

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Histiocytoses langerhansiennes

RÉSUMÉ : Les histiocytoses langerhansiennes (HL) correspondent à une prolifération et une accumulation d'histiocytes langerhansiens dans les tissus. Il s'agit d'une maladie rare dont le mécanisme est incertain. Tous les organes peuvent être atteints, principalement l'os et la peau mais également le poumon. Le diagnostic repose sur la positivité des immunomarquages spécifiques (CD1a et CD207). Le pronostic et le traitement dépendent du nombre et de la nature des organes envahis. Des recommandations pour la prise en charge ont été récemment publiées.



→ **O. CARPENTIER**

Service de Médecine interne,
hôpital Victor-Provo, ROUBAIX.
Service de Dermatologie,
hôpital Claude-Huriez, CHRU, LILLE.

Les histiocytoses ont comme point commun l'accumulation d'histiocytes dans les tissus. Les HL regroupent un ensemble d'affections complexes et hétérogènes dont l'atteinte cutanée peut être isolée mais aussi révéler une atteinte systémique dont dépendra le pronostic. Tous les organes peuvent être atteints, principalement les os (80 % des cas), la peau (33 % des cas) et l'hypophyse (25 %), mais aussi les poumons, ce qui justifie sa place dans ce dossier thématique.

Généralités

Les histiocytes appartiennent au système phagocytaire mononucléé et participent à la défense de l'organisme. Ils proviennent d'une cellule souche située dans la moelle osseuse, de phénotype CD34+, et circulent dans le sang sous forme de monocytes avant leur passage dans les différents tissus, où ils se différencient soit en histiocytes non langerhansiens (de phénotype PS100- CD1a- CD207-), soit en histiocytes langerhansiens (de phénotype PS100+ CD1a+ CD207+), à l'origine des histiocytoses langerhansiennes (ancienne histiocytose X) [1]. Certaines histiocytoses demeurent toutefois difficiles à classer, soit parce qu'il s'agit de formes mixtes, soit à cellules indéterminées [2].

Les HL correspondent donc à la prolifération et l'accumulation d'histiocytes

langerhansiens dans les tissus. Ce sont des maladies rares d'évolution souvent chronique dont la prévalence est estimée à 1 à 2/100 000. Le mécanisme physiopathologique de ces proliférations est incertain, notamment sur leur caractère réactionnel ou néoplasique. Néanmoins, il s'agit de proliférations monoclonales et il a été mis en évidence récemment des mutations du gène BRAF, bien connues dans le mélanome, ce qui accrédite l'hypothèse néoplasique [3, 4].

Le pronostic de l'HL est différent selon que l'accumulation est localisée ou diffuse et du type d'organe atteint. En effet, la maladie peut aller d'une atteinte cutanée ou osseuse localisée à une forme rapidement progressive systémique pouvant aboutir au décès. La classification des histiocytoses (WHO et *Histiocyte Society classification*) distingue ainsi des formes d'HL unitissulaires localisées ou multifocales (cutanée isolée, pulmonaire isolée, granulome éosinophile osseux, etc.) et des formes pluritissulaires [5]. Le foie, la rate, le poumon et la moelle osseuse sont les quatre organes dits "à risque" lorsqu'ils sont concernés par la prolifération histiocytaire.

Diagnostic des HL

La peau est une localisation privilégiée des HL et constitue fréquemment un mode de révélation. Il est important de

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon



FIG. 1, 2 ET 3 : Atteinte érosive des grands plis.

connaître les signes cliniques évocateurs, lesquels parfois peuvent paraître anodins, afin de porter un diagnostic le plus précoce possible et rechercher les atteintes extracutanées. Les HL peuvent s'observer à tout âge. Chez l'enfant, elle survient surtout chez le garçon entre 1 et 4 ans avec une incidence annuelle estimée de 2 à 5 cas par million d'habitants [6]. Chez l'adulte, elle est plus rare et parfois l'évolution d'une forme pédiatrique non diagnostiquée. La localisation pulmonaire du jeune fumeur est classique [7].

1. Quels sont les signes cliniques révélateurs d'une HL ?

● Manifestations cutanées et muqueuses

Elles sont souvent, avec l'atteinte osseuse, révélatrices de la maladie et siègent préférentiellement dans les grands plis (fig. 1, 2 et 3), le cuir chevelu et la région rétro-auriculaire. La disposition "en maillot de corps" sur le tronc est très évocatrice chez le nourrisson. Le prurit est en général absent. Les aspects sont parfois trompeurs et font errer vers d'autres diagnostics de dermatoses "banales". Une HL débutante peut être de diagnostic difficile lorsqu'elle simule par exemple une dermatite séborrhéique du visage et/ou cuir chevelu (fig. 4). Les lésions peuvent prendre des aspects divers :

– lésions érythémato-papuleuses, parfois nodulaires ou purpuriques d'évolution croûteuse. Des lésions vésiculeuses (surtout chez l'enfant) sont possibles. Elles prennent parfois un aspect ombiliqué et font évoquer une varicelle (fig. 5) ;

– intertrigo des grands plis, souvent diagnostiqué au stade érosif et suintant ;
 – lésion nodulaire ulcérée unique, ou nodules multiples péri-orificiels ;
 – ulcérations muqueuses (orale ou génitale [fig. 6 et 7]), souvent douloureuses et infiltrées, de mauvais pronostic avec une association plus fréquente aux localisations systémiques, en dehors de la forme vulvaire de la femme âgée. En cas d'atteinte gingivale, il existe souvent une alvéolyse sous-jacente ;
 – la localisation unguéale (fig. 8) est possible mais rare (paronychie, œdème péri-unguéal, hyperkératose sous-unguéale...).



FIG. 4 : Atteinte du cuir chevelu simulant une dermatite séborrhéique.



FIG. 5 : Forme aiguë disséminée chez un nourrisson de 1 mois, adressé initialement pour détresse respiratoire et "varicelle". Lésions papulo-croûteuses du tronc, renforcées aux plis.



FIG. 6 : Ulcération spécifique du voile du palais.



FIG. 7 : Lésions papulo-nodulaires violines et ulcérations vulvaires.



FIG. 8 : Localisation unguéale d'HL.

● Manifestations osseuses

L'atteinte osseuse est la localisation la plus fréquente des HL et se rencontre surtout chez l'enfant et l'adulte jeune. Elle est révélée par une douleur osseuse permanente et un aspect inflammatoire en regard de la zone atteinte, par une fracture pathologique, ou lors du bilan d'extension pour les formes asymptomatiques. Le crâne et les os longs sont les plus fréquemment touchés. Une localisation rachidienne avec extension aux tissus avoisinants peut être responsable d'une compression médullaire. En cas d'atteinte crânienne, une exophtalmie (atteinte orbitaire) ou une otite chronique (atteinte mastoïdienne) peuvent être présentes. Ces localisations osseuses constituent des sites "particuliers" à prendre en compte dans la décision thérapeutique [8, 9].

● Manifestations pulmonaires

Chez l'adulte, l'HL pulmonaire est le plus souvent isolée et l'apanage du jeune tabagique [7]. Elle peut être responsable d'un tableau de détresse respiratoire dont l'évolution est en règle sévère dans les formes aiguës disséminées avant l'âge de 2 ans, ou s'intégrer à une forme multifocale chronique chez l'enfant et l'adulte jeune. Les signes fonctionnels ne sont pas spécifiques mais doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire : dyspnée, dyspnée d'effort, toux chronique ou plus rarement une douleur thoracique laquelle – si elle est brutale – doit faire suspecter un pneumothorax par rupture d'une lésion kystique ou bulleuse. L'évolution se fait vers la fibrose pulmonaire, l'insuffisance respiratoire chronique et ses conséquences (cœur pulmonaire chronique). L'atteinte pulmonaire peut également être asymptomatique et découverte lors du bilan d'extension. Il existe souvent un décalage entre les signes cliniques qui peuvent paraître mineurs et l'importance de l'atteinte radiologique.

● Manifestations endocriniennes

L'atteinte hypophysaire est responsable des perturbations endocriniennes, au premier rang desquelles le diabète insipide révélé par un syndrome polyuropolydipsique. Il s'agit de l'endocrinopathie la plus fréquemment rencontrée dans l'HL. Il est plus fréquent en cas d'atteinte osseuse du crâne et dans les formes systémiques. Le diabète insipide est définitif et nécessite un traitement à vie. L'ensemble de l'axe hypothalamo-hypophysaire peut être concerné (hypothyroïdie d'origine centrale, insuffisance corticotrope, retard de croissance...).

● Autres manifestations

D'autres signes peuvent révéler ou accompagner la découverte d'une HL cutanée, témoignant du caractère systémique de la maladie. Ils doivent également être recherchés pour guider les explorations complémentaires dont dépendra la prise en charge.

– Tuméfactions des organes hématopoïétiques : adénopathies (surtout cervicales), hépatomégalie avec risque de dysfonctionnement hépatique, splénomégalie avec risque d'hypersplénisme.

– Signes digestifs : ictère (cholangite sclérosante), diarrhée (entéropathie exsudative).

– Signes neurologiques : déficits cliniques focaux en cas de lésion tumorale. L'atteinte de certains os du crâne (en dehors de la voûte) est un facteur de risques de manifestations neurodégénératives. Elles se manifestent sous la forme d'un syndrome cérébelleux ou de difficultés d'apprentissage chez l'enfant.

– Signes généraux : asthénie, amaigrissement, fièvre au long cours, etc.

L'association (ou non) des ces différentes localisations et leur mode de survenue correspondent aux quatre tableaux classiques distinct d'HL, qui ne font plus partie de la classification actuelle mais qu'il peut être utile de rappeler.

>>> **Histiocytose congénitale spontanément régressive** (dite de Hashimoto-Pritzker). Il s'agit d'une forme cutanée isolée qui se manifeste sous forme de papulo-nodules rouge bruns souvent ulcérés, de 5 à 10 mm, disséminés, d'évolution cicatricielle, sans atteinte muqueuse et dont l'évolution est spontanément favorable en 3 à 4 mois. Des rechutes viscérales tardives sont possibles et justifient une surveillance prolongée.

>>> **Maladie de Letterer-Siwe**. Elle correspond à la forme aiguë et se voit chez l'enfant avant 2 ans. L'atteinte cutanée est diffuse sous forme de papules érythémato-purpurique d'évolution croûteuse, pratiquement constante sur le cuir chevelu. Elle est associée à une atteinte systémique et notamment pulmonaire (**fig. 9**), avec un pronostic péjoratif.



FIG. 9 : Syndrome alvéolo-interstitiel sans épanchement pleural et cardiomégalie sur la radiographie de thorax de face.

>>> **Maladie de Hand-Schüller-Christian**. Elle correspond à une forme chronique de granulome éosinophile multifocal associant exophtalmie, localisations osseuses et diabète insipide par atteinte posthypophysaire. Elle affecte l'enfant entre 3 et 6 ans et est plutôt de bon pronostic.

>>> **Granulome à éosinophile des os**. Forme de l'enfant et de l'adulte jeune limitée à l'os dont l'atteinte est uni ou multifocale, lytique et en général isolée. Des lésions cutanées sont possibles (nodules péri-orificiels) mais rares.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Atteinte unitissulaire : un seul organe atteint

Peau, os (uni ou multifocal), ganglions, poumons, etc.

Atteinte systémique : au moins deux organes atteints

- sans organe à risque,
- avec organe à risque (foie, rate, moelle osseuse).

TABLEAU I : Classification des HL.

Ces quatre entités ne représentent pas toutes les formes d'HL rencontrées en pratique. Il existe en effet de nombreuses formes intermédiaires ou de passage. Ceci explique qu'actuellement la classification distingue les formes localisées à un seul organe (uni ou multifocales) et les formes diffuses (deux organes ou plus) d'HL (**tableau I**). Pour ces dernières, le pronostic dépend de l'atteinte ou non d'un organe à risque (foie, moelle osseuse, rate, poumon) [8, 9]. L'atteinte pulmonaire est habituellement considérée comme à risque, mais cette notion est discutée [10]. En effet, en l'absence d'envahissement des autres organes, elle est rarement directement responsable d'une évolution fatale. Les complications sont surtout liées aux pneumothorax et à l'insuffisance respiratoire chronique.

2. Comment confirmer le diagnostic d'HL?

Le diagnostic est confirmé par l'étude histologique de la biopsie cutanée ou d'un autre organe accessible si la peau n'est pas envahie. Il n'existe pas de test biologique diagnostique.

L'infiltrat, essentiellement dermique, est constitué de grandes cellules au cytoplasme clair éosinophile dont le noyau est excentré et réniforme. Ces histiocytes anormaux ne comportent pas de dendrites et se regroupent en amas souvent associés à des éosinophiles pour former un granulome source de fibrose et des séquelles. L'étude immunohistochimique confirme le diagnostic

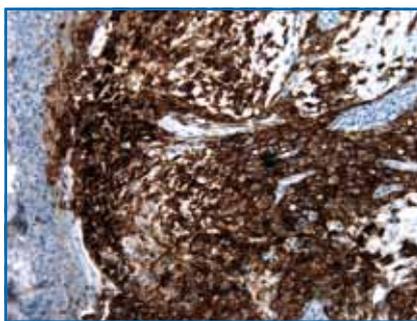


Fig. 10 : Immunomarquage positif avec le CD1a, nécessaire à la confirmation diagnostique.

par la positivité du marqueur CD1a (**fig. 10**). Le CD207 (langerine), marqueur sensible et spécifique, est également positif et correspond à la présence des classiques granules de Birbeck en microscopie électronique (qui n'est plus réalisée en pratique quotidienne) [11]. La positivité du CD1a et/ou du CD207 est un élément indispensable pour le diagnostic.

Prise en charge

Des recommandations ont été récemment proposées pour la prise en charge de l'adulte et de l'enfant [8, 9]. Compte tenu de la diversité des types d'atteintes, les recommandations "standard" doivent être individualisées, et il est conseillé de faire appel aux centres experts (www.eurohistio.net). La prise en charge multidisciplinaire est indispensable.

- Numération formule sanguine
- Protidémie, albuminémie, ionogramme sanguin, créatinine, VS, CRP
- ASAT, ALAT, bilirubine, gamma-GT, phosphatases alcalines
- Coagulation (INR, TCA, fibrinogène)
- TSHus, fT₄
- Osmolarité urinaire, bandelette urinaire
- Échographie abdominale
- Radiographie de thorax
- Radiographie du squelette complet

TABLEAU II : Examens biologiques et imagerie initiale (d'après [8, 9]).

1. De quels examens complémentaires a-t-on besoin lorsque le diagnostic est confirmé?

Une fois le diagnostic suspecté puis confirmé histologiquement, il est nécessaire d'évaluer l'extension de la maladie, ce qui conditionne le pronostic et le traitement. Les explorations sont guidées par l'examen clinique initial et les résultats des premiers examens de débrouillage (**tableau II**).

>>> **Radiographie thoracique.** Elle montre un syndrome interstitiel, réticulo-micronodulaire dans lequel on peut parfois retrouver des kystes. Les lésions sont bilatérales et symétriques. On observe parfois un pneumothorax ou des lésions lytiques costales, mais il n'y a ni épanchement pleural ni adénopathie médiastinale.

>>> **Radiographies osseuses.** Elles montrent un aspect de lacunes ostéolytiques bien limitées parfois associées à une réaction périostée. Au rachis, l'aspect typique est celui de *vertebra plana* (tassement vertébral).

Les autres explorations seront réalisées en fonction des premiers éléments cliniques et paracliniques.

>>> **Scanner thoracique haute résolution.** Il montre surtout la présence de lésions nodulaires et kystiques dont la paroi est d'épaisseur variable

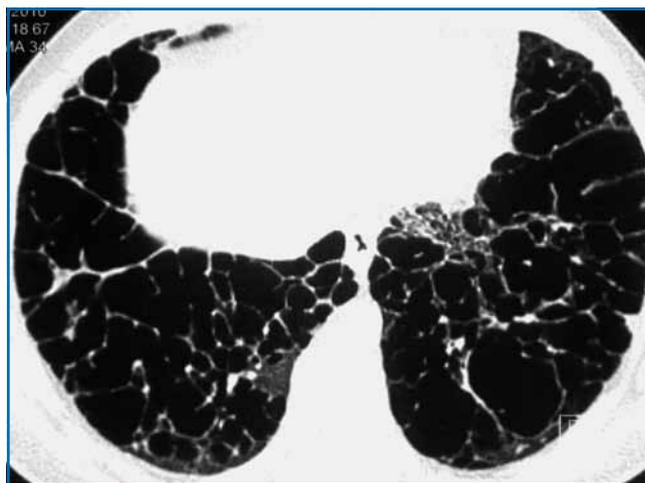


FIG. 11 ET 12 : Scanner thoracique, multiples lésions kystiques. Noter l'importance de la destruction parenchymateuse aux bases (récidive tardive à l'âge adulte d'un granulome éosinophile pédiatrique).

(*fig. 11 et 12*). Ces anomalies sont parfois visibles alors que la radiographie standard est en apparence normale.

>>> IRM cérébrale. Elle est réalisée en cas de diabète insipide et montre un épaississement de la tige pituitaire en hyposignal sur la pondération T2. Chez l'adulte, elle peut être proposée en option dans le bilan initial.

>>> TEP scanner. La place de la tomographie à émission de positons, couplée au scanner dans le bilan d'extension et le suivi des HL, est en cours d'évaluation. Elle est probablement utile dans l'identification des lésions actives, l'évaluation du stade de la maladie, de la réponse thérapeutique et la détection des récives [12]. Elle peut être proposée dans le bilan initial chez l'adulte à la place des autres examens d'imagerie (*fig. 13*).

D'autres examens complémentaires seront réalisés en fonction des explorations initiales et font l'objet de recommandations récentes. Ils ne seront pas tous détaillés ici, mais on peut citer à titre d'exemple : myélogramme et biopsie ostéomédullaire, tests endocrinologiques, explorations digestives, explorations fonctionnelles respiratoires, scanner osseux, etc.

Parfois, lors du bilan initial ou de suivi, est mise en évidence une néoplasie associée, en particulier pulmonaire (adénocarcinome). L'association à une seconde hémopathie maligne semble également fréquente [12]. Les facteurs de risque

communs (tabagisme de l'HL pulmonaire), l'origine médullaire commune et l'immunosuppression secondaire à l'HL et/ou son traitement éventuel par chimiothérapie sont des explications possibles.

2. Quel traitement proposer ?

Il est primordial de comprendre avant d'envisager tout traitement que la régression spontanée est possible, comme dans la forme de Hashimoto-Pritzker. C'est également le cas de la moitié des HL pulmonaires isolées. Compte tenu de la rareté de la pathologie, les études publiées et le niveau de preuve sont faibles.

Le traitement va dépendre du caractère localisé ou non et de la nature de l'organe atteint, notamment s'il s'agit d'un organe ou d'un site "à risque" ou un site "particulier". Il comprend des mesures symptomatiques : traitement du diabète insipide par vasopressine, prise en charge de l'insuffisance respiratoire chronique, arrêt du tabac, etc. ; en ce qui concerne le traitement spécifique, les indications sont à discuter au cas par cas. On envisagera ici uniquement les grandes lignes thérapeutiques possibles, sans aborder les atteintes spécifiques d'organes en dehors de la peau.

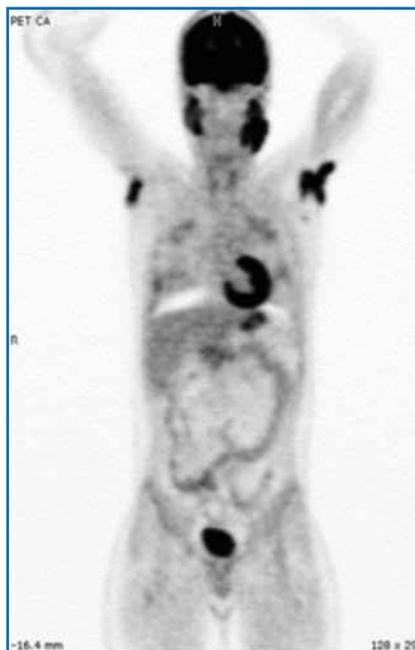


FIG. 13 : Tomographie par émission de positons. Fixation intense aux plis axillaires (lésions érosives) et adénopathies cervicales. Noter la faible fixation pulmonaire (même malade que celui des *fig. 11 et 12*) liée à la destruction du parenchyme.

NUMÉRO THÉMATIQUE

Peau et poumon

Symptômes limités sans organe à risque

- Méthotrexate 20 mg/sem.
- Azathioprine 2 mg/kg/j
- Thalidomide 100 mg/j pour les atteintes cutanées diffuses

Formes systémiques sans organe à risque

Cytarabine, étoposide ou association vinblastine + prednisone

Forme systémique avec organe à risque

2-CDA (cladribine)

TABLEAU III : Traitement systémique de première ligne chez l'adulte (d'après [8]).

• Traitement de l'atteinte cutanée

En général, si elle s'intègre dans le cadre d'une forme systémique, le traitement de celle-ci est efficace. En cas de forme cutanée isolée, si elle est limitée et régressive, la simple surveillance est possible. Dans les autres cas, un traitement local ou systémique est à envisager.

L'excision chirurgicale est envisageable pour les formes nodulaires limitées, à condition qu'elle soit simple et non mutilante. La caryolysine est efficace mais n'est plus disponible en France depuis quelques années. Une photothérapie est possible (PUVA ou photothérapie UVB) avec toutefois une action limitée dans les plis et sur le scalp, et une utilisation limitée par l'âge. La corticothérapie locale est souvent proposée mais peu efficace, et ne fait pas partie des dernières recommandations publiées [8, 9]. Un traitement systémique peut aussi être envisagé (tableau III).

• Traitement général

Chez l'enfant, le traitement de première ligne repose sur l'association vinblastine et corticothérapie générale (prednisone).

Chez l'adulte, il n'y a pas de traitement standard de première ligne comme chez l'enfant. Un traitement doit être envisagé en cas de forme systémique

(deux organes ou plus) avec ou sans organe à risque, de forme unitissulaire multifocale (dont l'atteinte cutanée) ou avec atteinte de sites particuliers (orbite, mastoïde...) (tableau III).

L'évaluation du traitement n'est pas toujours aisée compte tenu de la possible rémission spontanée. Il est important de bien évaluer les malades nécessitant un traitement agressif afin d'éviter les complications iatrogènes.

La cladribine (2-chlorodéoxyadénosine [Litak, Leustatine]) est un analogue des purines qui induit une apoptose des monocytes et des lymphocytes, dont l'AMM est obtenue dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes. Elle est utilisée également dans les formes réfractaires d'HL, mais son utilisation prolongée augmente le risque de toxicité médullaire. La découverte récente de mutations de BRAF ouvre des perspectives thérapeutiques nouvelles avec les inhibiteurs comme le vemurafenib [14].

Le pronostic dépend de l'atteinte d'organes à risque, de l'âge au diagnostique (plus mauvais avant 1 an) et de la réponse au traitement. L'absence de réponse à 6 semaines est un facteur de mauvais pronostic. Après traitement, le suivi doit être prolongé, car les séquelles et récurrences sont fréquentes et sources de manifestations chroniques et de dysfonctions d'organes.

Bibliographie

1. WECHSLER J. Les histiocytoses : comment classer ces affections hétérogènes à fort tropisme cutané? *Ann Dermatol Vénérol*, 2013;140:79-82.
2. RATZINGER G *et al*. Indeterminate cell histiocytosis: fact or fiction? *J Cutan Pathol*, 2005;32:552-560.
3. BADALIAN-VERY G *et al*. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2010;116:1919-1923.
4. SAHM F *et al*. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2012;120:e28-e34.
5. SATTER EK *et al*. Langerhans cell histiocytosis recommendations of the Histiocyte Society. *Pediatr Dermatol*, 2008;25:291-295.
6. GUYOT-GOUBIN A *et al*. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer*, 2008;51:71-75.
7. FEUILLET S *et al*. Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte. *Presse Med*, 2010;39:107-115.
8. GRSCHIKOVSKY M *et al*. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from a expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 2013;8:72.
9. HAUPT R *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;60:175-184.
10. RONCERAY L *et al*. Pulmonary involvement in pediatric-onset multisystem langerhans cell histiocytosis: effect of course and outcome. *J Pediatr*, 2012;161:129-133.
11. LAU SK *et al*. Immunohistochemical expression of Langerin in Langerhans cell histiocytosis and non-Langerhans cell histiocytic disorders. *Am J Surg Pathol*, 2008;32:615-619.
12. LEE HJ *et al*. The usefulness of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Ann Nucl Med*, 2012;26:730-737.
13. EDELBROEK JR *et al*. Langerhans cell histiocytosis first presenting in the skin in adults: frequent association with a second haematological malignancy. *Br J Dermatol*, 2012;167:1287-1294.
14. HAROCHE J *et al*. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood*, 2013;121:1495-1500.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.