

Mémoire présenté par

Docteur Mariam ERRADI

Née le 18 Mars 1987 à Taounate

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE

Option : PEDIATRIE

Sous la direction de Professeur SARRA BENMILOUD

Session Mai 2019



سبحانك ان علم لنا ان ما علمتنا انك

انت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية 31



A notre Professeur
Monsieur HIDA Mustapha



J'ai eu l'immense plaisir de travailler sous votre direction, j'ai trouvé auprès de vous l'humain, le conseiller et le guide qui m'a reçue en toute circonstance avec sympathie, sourire et bienveillance.

Vos compétences humaines et professionnelles incontestables ainsi que votre personnalité valent l'admiration et le respect de tous.

Vous êtes et vous serez pour nous l'exemple de rigueur et du professionnalisme dans l'exercice de la profession.

Vous resterez toujours à mes yeux, le brillant professeur généreux dans la transmission de son savoir aux autres.

Retrouvez dans ce travail cher Maître l'expression de ma profonde reconnaissance et de ma sincère gratitude.

A notre professeur

Madame BENMILOUD Sarra



Je tiens à remercier Mme. Sarra BENMILOUD, en tant que directeur de mémoire. Elle m'a guidée dans ce travail et m'a aidée à trouver les solutions adéquates pour avancer de l'avant dans mes recherches.

Ses orientations et ses conseils précieux mon était d'un très grand profit pour réaliser ce projet de mémoire. Je suis très redevable à cette grande personne dont les qualités humaines et professionnelles m'ont éclairé dans l'exercice de mes fonctions.

A mon Professeur
Monsieur Samir ATMANI



*Votre érudition, votre rigueur exemplaire et votre détermination à bien mener
la Réanimation néonatale, m'ont énormément touchée et influencée.
Veuillez accepter, cher Maître, toute ma reconnaissance et mes sincères
remerciements.*

A mon Professeur
Madame Sana CHAOUKI



*Au cours de mes études j'ai pu apprécier vos qualités pédagogiques et votre
humanisme.*

*Que ce travail soit l'occasion de vous exprimer l'expression de ma plus
profonde gratitude et de mon respect.*

A mon Professeur
Madame Sana ABOURAZZAK



*Cher Professeur, je vous remercie de votre patience et de tout le savoir que
vous m'avez généreusement transmis. Vos qualités humaines nous ont
beaucoup marquées.*

A ma chère collègue Docteur Madame Ilham TADMOURI



*Je tiens aussi à remercier vivement Dr Ilham TADMOURI pour sa précieuse
aide afin que je puisse finaliser ce travail.*

AU Professeur Mohamed HBIBI



*Je remercie le Professeur HBIBI pour la qualité de son enseignement, ses
conseils et son intérêt incontestable qu'il accorde à toutes les équipes médicales
et paramédicales.*

*Je tiens à exprimer ma profonde reconnaissance et toutes
mes pensées de gratitude, à mes professeurs de pédiatrie à savoir :
Pr. Bouharrou, Pr A.Oulmaati, Pr.IDRISSI, Pr.SOUILMI, Pr.Hmami, Pr
KOJMANE pour leur disponibilité, leur générosité et pour leur souci constant
de notre formation.*

*leurs compétences professionnelles, leurs qualités d'éducateurs, ainsi que leurs
amour pour le métier nous encouragent à les suivre comme exemples.*

*Je remercie mes chers Professeurs BOUBOU et HAMMAS pour leur précieuse aide
afin d'obtenir une iconographie de haute qualité.*

*Les membres de l'équipe médicale et du personnel soignant de l'unité d'hémo-
oncologie pédiatrique, nous ont considérablement aidés à recueillir et traiter
toutes informations nécessaires.*

*A tous, ainsi qu'à nos patients anonymes dont les
Observations normales ou pathologiques figurent ici, nous adressons nos très
sincères remerciements.*

*Je tiens à saisir cette occasion aussi et à adresser mes profonds remerciements
et ma profonde reconnaissance à Mme RACHAD et au personnel soignant du
service de pédiatrie.*

Je remercie mon cher mari Adil pour son soutien malgré la distance qui nous sépare.

Pour mes très chers parents, qui ont toujours été là pour moi, et qui ont tout sacrifié pour leurs enfants, je leur adresse mon très profond respect et mon interminable gratitude. Je leur dois l'éducation dont je suis très fière».

Je remercie mon frère Hicham, et mes sœurs Hynde et Salma pour leur encouragement.

Je remercie également mes neveux et nièces qui m'encouragés au cours de mes études.

Je remercie très spécialement mes amis Tariq, Said, Meryem, Soukaina, Meryem, Khadija, Mariame, Siham, Latifa pour leur sincère amitié et confiance.

Je tiens aussi à remercier ma promotion, pour leur amitié, leur soutien inconditionnel et leur encouragement.

A

À tous ces intervenants, je présente mes remerciements, mon respect et ma gratitude.

Merci.

PLAN

ABREVIATIONS	15
LISTES DES FIGURES.....	17
LISTE DES TABLEAUX	21
I. INTRODUCTION.....	22
II. PATIENTS ET METHODES.....	24
A. Type et population de l'étude	25
B. Critères d'inclusion et d'exclusion	25
1. Critères d'inclusion	25
2. Les critères d'exclusion	25
C. Collecte des données	26
1. Source de collecte des données	26
2. Fiche d'exploitation	26
D. Analyse statistique	28
E. Ethique	28
III. RESULTATS.....	29
1. Données épidémiologiques.....	30
1.1. Fréquence	30
1.2. Age des patients.....	33
1.3. Sexe des patients.....	34
1.4. Origine géographique des patients	34
1.5. Niveau socio-économique	35
2. Présentations cliniques.....	37
2.1. Antécédents des patients	37
2.2. Symptomatologies cliniques	38
a. Durée d'évolution avant la consultation	38
b. Nombre de consultations	39

c. Type de médecin	39
d. Circonstances de découvertes	40
e. Signes fonctionnels	41
f. Données de l'examen clinique	42
3. Bilans paracliniques	44
3.1. Bilan lésionnel	44
a. Bilan local	44
b. Bilan d'extension	52
3.2. Confirmation de diagnostic:	54
a. Délai entre la 1ère consultation et le diagnostic	54
b. Bilan de confirmation de diagnostic	54
4. Classification pré thérapeutique	57
4.1. Classification clinique	57
4.2. Score d'activité	59
4.3. Classification thérapeutique	60
5. Délai de prise en charge	61
5.1. Délai entre diagnostic et le traitement.....	61
5.2. Délai entre consultation et le traitement	61
6. Prise en charge thérapeutique	62
6.1. Préparation thérapeutique.....	62
6.2. Chimiothérapie	62
a. Protocoles et nombres de cures	62
b. Durée de la chimiothérapie	63
c. Toxicité de la chimiothérapie	63
6.3. Radiothérapie	64
7. Evolution.....	64

7.1. Rémission complète	64
7.2. Rechute	64
7.3. Décès	65
7.4. Perdu de vue	66
7.5. Abondant de traitement.....	66
IV. DISCUSSION.....	67
A. GENERALITE	68
B. EPIDEMIOLOGIE	68
C. PHYSIOPATHOGENIE	71
D. PRESENTATION CLINIQUE	75
E. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE	83
F. CLASSIFICATIONS	91
G. FACTEURS PRONOSTICS.....	97
H. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :.....	98
V. CONCLUSION	112
VI. RESUME.....	114
VII. ABSTRACT.....	117
VIII. ANNEXES.....	120
IX. REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	129

ABREVIATIONS :

HL	: histiocytose langerhancienne
CL	: cellules langerhanciennes
OAR	: otite à répétition
CG	: culot globulaire
CP	: culot plaquettaire
ADPs	: adénopathies
TDM	: tomodensitométrie
TAP	: thoaco-abdominopelvienne
IRM	: imagerie par résonance magnétique
BOM	: biopsie ostéo-médullaire
ORL	: oto-rhino-laryngologie
CAE	: conduit auditif externe
HES	: Hémalun-Eosine-Safran
RO	: Risk Organ = organe à risque
SS	: single system = un seul système ou organe
MS	: multisystème
EBV	: Epstein bar virus
HHV	: Herpesvirus humain
CMV	: Cytomegalovirus
HMG	: hépatomégalie
SMG	: splénomégalie
IMC	: indice de masse corporel
DFT	: date de fin de traitement

VLB : vinblastine
6MP : 6 mercaptopurine
VP16 : Etoposide

LISTES DES FIGURES

- Figure 1** : Fréquence de l'HL par rapport aux autres cancers pédiatriques selon les années
- Figure 2** : Répartition des patients selon l'âge au diagnostic de l'HL
- Figure 3** : Répartition des patients atteints d'HL selon le sexe
- Figure 4** : répartition des patients selon le milieu rural et urbain.
- Figure 5** : Répartition des patients selon leur origine géographique
- Figure 6** : Répartition des patients selon le niveau socio-économique
- Figure 7** : Couverture médicale des patients atteints d'HL
- Figure 8** : Répartition des cas selon leurs antécédents personnels
- Figure 9** : Répartition des patients atteints d'HL selon le délai entre le début des symptômes et l'admission
- Figure 10** : Répartition des malades selon le type de médecins consultés
- Figure 11** : Circonstance de découverte de l'HL
- Figure 12** : Signes fonctionnels de l'HL chez les patients
- Figure 13**: radiographie du crâne objectivant des lésions osseuses type ostéolyse au niveau du vertex chez un patient de notre étude.
- Figure 14** : Scintigraphie du corps entier, objectivant une hyperfixation franche de la jambe gauche en rapport avec la tumeur primitive, absence de localisations osseuses secondaires chez un patient de notre étude.
- Figure 15**: images scannographiques (A et B) de reconstruction 3D du crâne objectivant des lésions osseuses lytiques au niveau du vertex chez un patient de notre étude.

Figure 16 : images scannographiques (C et D) cérébrales en coupe axiale montrant des lésions osseuses lytiques au niveau pariétal droit et occipital chez des patients de notre étude.

Figure 17 : Eimage scannographique abdominale en coupe axiale montrant une hépato-splénomégalie importante chez un patient de notre étude,

Figure 18 : F image scannographique pelvienne en coupe axiale, objectivant des adénopathies inguinales bilatérales chez un patient de notre étude.

Figure 19 : images scannographiques thoracique en coupe axiale (G,H) chez des patients de notre étude.

Figure 20 : I et J images scannographiques du rocher en coupe axiale montrant une lyse osseuse du rocher chez un patient de notre étude,

Figure 21 : image IRM en séquence sagittale T1 gado montrant une IRM cérébrale normale, sans atteinte hypophysaire chez un patient de notre étude.

Figure 22: répartition des cas selon les données du myélogramme.

Figure 23 : Répartition des patients selon les données de la biopsie ostéo-médullaire

Figure 24 : Délai entre la 1ère consultation et le diagnostic de l'HL

Figure 25 : Répartition des patients selon le siège de la biopsie

Figure 26 : Répartition des patients selon les résultats de l'étude histologique (IHC)

Figure 27 : La prolifération tumorale disposée en nappe sur un fond fibreux

(HESx200) chez un patient de notre étude.

Figure 28 : Les cellules tumorales sont ovalaires, modérément atypiques, à chromatine vésiculeuse (HESx400) chez un patient de notre étude.

Figure 29 : Les cellules tumorales expriment le CD1a chez un patient de notre étude.

Figure30 : Répartition des patients selon la classification de la société histiocytaire

Figure 31 : Répartition des patients selon le score d'activité de l'HL

Figure 32 : Répartition des patients selon la classification thérapeutique

Figure 33 : Délai entre le diagnostic et le traitement de l'HL

Figure 34 : Délai entre la consultation et le traitement de l'HL

Figure 35 : Evolution des patients après traitement par chimiothérapie.

Figure 36 : Distribution des ages au diagnostic des HL (situation au 15/2/15- registre des histiocytoses France 2028 patients enregistrés).

Figure 37 :Les différents stades de maturations des cellules de Langerhances.

Figure 38 : Distribution anatomique des lésions osseuses.

Figure 39 :image scannographique thoracique en coupe axiale montrant une atteinte osseuse de la 4ème cote gauche avec une ostéolyse chez un patient de notre étude.

Figure 40 :images scannographiques (K et L) thoracique en coupe axiale montrant des lésions osseuses lytiques au niveau de L1 dans l'image (K) et au niveau de D8 dans l'image (L) chez des patients de notre étude.

Figure 41 :Scintigraphie du corps entier chez un nourrisson de notre série, objectivant localisations osseuses secondaires chez un patient de

notre étude.

Figure 42 :Schéma simplifiant la classification clinique de l'HL.

Figure 43 :Distribution du score d'activité dans le registre français.

Figure 44 :valeur pronostique du score d'activité.

Figure 45 :Schéma de traitement de la phase d'induction dans l'HL.

Figure 46 :Modalité de la chimiothérapie générale pour les histiocytoses
langerhanciennes.

Figure 47 :Courbes de Kaplan–Meier montrant la survie sans complications (A)
et la survie globale (B) selon le type de traitement.

Figure 48 : Schéma de l'entretien dans le Protocol LCH 2 cda Arac.

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Fréquence des patients selon leur année d'admission

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'âge moyen et du sex ratio de l'HL dans différents pays.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différentes atteintes de l'HL dans différentes études.

Tableau 4 : Critères du diagnostic histologique de la société histiocytaire.

Tableau 5 : Classification clinique des patients atteints d'HL selon la société histiocytaire LCH-III.

Tableau 6 : Score global de l'HL.

Tableau 7 : règles de décision après la première cure d'induction.

Tableau 8 : règles de décision après la deuxième cure d'induction.

I. INTRODUCTION

L'histiocytose langerhancienne (HL), anciennement dénommée histiocytose X, est une maladie multisystémique rare. Elle est liée à une accumulation dans les tissus de cellules de Langerhans (CL), le plus souvent organisées en granulomes. Elle est définie par une accumulation de cellules dendritiques ayant les caractéristiques immunologiques de cellules de Langerhans au sein de différents organes du corps. Actuellement il est acquis que la maladie est une pathologie clonale, impliquant des mutations somatiques des protéines impliquées dans les mutations de la voie des MAP kinases, ainsi que l'activation de l'oncogène BRAF V600E [1].

L'HL est une maladie hétérogène dans son expression clinique et souvent capricieuse dans son évolution. La maladie peut comporter une ou plusieurs poussées et impose une surveillance étroite et prolongée, en particulier chez le nourrisson. Environ 50% des sujets vont progresser vers une maladie multi systémiques, qui peut être fatale[2].

Sa prise en charge implique une approche multidisciplinaire médicale du fait du caractère très polymorphe et chronique de la maladie. Cependant la distinction entre la forme localisée et multifocale garde un intérêt pratique, le terrain de survenue et le pronostic de ces deux formes étant très différents[2].

Ce travail vise comme objectifs :

- Mettre la lumière sur les différents aspects cliniques et radiologiques de l'HL.
- Evaluer les résultats des protocoles utilisés et la réponse thérapeutique.
- Evaluer le suivi des patients et la survie globale.

II. PATIENTS ET METHODES

A. Type et population de l'étude :

Il s'agit d'une étude rétrospective et descriptive portant sur tous les patients suivis pour une histiocytose langerhansienne, diagnostiqués au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie (UHOP) du CHU Hassan II de Fès, entre le premier janvier 2010 et le 31 décembre 2017, soit une période de 8 ans.

B. Critères d'inclusion et d'exclusion :

1. Critères d'inclusion :

Tous les enfants âgés entre 0 et 15 ans au moment du diagnostic, traité pour une Histiocytose Langerhansienne au sein de l'UHOP du CHU Hassan II, et dont le diagnostic est confirmé par l'histologie. Toutes les formes de l'Histiocytose Langerhansienne sont incluses.

2. Les critères d'exclusion :

Ils sont exclus dans cette étude les :

- Enfants diagnostiqués en dehors de notre période d'étude.
- Enfants dont le diagnostic est évoqué mais non confirmé par une étude histologique.
- Enfants suivis dans un autre centre, ayant séjourné chez nous uniquement pour la gestion d'une complication.
- Les patients transférés initialement à un autre centre.
- Refus des parents ou des tuteurs de participer à l'étude.
- Les patients porteurs d'Histiocytose non langerhansienne.

C. Collecte des données :

1. Source de collecte des données :

Le recueil des données a été établi à partir :

- ❖ Des dossiers des patients sous forme papier et sous forme informatisée.
- ❖ Des cahiers de suivi des patients.
- ❖ Des fiches de prescriptions médicales.
- ❖ Des fiches de bilans.
- ❖ Des fiches de surveillance des patients au cours de leur hospitalisation.

Nous avons revu les caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques et histologiques, les traitements reçus, la réponse clinique et biologique, et l'évolution des patients. Les données sur l'évolution ont été recueillies jusqu'au décès, la perte de suivi ou bien la fin de la période d'étude.

2. Fiche d'exploitation :

Une fiche d'exploitation a été établie pour chaque patient comprenant le plan du travail. Nous avons étudié :

- Les données épidémiologiques générales concernant les patients, il s'agit de : l'identité, l'âge actuel et au moment du diagnostic, le sexe, l'origine et le niveau socio-économique.
- Les données cliniques : motif de consultation, délai entre l'apparition du premier symptôme et la consultation, les signes fonctionnels et physiques.
- Les moyens diagnostiques.
- Le bilan d'extension :
 - ✓ Radiologie : échographie abdominale, radiographie thoracique, tomodensitométrie (TDM) thoraco-abdomino-pelvienne (TAP) et

crânio-faciale en cas de localisation ORL ou neuro-méningée, imagerie par résonance magnétique (IRM).

- ✓ Biologie : Myélogramme.
- ✓ Histologie : biopsie ostéo-médullaire, et la biopsie d'autres tissus.
- Le bilan de retentissement : Numération formule sanguine (NFS) ; Crase sanguine ; Bilan hépatique ; Bilan hydro-électrolytique ; vitesse de sédimentation.
- Le bilan pré-thérapeutique : Ionogramme sanguin ; Fonction rénale ; Fonction hépatique ; Sérologie virale de l'hépatite virale B (VHB), C (HVC) et du virus d'immunodéficience humain (VIH).
- Les protocoles thérapeutiques : type de chimiothérapie instaurée.
- Les complications : aussi bien celles liées à la progression tumorale que celles liées à la toxicité de chimiothérapie.
- Les données thérapeutiques : La date du début du traitement.
 - ✓ Le type de la cure et la posologie.
 - ✓ La tolérance.
 - ✓ La toxicité.
- Les données évolutives :
 - ✓ L'évaluation des malades.
 - ✓ La qualité de vie.
- L'évolution des patients, ainsi on a considéré que le patient était en :
 - ✓ Rémission complète : disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.
 - ✓ Rémission partielle : réduction supérieure à 50% des lésions mesurables et sans aucun signe de nouvelles lésions.

- ✓ Rechute : si bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement ;
- ✓ Abandon : si un patient n'a pas terminé son traitement et qui arrête le protocole avant sa fin.
- ✓ Perte de vue : si un patient a arrêté son suivi après la fin du traitement.

D. Analyse statistique

Nous avons utilisé comme support les dossiers des patients sous la forme papiers et la forme informatisée, les cahiers de liaison, et les fiches de prescriptions.

Les données recueillies ont été consignées sur un tableau Excel, à l'aide de la fiche d'exploitation ci-dessous. Elles ont fait l'objet d'une saisie informatique et d'une analyse statistique, qui a été réalisée en utilisant l'Excel.

E. Ethique:

Le recueil des données a été fait à partir des dossiers médicaux des patients. Un consentement oral pour l'inclusion des enfants dans cette étude a été obtenu des parents ou tuteurs légaux. La confidentialité des données a été respectée tout au long de notre étude.

III. RESULTATS

1. Données épidémiologiques

1.1. Fréquence :

Durant la période d'étude allant du 1er Janvier 2010 au 31 Décembre 2017, soit sur une période de 8 ans, en tenant compte des critères d'inclusion et d'exclusion, l'unité d'hémo-oncologie pédiatrique du CHU Hassan II de Fès a colligé 20 nouveaux cas d'enfants atteints d'Histiocytose, dont 3 cas d'histiocytose non Langerhancienne ont été exclus de l'étude, et 17 cas d'histiocytose langerhancienne inclus dans l'étude.

Nous avons donc exploité 17 dossiers :

- 03 patients ont été admis en 2010.
- 01 patient a été admis en 2011.
- 02 patients ont été admis en 2012.
- 01 patient a été admis en 2013.
- 03 patients ont été admis en 2014.
- -Aucun patient diagnostiqué en 2015.
- 03 patients ont été admis en 2016.
- 04 patients ont été admis en 2017. (Tableau 1).

Tableau 1: fréquence des patients selon leur année d'admission.

Année	Nombre de patients	La fréquence par année
2010	03 patients	4,76 %
2011	01 patient	0,97%
2012	02 patients	1,56%
2013	01 patient	0,71%
2014	03 patients	2,80%
2015	0 patient	0%
2016	03 patients	2,4%
2017	04 patients	3,2%

Durant notre période d'étude, l'unité d'oncologie pédiatrique a admis 913, nouveaux cas de cancers. Ainsi, la fréquence de l'HL par rapport au nombre total des cancers est estimée à 1,86%. Cette fréquence est répartie chaque année en :

- 4,76 % des cas pendant l'année 2010
- 0,97% des cas pendant l'année 2011
- 1,56% des cas pendant l'année 2012.
- 0,71% des cas pendant l'année 2013.
- 2,80% des cas pendant l'année 2014.
- 0% des cas pendant l'année 2015.
- 2,4% des cas pendant l'année 2016
- 3,2% des cas pendant l'année 2017.

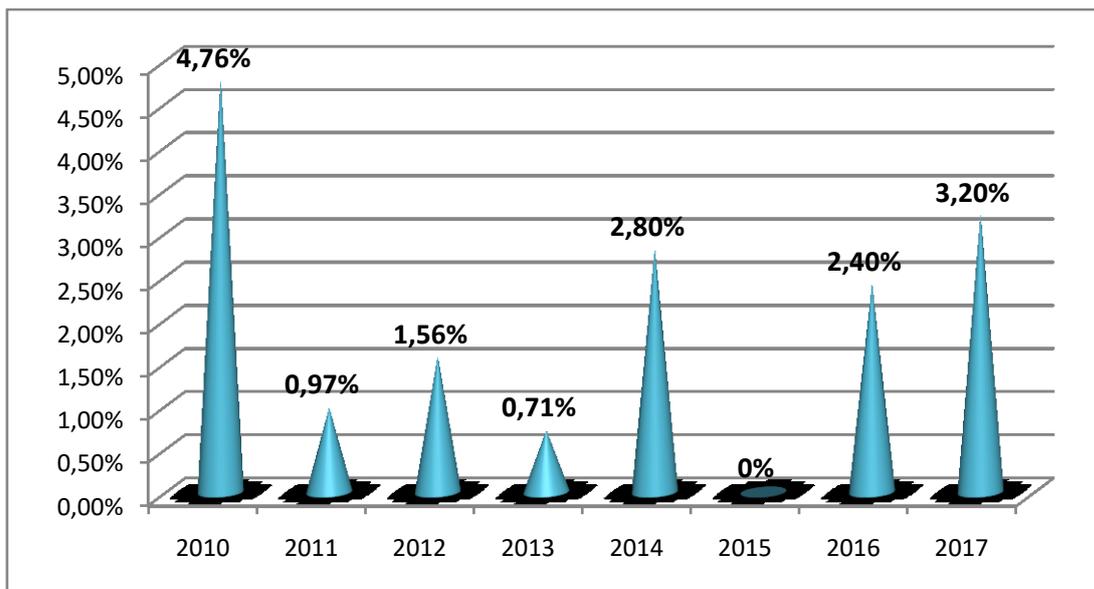


Figure 1: fréquence de l'HL par rapport aux autres cancers pédiatriques selon les années.

1.2. Age des patients:

L'âge des patients au moment du diagnostic a varié entre 1 an et 09 ans avec une moyenne de 2,2 ans.

La majorité des patients (11 cas) ont été diagnostiqués au cours des deux premières années de vie. (Figure 2)

- Onze patients ont un âge entre 0 et 2 ans.
- Cinq patients ont un âge entre 2 et 4 ans.
- Aucun patient n'a été diagnostiqué entre 4 et 6 ans.
- Un patient a un âge entre 6 et 9 ans.

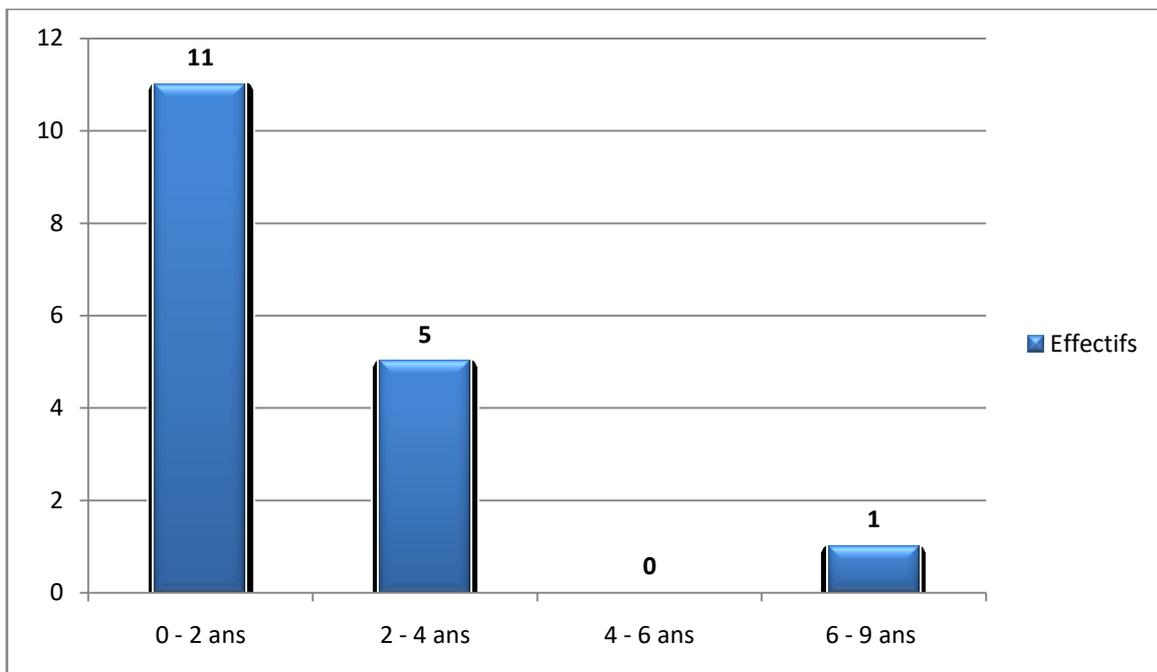


Figure 2: répartition des patients selon l'âge au diagnostic de l'HL.

1.3. Sexe des patients:

Les patients de notre série sont répartis en 13 garçons et 04 filles. Le sexe ratio (M/F) est de 3,25 (Figure 3). On note une prédominance masculine.

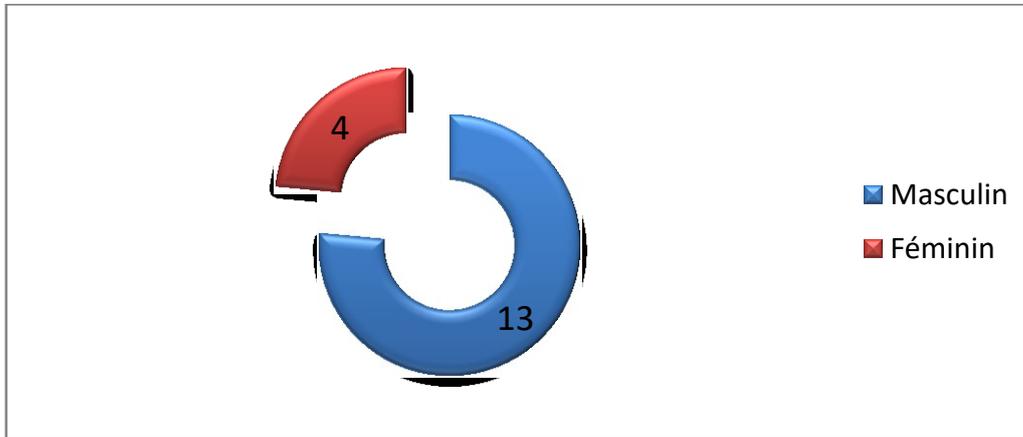


Figure 3: Répartition des patients atteints d'HL selon le sexe.

1.4. Origine géographique des patients :

Dans notre série, 15 enfants sont issus du milieu urbain, et 02 enfants sont issus du milieu rural (Figure 4).

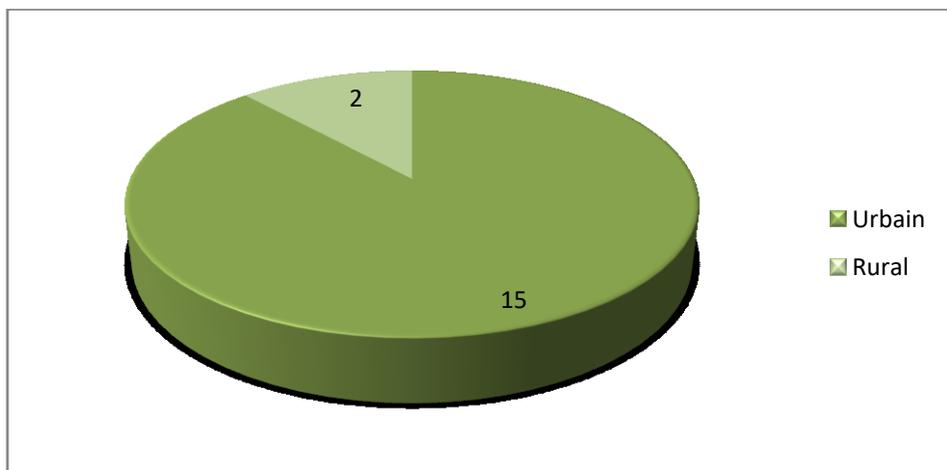


Figure 4: répartition des patients selon le milieu rural et urbain.

La plupart de la population étudiée est originaire de la région de Fès, Meknès et Taounate (6,5 et 3 cas).

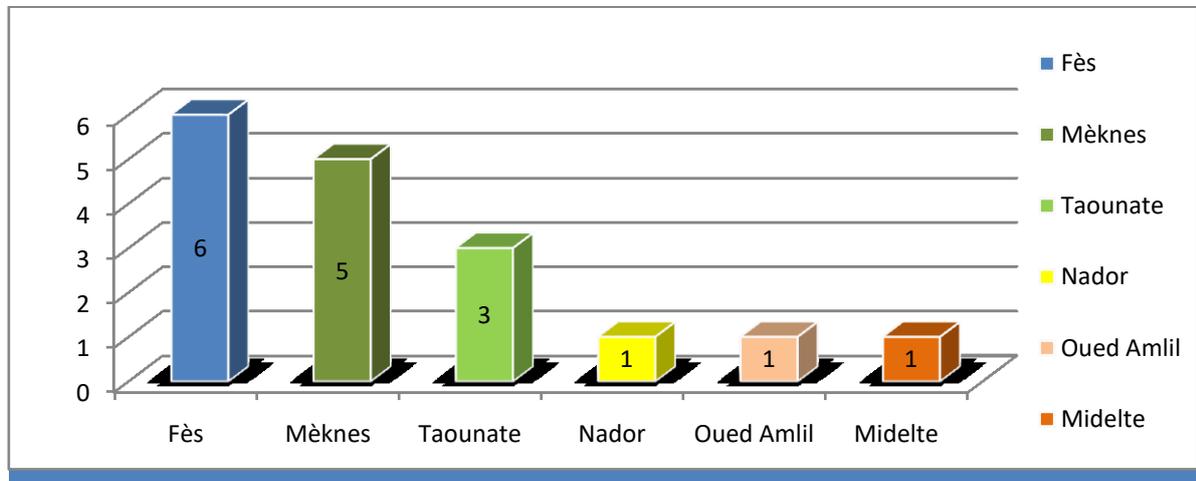


Figure 5 : Répartition des patients selon leur origine géographique.

1.5. Niveau socio-économique :

Dans notre série, 15 patients sont de bas niveau socio-économique (indigents), et 2 patients sont de classe moyenne. 8 patients, ont une couverture sociale par le régime d'assistance médicale « RAMED », et 2 patients sont mutualistes, il s'agit de (Figure 7) :

- Un patient, est couvert par la caisse nationale des organismes de prévoyance sociale (CNOPS).
- Un patient, est couvert par la caisse nationale de sécurité sociale (CNSS).

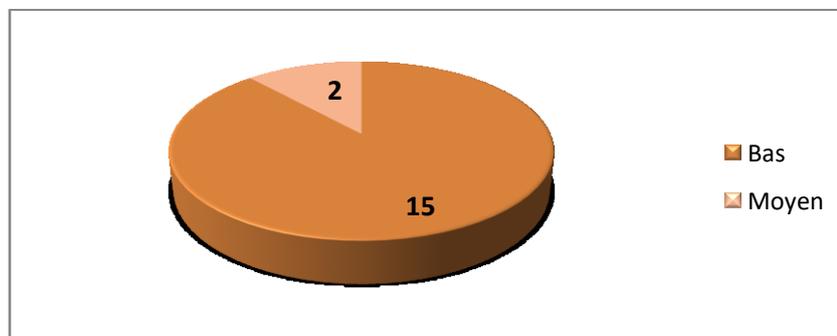


Figure 6 : niveau socio-économique des patients.

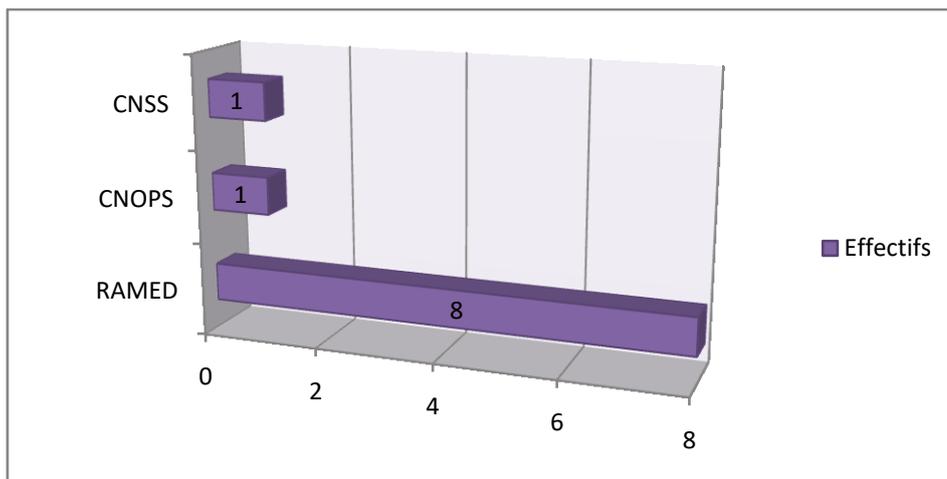


Figure 7 : couverture médicale des patients atteints d'histiocytose.

2. Présentations cliniques

2.1. Antécédents des patients :

▪ Consanguinité :

Parmi les antécédents familiaux des patients, nous avons noté une notion de consanguinité chez un seul patient, qui est issu d'un mariage consanguin de 2^{ème} degré.

▪ Antécédents familiaux des patients :

Dans notre série, seulement un seul patient, a des antécédents familiaux, un cousin suivi pour lymphome de Burkitt groupe B stade 3, en rémission complète.

▪ Antécédents personnels des patients :

Parmi les patients étudiés, 9 cas ont des antécédents personnels. Il s'agit de :

- 6 cas ayant des otites à répétition, parmi eux 2 cas avaient aussi des lésions cutanées.
- 1 cas ayant une mastoïdite.
- 1 cas ayant une hospitalisation antérieure pour pancytopénie.
- 1 cas d'hernie inguinale.
- 7 patients n'ont aucun antécédent pathologique.

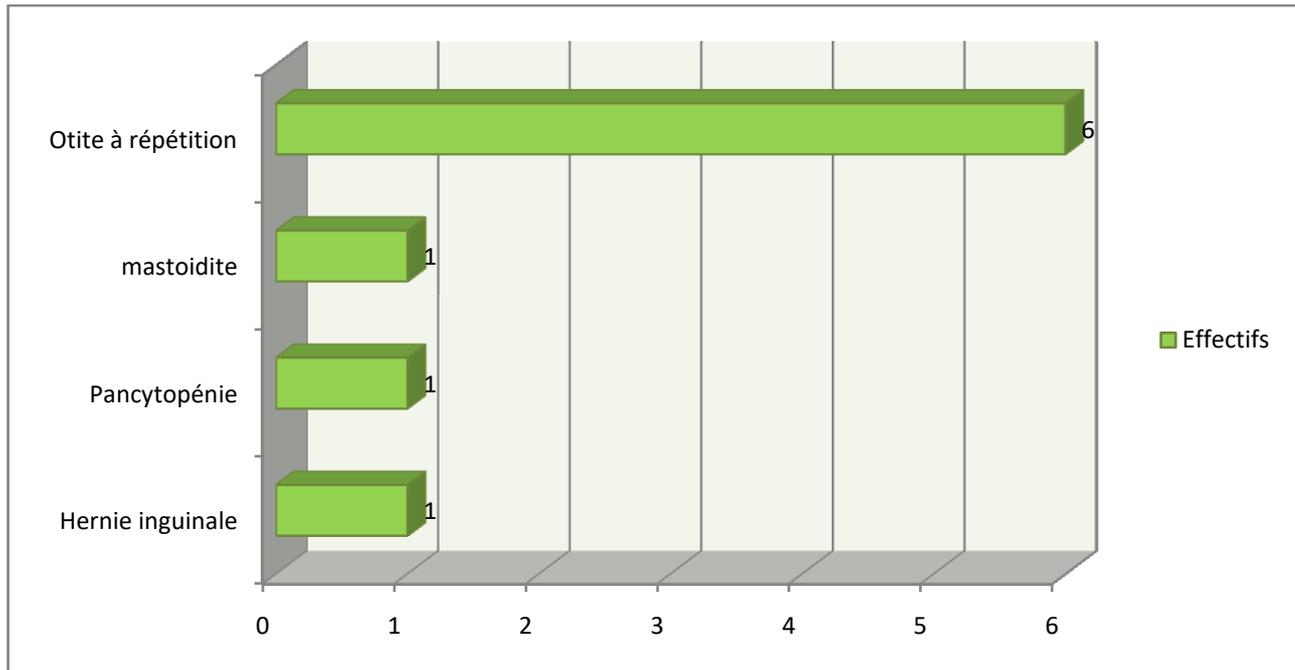


Figure 8: Répartition des patients selon leurs antécédents personnels.

2.2. Symptomatologies cliniques :

a. Durée d'évolution avant la consultation :

Le délai entre l'apparition des premières manifestations cliniques en rapport avec l'histiocytose langerhancienne et l'admission dans notre formation a varié entre 7 jours et 12 mois avec une médiane de 3,7 mois.

- 4 patients ont consulté au cours du premier mois d'évolution,
- 4 patients ont consulté au cours d'une période d'évolution allant de 1 à 2 mois,
- 3 patients ont consulté après une durée d'évolution allant de 2 à 3 mois,
- 3 patients ont consulté après une durée d'évolution allant de 3 à 6 mois,
- 2 patients ont consulté après une durée d'évolution allant de 6 à 9 mois,
- 1 seul patient a consulté après une durée d'évolution d'une année (figure).

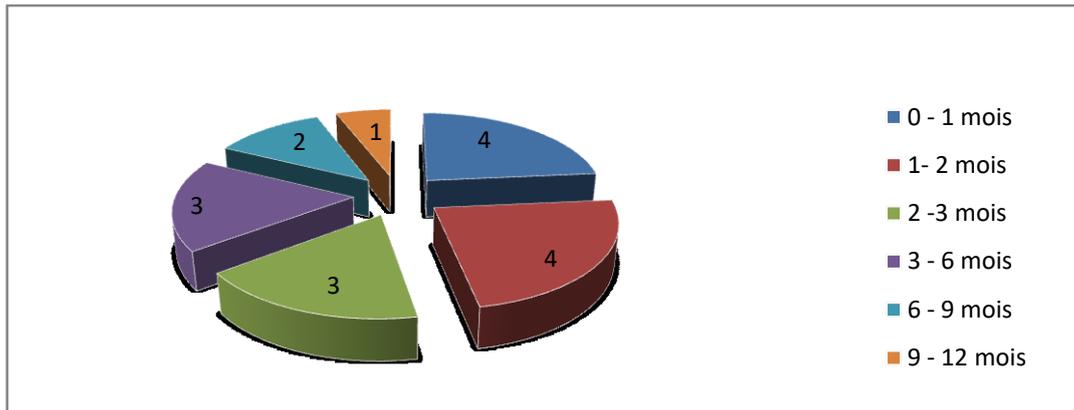


Figure 9 : répartition des malades atteints d’histiocytose selon le délai entre le début des symptômes et l’admission.

b. Nombre de consultations:

Le nombre de consultations avant le diagnostic varie entre une et sept consultations, avec une moyenne de 2,4 consultations pour chaque patient.

c. Type de médecin

Le type de médecin consulté est très variable, allant des medecins généralistes des centres de santé au médecins spécialistes des structure spécialisées.

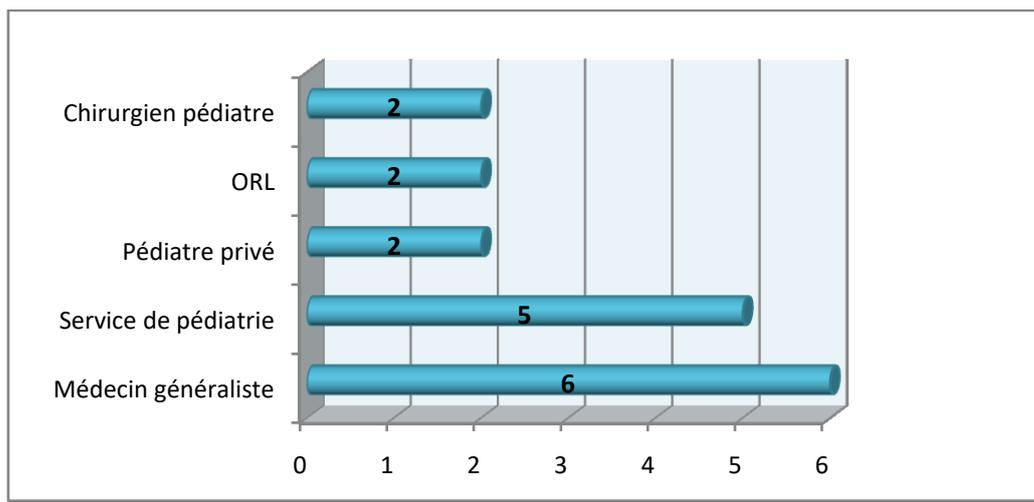


Figure 10 : Répartition des patients selon le type de médecins consultés.

d. Circonstances de découvertes:

Dans notre expérience, les circonstances de découverte de l'HL sont très variables :

- Un patient a présenté une exophtalmie associée à une tuméfaction temporale bilatérale comme motif de consultation.
- Un patient a présenté une douleur osseuse.
- Un patient a présenté un syndrome œdémateux.
- Deux patients ont présentés une distension abdominale.
- Deux patients ont présenté des éruptions cutanées.
- Deux patients ont consultés pour des otites chroniques.
- Deux patients ont consultés pour des polyadénopathies cervicales.
- Six patients ont consultés pour des tuméfactions, dont 5 cas au niveau du crâne et la face et un cas au niveau de l'avant-bras.

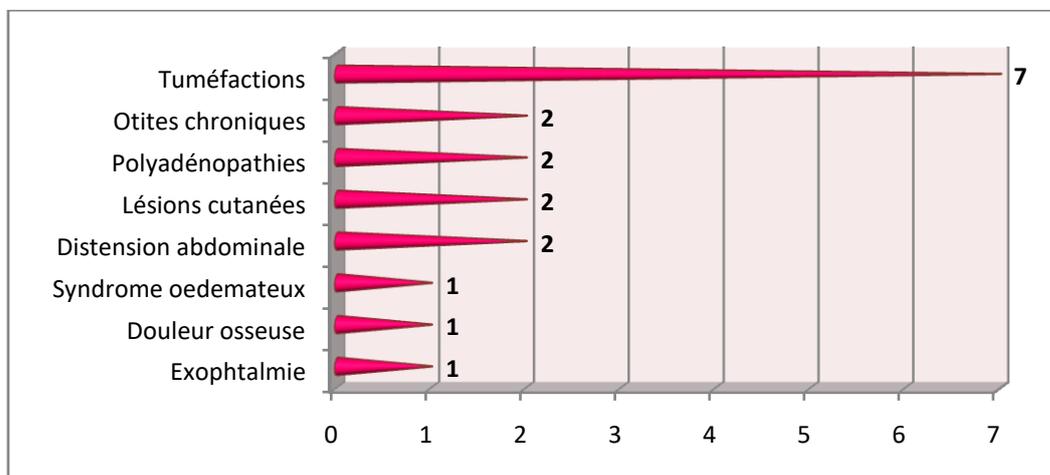


Figure 11: circonstances de découverte de l'HL.

e. Signes fonctionnels :

Dans notre série, les signes fonctionnels de l'HL ont été dominés par les manifestations ORL (figure 12) :

- Dix patients ont présentés des manifestations ORL, se répartissant en otites rebelles aux traitements (3cas), tuméfactions rétro-auriculaire (4cas), tuméfactions jugales (2cas) et un cas ayant une tuméfaction temporale.
- Trois patients ont présentés une masse cervicale.
- Six patients ont présentés des éruptions cutanées.
- Deux patients ont présenté un syndrome fébrile.
- Un patient a présenté des troubles respiratoires à type de toux.
- Un patient a présenté une douleur osseuse au niveau de la jambe gauche (tibia gauche).
- Un patient a présenté un syndrome œdémateux.
- Deux patients ont présenté une distension abdominale.
- Un patient a présenté une exophtalmie.

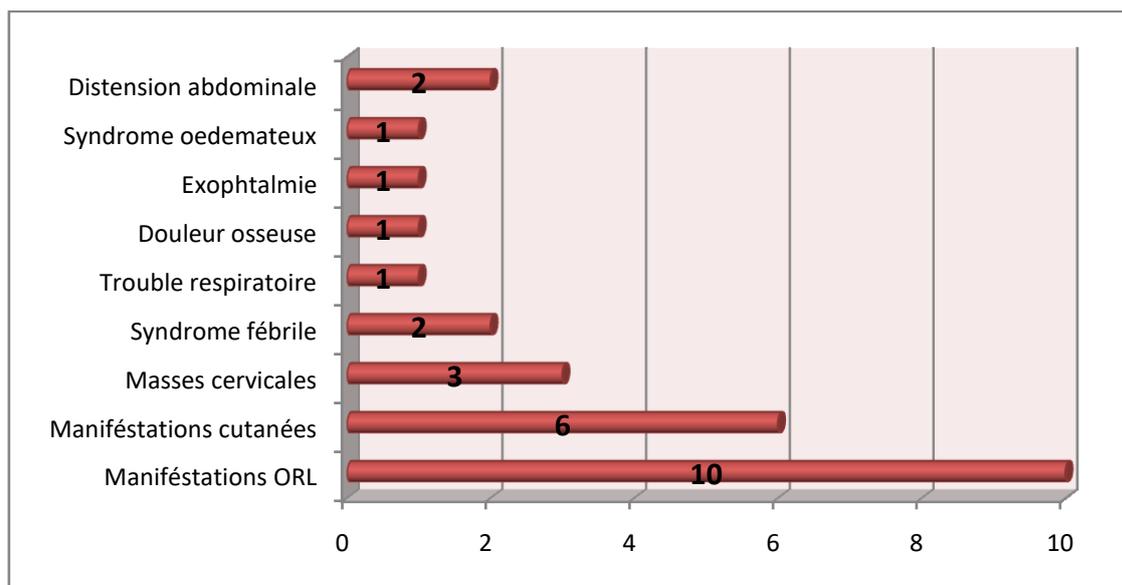


Figure 12: signes fonctionnels de l'HL chez les patients.

f. Données de l'examen clinique :

➤ Examen général:

**Fièvre* : Dans la présente étude, 8 patients ont présenté une fièvre au-delà de 38,5 °C.

**Pâleur cutanée muqueuse* : 7 patients ont présenté une pâleur.

➤ Atteinte cutanée:

7 patients ont présenté une atteinte cutanée, 4 patients ont présenté une atteinte au-delà de 25% de la superficie corporelle et 3 patients ont présenté une atteinte de moins de 25% de la superficie corporelle.

Les atteintes cutanées sont représentées essentiellement par :

-*Dermatite séborrhéique* chez un patient.

-*Taches pétéchiiales* chez 2 patients au niveau de l'abdomen, du tronc, du cuir chevelu, du dos, la nuque, la région axillaire et la vulve, avec une surface cutanée estimée à >25%

-*Erythème papuleux* chez 4 patients.

➤ Atteinte Oto-rhino-laryngé (ORL):

10 patients ont présenté une atteinte et des masses aux dépens de la sphère ORL réparties comme suivants :

✓ otites rebelles aux traitements médicaux : 3 patients.

✓ masse retro-auriculaire : 4 patients.

✓ tuméfaction jugale : 2 patients.

✓ tuméfaction temporale : un patient.

➤ Atteinte osseuse:

Deux patients ont présenté des douleurs osseuses avec tuméfactions intéressant la jambe gauche et l'avant-bras droit.

➤ **Atteinte abdominale:**

Huit patients ont une localisation abdominale :

- ✓ Distension abdominale chez 2 patients.
- ✓ Hépto-splénomégalie a été présente chez 6 patients.
- ✓ Héptomégalie a été retrouvée chez un patient.
- ✓ Splénomégalie a été notée chez un patient.

➤ **Atteinte ganglionnaire:**

Huit patients ont présenté des adénopathies (ADP) périphériques réparties selon les territoires suivants :

- ✓ Cervical et jugulo-carotidien: 5 patients.
- ✓ Axillaire : 3 patients
- ✓ inguinal : 7 patients.

➤ **Atteinte respiratoire:**

Un patient a présenté une atteinte pleuro-pulmonaire. Les manifestations initiales de l'atteinte pleuro-pulmonaire ont été une toux puis une gêne respiratoire.

➤ **Atteinte ophtalmologique:**

Un seul patient a présenté une atteinte ophtalmologique, représenté par une exophtalmie bilatérale.

➤ **Autres atteintes:**

Aucune autre atteinte n'est décelée dans notre étude, notamment neurologique et endocrinienne.

3. Bilans paracliniques:

3.1. Bilan lésionnel :

a. Bilan local :

❖ La numération formule sanguine (NFS) :

Nous avons noté :

- Une Anémie (hypochrome microcytaire) chez 14 patients, avec une marge de variation du taux d'hémoglobine entre 3,3 et 10,7 g/dl.
- Une hyperleucocytose chez 2 patients, avec des taux variables entre : 17800 à 20180 éléments/mm³.
- Une thrombopénie : chez 2 patients

❖ Bilan hépatique :

Il est normal chez tous les patients, pas de cytolyse hépatique à l'admission.

❖ Bilan inflammatoire :

Il est positif chez 4 patients, avec une VS accélérée allant de 55 la première heure jusqu'à 140 la deuxième heure.

❖ Lactate déshydrogénase (LDH) :

Le dosage de la LDH a été réalisé chez tous les patients. Celle-ci a varié entre 187 et 835 UI/L. Un seul patient présenté un taux de lactate déshydrogénase (LDH) >600 UI /l, et supérieur à deux fois la normal.

❖ Bilan protidique :

L'électrophorèse des protides a été réalisée chez tous les patients. L'hypoalbuminémie a été présente chez 4 patients, la valeur la plus basse a été de 18 g/l.

❖ Autres bilans biologiques :

A leur admission, les patients n'avaient pas de troubles hydro électrolytiques,

une fonction rénale normale, bilan physiologique négatif, les sérologies virales VIH, HVB et HVC sont négatives.

❖ **Radiographie du thorax :**

Elle est réalisée chez tous les patients. Les résultats de ces radiographies de thorax sont :

- Normal : Chez 15 cas.
- 1 cas d'élargissement médiastinal et 1 cas de syndrome interstitiel avec des foyers de condensation bilatérales.

❖ **Radiographie du crâne :**

Elle est réalisée chez tous les patients, nous avons noté un seul cas d'ostéolyse avec images à l'emporte-pièce, au niveau des deux os temporaux, les rochers, et la paroi externe de l'orbite.



Figure 13: radiographie du crâne objectivant des lésions osseuses type ostéolyse au niveau du vertex chez un patient de notre étude.

❖ **Radiographie du rachis :**

Elle est réalisée chez 12 patients, dont un seul cas d'ostéolyse vertébrale au niveau de D10, L3 et S1.

❖ **Radiographie du squelette :**

Elle est réalisée chez 13 patients, 2 cas mettant en évidence des lésions osseuses d'ostéolyses au niveau de :

- Premier patient : L'os iliaque, le fémur droit, la 10^{ème} vertèbre dorsale, 3^{ème} vertèbres lombaire, première vertèbre sacrée, l'os maxillaire inférieur droit.
- Deuxième patient : lyse medio diaphysaire du tibia gauche.

❖ **La scintigraphie osseuse :**

Réalisée chez 6 cas, la scintigraphie au ^{99m}Tc n'a pas objectivé de lésions osseuses.

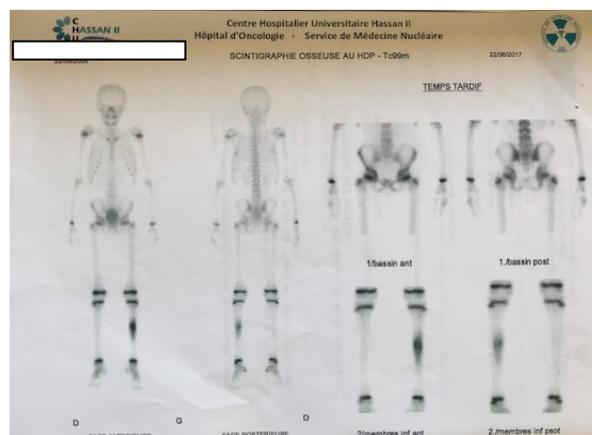


Figure 14 : Scintigraphie du corps entier, objectivant une hyperfixation franche de la jambe gauche en rapport avec la tumeur primitive, absence de localisations osseuses secondaires chez un patient de notre étude.

❖ **L'échographie abdominale :**

Elle a été réalisée chez 9 patients, soit en 1^{ère} intention dans un but diagnostique, soit en 2^{ème} lieu après diagnostic, dans le cadre du bilan d'extension. Elle est normale chez 4 patients et elle a objectivé une hépatosplénomégalie chez 4 patients et présence des ADPs inguinales chez un patient.

❖ **Tomodensitométrie (TDM- TAP) :**

Elle a été réalisée chez 17 patients. Elle est normale chez 4 patients, et elle a objectivé différentes atteintes chez 13 patients :

- Atteinte ganglionnaire :
 - 4.1. Cervicale : chez 5 patients.
 - 4.2. Axillaire : chez un patient.
 - 4.3. Médiastinale : chez 3 patients.
 - 4.4. Péritonéale : chez 2 patients.
 - 4.5. Inguinale : chez un patient.
- Atteinte thoracique :
 - 4.6. Atteinte pleurale : chez un patient.
 - 4.7. Un nodule pulmonaire chez un patient.
- Atteinte abdominale :
 - 4.8. Hépatosplénomégalie : chez 4 patients.
 - 4.9. Splénomégalie isolée : chez 2 patients.
 - 4.10. Hépatomégalie isolée : chez un patient.
 - 4.11. Atteinte rénale : chez un patient.
 - 4.12. Atteinte pancréatique : chez un patient.
- Atteinte osseuse :
 - 4.13. Crâne : chez 3 patients.

- 4.14. Face : chez 4 patients.
- 4.15. Thorax chez un patient.
- 4.16. Rachis chez 3 patients.
- 4.17. Bassin chez 3 patients.
- 4.18. Membres chez 2 patients.

La TDM nous a permis d'étudier les caractéristiques scannographiques des atteintes osseuses, il s'agit de :

- Lyse osseuse chez 7 patients.
- Condensation osseuse chez un seul patient.

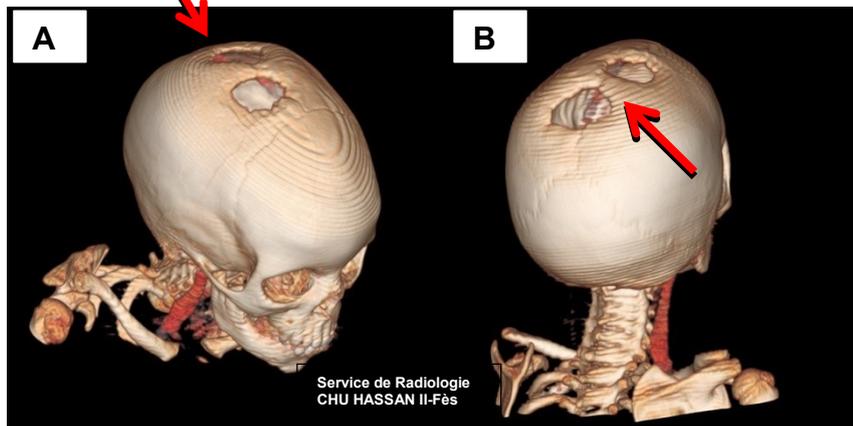


Figure 15: images scannographiques (A et B) de reconstruction 3Ddu crâne objectivant des lésions osseuses lytiques au niveau du vertex chez un patient de notre étude.

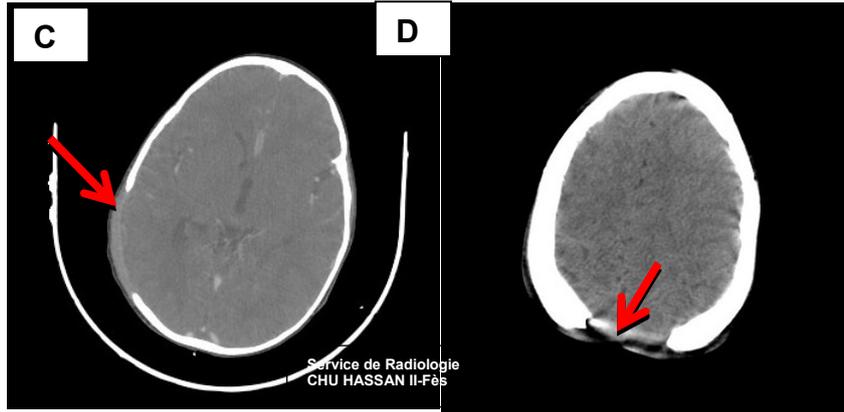


Figure 16 : images scannographiques (C et D) cérébrales en coupe axiale montrant des lésions osseuses lytiques au niveau pariétal droit et occipital chez des patients de notre étude.

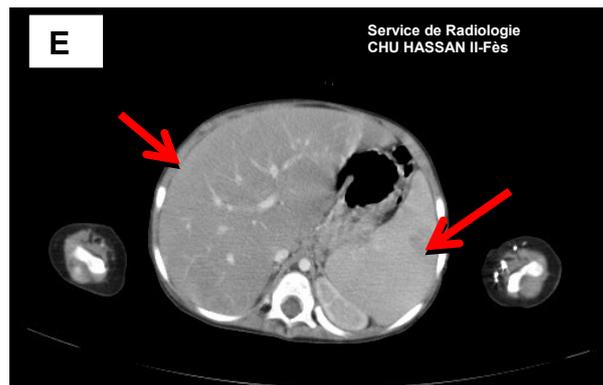


Figure 17 : E :image scannographique abdominale en coupe axiale montrant une hépato-splénomégalie importante chez un patient de notre étude.

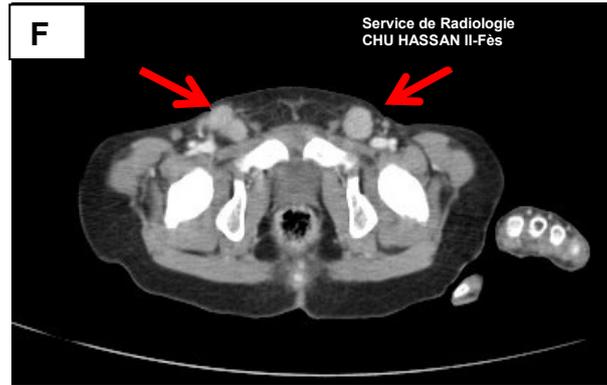


Figure 18 : F : image scannographique pelvienne en coupe axiale, objectivant des adénopathies inguinales bilatérales chez un patient de notre étude.

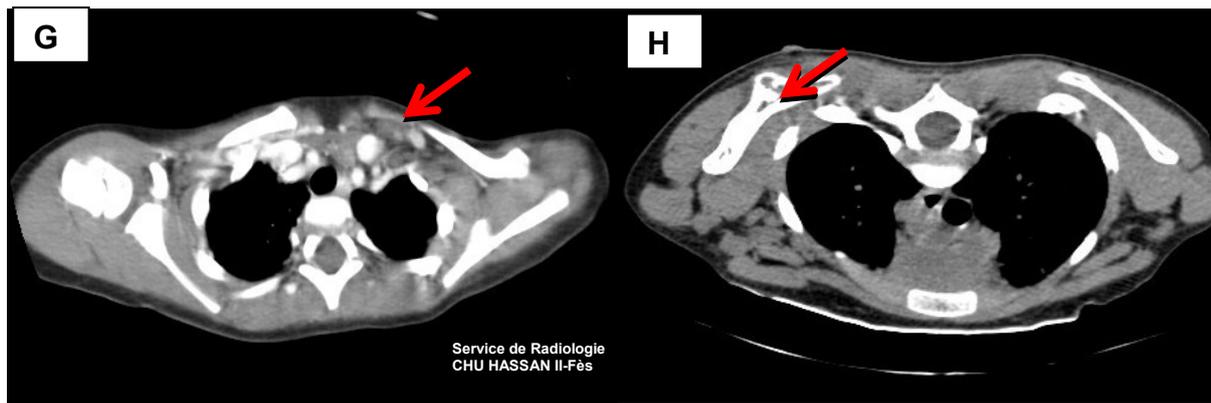


Figure 19 : images scannographiquethoracique en coupe axiale (G,H) chez des patients de notre étude.

G : image scannographique thoracique montrant des adénopathies cervicales bilatérales.

H : image scannographique thoracique en coupe axiale montrant une atteinte osseuse de l'omoplate gauche avec une ostéolyse et réaction périostée.

❖ TDM cérébrale et du rocher :

Réalisée chez 8 patients, suites à l'orientation clinique et aux signes ORL. La TDM nous a permis d'étudier les caractéristiques scannographiques de ces atteintes, il s'agit de :

- Lyse osseuse de l'os temporele en bilatérale chez 3 patients.
- Lyse du rocher chez deux patients.
- Lyse de l'os mastoïde chez un patient.
- Comblement tissulaire des caisses du tympan chez un patient.
- Un processus tissulaire de l'oreille droite chez un patient.
- Extension méningée chez deux patients.

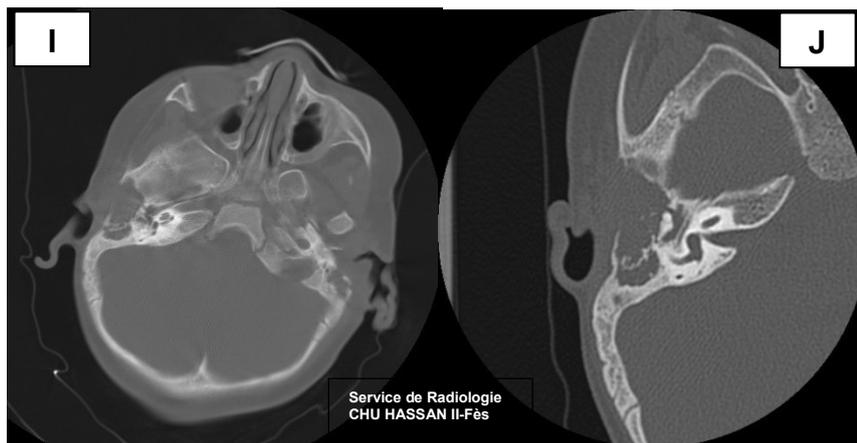


Figure 20 : I et J images scannographiques du rocher en coupe axiale montrant une lyse osseuse du rocher chez un patient de notre étude.

❖ **IRM cérébrale :**

Réalisée chez 5 patients, dont 4 étaient normales et une objectivant une lyse temporale et du rocher.



Figure 21 : image IRM en séquence sagittale T1 gado montrant une IRM cérébrale normale, sans atteinte hypophysaire chez un patient de notre étude.

b. **Bilan d'extension :**

❖ **Myélogramme :**

Réalisé chez les 17 patients, il est normal chez 14 patients, 2 patients ont présentés une infiltration avec présence des cellules histiocytaires en intra médullaire et un patient a présenté une agranulocytose.

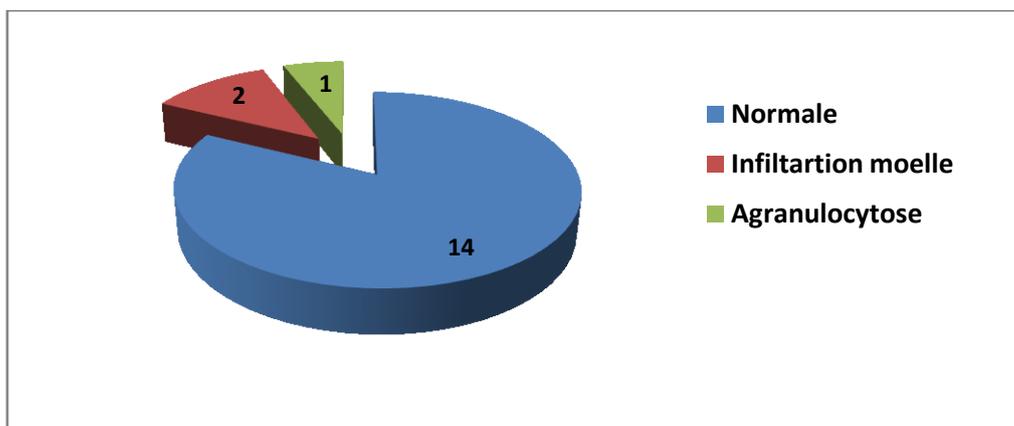


Figure 22: répartition des cas selon les données du myélogramme.

❖ **Biopsie ostéo-médullaire :**

Réalisé chez tous les patients, elle est normale chez 12 patients, 2 patients ont un prélèvement non concluant et 3 patients ont présenté une infiltration avec présence des cellules histiocytaires en intra médullaire.

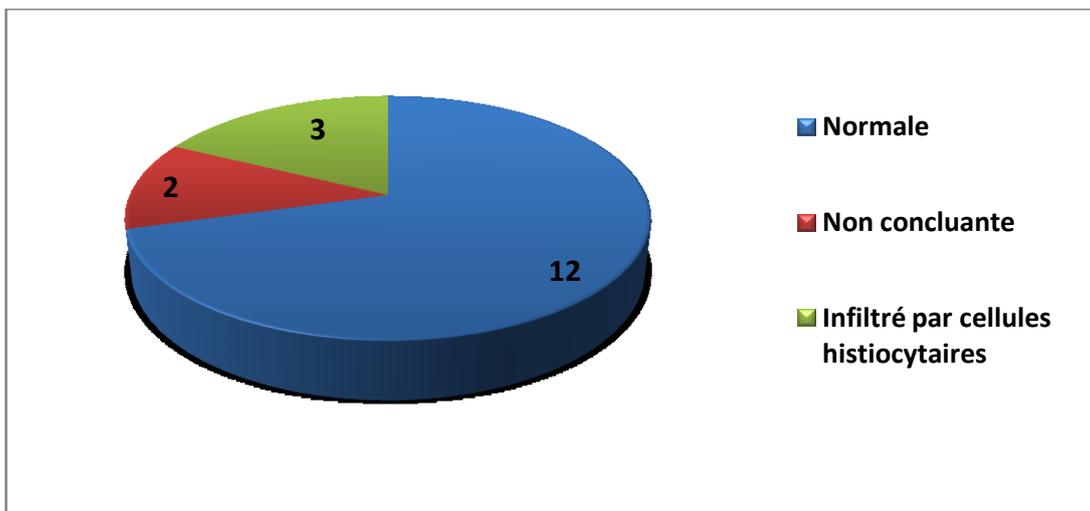


Figure 23: répartition des cas selon les données de la biopsie ostéo-médullaire.

3.2. Confirmation de diagnostic:

a. Délai entre la 1ère consultation et le diagnostic :

Il signifie le délai entre la première consultation et la confirmation du diagnostic de l'HL. Il a été variable allant de 25 jours à 10 mois avec une médiane de 2,5mois. Il s'agit de (figure) :

- Deux patients ont été diagnostiqués dans un délai < 1 mois.
- 9 patients ont été diagnostiqués dans un délai de 1 à 2 mois.
- 1 patient a été diagnostiqué dans un délai de 2 à 3 mois.
- 4 patients ont été diagnostiqués dans un délai de 3 à 6 mois.
- Un patient a été diagnostiqué dans un délai 6 à 10 mois.

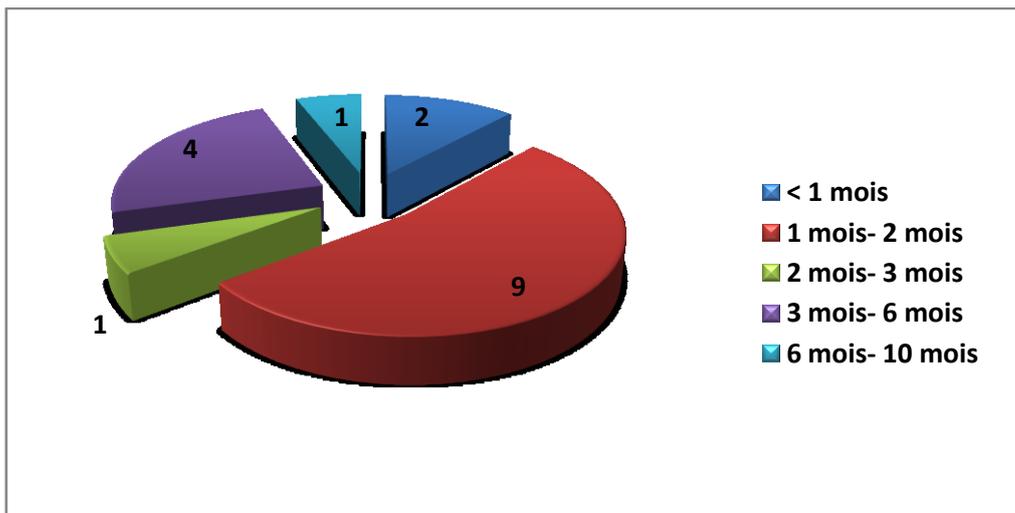


Figure 24: délai entre la 1ere consultation et le diagnostic de l'HL.

b. Bilan de confirmation de diagnostic:

Le diagnostic de certitude est basé sur l'étude anatomo-pathologique. Le diagnostic de l'HL a été confirmé par (figure 21) :

- * Biopsie des différentes lésions chez tous les patients soit chez 17 cas.
- * Biopsie ostéo-médullaire (BOM) a confirmé le diagnostic chez 3 patients.

a. Diagnostic histologique :

Tous les patients ont bénéficié d'une biopsie, de siège différent selon la symptomatologie clinique présentée. Il s'agit de :

- 4 biopsies d'ADPs,
- 6 biopsies cutanées,
- 5 biopsies osseuses,
- une biopsie au niveau du conduit auditif externe (CAE)
- une biopsie du muscle temporele.

Ces biopsies ont été toutes confirmées par une étude immuno-histochimique :

- 6 cas exprimaient les marqueurs CD1a et le PS 100 avec la présence de cellules langerhanciennes (CL),
- 9 cas exprimaient uniquement le CD1a et les cellules langerhanciennes,
- 1 cas exprimait le marqueur PS100 avec les cellules langerhanciennes,
- 1 cas exprimait les marqueurs CD1a et PS 100.

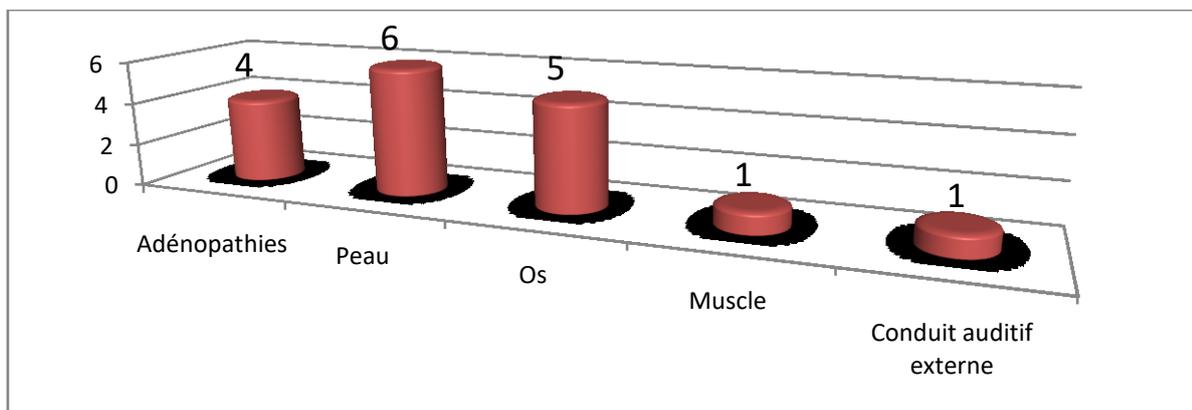


Figure 25 : Répartition des patients selon le siège de biopsie.

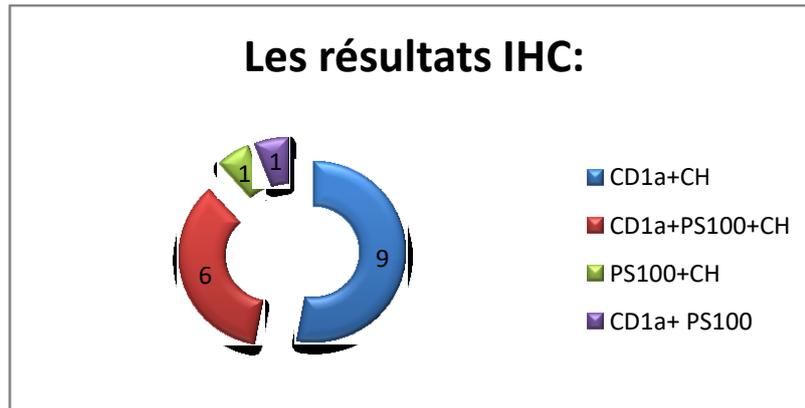


Figure 26 : Répartition des malades selon les résultats de l'étude histologique (IHC)

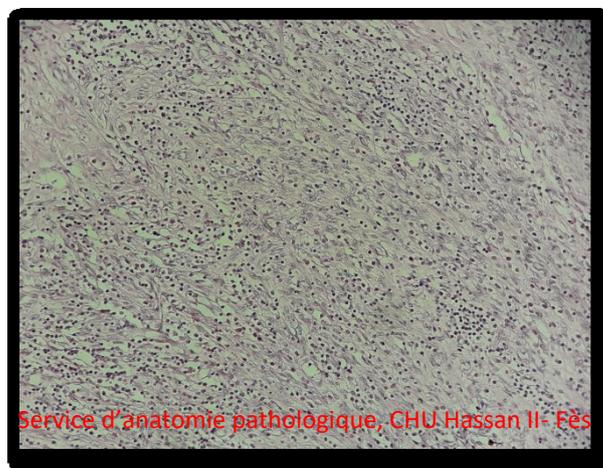


Figure 27 : La prolifération tumorale disposée en nappe sur un fond fibreux (HESx200) chez un patient de notre étude.

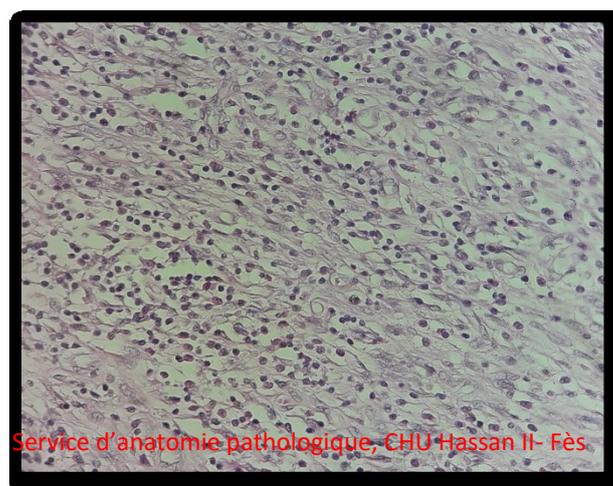


Figure 28 : Les cellules tumorales sont ovalaires, modérément atypiques, à chromatine vésiculeuse (HESx400)chez un patient de notre étude.

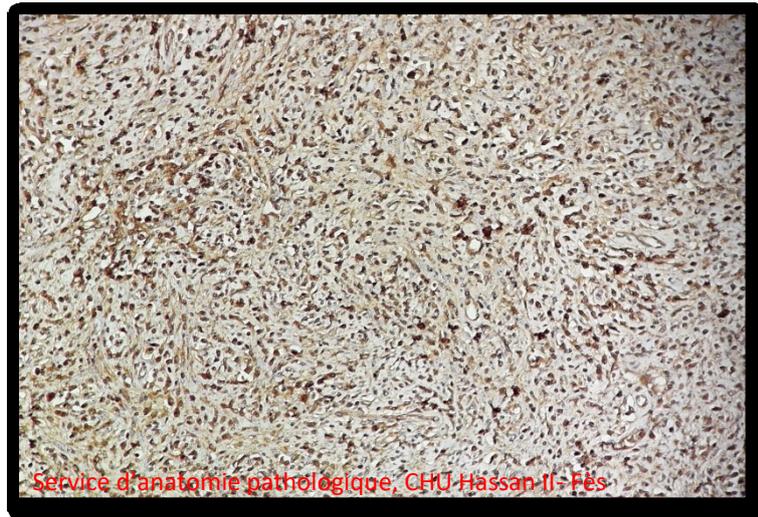


Figure 29 : Les cellules tumorales expriment le CD1a chez un patient de notre étude.

4. Classification pré thérapeutique :

4.1. Classification clinique :

Au terme de la classification de l'Histiocyte society, on définit trois organes à risque (Risk Organ = RO) : le foie, la rate et le système hématopoïétique et on peut alors classer les patients en 4 groupes :

- **Groupe SS RO- Poumon-**, Single System (un seul système), comprend les formes localisées sans atteinte d'un organe à risque dont le poumon, chez 4 patients.
- **Groupe MS RO –** (multi système sans atteinte des organes à risque) comporte toutes les atteintes de deux organes, à l'exception des organes à risque que sont le foie, le poumon, le système hématopoïétique et la rate, chez 4 patients.
- **Groupe Poumon +** concerne les patients présentant une atteinte pulmonaire sans atteinte d'un organe à risque, n'est retrouvé chez aucun patient.

- **Groupe RO +** comporte les patients présentant une atteinte d'un organe à risque, retrouvé chez 9 patients.

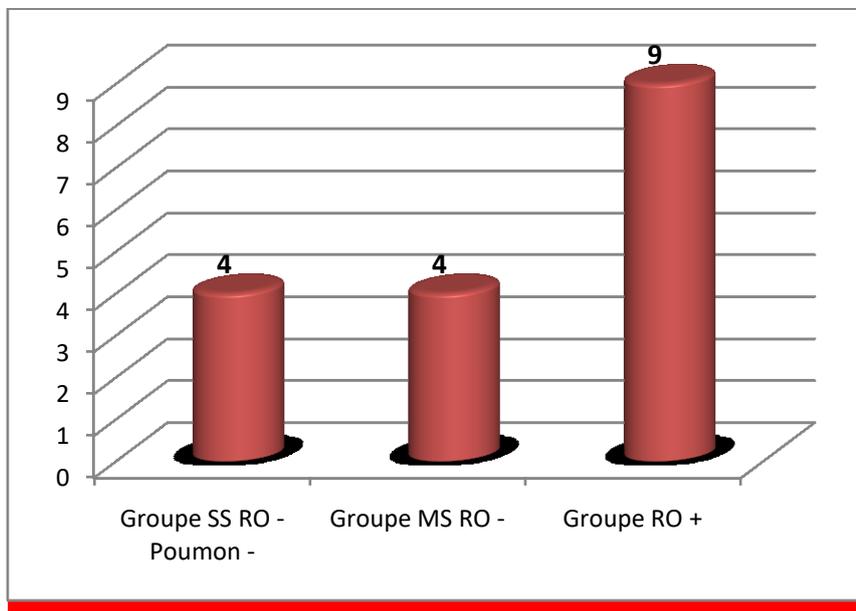


Figure 30 : Répartition des patients selon la classification de la société histiocyttaire

4.2. Score d'activité :

Le score d'activité, est un score qui sert à évaluer et classer la maladie en maladie active ou inactive, sur des paramètres cliniques, qui permet au moins de rendre compte des atteintes systémiques de la maladie et d'avoir une valeur importante sur le pronostic et la prise en charge thérapeutique (voir annexe 3 score d'activité).

Le score d'activité de l'HL était comme suivant : huit patients avec un score entre 0 et 2, quatre patients avec un score entre 3 et 6 et 5 patients avaient un score d'activité > à 6.

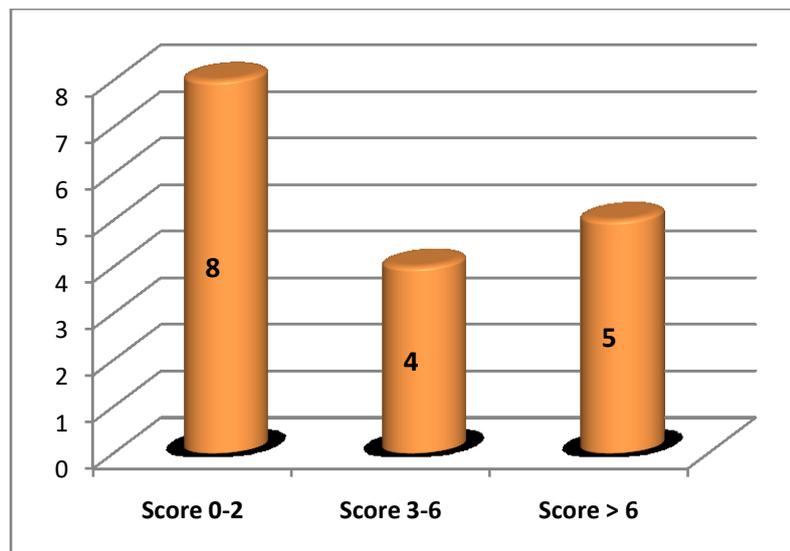


Figure 31 : Répartition des patients selon le score d'activité de l'HL.

4.3. Classification thérapeutique :

Afin de mieux guider la prise en charge thérapeutique, nous avons divisé les patients atteints d'HL en groupes atteints de forme uni focale (atteinte de l'os ou la peau), et la forme multi viscérales.

- Forme uni focale : chez 4 patients
- Forme multi viscérale : chez 13 patients.

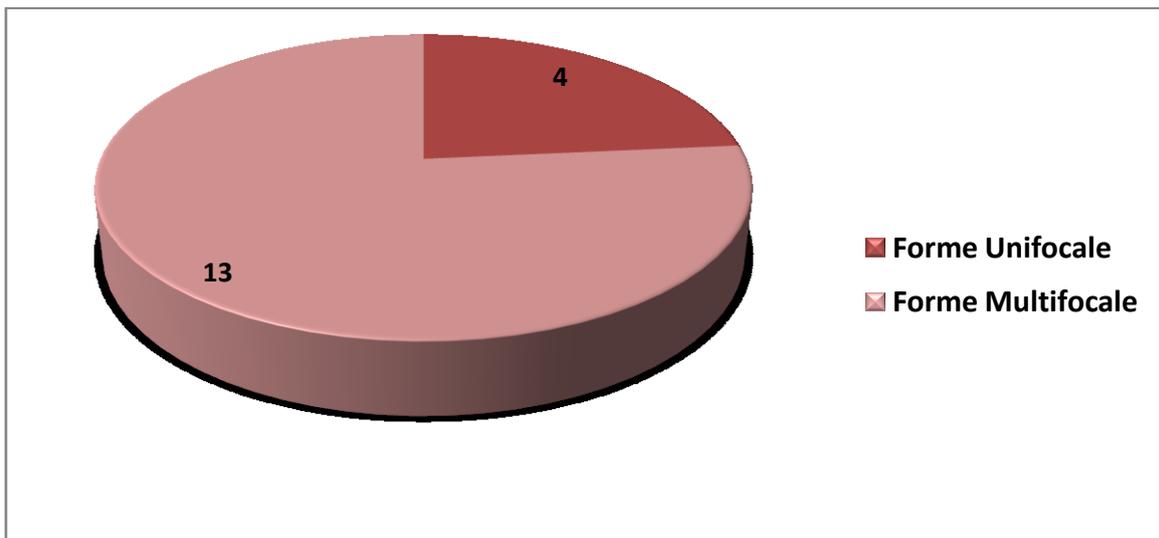


Figure 32 : Répartition des patients selon la classification thérapeutique.

5. Délai de prise en charge :

5.1. Délai entre diagnostic et le traitement

Le délai entre la confirmation du diagnostic et le traitement, varie entre 1 jour et 03 mois avec une moyenne de 3 semaines, il s'agit :

- 14 patients ont été traités dans un délai < 1 mois.
- 2 patients ont été traités dans un délai de 1 à 2 mois.
- 1 patient a été traité dans un délai de 2 à 3 mois.

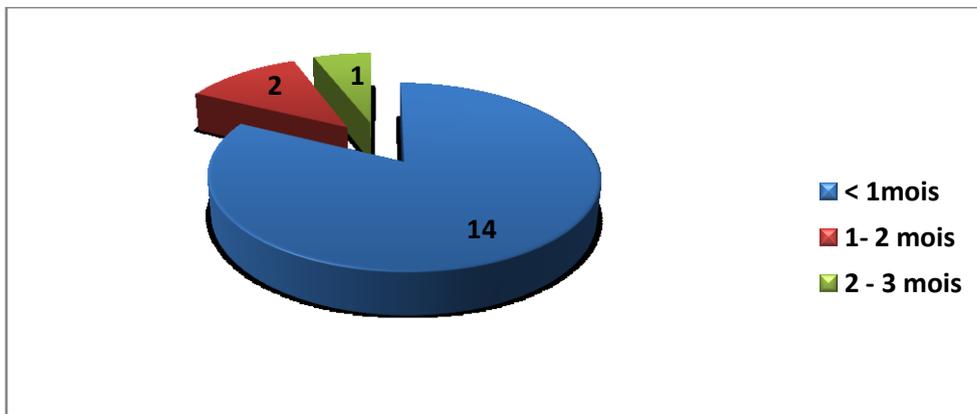


Figure 33: Délai entre le diagnostic et le traitement de l'HL

5.2. Délai entre consultation et le traitement :

Le délai entre la consultation et le traitement, varie entre 1 mois et 12 mois avec une moyenne de 3 mois et demi, il s'agit :

- 1 patient a été traité dans un délai d'un mois.
- 7 patients ont été traités dans un délai de 1 à 2 mois.
- 4 patients ont été traités dans un délai de 2 à 3 mois.
- 2 patients ont été traités dans un délai de 3 à 6 mois.
- 2 patients ont été traités dans un délai de 6 à 9 mois.
- 1 patient a été traité dans un délai de 9 à 12 mois.

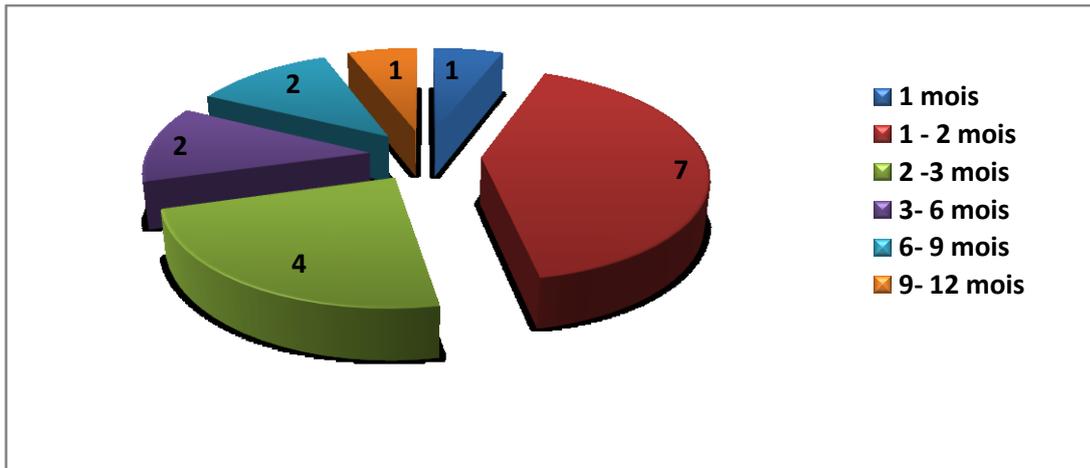


Figure 34: Délai entre la consultation et le traitement de l'HL

6. Prise en charge thérapeutique

6.1. Préparation thérapeutique

La réanimation hématologique :

Six patients ont reçu une transfusion de culots globulaires (CG) et deux autres celle de culots plaquettaires (CP) avant le début du traitement.

Traitement et prophylaxie anti-infectieuse :

Tous les patients ont bénéficié d'un déparasitage digestif, un traitement énergétique des foyers infectieux identifiés avant le début du traitement et ils ont été mis sous une prophylaxie contre le *Pneumocystis Carnii* par le trimetoprimesulfametoazole à dose prophylactique de 25mg/kg trois fois par semaine.

6.2. Chimiothérapie:

La chimiothérapie a été administrée chez tous les patients soit 17 patients. Aucun décès avant leur première cure de chimiothérapie n'a été noté.

a. Protocoles et nombres de cures :

Le nombre de cures administrées est variable en fonction de la forme clinique, du risque de la maladie, du protocole, de l'âge de l'enfant et de la réponse

au traitement.

- 11 patients, ont été traités par le Protocole LCH III : Groupe bas risque ou Groupe haut risque avec les deux Bras A et B, dont un patient été traité selon le bras B et 10 ont étant Bras A :
 - ✓ 7 patients ont reçu le Protocole complet fait de deux inductions 1 et 2 puis l'Entretien.
 - ✓ 4 patients, sont décédés, deux après l'Induction 2, et 2 après la première Induction de chimiothérapie.

- 6 patients, ont été traités par le **Protocole LCH2012** qui contient :

Induction puis une évaluation à S7, Si réponse incomplète refaire une 2^{ème} induction, si tous les score sont nuls passer à la maintenance, et si progression avec un score d'activité > 5 passer au Protocole LCH S 2cda Arac. Il s'agit:

- ✓ 4 patients, ont reçu une Induction puis Maintenance.
- ✓ 2 patients, ont reçu deux Inductions puis Maintenance.
- ✓ 2 patients, sont en évaluation de fin de traitement par chimiothérapie.

b. Durée de la chimiothérapie :

La durée de la chimiothérapie administrée a varié entre 4 jours et 33 mois avec une moyenne de 15,4 mois.

c. Toxicité de la chimiothérapie :

Les manifestations toxiques de la chimiothérapie ont été dominées par l'installation de neutropénie fébrile.

- Une neutropénie fébrile a été notée chez 11 patients (entre 1 et 6 épisodes de neutropénies).
- Une fièvre sans foyer infectieux a été notée chez un patient.
- Une infection respiratoire a été notée chez 1 patient.

- Une anite a été observée chez 1 patient.
- Une thrombopénie a été notée chez 1 patient.

6.3. Radiothérapie :

Dans notre étude aucun patient n'a bénéficié d'une radiothérapie après chimiothérapie.

7. Evolution

7.1. Rémission complète :

La rémission complète est la disparition totale de la maladie ainsi que de tous les symptômes et les signes qui lui sont associés.

Parmi les 17 patients de l'étude, 4 patients sont décédés et 12 ont fini leur traitement à base de chimiothérapie, un patient est en cours d'entretien et un patient est en cours d'évaluation de fin de traitement. Onze patients sont en rémission complète. Ils bénéficient d'un suivi avec une surveillance régulière.

7.2. Rechute :

La rechute est une bonne régression de la tumeur sous chimiothérapie puis flambée au cours ou après arrêt du traitement. 2 cas de rechutes après rémission complète sont retrouvés dans notre étude.

Premier patient : une rechute au niveau occipitale, 7 mois après la fin du traitement, classé initialement forme locale puis reclassé mis sous VINBLASTINE 6mg/m²/semaine et Purinéthol 50 mg/m²/jour pendant 18 mois, il est actuellement à 12 mois après la fin du traitement en rémission complète (DFT : 07/03/2018).

Deuxième patient : rechute 4 mois après la fin du traitement, classé initialement une histiocytose à localisation osseuse et ganglionnaire, la rechute était

au niveau médullaire, ganglionnaire et osseuse. Mise sous chimiothérapie de 2^{ème} lignée, selon le Protocole : Vinblastine, purinethol avec une longue induction (3 mois/VLB hebdomadaire et 6MP 50 mg/m²) puis passage VLB par 2 semaines et 6MP et si va bien 6 mois, puis VBL/ 3 semaines pour 18 mois avec 6MP, le patient est actuellement en phase d'entretien et il est en rémission complète.

7.3. Décès :

Parmi les 17 patients colligés dans notre étude, 4 patients sont décédés. Le délai entre le diagnostic de la maladie et le décès a varié entre 4 jours et 4 mois et demi avec une moyenne de 2 mois et 3 semaines. Tous les cas de décès sont notés au cours du traitement, aucun décès n'est noté chez les patients en rémission.

Parmi les 4 patients décédés ont notes :

- Aucun patient n'est décédé avant la chimiothérapie
- 4 patients au cours de la chimiothérapie
 - 1 patient après la première induction S7.
 - 2 patients après la deuxième induction S12.
 - 1 patient après la première séance de chimiothérapie S1.
- Cause de décès :
 - 2 patients décédés par toxicité de chimiothérapie, la neutropénie.
 - 1 patient est décédé suite une neutropénie sévère dans le contexte d'un déficit immunitaire congénital.
 - 1 suite à une détresse respiratoire causée par la maladie avancée.
- Lieu décès :
 - patients décédés: en milieu hospitalier
 - 1 patient décédé : à domicile

7.4. Perdu de vue :

On n'a noté aucun cas perdu de vue au cours du traitement ou après la rémission.

7.5. Abondant de traitement

Aucun cas d'abondant de traitements n'a été noté.

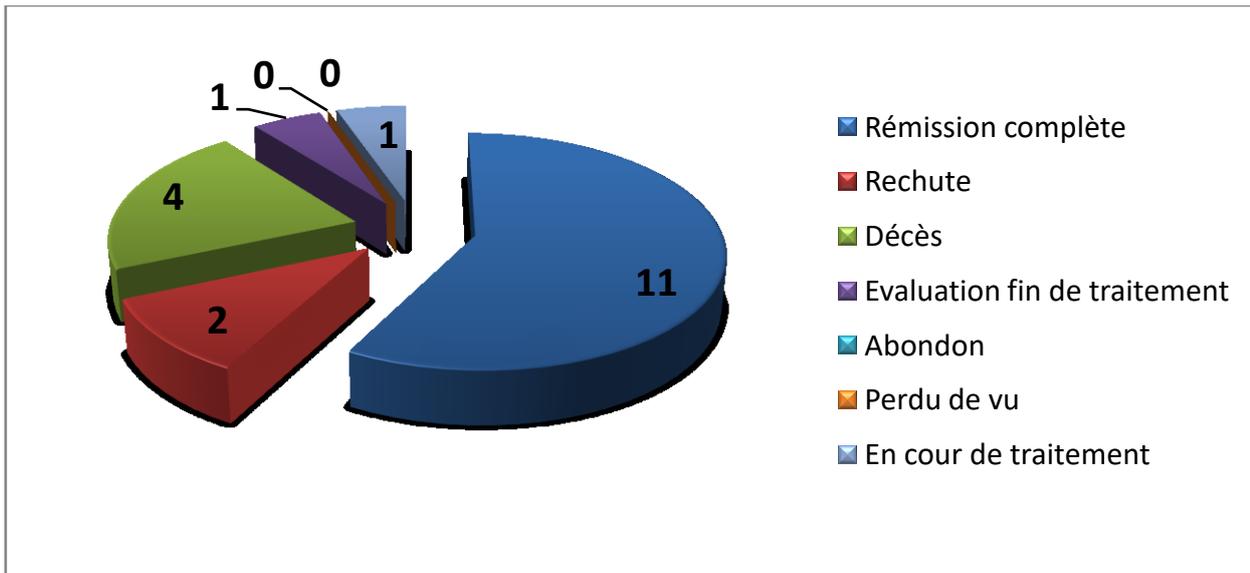


Figure 35 : Evolution des patients après traitement par chimiothérapie.

IV. DISCUSSION

A. GENERALITE :

Chester, Christian, Destombes, Dorfman, Erdheim, Main, Hashimoto, Langerhans, Letterer, Nezelof, Pritzker, Rosai, Schüller, Siwe... Cette liste de médecins — dont les noms sont souvent utilisés en éponyme pour les nombreuses pathologies histiocytaires, reflète 150 ans de recherche sur un groupe de maladies orphelines. Pendant des décennies, cette pathologie a été classifiée comme histiocytose Langerhansienne et non Langerhansienne. En 2010, une avancée majeure est apparue avec la découverte des mutations BRAF dans l'HL [1], qui ont ensuite été retrouvés dans la maladie d'Erdheim Chester [3]. Cette découverte a ouvert une nouvelle classification des maladies histiocytaires, qui incorpore leur histologie, phénotype et altérations moléculaires, ainsi que les caractéristiques cliniques et radiologiques [4].

B. EPIDEMIOLOGIE :

1. L'incidence :

L'incidence de l'HL est variable à travers tous les pays du monde :

- En Asie : l'incidence annuelle de l'HL varie selon plusieurs études en :
 - ✓ Chine : de 4,1 à 4,6 cas par million d'enfants [5].
 - ✓ Japon : de 5 à 6 cas par million d'enfants [6].
 - ✓ Turquie : de 2 à 10 cas par million d'enfants [7].
- Aux états unis: l'incidence annuelle de l'HL varie selon plusieurs études à :
 - ✓ New York : de 5 à 6 cas par million d'enfants [8].
 - ✓ Boston : de 8,9 cas par million d'enfants [9].
 - ✓ Los Angeles : est estimé entre 2 et 10 cas par million d'enfants [10].
- Au Canada: affecte de 2 à 5 cas par million d'enfants chaque année [11].

- En Europe :
 - ✓ En France : est estimée à 5 cas par million chez l'enfant, soit environ 55 cas nouveaux cas par an [12].
 - ✓ Danemark : à 1,08 cas par 200 000 enfants moins de 15 ans [13].
- En Afrique :
 - ✓ Au Maroc : l'incidence de l'HL n'a pas pu être calculée puisqu' on n'a pas de registre.

2. Age et sexe :

L'HL est une pathologie d'expression clinique très variable, ainsi que d'incidence et d'âge d'apparition. Dans une étude réalisée dans 10 centres entre l'Amérique du nord et l'Europe, ayant colligée 93 enfants, dont l'âge médian était de 4,08 ans (extrêmes: 1,91 – 8,30 ans), avec une prépondérance masculine (61%), la durée médiane de suivi était de 4,13 ans (extrêmes, 2,25 à 6,10 ans) [14].

Une étude pilote aussi réalisé entre l'Europe et l'Amérique du nord et du sud, ayant colligée 182 patients, L'âge moyen au moment du diagnostic était de 4,3 ans +/- 4,1, et l'âge moyen au suivi était de 13,0 ans +/- 4,4 [15].

Tableau 2 : Tableau récapitulatif de l'âge moyen et du sex ratio de l'HL dans différents pays.

Région	Période d'étude	Age moyen	Sex ratio M/F	Période de suivie
Chine [5]	1984– 2014	4,6 ans	1,25	12 ans
Turquie[7]	2009– 2014	11 ,7 ans	Male	NA
Etude pilote (Amérique+ Europe) [14]	--	4,8 ans	1,58	4,13
Etude pilote (Amérique nord +sud+ Europe)[15]	1981– 1990	4,3 ans	NA	NA
Los Angeles [10]	--	30 mois	1	NA
UK [16]	1990– 2012	2,9 ans	1,21	NA
Alger [17]	2003– 2016	2,5 ans	2,5	NA
Notre série	2010– 2018	2,2 ans	3,25	8 ans

Dans notre expérience, l'âge des patients au moment du diagnostic se situait entre 1 an et 9 ans avec une moyenne de 2,2 ans, une prédominance masculine, avec un sex ratio M/F de 3,25. J.Donadieu et al. a objectivé une distribution par âge très asymétrique mais uni modale, avec une très légère prédominance masculine et un pic de fréquence entre 1 et 3 ans [18].

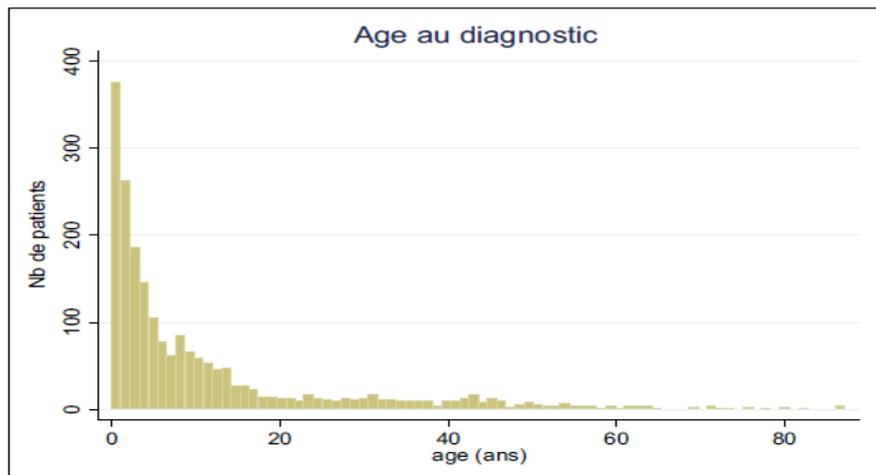


Figure 36 : Distribution des âges au diagnostic des HL (situation au 15/2/15- registre des histiocytoses France 2028 patients enregistrés) [18].

C. PHYSIOPATHOGENIE :

1. Etiologies de l'HL :

Les causes et les facteurs de risque du développement de l'HL ne sont pas clairs [19]. Cependant, les modèles de présentation uniques, allant de lésions osseuses localisées avec régression spontanée à des formes disséminées impliquant plusieurs organismes, suggèrent une pathogenèse complexe. Des associations familiales, en particulier l'observation d'une incidence accrue chez des jumeaux monozygotes de patients atteints, ont suggéré la présence d'une prédisposition à la lignée germinale au moins dans une proportion des cas [20]. De plus, des études basées sur la population ont montré des différences dans l'incidence de l'HL disséminé par race et groupe ethnique; une incidence plus élevée a été signalée chez les Hispaniques et une incidence plus faible chez les Noirs [21]. Des études ont également montré une corrélation avec les infections maternelles et néonatales [19,22,23], l'absence d'enfants vaccinés [19, 22], les antécédents familiaux des

maladies de la thyroïde [19], de fécondation in vitro [24], de problèmes d'alimentation et de transfusions pendant l'enfance [23]. Enfin, des conditions socio-économiques moins favorables ont été associées à une incidence accrue de LCH disséminé [21].

Il a été souligné par l'étude de J. Donadieu et al, qu'il aurait une possibilité d'un lien avec des infections virales à EBV [25], HHV 6 [26], CMV [27], mais le rôle causal de ces virus a été réfuté par une étude cas-témoin, appariés sur l'âge [28]. Finalement, le seul facteur de risque validé est le tabagisme actif, qui favorise l'apparition de l'atteinte pulmonaire chez l'adulte [29].

2. Physiopathologie :

La cellule de Langerhans est l'un des éléments clés du système immunitaire. Cette cellule dendritique de la famille des phagocytes mononucléés naît dans la moelle osseuse et essaime vers la peau, les muqueuses malpighiennes, les poumons et les nœuds lymphatiques. Elle joue le rôle de présentation des antigènes solubles aux lymphocytes T, étape essentielle dans le déclenchement de la réponse immunitaire [30].

Les cellules de Langerhans de l'histiocytose langerhansienne possèdent des caractéristiques distinctes des cellules de Langerhans résidentes normales de la peau. Elles expriment notamment des marqueurs d'activation, par exemple le récepteur au GM-CSF [31] (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, cytokine agissant comme facteur de croissance des cellules de la lignée blanche) et paraissent bloquées à un stade de maturation intermédiaire [32].

Le débat sur la nature inflammatoire ou cancéreuse de l'histiocytose langerhansienne n'est toujours pas tranché [33, 34, 35]. Le caractère monoclonal de la prolifération histiocytaire plaide en faveur d'une hypothèse tumorale tandis que le

caractère très inflammatoire des lésions suggère une réponse immunitaire inadaptée à des stimuli encore non identifiés [36].

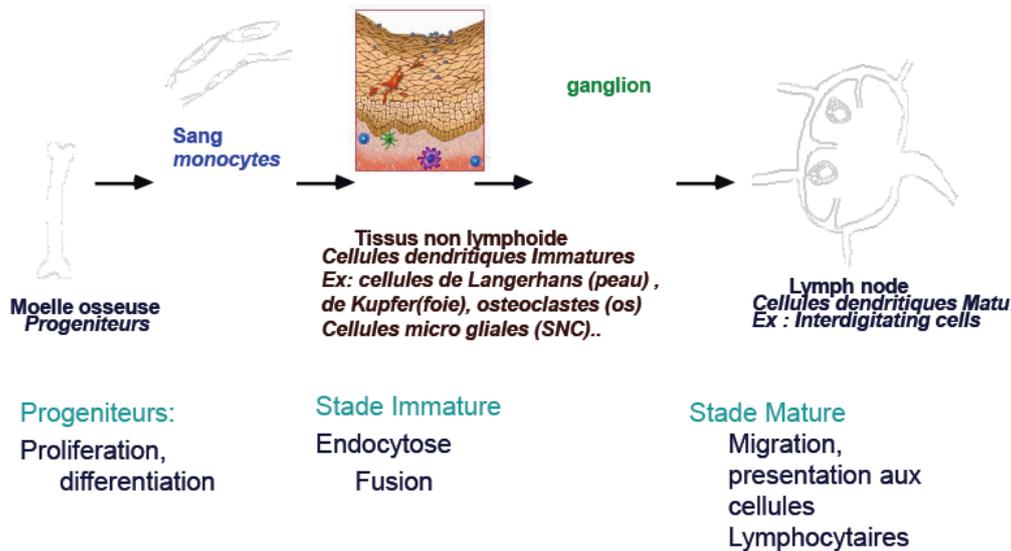


Figure 37 : Les différents stades de maturations des cellules de Langerhances [37].

Hypothèse inflammatoire

Elle postule qu'une réponse immunitaire aberrante est à l'origine du recrutement des histiocytes. Une cascade inflammatoire est déclenchée via une production de cytokines et de chémokines, entretenant l'afflux d'histiocytes et de cellules de l'inflammation.

La cellule de Langerhans est une cellule immunitaire qui répond physiologiquement à des stimuli inflammatoires par son activation et sa prolifération [34]. Le grand nombre de cellules inflammatoires accompagnant les histiocytes est en faveur de cette hypothèse. De plus, les cellules de Langerhans retrouvées au sein des lésions ont des caractéristiques morphologiques bénignes et un caryotype normal. Enfin, aucune anomalie génétique n'a pu être formellement identifiée à ce jour [34, 38]. Les exemples de rémission spontanée de cette pathologie vont également dans ce sens [39, 40]. Par ailleurs, aucun lien avec un

stimulus viral n'a pu être établi [41, 42, 43, 44].

Dans les lésions d'histiocytose langerhansienne, les histiocytes expriment des récepteurs aux chémokines inflammatoires qui permettent leur autorecrutement sur les sites d'inflammation, ils produisent également en grande quantité des chémokines inflammatoires qui autorisent leur déplacement dans le tissu inflammatoire ainsi que le recrutement d'autres cellules de l'inflammation [45]. L'activation de ces cytokines protège les cellules de Langerhans de l'apoptose, ce qui expliquerait leur accumulation pathologique [32, 46, 47]. L'une de ces cytokines, la caténine β , pourrait jouer un rôle dans la dysrégulation histiocytaire en bloquant ces cellules à un stade immature [48]. Dans le cas spécifique des lésions osseuses, ces cytokines contribuent également à la résorption, la fibrose et la nécrose osseuse [33]. Ainsi, la cytokine IL-17A, spécifique des lymphocytes T et impliquée dans des maladies inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, sclérose en plaques), a été retrouvée en quantité importante dans le sérum de patients présentant des lésions d'histiocytose actives [49]. Cette cytokine induit la formation de granulomes et la résorption osseuse.

Si ces éléments ne constituent que certaines pièces du puzzle de la pathogenèse de l'histiocytose, ils permettent de dégager les hypothèses suivantes :

- l'histiocytose langerhansienne résulterait d'une survie prolongée des histiocytes plutôt que d'une prolifération incontrôlée,
- Ces histiocytes seraient bloqués à un stade immature,
- le rôle clé de plusieurs cytokines et chémokines ferait de ces molécules de futures cibles thérapeutiques [50].

Hypothèse tumorale

Elle sous-tend que la prolifération cellulaire incontrôlée serait la conséquence

d'altérations génétiques de régulateurs de la division cellulaire [34].L'histiocytose répondrait dans ce cas au paradigme actuel du traitement du cancer, à savoir la destruction chimique des cellules issues de ces altérations génétiques.Deux conditions doivent être remplies pour valider cette hypothèse :

- prouver le caractère clonal des histiocytes pathologiques ;
- identifié des anomalies génétiques récurrentes.

Or, même si le caractère clonal a été démontré dans les formes non pulmonaires [51, 52], la rareté de cette pathologie rend la caractérisation génétique difficile.Aucune anomalie cytogénétique récurrente n'a aujourd'hui été identifiée [38, 53].Cependant, l'identification récente d'allèles capables d'activer un oncogène (tel BRAF V600E) [1], connu dans le mélanome [54], supporte cette hypothèse tumorale [38].Ces découvertes ouvrent la perspective de thérapeutiques ciblées visant à inhiber l'expression de ces gènes sur le modèle d'avancées récentes dans le traitement de certains néoplasies [55, 56].

D. PRESENTATION CLINIQUE :

Les manifestations cliniques de l'histiocytose sont très hétérogènes allant de la lésion isolée à résorption spontanée à une maladie à lésions multiples dont certaines peuvent entraîner des dysfonctionnements d'organes pouvant mettre en jeu le pronostic vital [57].

1. Signes généraux :

Les atteintes localisées ne présentent pas de manifestation générale. Cependant, lors d'atteintes multisystémiques, on note au début une altération de l'état général, une fièvre accompagnée d'anorexie, d'amaigrissement [58, 59]. Dans notre étude, la fièvre est présente chez 8patients.

2. Signes fonctionnels :

Le premier signe est la douleur, également premier motif de consultation. A titre d'exemple la présence d'une tuméfaction osseuse dure et immobile ou molle et mobile, douloureuse, est de nature à alerter le patient. Dans notre étude elle est présente chez un patient.

Un autre signe fonctionnel peut être constitué par une fracture osseuse pathologique liée à la progression de la lésion.

Enfin une exophtalmie spontanée ou une mobilité prématurée de dents peut permettre la découverte fortuite d'une histiocytose langerhansienne [60,61].

3. Atteinte osseuse :

Peut-être asymptomatique, ou faisant appel par les symptômes qui oriente vers ce diagnostic :

- La douleur,
- L'apparition d'une tuméfaction,
- Une impotence fonctionnelle,
- Une fracture pathologique.

Peut-être unique ou multiple, les lésions uniques sont présentes dans 49% et les lésions multiples à 29% dans certaines séries [6], dans notre étude 3 cas (3/17) d'atteinte osseuse focale et 9 cas (9/17) d'atteinte osseuse multiples.

Siège principalement au niveau des os plats mais peut atteindre aussi les os long. Chez l'enfant dans les séries de patients recrutés en orthopédie, la moitié seulement des lésions étaient symptomatiques [62]. La distribution des lésions montre une prédominance axiale et céphalique. La tête et la face représentent environ la moitié des localisations, les vertèbres 10%, le bassin 12% tandis que les extrémités proximales représentent 20% et les extrémités distales 5% [18].

L'atteinte périorbitaire peut s'accompagner d'une exophtalmie ou d'un ptosis, l'atteinte du nerf optique est exceptionnelle. L'atteinte vertébrale peut s'accompagner d'une compression médullaire, une paresthésie, une radiculalgie, des sciatalgies ou une scoliose douloureuse [63].

Ces lésions osseuses sont orientées par l'examen clinique ou lors de la réalisation des examens d'imagerie pour un autre motif. C'est l'organe le plus atteint chez l'enfant dans 80%, dans notre étude parmi les 17 cas colligés, 12 cas avaient une atteinte osseuse.

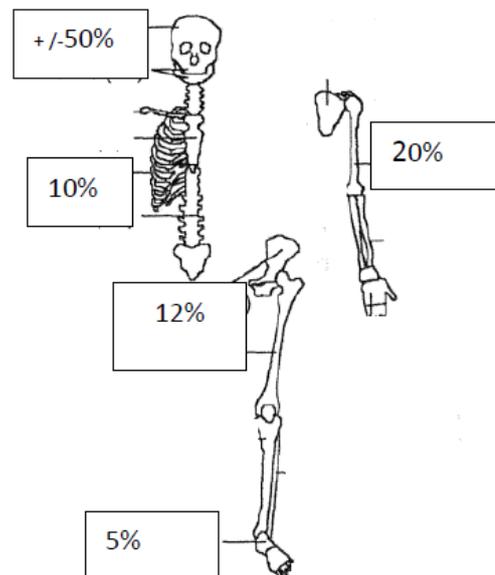


Figure 38:Distribution anatomique des lésions osseuses [18].

1- Atteinte cutanée :

La peau est le deuxième organe le plus fréquemment touché après le tissu osseux. Peut prendre de très nombreux aspects. Elle survient chez 50% des sujets atteints, et reste purement cutanée chez 10% d'entre eux [2]. Elle siège habituellement sur le cuir chevelu, le visage, le tronc et les plis axillaires et inguinaux, mimant un eczéma ou une dermatite séborrhéiques [2,64, 65]. L'aspect est celui de papules crouteuses extensives, parfois associées à des lésions

pétéchiales disséminées. La répartition classique de ces lésions en maillot de bain est très évocatrice. Plus rarement l'atteinte cutanée est nodulaire ou granuleuse. L'atteinte cutanée représente 24% Vs 7 cas (7/17) dans notre étude [6], les différentes manifestations étaient : 4 cas d'érythème cutané, 2 cas de dermatites séborrhéiques et un cas avec des taches purpuriques.

4. Atteinte ganglionnaire :

L'atteinte ganglionnaire fait partie de la description classique de l'HL. Habituellement il existe un élargissement des ganglions dans toutes les aires ganglionnaires, mais cet élargissement peut être limité à une aire ganglionnaire. Une atteinte ganglionnaire médiastinale, peut à la fois comporter une atteinte thymique et se compliquer d'un syndrome cave supérieur [66]. Elle représente jusqu'à 20% dans certaines études [17], dans notre série elle représente 7cas (7/17).

5. Atteinte ORL :

L'atteinte ORL est très variable, elle représente 7% dans certaines études, dans notre série elle présente 3 cas (3/17) [6]. Une atteinte des CAE, révélée le plus souvent par un écoulement d'une ou des oreilles, peut être en rapport avec une atteinte cutanée des conduits auditifs ou la présence de polypes contigus à des lésions osseuses. Les mastoïdes et les osselets de l'oreille moyenne peuvent être également touchés. Révélée par un tableau de mastoïdite, comme le cas dans notre série révélée par un cas d'otite moyenne chronique (1/17), otomastoïde (1/17) et de tuméfaction rétro-auriculaire (1/17) Vs 20% dans une autre étude.

6. Atteinte médullaire et hématologique :

L'atteinte du système hématopoïétique constitue l'atteinte la plus sévère de l'HL et a conduit aux descriptions historiques par Letterer en 1924, Siwe en 1933 et Abt en 1936. Sa définition apparaît problématique. En effet, la définition usuelle est

basée sur les critères de Lahey qui prend en compte les valeurs de l'hémogramme, mais les valeurs choisies (10g/dl par exemple l'anémie) sont assez hautes peuvent correspondre aussi bien à une anémie inflammatoire se corrigeant sous traitement qu'à une atteinte spécifique histiocytaire. De ce fait des critères plus restrictifs sont actuellement proposés avec un taux d'hémoglobine < 7 g/dL et un taux de plaquettes < 20 000/mm³ [67]. Cette atteinte représente 9% des atteintes, dans notre série on a trouvé 3 cas (3/17) [6].

7. Atteinte hépatique et splénique :

Une hépatosplénomégalie est fréquente dans les atteintes multi systémique. De l'ordre de 30% une atteinte hépatosplénique [17] et de 19% dans l'atteinte hépatique isolée et de 13% atteinte splénique isolée dans certaines études, Vs 8 cas dans notre série (8/17) [6]. Un dysfonctionnement hépatique, défini par une hypoalbuminémie ou un allongement du temps de prothrombine, est un signe de gravité de la maladie. L'hypoalbuminémie peut également refléter une entéropathie exsudative dans le cadre d'une atteinte digestive. Un nodule isolé parenchymateux intrahépatique, pouvant mimer un abcès ou une tumeur, peut être une localisation spécifique de la maladie histiocytaire.

A plus long terme, une atteinte du foie peut se compliquer d'une atteinte des voies biliaires avec cholangite sclérosante, qui évolue vers un tableau de cirrhose biliaire secondaire, de pronostic particulièrement péjoratif [68].

Une splénomégalie est fréquente dans les atteintes multi systémiques et peut être responsable d'un hypersplénisme.

8. Atteinte pulmonaire :

La littérature médicale sur le sujet est très limitée [69] mais suggère qu'il existe 2 présentations cliniques assez distinctes, selon l'âge du diagnostic. Chez le

nouveau-né, l'atteinte pulmonaire est associée à une atteinte systémique, le plus souvent comprenant une atteinte hématologique. L'atteinte pulmonaire reste au stade nodulaire et se complique peu de pneumothorax. Au contraire, l'adolescent présente une forme peu bruyante sur le plan général, avec une atteinte pulmonaire apparemment silencieuse ou révélée uniquement au stade de pneumothorax avec déjà une destruction pulmonaire importante. La fréquence de cette atteinte est variable selon les études de 1% à 10%, dans notre série l'atteinte respiratoire a été révélée par une toux puis une détresse respiratoire (1 cas/17) [6].

9. Atteinte post hypophysaire :

L'atteinte hypophysaire est en règle diagnostiquée par un déficit d'une des hormones secrétées le plus souvent un diabète insipide central (DI) par défaut de sécrétion d'hormone antidiurétique (ADH) et beaucoup plus rarement par une imagerie, en général l'IRM. L'association entre HL et diabète insipide fait partie de la toute première description de la maladie par Hand en 1893. La proportion de patients dont l'évolution se complique d'une atteinte hypophysaire varie entre 20 et 25 % dans les larges séries de patients [70–72]. Le DI par atteinte post-hypophysaire est toujours la plus fréquente des atteintes hypophysaires mais les déficits en hormones antéhypophysaires sont aussi fréquemment associés. Ainsi le déficit en GH est présent dans la moitié des cas, tandis que les autres déficits sont plus rares [15, 70, 73]. Le DI est en général considéré comme définitif, même si des cas cliniques ont pu rapporter des guérisons. L'atteinte hypophysaire paraît aussi avoir un rôle prédisposant ou annonciateur vis-à-vis de l'atteinte neurodégénérative, avec un taux d'atteinte neurodégénérative inférieur à 0,4% en l'absence d'atteinte hypophysaire, mais de près de 11 % en cas d'atteinte hypophysaire [70]. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série.

10. Atteinte neurologique :

Elle est plutôt rare dans l'HL, rapportée dans 1 à 4% des cas. Elle peut être tumorale ou dégénérative. La forme tumorale peut être responsable d'une hypertension intracrânienne, de convulsions ou d'un déficit focal. La forme dégénérative est une complication tardive de la maladie, caractérisée par un syndrome cérébelleux [57, 65]. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série.

11. Atteinte digestive :

Cette atteinte est rare et se rencontre habituellement chez les nouveau-nés avec une maladie comportant une atteinte hématologique, hépatique et splénique. Cette atteinte peut être suspectée devant une diarrhée rebelle, éventuellement sanglante et doit être affirmée par une endoscopie qui élimine une infection associée. L'hypoalbuminémie et la diarrhée exsudative sont aussi des symptômes [18]. Aucun cas n'a été retrouvé dans notre série.

Tableau 3 : Tableau récapitulatif des différentes atteintes de l'HL dans différentes études.

Organes	Chow TW 2017 [6] N (%)	Chabni S 2017 [17] N=10	Notre série N=17
Atteinte osseuse Unique	49%	5	3
Atteinte osseuse multiples	29%	2	9
Atteinte cutanée	24%	1	7
Atteinte ganglionnaire	7%	2	6
Atteinte ORL	7%	4	6
Atteinte hématologique	9%		3
Atteinte hépatosplénique	--	--	6
HMG	19%	3	1
SMG	13%	3	1
Atteinte pulmonaire	1%	1	1
Atteinte post hypophysaire	6%	--	0
Atteinte neurologique	0%	--	0
Atteinte digestive	NA	NA	0

E. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE :

Cette étape doit être une collaboration multidisciplinaire entre la réalisation d'un examen clinique soigneux, un bilan biologique, radiologique et histologique afin de confirmer le diagnostic et de prendre une décision thérapeutique, de suivre la réponse thérapeutique et d'établir un suivi.

1. Bilan de diagnostic :

1.1. Bilan radiologique :

- **Radiographie de thorax**

La radiographie thoracique montre typiquement un syndrome réticulo-micronodulaire bilatéral en rayon de miel, généralement symétrique, dans lequel on peut parfois individualiser des kystes et qui prédomine dans les parties moyennes et supérieures des poumons. Le volume pulmonaire est normal ou augmenté. L'étendue de l'atteinte radiographique contraste souvent avec la pauvreté de la symptomatologie respiratoire. La radiographie de thorax peut montrer un pneumothorax, plus rarement une lyse costale, qui constituent des éléments d'orientation diagnostique. En revanche, il n'y a pas d'épanchement pleural liquidien ou d'adénopathie médiastinale (sauf exception), mais une hypertrophie des hiles pulmonaires peut s'observer en cas d'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP). Dans les formes évoluées, les images nodulaires sont rares ou absentes, les kystes pulmonaires constituent la principale anomalie radiographique et réalisent parfois un aspect pseudo-emphysémateux pulmonaire. Dans de rares cas, la radiographie de thorax est normale (< 10 % des cas dans une série ancienne) [74]. Dans notre expérience, cet examen a mis en évidence un cas d'élargissement médiastinal et un cas de syndrome interstitiel avec des foyers de condensation

bilatérale.

- **Radio du squelette et du crane :**

L'évaluation de l'atteinte osseuse est usuellement effectuée au diagnostic par des radiographies du squelette complet. Les radiographies du squelette entier constituent la principale méthode d'investigation de l'atteinte osseuse [75]. L'aspect radiologique typiquement une lacune à l'emporte-pièce sans condensation péri-lésionnelle, allant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre et s'étendant de la médullaire vers la corticale d'un os plat ou d'un os long. Au niveau mandibulaire, l'image typique est celle d'une « dent flottante », avec lyse de l'os alvéolaire [76]. Parfois, l'aspect peut être plus inquiétant et surtout déroutant : corticale soufflée ou réaction périostée évoquant un sarcome d'Ewing. Les lésions osseuses, mêmes typiques sur le plan radiologique, ne sont pas pathognomoniques et peuvent être révélatrices d'un lymphome, d'un sarcome d'Ewing, d'une ostéogénèse imparfaite, d'une infection à mycobactérie ou d'un simple kyste dermoïde [65]. Dans notre étude, la radiographie du squelette a soulevé des anomalies osseuses chez 2 des patients à type d'ostéolyse au niveau de l'os iliaque, le fémur, les côtes, le rachis, l'os maxillaire et le tibia.

- **Echographie abdominale :**

L'euro péennes guidelines indique aussi l'utilisation de l'échographie abdominale, en particulier chez les nourrissons et les petites enfants, pour évaluer les lésions de l'HL au niveau du foie, de la rate et des ganglions abdominaux [67,77]. Dans notre série elle a objectivé une hépatosplénomégalie chez 4 patients avec la présence d'ADPs inguinales chez un patient.

- **Tomodensitométrie (TDM) :**

Le scanner permet de préciser certaines localisations difficiles à analyser en radiographie conventionnelle comme les os du crâne, de la ceinture scapulaire ou du bassin, les lésions thoracique, abdominale et cérébrale. Dans notre série la TDM a objectivée plusieurs types d'atteintes multisystémiques [57].

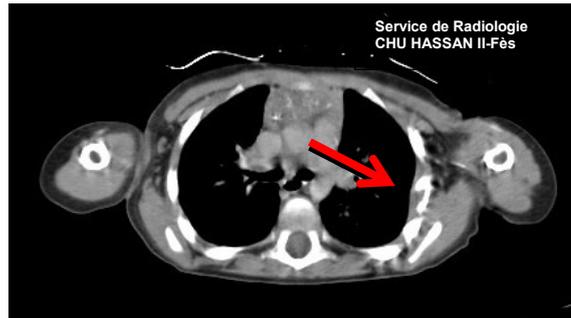


Figure 39 : image scannographique thoracique en coupe axiale montrant une atteinte osseuse de la 4^{ème} côte gauche avec une ostéolyse chez un patient de notre étude.

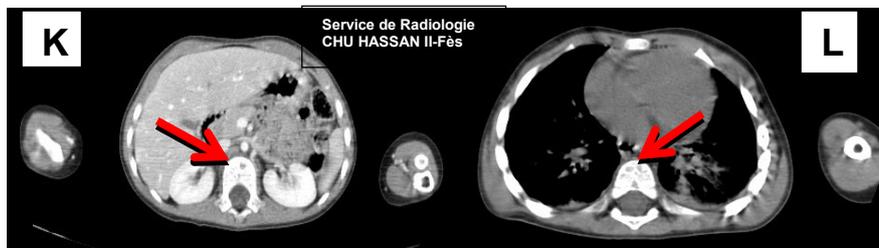


Figure 40 : images scannographiques (K et L) thoracique en coupe axiale montrant des lésions osseuses lytiques au niveau de L1 dans l'image (K) et au niveau de D8 dans l'image (L) chez des patients de notre étude.

- **Scintigraphie osseuse :**

La place relative des radiographies et de la scintigraphie osseuse a été et est encore débattue, chaque technique identifiant des lésions que l'autre ne permet pas de mettre en évidence [78, 79, 80, 81]. Les lésions de petite taille sont de détection

difficile en radiographie tandis que les lésions stables en tailles (c'est-à-dire ne présentant pas de croissance active) et les lésions régressant spontanément ou sous chimiothérapie ne sont pas visibles en scintigraphie [78,82]. Actuellement, la scintigraphie osseuse au Technétium 99m n'est plus recommandée de façon systématique dans le bilan d'extension d'une histiocytose langerhancienne connue, c'est-à-dire diagnostiquée histologiquement [83]. Dans notre série, elle est réalisée chez 6 patients, elle n'a pas objectivé de lésions osseuses.



Figure 41 : Scintigraphie du corps entier chez un nourrisson de notre série, objectivant localisations osseuses secondaires chez un patient de notre étude.

- **Imagerie par résonance magnétique (IRM) :**

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) de la région atteinte peut également être utile [77]. Chez les patients présentant des lésions crâniennes, du SNC et une atteinte de la colonne vertébrale, il est recommandé de procéder à une évaluation de l'IRM pour les masses des tissus mous et pour exclure la compression du système nerveux central [67]. Elle peut être aussi utile pour préciser l'extension intramédullaire du granulome histiocytaire, l'absence d'atteinte du disque vertébral, élimine une spondylodiscite [57]. Elle apparaît plus sensible que les radiographies standards et la scintigraphie pour détection des lésions osseuses [79]. Dans notre série, elle est réalisée chez 5 patients, dont 4 étaient normales et une objectivant une lyse temporale et du rocher.

- Tomodensitométrie par émission de positron couplée au scanner (TEMP-TDM) :

Même si l'IRM du corps entier et la TEMP-TDM apportent indiscutablement des informations sur l'extension de la maladie, leur intérêt pour la décision thérapeutique et le suivi n'est pas validé [84, 53, 83]. La TEMP-TDM est plus sensible que les radiographies et la scintigraphie osseuse pour la détection des lésions actives, elle distingue les lésions actives des lésions inactives et diagnostique la guérison lésionnelle plus précocement que les radiographies [87, 88, 89]. Les modifications des *Standard Uptake Values* sont un reflet de l'activité métabolique et pourraient permettre un monitoring de la réponse thérapeutique [90, 91, 92]. L'IRM a une meilleure sensibilité que la TEMP-TDM lors du bilan initial [93] et confirme son rôle essentiel, notamment pour la planification des biopsies et l'étude des structures encéphaliques. L'analyse combinée TEMP et IRM pourrait avoir un rôle prochain dans le bilan d'extension dans la mesure où elle réduit le nombre de faux négatifs lors du bilan initial, comparée à l'IRM ou à la TEMP-TDM seules [93]. Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une TEMP-TDM complémentaire lors de la scintigraphie osseuse.

- Tomographie par émission de positron au 18 fluoro deoxy glucose (TEP au ¹⁸FDG):

La tomographie par émission de positrons au 18 fluoro deoxy glucose (TEP au ¹⁸FDG) apparaît plus précise, ce dernier examen apportant un élément fonctionnel, seules les lésions actives et inflammatoires fixant [89]. Néanmoins, comme il n'existe pas de lien prouvé entre le nombre de lésions osseuses, leur caractère inflammatoire et le pronostic de la maladie, une approche limitée du bilan osseux apparaît utile et jusqu'à ce jour le seul examen d'évaluation systématique de

l'atteinte osseuse recommandée est la radiographie de squelette complet [67] alors que la scintigraphie au Technécium, la TEP au ¹⁸FDG ou l'IRM du corps entier ne sont pas recommandés hors protocole de recherche. Dans notre série, aucun malade n'a bénéficié d'une TEP au ¹⁸FDG.

1.2. Bilan biologique :

Un examen biologique de routine est demandé, en absence de marqueur biologique spécifique de l'activité de la maladie. La liste des examens biologiques nécessaires est limitée et comprends [18] :

- Numération formule sanguine avec taux de plaquettes
- Ferrétine, fer sérique, transferrétine,
- Vitesse de sédimentation
- Bilan hépatique complet
- Albuminémie
- Bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène)
- Dosage des triglycérides
- Ionogramme sanguin
- Urée, créatinine
- La C réactive protéine CRP

1.3. Bilan anatomopathologique :

Une histiocytose quel que soit son siège et son atteinte malgré un aspect radiologique typique, elle ne peut pas être considérée comme une histiocytose langerhansienne sans biopsie. **Aucun traitement par des cytostatiques ne doit cependant être entrepris sans confirmation histologique formelle [83].** Dans notre série ont eu une confirmation histologique chez tous les patients.

- **Prélèvement de la biopsie :**

Le tissu tumoral peut être obtenu de différentes manières, soit par une cytoponction ou biopsie chirurgicale. Le matériel biopsique peut porter sur toute lésion ou localisation suspecte et accessible : biopsie cutanée, ganglionnaire, osseuse, biopsie ostéo-médullaire. Dans notre série ont a réalisé une biopsie chirurgicale chez tous les patients.

- **Aspect histologique :**

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne repose sur l'examen anatomopathologique et immuno-histochimique. Même si l'identification des granules de Birbeck en microscopie électronique reste le gold standard, cette technique n'est aujourd'hui que rarement réalisée. En effet, le marquage par l'anticorps anti-CD207, dirigé contre la glycoprotéine transmembranaire langérine, est corrélé à la présence des granules de Birbeck [94, 95]. Il semble au moins aussi sensible et spécifique que le CD1a [96].

Selon les recommandations HL10 et de l'*Histiocyte Society*, le diagnostic [83, 97, 98]:

- *est présumé* sur l'étude histologique en microscopie optique ;
- *est confirmé* par l'un des deux critères suivants :
- L'identification de granules de Birbeck en microscopie électronique,
- le marquage des cellules pathologiques par l'anticorps dirigé contre l'antigène CD1a ou CD207.

La plupart des cellules de Langerhans sont également positives pour la protéine S-100 et d'autres marqueurs [32].

Un profil immuno-histochimique différent a par ailleurs été rapporté dans les formes cutanées isolées et/ou à guérison spontanée et les formes osseuses et/ou

d'évolution plus chronique [32]. Dans le premier cas, les histiocytes sont plus matures et expriment le CD86 mais pas le CD14 ; les macrophages et les cellules exprimant l'IL-10 sont rares. À l'inverse, dans les formes osseuses et/ou chroniques, les histiocytes ont un phénotype plus immature. Ils expriment les antigènes monocytaires CD68 et CD14, mais quasiment jamais les antigènes CD83 et CD86. Les macrophages et les cellules exprimant l'IL-10 sont nombreux.

Ces lésions comportent en outre de nombreux polynucléaires éosinophiles accompagnés de lymphocytes, quelques plasmocytes et de rares cellules géantes multi-nucléées [99]. Dans les lésions anciennes, les cellules de Langerhans se raréfient et laissent place à une fibrose accompagnée de plages d'histiocytes chargés de graisse. Même si certaines études ont suggéré que les constatations anatomopathologiques pouvaient avoir un rôle pronostique [100, 101], ce sujet reste actuellement débattu [102]. Dans notre série on a trouvé 6 cas exprimaient les marqueurs CD1a et la PS 100 avec la présence de cellules langerhanciennes (CL), 9 cas exprimaient uniquement le CD1a et les cellules langerhanciennes, 1 cas exprimait le marqueur PS100 avec les cellules langerhanciennes et 1 cas exprimait les marqueurs CD1a et PS 100.

Récemment, la mutation activatrice du gène BRAF (G600E) a été mise en évidence dans 57% des histiocytoses langerhansiennes, suggérant un caractère clonal à cette entité et ouvrant des perspectives thérapeutiques [1].

Tableau 4: Critères du diagnostic histologique de la société histiocyttaire [103].

Diagnostic présumé	Histologie en microscopie optique
Diagnostic probable	Histologie en microscopie optique et deux des marqueurs suivants : a. Adénosine triphosphatase b. Protéine S100 c. α -D-mannosidase d. PNA : <i>peanut agglutinine</i>
Diagnostic définitif	Histologie en microscopie optique et au moins un des deux critères suivants : a. Granules de Birbeck en microscopie électronique b. Marquages des cellules pathologiques par l'antigène CD1 a

F. CLASSIFICATIONS :

- **Classification clinique [67, 104]:**

Au terme de la classification de *'Histiocyte society LCH III trial*, on définit trois organes à risque (Risk Organ = RO) : le foie, la rate et le système hématopoïétique et on peut alors classer les patients en 4 groupes :

- **Groupe SS RO- Poumon-**, Single System (un seul système), comprend les formes localisées sans atteinte d'un organe à risque dont le poumon. Dans notre étude 4 patients ont été classés dans ce groupe.
- **Groupe MS RO** – (multi système sans atteinte des organes à risque) comporte toutes les atteintes de deux organes, à l'exception des organes à risque que sont le foie, le poumon, le système hématopoïétique et la rate. Dans notre étude 4 patients ont été classés dans ce groupe.
- **Groupe Poumon +** concerne les patients présentant une atteinte pulmonaire sans atteinte d'un organe à risque, n'est retrouvé chez aucun patient de notre série.
- **Groupe RO +** comporte les patients présentant une atteinte d'un organe à

risque. Dans notre étude 4 patients ont été classés dans ce groupe.

Tableau 5: Classification clinique des patients atteints d'HL selon la société histiocytaire LCH-III [105].

Clinical Group	Involved System	Involved Organs
1	Multisystem risk patients	Any risk ^a organ involvement
2	Multisystem low-risk patients	≥2 Organ <i>without</i> risk ^a organ involvement
3	Single system • Multifocal or • Special site ^b	≥2 Lesions in <i>one</i> organ or in special site ^b
—	Single system Unifocal or localized	1 Lesion in one organ

^a Risk organs consist of lung, liver, spleen, bone marrow, or hematological dysfunction.

^b Special sites are intracranial soft tissue extension or vertebral lesions with intraspinal soft tissue extension.

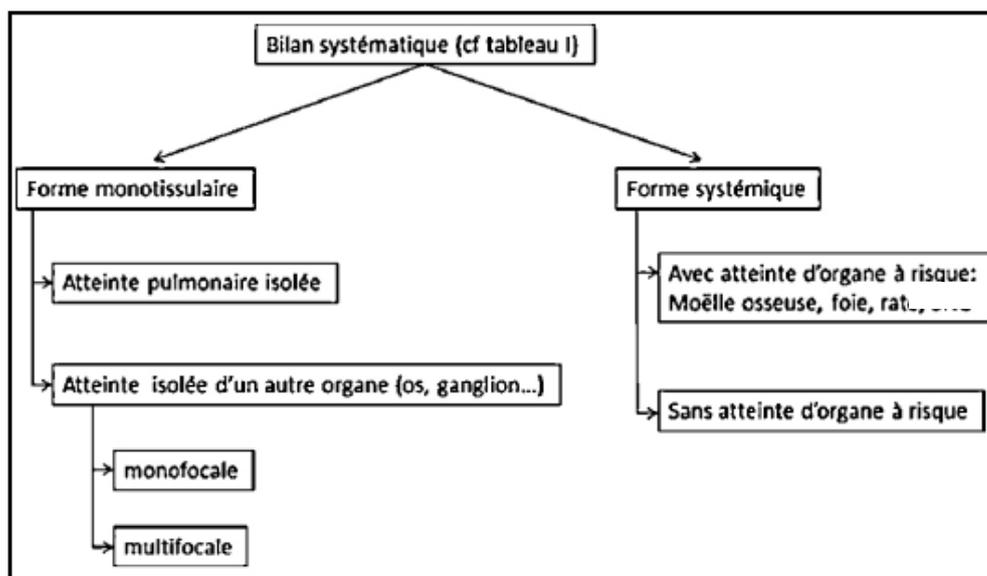


Figure 42 : Schéma simplifiant la classification clinique de l'HL [106].

• **Score d'activité :**

Le score d'activité, est un score qui sert à évaluer et classer la maladie en maladie active ou inactive, sur des paramètres cliniques, qui permet au moins de rendre compte des atteintes systémiques de la maladie et d'avoir une valeur importante sur le pronostic et la prise en charge thérapeutique [107].

➤ Un score entre 0 et 2 correspond à une forme indolente.

- Un score > 5 correspond à une urgence de traitement.

L'histiocytose langerhansienne est une maladie multi systémique, pouvant à la fois générer des complications aiguës et des séquelles permanentes.

Au moins 10 organes distincts peuvent être atteints d'une façon directe (os, peau, foie, rate, poumon, système hématopoïétique, hypophyse, encéphale, ganglions, région ORL) tandis que d'autres atteintes de proximité existent.

L'appréciation de l'atteinte de chaque organe n'est pas univoque. Certaines atteintes apparaissent fixées, définitives et sont d'emblée à ranger parmi les séquelles (par exemple l'atteinte hypophysaire) et d'autres ont un caractère bénin et n'entraînent aucune conséquence (exemple une lacune osseuse non douloureuse sur un humérus) et enfin d'autres lésions représentent une menace vitale comme par exemple l'atteinte hématopoïétique.

A ce jour, l'évaluation de ces patients s'est basée sur des critères peu reproductifs car elle est très subjective, aboutissant à classer la maladie en maladie active (pire, stable ou mieux) ou maladie inactive [108, 109].

Pour améliorer la classification des patients, une proposition de score a été faite par le groupe français qui permet au moins de rendre compte des atteintes systémiques de la maladie [107]. Ce score a été évalué sur une cohorte de 612 patients (degré de preuves B). La distribution de ce score est très asymétrique avec une majorité des patients ayant des scores < 3 soit au diagnostic, soit au maximum de l'étendue de la maladie (figure 43). Dans notre étude, le score d'activité de l'HL était comme suivant : 8 patients avec un score entre 0 et 2, 4 patients avec un score entre 3 et 6 et 5 patients avaient un score d'activité > 6 .

Lors de sa publication, et avec une évaluation basée sur des données rétrospectives, ce score est apparu très discriminant pour la survie des patients, les

patients ayant des scores supérieurs à 6 ayant un pronostic d'environ 50% alors qu'aucun décès n'était observé parmi les patients ayant un score entre 0 et 2 au maximum lors de leur évolution.

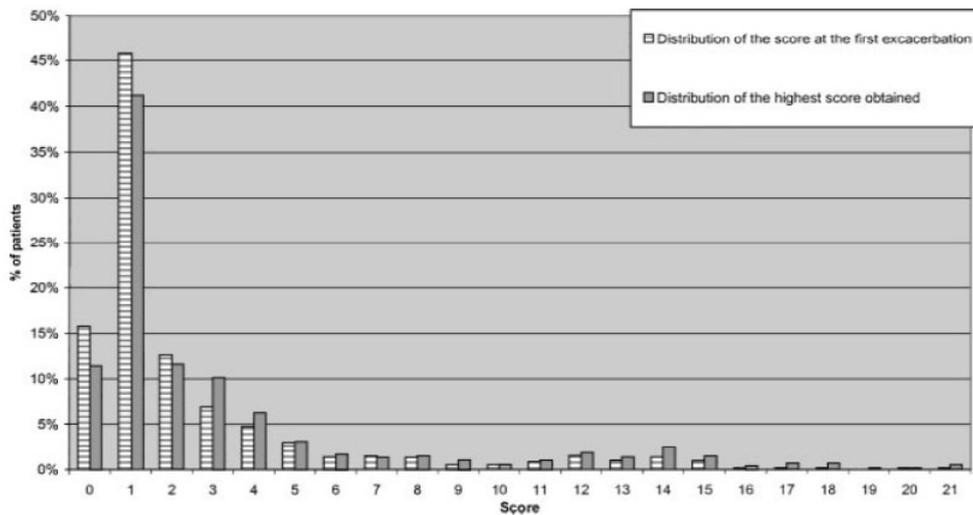


Figure 43: Distribution du score d'activité dans le registre français [107].

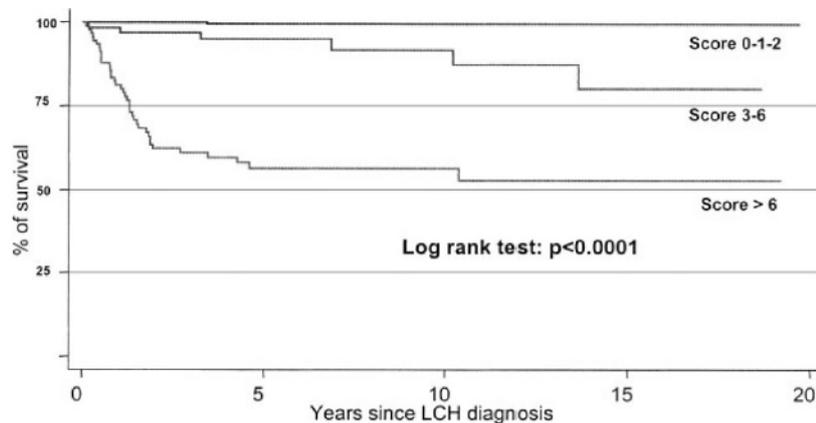


Figure 44: valeur pronostique du score d'activité [83].

Ce score est cependant apparu imprécis dans 2 situations :

- A. L'atteinte pulmonaire, sachant qu'aujourd'hui la TDM est l'instrument usuellement utilisé pour évaluer cette atteinte,
- B. Les atteintes osseuses, très fréquentes, mais ne mettant jamais en jeu le pronostic vital.

De plus, les séquelles ne sont pas mesurées par ce score.

Le manque de valeurs discriminantes du score se comprend bien pour les atteintes osseuses n'ayant aucune conséquence vitale.

Le manque de caractère discriminant du score pour les atteintes pulmonaires s'explique aussi car l'atteinte pulmonaire, par elle-même, chez l'enfant en tout cas, n'entraîne que très rarement le décès de l'enfant.

Dans le but à la fois de mieux exploiter les informations données par la TDM pulmonaire et distinguer cette atteinte, une revue spécifique des TDM a été organisée sur un échantillon de 4 relecteurs, dont le Pr M Brauner ayant l'expertise du TDM adulte [110, 111]. A partir de cette revue, un score scannographique a été proposé. L'application de ce score a montré que les lésions nodulaires pouvaient parfois montrer une amélioration sous traitement cytostatique, de même que les lésions de condensations alvéolaires, tandis que les lésions kystiques n'étaient pas évolutives. Ce travail a été présenté à la société histiocytaire de Vancouver en 2005 [112].

- **Score séquelles :**

Le dernier aspect de la maladie est la présence de séquelles liées à la maladie. Ces séquelles pèsent sur la qualité de vie des patients. Il est difficile de les prendre comme cible d'une thérapeutique et pourtant il n'est pas possible de ne pas en tenir compte. Il est recommandé d'utiliser un score de séquelles publié par l'équipe anglaise comme base [113], en l'amendant pour prendre en compte 3 situations exceptionnelles que sont la cholangite sclérosante, la cécité et les obésités pathologiques (IMC entre 30 et 34.9 et IMC >35).

- **Score global :**

Pour faire la synthèse des différents scores disponibles, un score global de la maladie a été proposé. Ce score fait une synthèse des scores existants et rassemble

dans un seul document l'ensemble des différents axes qui constituent les points clés de la présentation de la maladie et des critères de la décision thérapeutique [83].

Ce score à 5 axes indépendants, qui doivent être remplis séparément et réunis.

Tableau 6 : Score global de l'HL [83].

	Valeur
OS	
Peau muqueuses	
Systémique	
Poumon	
Séquelles	

G. FACTEURS PRONOSTICS

Les facteurs de pronostics classiquement reconnus ont abouti à la classification de la Lahey- Osband.

Ces facteurs ont été établis de façon rétrospective, à partir d'une série de 83 malades, en tenant compte de l'ensemble de l'évolution de la maladie, en analyse univariée [114]. L'âge, le nombre de localisations initiales, le dysfonctionnement d'organe et la réponse initiale au traitement sont les éléments dont la valeur pronostic a été reconnue :

- ***L'âge inférieur à 2 ans*** est de mauvais pronostic dans la majorité des séries publiés. Ce facteur ne ressort pas dans l'étude rétrospective française, en analyse multi variée. Il est « gommé » par d'autres facteurs qui sont la non réponse au traitement, les localisations viscérales et le dysfonctionnement d'organes [115]. Le taux de survie à 10 ans est de 77% [116].
 - ***Le nombre de localisation initiale*** : le pronostic est d'autant plus sombre que la maladie est disséminée. Certaines localisations, ont une signification pronostic particulière : l'atteinte hypophysaire et de bon pronostic, une atteinte hépatique du tube digestive ou de la moelle osseuse est associée à une mortalité plus élevée. Les patients atteints d'une maladie multi systémique ont un taux de survie global d'environ 71% à 10 ans [116, 117].
 - ***La réponse initiale à la chimiothérapie*** est un élément pronostic majeur, quelques soit les drogues utilisées [115, 118].
 - ***Plusieurs marqueurs cellulaires*** ont été associés à un mauvais pronostic, notamment l'expression de certaines métalloprotéinases

et de la gélosine, protéine régulatrice impliquée dans le désassemblage des microfilaments d'actine [119].

H. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE :

L'attitude thérapeutique face à un patient atteint d'une histiocytose langerhancienne dépend des sites et du nombre de localisations. 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 et la mise en route d'un traitement par voie générale comportant de la chimiothérapie [57].

1. Stratégie thérapeutique : 3 options :

- **Surveillance simple :** Si le score d'activité est entre 0 et 2, ce qui correspond à une forme indolente [107].
- **Traitement local :**

Les traitements locaux sont toujours indiqués et sont à discuter en fonction des différents organes atteints :

Atteinte osseuse :

Le traitement des lésions osseuses fait appel au curetage. L'exérèse complète des lésions osseuses peut être indiquée si la lésion osseuse est de petit diamètre (< 2 cm) et que cette approche peut offrir un traitement complet. En revanche, l'excision de toutes les lésions de grande taille n'est pas indiquée car elle peut augmenter la taille du défaut osseux et le temps de guérison, elle peut également entraîner des défauts squelettiques permanents. Une lésion osseuse peut aussi bénéficier d'injection de stéroïdes intra-tumoraux et de mesures d'immobilisation adaptées au site anatomique (corset ou plâtre). La radiothérapie, largement utilisée

dans les années 1960- 1970 n'a plus sa place, car dans la très grande majorité des cas il existe des alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque de cancers secondaires, alors que celui-ci est avéré pour cette méthode de traitement [120].

✚ **Atteintes cutanées :**

Elles peuvent être contrôlées par un traitement local par chlormétine (Valchlor®) utilisé en application locale [121]. Ce traitement est indiqué surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (risque de surinfection).

Atteinte ORL :

Les atteintes des conduits auditifs externes peuvent bénéficier d'un traitement local par chlorméthine. En cas de lésions osseuses temporales, la possibilité d'un cholestéatome secondaire doit être envisagée et doit conduire à une chirurgie locale [18].

✚ **Atteintes pulmonaires :**

Le pneumothorax est traité par les techniques classiques telles que le drainage et pleurodèse. La pleurectomie doit être évitée chez les patients pour lesquels une greffe de poumon peut être indiquée ultérieurement [18].

• **Chimiothérapie par voie générale :**

La décision de mettre en route un traitement par chimiothérapie est la plus lourde en termes de soins et d'implications pour le patient et son entourage. A ce jour, les **indications d'une chimiothérapie par voie générale** sont [67,104, 122]:

- L'existence d'une atteinte hépatosplénique et hématologique (patient RO +)ou score d'activité >5.
- L'existence d'une atteinte pulmonaire isolée chez l'enfant (patient Poumon +).

- L'existence d'une atteinte osseuse, isolée ou multiple, avec une menace fonctionnelle pour un organe sensoriel (vision ou audition) ou s'il existe un risque de compression médullaire ou une symptomatologie osseuse invalidante (soit douleur, soit boiterie ou menace fracturaire).
- Les atteintes cutanées réfractaires à un traitement local.

➤ **La chimiothérapie conventionnelle :**

De très nombreuses molécules (cytostatiques ou immunomodulateurs) se sont avérées être efficaces dans les histiocytoses langerhansiennes. L'intérêt des protocoles thérapeutiques successifs a été de sélectionner la combinaison de traitement ayant le meilleur profil de sécurité en particulier à long terme et d'efficacité. Les médicaments les plus anciens qui correspondent à ce profil sont en nombre limité et comprennent les corticoïdes, la vinblastine et le Purinéthol. Parmi ces médicaments, la vinblastine, un poison du fuseau développé à la fin des années 50, dont la première utilisation rapportée dans l'histiocytose langerhansienne date de 1972 [123], reste le médicament de référence malgré le peu de connaissance disponible pour les bases moléculaires de son efficacité. Cependant le profil de sécurité chez l'enfant est excellent avec comme inconvénient principal la toxicité veineuse. Ces médicaments sont administrables en hôpital de jour. La vinblastine est à utiliser avec prudence en cas de cholestase importante en raison d'un métabolisme cytochrome P 450 dépendant.

Depuis les années 1980–90, différents protocoles, élaborés dans le cadre de la Société Histiocytaire Internationale, ont permis d'homogénéiser la prise en charge des patients porteurs de cette maladie. Le protocole de traitement LCH1 a comparé l'efficacité de la vinblastine et de l'étoposide (VP16) en monothérapie tandis que la deuxième étude internationale LCH2, a étudié l'intérêt de l'adjonction d'étoposide à

l'association de vinblastine et de corticoïdes, par une étude randomisée. L'étoposide n'a pas démontré d'intérêt supplémentaire par rapport à la vinblastine en monothérapie [108,109]. Ce médicament, ayant un potentiel leucémogène, ne doit plus être administré en traitement chez ces patients.

Le protocole LCH3, réalisé après le protocole LCH2 et fermé depuis novembre 2007. A testé d'une part l'intérêt d'adjonction du méthotrexate à l'association vinblastine + stéroïdes dans les formes graves, et d'autre part la durée du traitement (6 mois vs 1 an) dans les formes intermédiaires. Cette étude a permis d'aboutir aux conclusions suivantes : l'adjonction d'un troisième médicament (le méthotrexate) à l'association classique Velbé® + corticoïdes ne permet pas d'augmenter la proportion de réponses à six semaines de traitement et n'apporte pas de bénéfice en termes de survie ou de nombre de rechutes. L'intérêt du méthotrexate dans l'histiocytose apparaît ainsi très modeste ou absent.

Dans les formes de risque standard, un traitement prolongé (12 mois vs 6 mois) semble permettre de diminuer de manière significative le nombre de poussées de la maladie [83].

Dans notre étude, deux différents protocoles thérapeutiques ont été utilisés :

Protocole LCH III de l'année 2010 au mois de Juin 2016 :

Groupe bas risque ou Groupe haut risque avec les deux Bras A et B:

- ***Groupe Bas risque:***

- ***Induction N°1 :***

- *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S1, S2, S3, S4, S5 et S6. (Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV).
- *Prédnisone* : par voie orale, 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines.

- Evaluation à S7
- Voir **Induction N° 2**:
 - *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S7, S8, S9, S10, S11 et S12.
 - *Prédnisone* : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur 2 semaines.
- **Entretien** :
 - *Vinblastine* 6mg/m² en IV directe toutes les 3 semaines
 - *Prédnisone* 40 mg/m² en 3 prises/jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines.
 - *Durée* : 6 mois/un an.

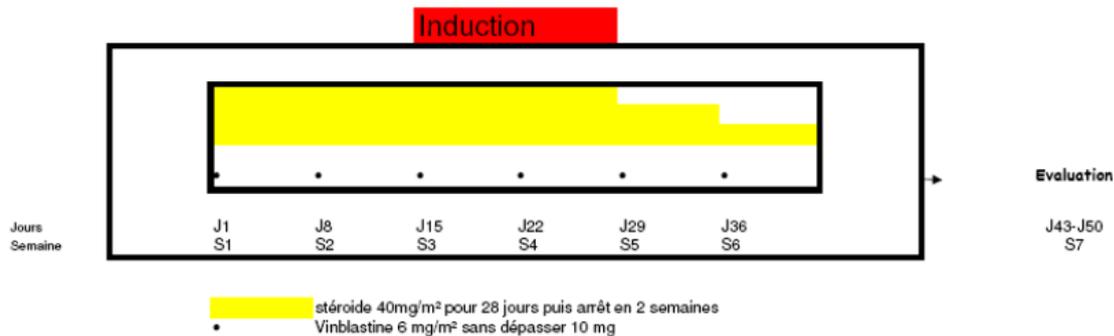


Figure 45 : Schéma de traitement de la phase d'induction dans l'HL [83].

- **Groupe Haut risque** :

- ***Groupe A** :

- **Induction N° 1** :

- *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S1, S2, S3, S4, S5 et S6.
- *Prédnisone* : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines.

- **Induction N° 2** (pour les patients ayant une maladie active au bilan de la 6

semaine)

- *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S7, S8, S9, S10, S11 et S12.
- *Prédnisone* : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur 2 semaines.
- **Entretien** :
 - *6 Mercaptopurine* : 50 mg/m²/jour.
 - *Vinblastine 6mg/m² en IV directe toutes les 3 semaines*
 - *Prédnisone 40 mg/m² en 3 prises/jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines.*
 - *Durée* : un an.

***Groupe B :**

- **Induction N° 1 :**

- *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S1, S2, S3, S4, S5 et S6.
- *Prédnisone* : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines.
- *Méthotrexate* : 500 mg/m² en IVC sur 24H.

- **Induction N° 2** (pour les patients ayant une maladie active au bilan de la 6 semaine)

- *Vinblastine* : 6 mg/m² en bolus, semaines S7, S8, S9, S10, S11 et S12.
- *Prédnisone* : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur 2 semaines.
- *Méthotrexate* : 500 mg/m² en IVC sur 24H.

- **Entretien** :

- *6 Mercaptopurine* : 50 mg/m²/jour.
- *Vinblastine* : 6mg/m² en IV directe toutes les 3 semaines pendant 1 an.

- *Prédnisone : 40 mg/m² en 3 prises/jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines pendant 1 an.*
- *Durée : un an.*

Protocole LCH 2010 depuis Juillet 2016:

- Induction N°1 :

- *Vinblastine : 6 mg/m² en bolus, semaines S1, S2, S3, S4, S5 et S6. (Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV).*
- *Prédnisone : par voie orale, 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines.*

- Evaluation à S7

Tableau 7 : règles de décision après la première cure d'induction [83].

Réponse	Décision pour la suite du traitement
Score Systémique < 3 et score Os < 10 et score Peau < 2	Traitement d'entretien.
Score Systémique entre 3 et 5 ou score Peau > 2 ou score Os >=10	Induction n°2.
Score Systémique > 5 et régression	Traitement à discuter avec les coordinateurs du groupe de travail et avis RCP nationale. Plutôt faire une 2ème induction et réévaluer après la 2ème induction.
Score systémique > 5 et en progression	Traitement par 2-Cda et aracytine.

- **Induction N° 2** (pour les patients ayant une maladie active au bilan de la 6 semaine)
 - *Vinblastine : 6 mg/m² en bolus, semaines S7, S8, S9, S10, S11 et S12.*
 - *Prédnisone : 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur 2 semaines.*

Tableau 8 : règles de décision après la deuxième cure d'induction [83].

Réponse	Décision pour la suite du traitement
Score Systémique < 3 et score Os < 10 et score Peau < 2	Traitement d'entretien
Score Systémique entre 3 et 5 ou score Peau > 2 ou score Os > =10	Traitement à discuter avec les coordinateurs du groupe de travail et avis RCP nationale: il n'est pas recommandé de faire une 3ème cure d'induction. Des adaptations thérapeutiques peuvent être proposées sur le traitement d'entretien ou une monothérapie par 2-Cda peut être proposée.
Score Systémique > 5 et régression	
Score systémique > 5 et en progression	Traitement par 2-Cda et aracytine.

- **Entretien :**

- *6 Mercaptopurine : 50 mg/m²/jour, uniquement si atteinte hématologique.*
- *Vinblastine : 6mg/m² en IV directe toutes les 3 semaines pendant 1 an.*
- *Prédnisone : 40 mg/m² en 3 prises/jour pendant 5 jours toutes les 3 semaines pendant 1 an.*
- *Durée : un an incluant la période d'induction.*

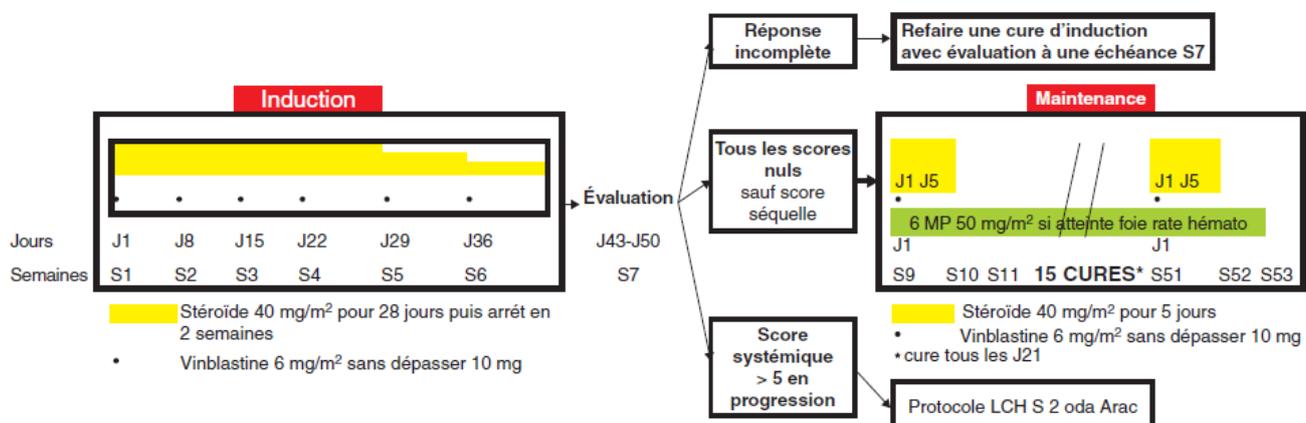
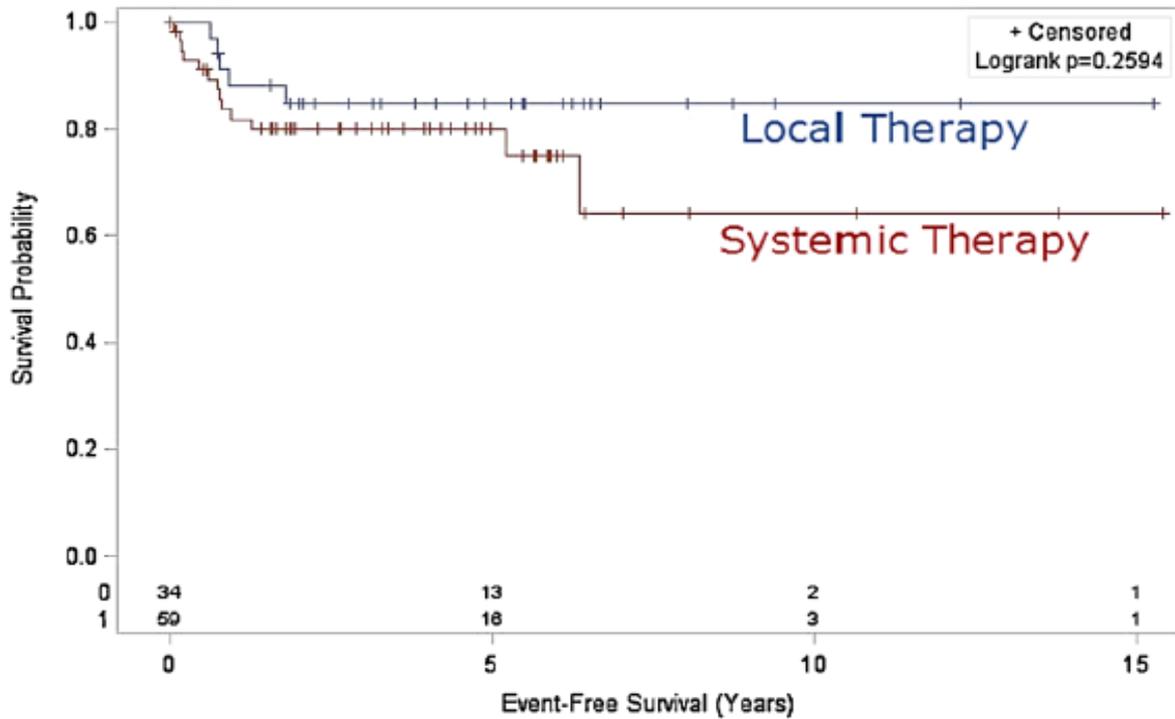


Figure 46 : Modalité de la chimiothérapie générale pour les histiocytoses langerhansienne [83].

Dans une étude réalisée par Chellapandian et al, sur 93 patients atteints d'histiocytose langerhancienne classé Groupe SS RO- Poumon-, il y a eu 6 événements au cours du traitement, chez 5 patients du groupe de traitement local (5 récurrences et 1 décès après récurrence de la maladie) et 17 événements chez 13 patients du groupe de traitement systémique (11 récurrences, 4 DI, 1 atteinte neurodégénérative du CNS et 1 décès). Le patient ayant l'atteinte neurodégénérative du SNC dans le groupe du traitement systémique a développé les lésions radiographiques environ 6,8 ans après le diagnostic. Les figures A et B montrent les courbes de Kaplan-Meier de la survie sans complications (EFS) et la survie globale (OS) stratifiées par type de traitement [14].

A



B

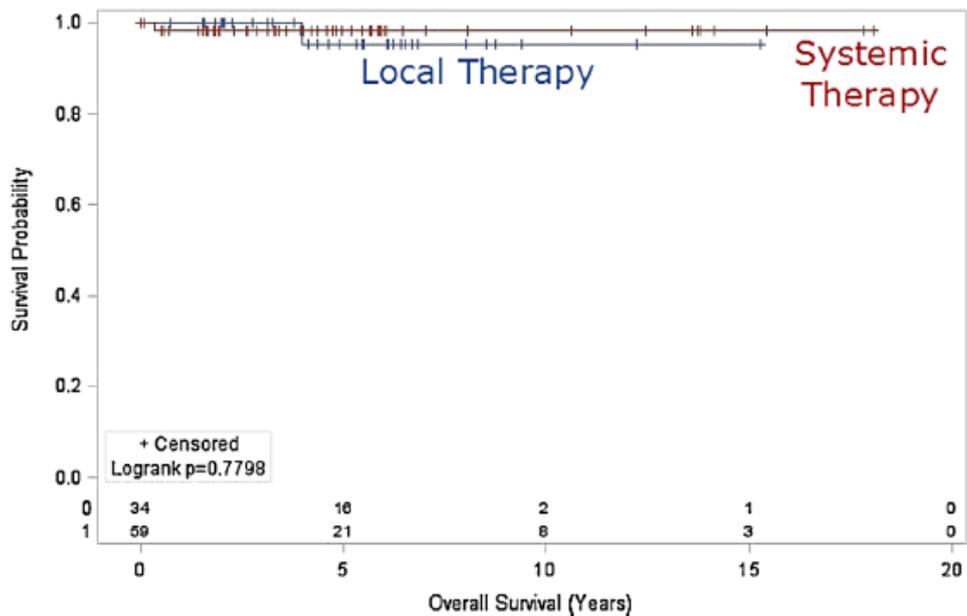


Figure 47 : Courbes de Kaplan–Meier montrant la survie sans complications (A) et la survie globale (B) selon le type de traitement [14].

Protocol LCH 2 cda Arac :

Il est indiqué en cas d'échec du traitement initial défini par une progression de la maladie = progression du score systémique dans un ou plusieurs organes à risques, à l'exception du poumon seul, après au moins 6 injections hebdomadaires de vinblastine et 28 jours de corticostéroïdes à une dose minimale de 40 mg/m², avec ou sans un troisième médicament. Les patients qui ont initialement répondu à un traitement de première ligne, mais qui présentent une réactivation de la maladie sur un organe à risque (à l'exception du poumon seul) ou qui sont résistants sur un ou plusieurs organes à risque après au moins 6 injections hebdomadaires de vinblastine et 28 jours de corticostéroïdes à une dose minimale de 40 mg/m², avec ou sans un troisième médicament, sont aussi éligibles pour l'étude [83].

2. cures en associant d'Ara-C et de 2-Cda [83]:

- *Cytosine Arabinoside (Cytarabine, Ara-C)* : 500 mg/m²/dose dans 250 ml/m² de sérum glucosé isotonique 2 fois par jour pendant 5 jours consécutifs, par une perfusion de 2 heures Intra veineuse, aux heures H1, 13, 25,37, 49, 61, 73, 85, 97 et 109. La dose totale, par jour, d'Ara-C sera de 1000 mg /m²/jour.
- *2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA)* : 9 mg/m²/jour dans 250 ml de sérum glucosé par une perfusion de 2 heures IV pendant 5 jours consécutifs. 2-CdA est débuté le 2e jour de la cure et est administré aux heures H23, 47, 71, 95 et 119. La perfusion de 2-CdA ne doit pas être administrée en même temps que l'Ara-C.
- *Le délai entre la cure 1 et la cure 2* : 4 semaines.
- *Evaluation après les 2 cures entre la 5 ou la 6 semaines après le début de la 2 cures*: par le score d'activité de la maladie ici par le score global.

→ 3 possibilités :

- **Progression de la maladie sur un des organes à risque (sauf poumon seul)**
= progression du score systémique:

Une transplantation médullaire est recommandée selon le protocole de la société histiocytaire.

- **Amélioration de la maladie** sur les organes à risque (= diminution du score systémique) **mais maladie toujours active (score non nul) :**

→ Répéter une cure de 2 Cda-AraC à débiter entre 28 et 35 jours après le début de la cure n°2

→ Puis de refaire une évaluation :

- Si la réponse est partielle: une 4^{ème} cure de 2 Cda Arac peut être proposée.
- En cas d'absence de réponse complète après 4 cures : le dossier doit impérativement être discuté en RCP.
- **Pas d'activité de la maladie** : Le traitement d'entretien est débuté.

- **Entretien** :

- **Partie 1:** Deux cures de 2-CdA à 5 mg /m² /jour pendant 3 jours, administrées par une perfusion IV de 2 heures. La 2^e cure est administrée 21 jours après le début de la première cure.
- **Partie 2:** Débute 21 jours après le début de la 2^e cure de 2-CdA pour une période de 6 mois. Elle associe :
 - Vinblastine: 6 mg /m² IVD chaque 2 semaines,
 - Prednisolone : 40 mg/m²/jour per os (en 3 prises par jour) pendant 5 jours, chaque 2 semaine.
 - 6 Mercaptopurine (6MP) à la dose de 50 mg/m² per os chaque jour.

***Partie 3** : 6 MP Mercaptopurine (6MP) à la dose de 50 mg/m² per os chaque

jour, Débute 14 jours après la dernière injection de vinblastine pendant un an.

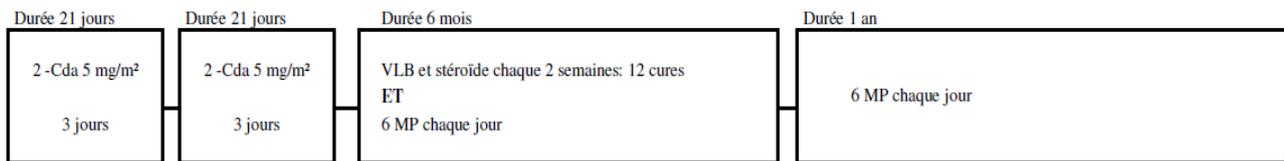


Figure 48 : Schéma de l'entretien dans le Protocole LCH 2 cda Arac [83].

- **Thérapies ciblées** :

La présence dans plus de la moitié des HL de la mutation activatrice BRAF V600E [1], a ouvert la possibilité d'essais thérapeutiques pour des inhibiteurs de BRAF, en particulier le vemurafenib (Zelboraf®), qui s'annonce très prometteur [124, 125].

- A. Evolution et séquelles** :

L'évolution de la maladie est très variable et imprévisible au moment du diagnostic initial. Les formes graves peuvent évoluer d'un seul tenant en quelques semaines ou quelques mois vers une défaillance multiviscérale. A l'inverse, un granulome éosinophile peut spontanément régresser, ou être suivi de plusieurs poussées de la maladie : nouvelles localisations osseuses, apparition d'un diabète insipide localisation viscérale.

La survenue de séquelles varie selon les séries de 30 à 50% des cas. L'incidence des séquelles pourrait être influencée par la lourdeur du traitement initial [118].

Les séquelles orthopédiques sont les plus fréquentes et surtout présentes dans les formes osseuses multifocales : vertebra plana, cyphoscoliose, déformations osseuses, troubles fonctionnels ou esthétiques, anomalies de l'articulé dentaire, perte de dents. Dans les formes multiviscérale, les séquelles endocriniennes (DI)

sont majoritaires mais souvent déjà présentes au diagnostic.

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

Particulièrement sont grave les séquelles hépatiques avec l'apparition de cholangite sclérosante. Elle apparait 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 histiocytaire n'est plus évolutive.

Au total, la survie globale de 20 ans est de 85%. Les causes de décès sont, soit liées à une atteinte multisystémique, en particulier hématologique, et responsable de 60% des décès, soit liées à des séquelles plus tardives, notamment les défaillances hépatiques secondaires aux cholangites sclérosantes (responsables de 28% de l'ensemble des décès). Dans notre série, aucune séquelle n'a été noté durant les 8 ans.

V. CONCLUSION

L'histiocytose langerhansienne est une pathologie rare, hétérogène dans sa présentation clinique et souvent capricieuse dans son évolution, plutôt pédiatrique mais pouvant toucher l'adulte. D'étiologie inconnue et de prévalence faible, elle se caractérise par l'infiltration et l'accumulation pathologique de cellules histiocytaires de type Langerhans dans les tissus du corps humain. Affectant surtout les tissus osseux mais également de manière fréquente la peau, elle se manifeste de façon la plus courante par des lésions uniques ostéolytiques, au niveau du crâne.

L'analyse des signes cliniques et une analyse immuno- histochimique à la recherche de marqueurs tels que la protéine S-100 et les anticorps Anti- CD1a permettant d'établir un diagnostic précis. Les modes de traitement sont variés et dépendent de la localisation et du nombre de lésions. Le traitement le plus employé est la chimiothérapie conventionnelle. Plus le patient est jeune, ou plus le temps entre l'apparition des signes et le début du traitement approprié est long, plus le pronostic est défavorable pour le patient.

En raison du faible nombre de patients, il est important que cette prise en charge soit faite de façon homogène et multicentrique. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la maladie, aiderait sûrement à améliorer le pronostic des formes graves.

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

VI. RESUME

L'histiocytose langerhansienne (HL) est définie par l'association d'une atteinte clinique, biologique, radiologique et confirmée par une étude anatomopathologique. C'est une maladie très hétérogène, allant de lésions auto-régressives à une maladie touchant plusieurs organes avec des conséquences mortelles, tandis que certaines lésions peuvent être responsables de séquelles permanentes.

Ce travail est une étude rétrospective et descriptive, portant sur les cas d'HL diagnostiqués et traités au sein de l'unité d'hémo-oncologie du service de pédiatrie du CHU HASSAN II de Fès, sur une période de 8 ans (de Janvier 2010 au mois de Décembre 2017).

Notre objectif est de mettre le point sur les différents modes de révélation de cette pathologie ainsi que ces différents volets thérapeutiques.

Nous avons inclus 17 patients, dont l'âge moyen est de 2,2 ans et un sexe ratio (M/F) de 3,25. La durée d'évolution de la maladie avant l'admission a varié entre 1 semaine et 12 mois avec une moyenne de 3,7 mois. Les organes atteints sont l'os (12 cas), la peau (10 cas), le foie (7 cas) et la rate (7 cas), ORL (6 cas), les ganglions lymphatiques (6 cas), le système hématopoïétique (3 cas), les poumons (1 cas) avec aucune atteinte du système nerveux central. Le score d'activité de l'HL est entre 0 et 2 chez 8 patients, un score entre 3 et 6 chez 4 patients et un score d'activité > à 6 chez 5 patients. L'évolution est marquée par 11 cas de rémission complète, 4 cas de décès, 2 cas de rechutes, 1 cas en cours de traitement en phase d'entretien et 1 cas en évaluation de fin de traitement. Les complications retrouvées au cours du traitement sont essentiellement la neutropénie fébrile (8 cas) variant d'un à 6 épisodes de neutropénie et un seul cas de tuberculose ganglionnaire chez un patient. Aucun cas de séquelles n'a été observé.

A la lumière de ces résultats, la richesse du tableau clinique de l'HL et la méconnaissance de ses différentes expressions par le personnel soignant expliquent le retard du diagnostic, d'où le rôle important du diagnostic précoce et de la prise en charge multidisciplinaire.

VII. ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is defined by the association of a clinical, biological, radiological and confirmed by histology study. It is a very heterogeneous disease, ranging from auto-regressive lesions to a multi-organ disease with fatal consequences, while some lesions may be responsible for permanent sequelae.

This work is a retrospective and descriptive study of the cases of LCH diagnosed and treated in the hematology-oncology unit of the Pediatric Department of CHU HASSAN II in Fes over a period of 7 years (from January 2010 to December 2017).

Our goal is to up date the different modes of revelation of his pathology as well as these different therapeutic areas.

We included 17 patients, whose average age is 2.2 years and a sex ratio (M/F) of 3.25. The duration of disease progression before admission varied between 1 week and 12 months with an average of 3.7 months. The affected organs are the bone (12 cases), the skin (10 cases), the liver (7 cases) and the spleen (7cas), ENT (6 cases), the lymph nodes (6 cases), the hematopoietic system (3 cases), the lungs (1 case) with no involvement of the central nervous system. The HL activity score is between 0 and 2 in 8 patients, a score between 3 and 6 in 4 patients and an activity score > to 6 in 5 patients. The evolution is marked by 11 cases of complete remission, 4 cases of death, 2 cases of relapse, 1 case during treatment in the maintenance phase and 1 case in evaluation of end of treatment. The complications found during treatment are mainly febrile neutropenia (8 cases) ranging from one to six episodes of neutropenia and one case of ganglionic tuberculosis in one patient. No case of sequelae was observed.

In light of these results, the richness of the clinical picture of the HL

and the lack of knowledge of its different expressions by the nursing staff explain the delay of the diagnosis, hence the important role of early diagnosis and multidisciplinary care.

VIII. ANNEXES

Annexe 1 : Fiche d'exploitation :

Fiche d'exploitation de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant:

*N ° Cas :

*Nom et prénom :

*Année :

*IP :

*DDN :

*Age :

*Sexe :

*Origine :

*Consanguinité :

*Couverture sociale :

*N° GSM :

*Date d'admission service :

*Date d'évolution avant l'admission au service :

*Nombre de consultation avant hospitalisation :

*type de médecins consultés :

*Antécédents personnels :

*Antécédents familiaux :

*Délai de consultation :

*Délai de diagnostic :

*Délai entre consultation et traitement :

*Délai entre diagnostic et traitement :

*Circonstance de découverte :

*Motif de consultation :

***Clinique :**

+Fièvre :

- **Présente**
- **Chiffrée à**

+Atteinte osseuse :

- **Symptôme :**
- **Localisation :**
- **Type :**

+Autre localisation :

-cutanée :

- **Siège :**
- **Type :**

-respiratoire :

- **Localisation :**
- **Symptôme :**

-organes :

- **HMG :**
- **SMG :**

-Ganglionnaire :

- **Localisation :**

-digestive :

-endocrinien :

-Moelle osseuse et hématologique :

-Autres :

***Paraclinique :**

+Bilan radiologique

- Radiographie Thoracique de Face :
- Radiographie du crâne:
- Radiographie du rachis :
- Radiographie des membres :
- Scintigraphie osseuse :
- Echographie abdominale :
- TDM C-TAP :
- TDM Rocher :
- IRM cérébrale :

+Bilan biologique

- NFS : Hb : GB : Pqt :
- Ionogramme Sang :
- Bilan hépatique :
- Albumine :
- Electrophorèse d'Hb :
- VS :
- LDH :
- Bilan phtysiologique :
- Sérologies virales :

+Myélogramme :

+Biopsie ostéomédullaire :

***Date de la biopsie :**

***Siège de la biopsie :**

***Date résultat de la biopsie :**

+Anapath :

- Siège
- Cellules
- CD1a
- PS 100

***Classification**

- Haut risque :
- Bas risque :

***Score d'activité :**

***Groupe de risque :**

***Histiocytose :**

- Focale :
- Multisystémique :

➔ Localisation de l'histiocytose:

***Protocole thérapeutique :**

***Date de début de traitement:**

***Traitement**

–symptomatique

–systémique : + corticoïdes

+antimitotiques : *Induction :

*Evaluation :

*Décision : 2^{ème} induction ou Entretien

*Entretien :

***Complication du traitement et date de survenue :**

***Bilan d'évaluation de fin de traitement :**

***Date de fin de traitement :**

***Evolution :**

***Rechute :**

- Date de la Rechute :
- Siège de la rechute :
- Protocol de la rechute :
- Date de début de traitement :
- Dat de fin de traitement :
- Evolution :

*** Décès :**

- Date de décès :
- Cause de décès :
- Lieu de décès :
- Délai entre le début du traitement et la date de décès :

*** Séquelles après fin de traitement :**

*** Recul après le traitement :**

Annexe 2 : Examens prévoir selon l'organe atteint ou des symptômes.

Indication	Examen
Atteinte osseuse	IRM ou TDM selon le site
Atteinte hématologique	Myélogrammes Biopsies ostéomédullaires (2 secteurs)
Anomalies de la radiographie pulmonaire ou Signes fonctionnels respiratoires	TDM pulmonaire de haute résolution Explorations fonctionnelles respiratoires Biopsie pulmonaire si aspect douteux de la TDM et pas de preuve histologique sur un autre organe Lavage bronchoalvéolaire
Diarrhée chronique ou Symptômes évocateurs de malabsorption	Biopsies digestives
Anomalie du bilan hépatique ou hépatomégalie	Échographie abdominale Angio-IRM Biopsies hépatiques en cas d'aspect douteux en imagerie
Anomalie neurologique	IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium
Polyurie, polydipsie, petite taille, cassure de la courbe de croissance, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, galactorrhée, puberté précoce ou retard pubertaire	Evaluation endocrinienne avec tests dynamiques IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium
Atteinte gingivale Perte dentaire	Panoramique dentaire TDM de la mandibule et du maxillaire Examen stomatologique
Atteinte de l'oreille Surdité	Examen ORL Audiogramme Potentiels évoqués auditifs TDM ORL

Annexe 3 : Score d'activité de l'histiocytose langerhancienne.

Variables		Score
Hyperthermie (> 38,5 °C)	Oui	1
	Non	0
Peau surface atteinte	25 %	3
	5-25 %	2
	0 %	1
	0	0
Muqueuse buccale	Lésions éparses sur les muqueuses, sans gêne fonctionnelle	1
		2
		3
	Lésions confluentes, gênant la nutrition	2
	Lésions confluentes, rendant impossibles l'alimentation normale	3
Os (a)	Douleur	1
	Pas de douleur	0
Os (b)	Compression d'un organe de voisinage (orbite ou moelle épinière, etc.)	2
	Pas de compression	0
Peau : surface	25 %	2
	5-25 %	1
	< 5 %	0
Poumon : iconographie	Pneumothorax	2
	Lésion interstitielle sur la radiographie du poumon ou le scanner	1
	Radiographie/scanner du poumon normal	0
Poumon : fonction	Ventilation mécanique ou fonction pulmonaire altérée à moins de 50 % des normes	5
	Besoin en oxygène ou fonction pulmonaire entre 50 et 80 % des normes	2
	Pas d'atteinte fonctionnelle pulmonaire ou de cyanose ou de besoin en oxygène	0

Score d'activité de l'histiocytose langerhancienne suite

L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE DE L'ENFANT : PRÉSENTATIONS CLINIQUES ET MODALITÉS DE PRISE EN CHARGE

Variables		Score
Infiltration tumorale des tissus mous (incluant atteinte du SNC)	5 cm max diamètre	2
	2-5 cm max diamètre	1
	0-2 cm diamètre	0
Adénopathies (> 2 cm)	Oui	1
	Non	0
Foie	Sous l'ombilic	2
	Augmenté au-dessus de l'ombilic	1
	Non augmenté	0
Rate	Sous l'ombilic	2
	Augmentée au-dessus de l'ombilic	1
	Non augmentée	0
Foie (enzymes)	10 N	2
	3 N-10 N	1
	< 3 N	0
Foie (γGT)	10 N	2
	3 N-10 N	1
	< 3 N	0
Albumine	Perfusion nécessaire depuis la dernière semaine Ou albumine < 15 g/L	3
	Pas de perfusion mais taux < 30 g/L et > 15 g/L	1
	Taux > 30 g/L	0
Besoin transfusionnel en plaquettes dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions/semaine	4
	1 ou 2 transfusions/semaine	3
	Taux bas sans besoin transfusionnel	2
	Taux plaquettaire normal	0
Besoin transfusionnel en GR dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions/semaine	4
	1 ou 2 transfusions/semaine (Hb < 8 g/dL)	3
	Taux bas sans besoin transfusionnel (Hb = 8-10 g/dL)	2
	Taux normal d'hémoglobine (Hb > 10 g/dL)	0

IX. REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

- [1]. Badalieux-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010; 116:1919–23.
- [2]. Robojad M. Manifestations cutanées des histiocytoses langerhansienues de l'enfant. *Arch Pediatr*. 2008 Jun;15(5):523–5.
- [3]. Haroche J, Charlotte F, Arnaud I et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim–Chester disease but not in other non–Langerhans cell histiocytoses ; *Blood* 2012; 120: 2700–03.
- [4]. Emile JF, Alba O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytosis and neoplasms of the macrophage–dendritic cell lineages. *Blood* 2016; 127: 2672–81.
- [5]. Li D, Li H, Shi H et al. Clinical features and prognosis of Langerhans cell histiocytosis in children: an analysis of 34 cases. *Chin J Contemp Pediatr* 2017;19:627–631.
- [6]. Lee SW, Kim H, Suh JK et al. Longterm clinical outcome of spinal Langerhans cell histiocytosis in children. *Int J Hematol*. 2017; 106:441–449.
- [7]. Asilsoy S, Yazici N, Demir S et al. A different cause for respiratory disorder in children: cases with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Clin Respir J*. 2017; 11:193–199.
- [8]. DiCaprio MR, Roberts TT. Diagnosis and Management of Langerhans Cell Histiocytosis. *J Am Acad Orthop Surg*. 2014; 22:643–52.
- [9]. Monsereenusorn C, Rodriguez–Galindo C. Clinical Characteristics and Treatment of Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29:853–73.

- [10]. Rima F. Jubran, Jonathan L. Langerhans Cell Histiocytosis of the Central Nervous System. Textbook of uncommon cancer, neurological Malignancies section. 2012. 715–720.
- [11]. MS Lau L, Stuurman k, Weitzman S. Skeletal Langerhans Cell Histiocytosis in Children: Permanent Consequences and Health-Related Quality of Life in Long-Term Survivors. *Pediatr Blood Cancer* 2008;50:607–612.
- [12]. Guyot-Gubin A, Donadieu J, Barkaaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France. 2000–2004. *Pédiatre Blood Cancer* 2008 ; 51:71–5.
- [13]. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark 1975–1989. *Med Pédiatre Oncol* 1993 ;21 :387–8.
- [14]. Chellapandian D, Shaikh F, Bos C. et al. Management and Outcome of Patients With Langerhans Cell Histiocytosis and Single-Bone CNS-Risk Lesions: A MultiInstitutional Retrospective Study. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:2162–2166.
- [15]. Haupt R, Nanduri V, Calevo MG. et al. Permanent Consequences in Langerhans Cell Histiocytosis Patients: A Pilot Study From the Histiocyte Society—Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:438–444.
- [16]. Martin A, Macmillan S, Murphy D et al. Langerhans cell histiocytosis: 23 years paediatric experience highlights severe long-term sequelae. *Scottish Medical Journal* 2014; 59:149–157.
- [17]. Chabni S, Mouheb M A, Bouterfas N et al. L'histiocytose langerhansienne de l'enfant : aspects à l'imagerie. Réunion annuelle de la société francophone d'imagerie pédiatrique et prénatale 2017.

- [18]. Donadieu J, Héritier S. Histiocytose langerhancienne de l'enfant. *Press Med*. 2017; 46 :85–95.
- [19]. Bhatia S, Nesbit ME Jr, Egeler M, et al. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997;130(5):774–84.
- [20]. Arico' M, Scappaticci S, Danesio C. The genetics of Langerhans cell histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler RM, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. Cambridge (United Kingdom): Cambridge University Press; 2005. p. 83–94.
- [21]. Ribeiro KB, Degar B, Antoneli CBG, et al. Ethnicity, race, and socioeconomic status influence incidence of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62(6):982–7.
- [22]. Venkatramani R, Rosenberg S, Indramohan G, et al. An exploratory epidemiological study of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2012;59(7): 1324–6.
- [23]. Hamre M, Hedberg J, Buckley J, et al. Langerhans cell histiocytosis: an exploratory epidemiologic study of 177 cases. *Med Pediatr Oncol* 1997;28(2):92–7.
- [24]. Akefeldt SO, Finnstrom O, Gavhed D, et al. Langerhans cell histiocytosis in children born 1982–2005 after in vitro fertilization. *Acta Paediatr* 2012;101(11):1151–5.
- [25]. Shimakage M, Sasagawa T, Kimura M, et al. Expression of Epstein–Barr virus in Langer–hans' cell histiocytosis. *Hum Pathol* 2004;35:862–8.
- [26]. Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Invest Derma–tol* 1993;101:642–5.

- [27]. Kawakubo Y, Kishimoto H, Sato Y, et al. Human cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis. *Virchows Arch* 1999;434:109–15.
- [28]. Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ, et al. Herpesvirus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One* 2008;3:e3262.
- [29]. Hance AJ, Basset F, Saumon G, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:643–56 [643–656].
- [30]. Kilborn TN, Teh J, Goodman TR. Paediatric manifestations of Langerhans cell histiocytosis : a review of the clinical and radiological findings. *Clin Radiol* 2003 ; 58(4) : 269–78.
- [31]. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, et al. Langerhans cell histiocytosis cells are activated Langerhans cells. *J Pathol* 1994 ; 174(2) : 71–6.
- [32]. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, et al. Differentiation of Langerhans cells in langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001 ; 97(5) : 1241–8.
- [33]. Ablas O, Egeler RM, Weitzman S, Langerhans cell histiocytosis : current concepts and treatments. *Cancer Treat Rev* 2010 ; 36(4) : 354–9.
- [34]. Baladian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recent advances in the understanding of langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 2012 ; 156(2) : 163–72.
- [35]. Rodriguez-Galindo C. The langerhans cell histiocytosis : a disease in search of an identity. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2011 ; 33(5) :335–6.
- [36]. Schmidt S, Eich G, Geoffray A, et al. Extraosseous langerhans cell histiocytosis in children. *Radiographics* 2008 ; 28(3) : 707–26.

- [37]. www.eurohistio.net
- [38]. DeMayo RF, Haims AH, McRae MC, et al. Correlation of MRI-Based bone marrow burden score with genotype and spleen status in Gaucher's disease. *AJR Am J Roentgenol* 2008 ; 191(1) : 115-23.
- [39]. Broadbent V, Pritchard J, Davies EG, et al. Spontaneous remission of multi-system histiocytosis X. *Lancet* 1984 ; 1(8371) : 253-4.
- [40]. McElligott J, McMichael A, Sanguenza OP, et al. Spontaneous regression of langerhans cell histiocytosis in a neonate with multiple bony lesions. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008 ; 30(1) : 85-6.
- [41]. Glotzbecker MP, Carpentieri DF, Dormans JP. Langerhans cell histiocytosis : a primary viral infection of bone ? Human herpes virus 6 latent protein detected in lymphocytes from tissue of children. *J Pediatr Orthop* 2004 ; 24(1) : 123-9.
- [42]. Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ, et al. Herpes-virus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis : a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One* 2008 ; 3(9) : e3262.
- [43]. Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993 ; 101(5) : 642-5.
- [44]. Sakata N, Toguchi N, Kimura M, et al. Development of Langerhans cell histiocytosis associated with chronic active Epstein-Barr virus infection. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50(4) : 924-7.

- [45]. Annels NE, Da Costa CE, Prins FA, et al. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2003 ; 197(10) : 1385-90.
- [46]. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, et al. Differential In situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis : abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment. *Blood* 1999 ; 94(12) : 4195-201.
- [47]. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, et al. Evidence that Langerhans cells in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis are mature dendritic cells : importance of the cytokine microenvironment. *J Immunol* 1999 ; 163(6) : 3511-5.
- [48]. Bechan G, van Nederveen F, den Broeder B, et al. The role of beta-catenin in the development of Langerhans cell histiocytosis. In : Proceedings of the 24th annual meeting of the histiocyte society. Berlin, Germany ; 2008.
- [49]. Coury F, Annels N, Rivollier A, et al. Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion. *Nat Med* 2008 ; 14(1) : 81-7.
- [50]. Degar BA, Rollins BJ. Langerhans cell histiocytosis : malignancy or inflammatory disorder doing a great job of imitating one ? *Dis Model Mech* 2009 ; 2(9-10) : 436-9.
- [51]. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X) - a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994 ; 331(3) : 154-60.

- [52]. Yu RC, Chu C, Buluwela L, et al. Clonal proliferation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Lancet* 1994 ; 343(8900) : 767-8.
- [53]. Nguyen K, Tazi A. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Rev Prat* 2006 ; 56(17) : 1863-71.
- [54]. Michaloglou C, Vredeveld LC, Soengas MS, et al. BRAF V600E-associated senescence-like cell cycle arrest of human naevi. *Nature* 2005 ; 436(7051) : 720-4.
- [55]. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in Melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011 ; 364(26) : 2507-16.
- [56]. Romano E, Schwartz GK, Chapman PB, et al. Treatment implications of the emerging molecular classification system for melanoma. *Lancet Oncol* 2011 ; 12(9) : 913-22.
- [57]. Thomas C, Emile JF, Donadieu J. Histiocytose langerhancienne. EMC 2007. 4-082-E-10.
- [58]. Esen A, Dolanmaz D, Kalayci A, et al. Treatment of localized langerhans cell histiocytosis of the mandible with intralesional steroid injection : report of a case. *Oral surg Med Pathol Oral Radiol Endod* 2010 ; 109(2) : e53-e58.
- [59]. Huang WD, Yang XH, WU ZP et al. Langerhans cell histiocytosis of spine : a comparative study of clinical, imaging features, and diagnosis in children, adolescents, and adults. *Spine J* 2013 ; 13(9) : 1108-1117.
- [60]. Garcia De Marcos JA , Dean Ferrer A, Alamillos Granados F, et al. Langerhans cell histiocytosis in the maxillofacial area in adults. Report of three cases. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12(2) : E145-50.

- [61]. Shi S, Liu Y, Fu T et al. Multifocal Langerhans cell histiocytosis in a adult with a pathological fracture of the mandible and spontaneous malunion : a case report. *Oncol Letters* 2014 ;8(3) : 1075–1079.
- [62]. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471–84.
- [63]. Jouve JL, Bollini G, Jacquemier M, Bouyala JM. Quinze cas de localisation vertébrale de l'histiocytose X chez l'enfant : revue de la littérature. *Ann Pediatr* 1991 ; 38 : 167–74.
- [64]. Fraitag S. Histiocytosis langerhansiennes. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* (2010) 137,163–166.
- [65]. Donadieu J, Guy-Goubin A, Clavel J, Thomas C. Présentation clinique et épidémiologie de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. *Archives de Pédiatrie* 2008 ; 15 : p520–522.
- [66]. Ducassou S, Seyrig F, Thomas C, et al. Thymus and mediastinal node involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up from the French national cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1759– 65.
- [67]. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175–84.
- [68]. Debray D, Paiete D, Urvoas E, Hadchouel M, Bernard O. Sclerosing cholangitis in children. *J Pédiatre* 1994; 124 :49–56.
- [69]. Braier J, Latella A, Balancini B, Castanos C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:241–4.

- [70]. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.
- [71]. Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-33.
- [72]. Haupt R, Nanduri VR, Egeler RM. Late effects of Langerhans cell histiocytosis and the association of LCH with malignancy. In: Egeler RMW, editor. *Histiocytic disorders in children and adults*. Cambridge University Press; 2005.
- [73]. Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:604-9.
- [74]. Epler GR, McLoud TC, Gaensler EA, et al. Normal chest roentgenograms in chronic diffuse infiltrative lung disease. *N Engl J Med* 1978;298:934-9.
- [75]. Néel A, Artifoni M, Donadieu J. Histiocytose langerhansienne de l'adulte. *La Revue de médecine interne* 36 (2015) 658-667.
- [76]. El Kababri M, Cherkaoui S, Kili A, Bousfiha AA. L'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. *Rev Mar Mal Enf* 2013 ;31 :16-20.
- [77]. Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: Recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8(1):72.
- [78]. Azouz EM, Saigal G, Rodriguez MM, et al. Langerhans' cell histiocytosis : pathology, imaging and treatment of skeletal involvement. *Pediatr Radiol* 2005 ; 35(2) : 103-15.

- [79]. Crone–Munzebrock W, Brassow F. A comparison of radiographic and bone scan findings in histiocytosis X. *Skeletal Radiol* 1983 ; 9(3) : 170–3.
- [80]. Dogan AS, Conway JJ, Miller JH, et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis : complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996 ; 18(1) : 51–8.
- [81]. Van Nieuwenhuysse JP, Clapuyt P, Malghem J, et al. Radiographic skeletal survey and radionuclide bone scan in Langerhans cell histiocytosis of bone. *Pediatr Radiol* 1996 ; 26(10) : 734–8.
- [82]. Meyer JS, Harty MP, Mahboubi S, et al. Langerhans cell histiocytosis : presentation and evolution of radiologic findings with clinical correlation. *Radiographics* 1995 ; 15(5) : 1135–46.
- [83]. Recommandations HL. Recommandations pour la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne. 2010. https://www.orpha.net/.../Histiocytose_recommandationsHL2010.
- [84]. Kaste SC. PET–CT in children : where is it appropriate ? *Pediatr Radiol* 2011 ; 41(Suppl.2) : 509–13.
- [85]. Goo HW, Yang DH, Ra YS, et al. Whole–body MRI of Langerhans cell histiocytosis : comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006 ; 36(10) : 1019–31.
- [86]. Steinborn M, Wortler K, Nathrath M, et al. Whole–body MRI in children with langerhans cell histiocytosis for the evaluation of the skeletal system. *Rofo* 2008 ; 180(7) : 646–53.

- [87]. Binkovitz LA, Olshefski RS, Adler BH. Coincidence FDG-PET in the evaluation of Langerhans' cell histiocytosis : preliminary findings. *Pediatr Radiol* 2003 ; 33(9) : 598-602.
- [88]. Kaste SC, Rodriguez-Galindo C, McCarville ME, et al. PET-CT in pediatric Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2007 ; 37(7) : 615-22.
- [89]. Phillips M, Allen C, Gerson P, et al. 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.
- [90]. Lee HJ, Ahn BC, Lee SW, et al. The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med* 2012 ; 26(9) : 730-7.
- [91]. Portwine C, Marriott C, Barr RD. PET imaging for pediatric oncology : an assessment of the evidence. *Pediatr Blood Cancer* 2010 ; 55(6) : 1048-61.
- [92]. Udayasankar UK, Alazraki AL, Simoneaux SF. Role of PET/CT in congenital histiocytosis. *Pediatr Radiol* 2010 ; 40(Suppl.1) : S57-61.
- [93]. Mueller WP, Melzer HI, Schmid I, et al. The diagnostic value of (18) F-FDG PET and MRI in paediatric histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2013 ; 40(3) : 356-63.
- [94]. Garabedian L, Struyf S, Opdenakker G, et al. Langerhans cell histiocytosis : a cytokine/chemokine-mediated disorder ? *Eur Cytokine Netw* 2011 ; 22(3) : 148-53.
- [95]. Valladeau J, Ravel O, Dezutter-Dambuyant C, et al. Langerin, a novel C-type lectin specific to Langerhans cells, is an endocytic receptor that induces the formation of Birbeck granules. *Immunity* 2000 ; 12(1) : 71-81.

- [96]. Satter EK, High WA. Langerhans cell histiocytosis : a review of the current recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol* 2008 ; 25(3) : 291-5.
- [97]. Lau SK, Chu PG, Weiss LM. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32(4) : 615-9.
- [98]. Park L, Schiltz C, Korman N. Langerhans cell histiocytosis. *J Cutan Med Surg* 2012 ; 16(1) : 45-9.
- [99]. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2009 ; 94(11) : 904-8.
- [100]. Amir G, Weintraub M. Association of cell cycle-related gene products and NF-kappaB with clinical parameters in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2008 ; 50(2) : 304-7.
- [101]. Lucioni M, Beluffi G, Bandiera L, et al. Congenital aggressive variant of Langerhans cells histiocytosis with CD56 +/- E-Cadherin- phenotype. *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53(6) : 1107-10.
- [102]. Jaffe R. Is there a role for histopathology in predicting the clinical outcome in congenital and infant Langerhans cell disease ? *Pediatr Blood Cancer* 2009 ; 53(6) : 924-5.
- [103]. Histiocytose Society. Writing group of this histiocyte society. Histiocytosis syndrome in children. *Lancet* 1987;2 : 1181-91.
- [104]. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2012 ; 13 : 1309-22.

- [105]. Gardner H, Minkov M, Grois N, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121(25):5006-14.
- [106]. Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A. Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte. *Presse Med.* 2017; 46: 55-69.
- [107]. Donadieu J, Piguet C, Bernard F, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004 ; 43 : 770-6.
- [108]. Gardner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2008;111:2556-62.
- [109]. Gardner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
- [110]. Brauner MW, Grenier P, Mouelhi MM, Mompoin D, Lenoir S. Pulmonary histiocytosis X: evaluation with highresolution CT. *Radiology* 1989;172:255-258.
- [111]. Brauner MW, Grenier P, Tijani K, Battesti JP, Valeyre D. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis: evolution of lesions on CT scans. *Radiology* 1997;204:497-502.
- [112]. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr.Blood Cancer* 2008;51:71-75
- [113]. Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G, Glaser AW. Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. *Eur.J Cancer* 2006;42:2563-2569.

- [114]. Lahey ME. Histiocytosis X : an analysis of prognostic factors. *J Pédiatre* 1975 ;87 :184–9.
- [115]. A multicentre retrospective survey of langerhans cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans cell histiocytosis study group. *Arch Dis Child* 1996 ;75 :17–24.
- [116]. Arkader A, Glotzbecker M, Hosalkar HS, Dormans JP: Primary musculoskeletal Langerhans cell histiocytosis in children: An analysis for a 3–decade period. *J Pédiatre Orthop* 2009;29(2):201–207.
- [117]. Maria Postini A, del Prever AB, Pagano M, et al: Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2012;34(5):353–358.
- [118]. Gardner H, Heitger A, Grois N, Gatterer–Menz I , Landisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994 ;23 :72–80.
- [119]. Seo JJ, Cho T, Kim SY, et al: Prognostic significance of gelsolin and MMP12 in Langerhans cell histiocytosis. *Korean J Hematol* 2012;47(4):267–272.
- [120]. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75:17–24.
- [121]. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton DA, Pritchard J. Long–term follow–up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000;82:483–7.
- [122]. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, et al. Langerhans cell histiocytosis : therapeutic strategy and outcome in a 30–year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol* 2016 ; 174(6) : 887–98.

- [123].Kondi ES, Deckers PJ, Gallitano AL,Khung CL. Diffuse eosinophilic granulomaof bone. A dramatic response to Velbantherapy. Cancer 1972;30:1169-1173
- [124].Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol 2015;33:411-8.
- [125].Heritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis. JAMA Oncol 2015.