

Histiocytose langerhansienne de l'adulte

Auteurs : Khan Nguyen¹, Abdellatif Tazi^{1*},

***Correspondance : *Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis, 75475, Paris Cedex 10.
Courriel : abdellatif.tazi@sls.aphp.fr**

¹ Service de pneumologie, hôpital Saint-Louis, 75475, Paris Cedex 10.

Editeur scientifique : Professeur Jean-François Cordier

Date de création : Novembre 2006

[Résumé](#)

[Introduction](#)

[Pathogénie de l'histiocytose langerhansienne](#)

[Histiocytose langerhansienne localisée](#)

[Histiocytose langerhansienne pluritissulaire](#)

[Anatomopathologie](#)

[Prise en charge thérapeutique](#)

[Conclusion](#)

[Références](#)

Résumé

L'histiocytose langerhansienne recouvre une série d'entités de présentation clinique et de pronostic très variés qui ont en commun sur le plan histologique une infiltration importante des tissus concernés par des cellules de Langerhans, le plus souvent organisées en granulomes. Bien que des progrès aient été réalisés dans la compréhension de la pathogénie de la maladie, son étiologie demeure inconnue. Chez l'adulte, les formes localisées de l'histiocytose langerhansienne sont dominées par l'atteinte osseuse et pulmonaire. Les formes pluritissulaires ont une présentation clinique très variable selon les organes atteints : principalement l'os, le poumon, la peau, l'axe hypothalamo-hypophysaire, plus rarement le système hématopoïétique, le foie ou le système nerveux central. L'évolution des formes localisées d'histiocytose langerhansienne est habituellement bénigne alors que les formes systémiques ont un pronostic qui peut être sévère, nécessitent des traitements potentiellement toxiques, et sont parfois la source de séquelles importantes. Un effort coopératif international est nécessaire pour améliorer à la fois les connaissances sur la pathogénie de l'histiocytose langerhansienne et la prise en charge des patients atteints de cette maladie orpheline chez l'adulte.

Introduction

Au début des années 1950, Lichtenstein a regroupé sous le terme d'histiocytose X un ensemble d'affections d'étiologie inconnue, de présentation clinique et de pronostic très variés qui avaient en commun, sur le plan histopathologique, l'infiltration des tissus concernés par des histiocytes atypiques, souvent organisés en granulomes. Ultérieurement, il a été montré que ces histiocytes étaient similaires aux cellules de Langerhans qui sont présentes à l'état normal dans l'épiderme et dans les muqueuses d'autres épithéliums, ce qui est à l'origine de la dénomination actuelle d'histiocytose langerhansienne, à distinguer des histiocytoses non langerhansiennes dans lesquelles ce sont les monocytes/macrophages (et non les cellules dendritiques auxquelles appartiennent les cellules de Langerhans) qui sont impliqués.¹

Les formes cliniques d'histiocytose langerhansienne ont été classées par l'Histiocyte Society essentiellement sur la base du nombre d'organes atteints ¹. On distingue : les formes pluritissulaires disséminées, de présentation aiguë, qui touchent avant tout le petit enfant, plus rarement le sujet âgé, et dont l'évolution est sévère (Letterer-Siwe) ; les formes multifocales de l'enfant plus âgé ou de l'adolescent (syndrome de Hand-Schüller-Christian, granulome éosinophile multifocal) d'évolution variable, en règle générale plus indolentes ; et les formes localisées (granulome éosinophile, histiocytose pulmonaire primitive) de l'adulte jeune touchant notamment l'os, le poumon, et dont l'évolution est souvent favorable.

D'une façon générale, l'histiocytose langerhansienne est une affection rare (prévalence estimée : 1 à 2/100 000), cosmopolite, qui touche les sujets jeunes des deux sexes, avec une certaine prédominance masculine. La maladie peut néanmoins survenir aux troisième et quatrième âges et est alors souvent méconnue. Le pronostic dépend essentiellement de l'étendue des lésions et des conséquences fonctionnelles induites au niveau des organes atteints. Pratiquement tous les organes peuvent être concernés, mais les lésions touchent surtout les tissus où, à l'état normal, existent des cellules de Langerhans ou leurs précurseurs.

Pathogénie de l'histiocytose langerhansienne

Les avancées importantes dans la connaissance de la biologie des cellules dendritiques auxquelles appartiennent les cellules de Langerhans de l'histiocytose langerhansienne ont permis un certain progrès dans la compréhension de la pathogénie de cette affection.² Quelle que soit la forme clinique considérée, il apparaît clair que dans cette maladie les cellules de Langerhans ont un phénotype, un degré d'activation et de maturation différents des cellules de Langerhans présentes à l'état normal dans différents tissus (peau, muqueuse des voies aériennes). Les cellules de Langerhans de l'histiocytose expriment à des degrés variables des marqueurs membranaires de maturation similaires à ceux présents à la surface de cellules de Langerhans après exposition à des agents pathogènes ou à des cytokines activatrices.^{3,4} Cependant, le phénotype de surface de ces cellules varie en fonction des localisations tissulaires des lésions, notamment en fonction du microenvironnement local. Les granulomes à cellules de Langerhans de l'histiocytose langerhansienne sont, en effet, le lieu de production de très nombreuses cytokines qui ont un impact important sur l'état d'activation et de différenciation de ces cellules *in vitro*⁵. La balance entre ces différentes cytokines présentes sur le site des lésions explique, au moins en partie, le phénotype et le degré de maturation différents des cellules de Langerhans de l'histiocytose dans les différentes situations cliniques. De plus, ces cellules expriment de façon inhabituelle certaines molécules d'adhésion, pouvant rendre compte des localisations particulières de ces cellules et du spectre d'expression clinique de la maladie.

Une question récurrente est celle de la nature tumorale ou réactionnelle de la maladie. La présence de nombreux lymphocytes T dans les lésions d'histiocytose, notamment aux phases précoces de constitution du granulome, suggère que ces cellules sont impliquées dans un processus immunitaire contre un antigène inconnu. Néanmoins, l'étude du rôle fonctionnel des cellules de Langerhans des lésions d'histiocytose est limitée par la difficulté d'isoler un nombre suffisant de cellules à partir des tissus concernés. Les résultats disponibles concernent essentiellement les lésions osseuses, dans lesquelles les cellules de Langerhans ont un défaut de capacité d'activation des lymphocytes T⁴. Ce déficit n'est cependant pas intrinsèque aux cellules de Langerhans de l'histiocytose langerhansienne puisque lorsque ces cellules sont activées *in vitro* elles retrouvent une capacité normale de stimulation des lymphocytes T.

L'étude des capacités fonctionnelles de ces cellules dans d'autres localisations de la maladie, en particulier pulmonaires, où elles semblent plus matures, n'a pas été réalisée.

À l'inverse, le caractère agressif des formes systémiques d'histiocytose langerhansienne de l'enfant, parfois difficiles à distinguer d'une hémopathie maligne, est en faveur du caractère néoplasique des cellules de Langerhans dans cette maladie. Pour essayer de répondre à cette question, la clonalité des cellules de Langerhans provenant de différentes formes d'histiocytose langerhansienne a été étudiée, à l'aide du polymorphisme sur le chromosome X du gène codant le récepteur androgénique HUMARA chez les malades de sexe féminin. Ces cellules sont clonales dans les formes systémiques, les formes ganglionnaires ou osseuses de la maladie⁶. En revanche, les résultats obtenus dans l'atteinte pulmonaire de l'adulte ont montré que ces cellules étaient globalement polyclonales, mais pouvaient être clonales, avec parfois chez le même patient des clones différents d'une lésion à l'autre⁷. Il est important de souligner que, même dans les formes clonales, les cellules de Langerhans n'expriment pas les autres caractéristiques des cellules tumorales malignes (aneuploïdie, mitoses...).

Quoi qu'il en soit, il est clair que les cellules de Langerhans des patients atteints d'histiocytose langerhansienne ont des anomalies intrinsèques qui rendent compte de la survenue de la maladie, caractérisée par l'accumulation de cellules de Langerhans et la destruction du tissu environnant. Les études génétiques réalisées chez les jumeaux homozygotes ont montré une concordance très fréquente dans la survenue de la maladie, alors que celle-ci était beaucoup plus faible chez les jumeaux dizygotes, ce qui plaide fortement pour une prédisposition génétique⁸. De même, le fait que la forme pulmonaire de l'adulte ne concerne qu'une infime minorité des nombreux sujets qui fument au sein de la population générale suggère la présence d'un terrain génétique favorisant. En revanche, bien que de très rares formes familiales aient été rapportées en dehors des jumeaux, la maladie survient de façon le plus souvent sporadique, ce qui est en faveur de mutations somatiques (et non germinales). La diversité de l'expression clinique de la maladie pourrait résulter de la combinaison variable d'un plus ou moins grand nombre de mutations somatiques chez les patients, associée ou non à des facteurs environnementaux comme le tabac. Mais, actuellement, l'étiologie de l'histiocytose langerhansienne dans ses différentes formes est inconnue, bien qu'un agent infectieux, notamment viral, ait été recherché sans succès.

Histiocytose langerhansienne localisée

Atteinte osseuse

Forme unitissulaire la plus fréquente de la maladie (environ 50% de toutes les localisations chez l'adulte), l'atteinte osseuse se présente comme une lésion unique ou multiple au sein d'un même os et siège essentiellement au niveau des os du crâne, de la mandibule, du bassin, des côtes, de la clavicule, des vertèbres et de la diaphyse des os longs (fémur, humérus, tibia)^{9,10}. Les os des extrémités sont exceptionnellement touchés.

Sur le plan clinique, ces lésions peuvent être asymptomatiques ou responsables d'une douleur localisée, avec ou sans gonflement des parties molles en regard. Une fracture pathologique peut survenir et accélère parfois la consolidation de la lésion. Il existe, rarement, des complications mécaniques : exophtalmie (compression du nerf optique, exceptionnellement), otite, mastoïdite, compression médullaire ou déchaussement des dents («dent flottante») au niveau maxillaire. Sur le plan radiologique, ces lésions se présentent comme une lyse osseuse à l'emporte-pièce sans condensation périphérique (fig.1). Au niveau vertébral, elles peuvent induire un tassement des corps vertébraux (*vertebra plana*) avec, en



Figure 1 Radiographie osseuse d'un patient ayant une histiocytose langerhansienne osseuse montrant une lacune à l'emporte-pièce au niveau de l'omoplate droite.

principe, respect du mur postérieur et des disques intervertébraux. Parfois, un aspect de rupture corticale inquiétant ou une réaction périostée exubérante font craindre une lésion tumorale maligne.

Les radiographies du squelette entier sont la principale investigation pour l'atteinte osseuse. La scintigraphie osseuse au ^{99m}Tc est moins sensible mais parfois complémentaire des clichés standard. Le scanner et l'imagerie par résonance magnétique (IRM), dont les aspects ne sont pas spécifiques, sont surtout utiles pour préciser les complications mécaniques de certaines localisations et l'extension par contiguïté. La place de la scintigraphie au ^{111}In pentétrétide et du TEP-scanner (scanner avec tomographie par émission de positons) n'est pas encore définie. Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne osseuse repose avant tout sur la biopsie chirurgicale. La cytoponction à l'aiguille suffit parfois au diagnostic, mais sa rentabilité varie en fonction de l'expérience

du cytologiste. Des rechutes ou des nouvelles localisations osseuses peuvent s'observer après le curetage de la lésion initiale. L'évolution est le plus souvent bénigne vers la régression spontanée ou après traitement, avec une consolidation lente des lésions qui survient en moyenne en douze mois, rarement avant six mois.

Histiocytose langerhansienne pulmonaire isolée

Cette forme clinique, particulière par sa survenue essentiellement chez le jeune adulte fumeur ¹¹, a une incidence exacte inconnue (environ 3% à 5% des pneumopathies infiltrantes diffuses). Il est vraisemblable néanmoins que sa fréquence soit sous-estimée, du fait de son caractère parfois asymptomatique, de la survenue de rémissions spontanées, et des aspects non spécifiques des lésions pulmonaires histologiques des formes très évoluées. Le pic de fréquence de la maladie se situe entre 20 et 40 ans, mais des formes pulmonaires isolées ont été identifiées chez l'enfant. Le sex-ratio homme/femme est d'environ 1,5/1. Plus de 90% des patients adultes atteints d'histiocytose langerhansienne pulmonaire fument, souvent de façon importante, si l'on considère la consommation tabagique quotidienne plus que la consommation tabagique cumulée. Bien que certains cas familiaux aient été rapportés, la forme pulmonaire de la maladie survient sur un mode sporadique, et semble plus rare chez les patients de peau noire (mais on ne dispose pas de données épidémiologiques précises). Récemment, les aspects cliniques et épidémiologiques de l'histiocytose langerhansienne pulmonaire chez des patients asiatiques ont été décrits ¹².

La présentation clinique est polymorphe; la maladie est asymptomatique et découverte à l'occasion d'une radiographie thoracique systématique dans environ 25% des cas. Près de deux tiers des patients ont des signes fonctionnels respiratoires dominés par une toux habituellement non productive, associée à une dyspnée d'effort, moins fréquente. La constatation d'une douleur thoracique inaugurale est rare et doit faire rechercher avant tout un pneumothorax, plus rarement une localisation costale. Des signes généraux (fièvre, asthénie, sueurs, amaigrissement) sont observés dans environ 30% des cas, habituellement associés aux symptômes fonctionnels respiratoires. Dans 10 à 20% des cas, l'histiocytose langerhansienne pulmonaire est découverte à l'occasion d'un pneumothorax spontané, parfois bilatéral ou itératif, surtout chez l'homme jeune ¹³. Chez l'adulte, elle est habituellement isolée. Elle peut être

associée à des atteintes extrathoraciques essentiellement osseuses ou hypothalamo-hypophysaires. En dehors des formes avec pneumothorax, atteinte costale (responsable d'une douleur pariétale spontanée et/ou provoquée) ou au stade de cœur pulmonaire chronique, l'examen clinique thoracique est normal. Il n'y a pas de crépitations et l'hippocratisme digital est exceptionnel.

La radiographie thoracique montre typiquement un syndrome réticulo-micronodulaire bilatéral, généralement symétrique, prédominant dans les parties moyennes et supérieures des poumons, dans lequel on peut parfois individualiser des kystes. L'étendue de l'atteinte radiographique contraste souvent avec la pauvreté de la symptomatologie respiratoire. Contrairement à la plupart des autres pneumopathies infiltrantes diffuses (à l'exception de la lympho-angiomyomatose), le volume pulmonaire est normal ou augmenté. La radiographie montre parfois un pneumothorax, plus rarement une lyse costale, qui sont 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. 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. Enfin, dans de rares cas (moins de 10% des cas dans une série ancienne), la radiographie de thorax est normale.

La tomodensitométrie pulmonaire en haute résolution (TDM-HR) a constitué une avancée essentielle dans l'approche diagnostique de la maladie en montrant typiquement l'association de nodules, de nodules cavitaires, de kystes à paroi épaisse et de kystes à paroi fine (fig. 2A). Elle a permis la mise en évidence de kystes, notamment chez des patients ayant une radiographie thoracique en apparence normale, et a montré que l'aspect réticulaire observé sur le cliché standard correspondait dans la plupart des cas à une superposition de kystes. Les études tomodensitométriques longitudinales ont permis de préciser l'évolution séquentielle des anomalies radiologiques : nodules, nodules cavitaires, kystes à paroi épaisse puis kystes à paroi fine¹⁴. Les nodules et les nodules cavitaires peuvent régresser, les kystes pulmonaires ont tendance le plus souvent à persister ou à augmenter de taille (fig. 2B). Une augmentation de la taille des artères pulmonaires a été rapportée chez certains patients. Enfin, la TDM-HR est essentielle pour orienter les prélèvements biopsiques pulmonaires chirurgicaux lorsqu'ils sont réalisés.

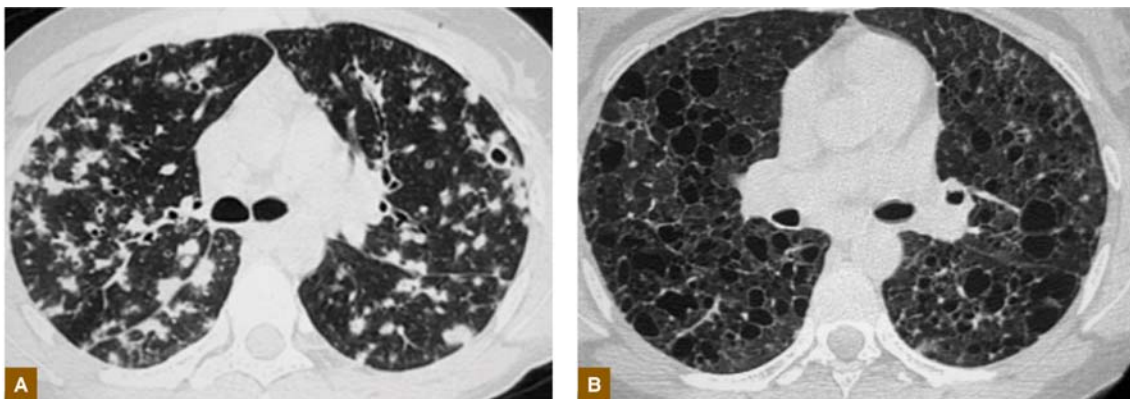


Figure 2 Tomodensitométrie en haute résolution dans l'histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte. A. Forme associant des nodules, nodules cavitaires, kystes à paroi épaisse et à paroi fine. B. Forme kystique diffuse.

Sur le plan fonctionnel, une diminution de la capacité de transfert du monoxyde de carbone est l'anomalie la plus fréquente (90% des cas). Elle est le plus souvent associée à une diminution de la capacité vitale avec conservation du volume résiduel, ou à un syndrome obstructif qui constitue un élément d'orientation devant un tableau de pneumopathie infiltrante diffuse. Un profil ventilatoire restrictif pur a aussi été décrit. L'hématose au repos est longtemps préservée, mais une augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène à l'effort et une hypoxémie d'exercice sont plus précocement observées.

La fibroscopie bronchique est macroscopiquement normale et les biopsies de la muqueuse bronchique ne permettent pas de porter le diagnostic d'histiocytose langerhansienne pulmonaire. Les biopsies pulmonaires transbronchiques sont d'un rendement diagnostique variable selon les équipes, mais généralement faible en raison du caractère focal des lésions histopathologiques, avec un risque de pneumothorax probablement accru du fait de la présence de kystes pulmonaires. Le lavage broncho-alvéolaire montre une hypercellularité alvéolaire totale souvent très importante (supérieur à 10^6 cellules/mL) essentiellement composée de macrophages alvéolaires. Cette «alvéolite macrophagique» est en réalité le reflet du tabagisme des patients et est directement corrélée à l'importance de leur consommation quotidienne. L'étude de la formule cytologique du lavage broncho-alvéolaire montre parfois une augmentation modérée et non spécifique du pourcentage de polynucléaires éosinophiles (inférieure à 10%). La proportion de lymphocytes alvéolaires est normale ou réduite, et le rapport lymphocytes T CD4/CD8 diminué (comme chez les sujets fumeurs). La mise en évidence de cellules de Langerhans CD1a⁺ (p. ex. anticorps OKT6) dans le lavage broncho-alvéolaire a été proposée par le passé comme moyen diagnostique, mais avec le recul ce test paraît peu rentable. Ainsi, le lavage broncho-alvéolaire permet rarement de porter formellement le diagnostic d'histiocytose langerhansienne pulmonaire chez l'adulte, mais il conforte l'orientation diagnostique en montrant une alvéolite macrophagique. Il est aussi utile en cas de tableau atypique pour écarter d'autres pneumopathies infiltrantes diffuses ayant un profil évocateur au lavage broncho-alvéolaire (p. ex. granulomatose pulmonaire lymphocytaire) ou certaines infections pulmonaires qui peuvent occasionnellement prêter à confusion (p. ex. formes excavées de pneumocystose).

Au niveau pulmonaire, le diagnostic de certitude d'histiocytose langerhansienne repose sur la biopsie chirurgicale, guidée par les données de la TDM-HR en général par vidéo thoroscopie. La biopsie d'une lésion extrathoracique, osseuse par exemple, permet parfois de parvenir indirectement au diagnostic. L'apport de la TDM-HR, dans un contexte clinique et paraclinique compatible, a tendance à limiter les indications de la biopsie pulmonaire chirurgicale, qui sont du domaine du spécialiste et se discutent au cas par cas.

L'évolution de la maladie est globalement imprévisible. Sur les données rétrospectives, schématiquement, la moitié des patients évoluent favorablement spontanément ou sous traitement cortisonique, avec une régression partielle ou complète des anomalies radiologiques. Dans environ 10 à 20 % des cas, l'évolution est d'emblée sévère, marquée par des pneumothorax itératifs ou le développement d'une insuffisance respiratoire progressive avec cœur pulmonaire chronique¹³. Chez le reste des patients, on constate sur le plan radiographique une disparition des nodules qui font place à des kystes, d'abord à paroi épaisse, puis à paroi fine, sans qu'il y ait forcément une évolution parallèle de la fonction respiratoire qui peut montrer un trouble ventilatoire obstructif.

Certains facteurs pronostiques défavorables ont été rapportés : survenue de la maladie aux âges extrêmes de la vie, persistance prolongée des signes généraux, caractère itératif des pneumothorax, présence de localisations extrathoraciques (à l'exception de l'atteinte osseuse

qui n'implique pas d'incidence pronostique particulière), aspect radiographique essentiellement kystique, altération importante de la fonction respiratoire initiale (essentiellement le volume expiratoire maximal par seconde [VEMS]), présence d'une hypertension artérielle pulmonaire importante^{11,15,16}. Hormis l'association à des lymphomes, une fréquence élevée de survenue de cancers bronchiques primitifs (favorisés par la poursuite du tabagisme des patients) mais aussi d'autres tumeurs malignes de nature variée a été signalée¹¹.

Formes cutanées isolées

Les histiocytoses langerhansiennes cutanées sont rarement isolées chez l'adulte et sont surtout présentes dans les formes multisystémiques de la maladie.

Histiocytose langerhansienne pluritissulaire

Les formes pluritissulaires sont classiquement divisées en deux groupes : les formes multifocales (syndrome de Hand-Schüller-Christian, granulome éosinophile multifocal) et les formes diffuses (maladie de Letterer-Siwe). La classification des formes systémiques de l'enfant adoptée par l'Histiocyte Society tient compte surtout de la présence ou non de certaines localisations de mauvais pronostic (foie, rate, poumon, anomalies hématologiques). La part relative des formes pluritissulaires d'histiocytose langerhansienne est mal connue chez l'adulte. Dans une série de la Mayo Clinic de 394 patients, avec un suivi médian de quatre ans et incluant des patients ayant jusqu'à 83 ans, les formes systémiques d'histiocytose langerhansienne étaient présentes dans 25% des cas¹⁷. Les formes pluritissulaires ont une présentation clinique très variable selon les organes atteints^{9,17-19}.

Atteinte osseuse

Elle est caractérisée par la présence de lésions multiples, le plus souvent crâniennes, mandibulaires et otomastoïdiennes. Ces lésions, par leur développement, peuvent empiéter sur les structures adjacentes et provoquer une symptomatologie orbitaire, gingivale, du système nerveux central ou de l'oreille moyenne (à différencier d'une otite externe qui peut aussi se manifester par un écoulement auriculaire, par extension de lésions cutanées dans le canal auditif). La triade classique de Hand-Schüller-Christian (lacunes osseuses crâniennes, exophtalmie, diabète insipide) peut entièrement correspondre à des lésions osseuses multiples mais aussi relever de lésions méningées ou périorbitaires directes sans lésion osseuse sous-jacente. L'atteinte des tissus mous au niveau du crâne ou du squelette axial semble plus fréquente chez l'adulte que chez l'enfant, et associée à un risque accru de rechutes.

Atteinte cutanée

Elle est souvent au premier plan dans les histiocytoses langerhansiennes pluritissulaires et se caractérise par son polymorphisme (fig.3)²⁰. Les lésions le plus souvent papulaires ou vésiculaires sont recouvertes d'une croûte brunâtre, souvent purpuriques, touchant essentiellement le tronc, la face, le cuir chevelu, le cou mais aussi les plis (axillaires, inguinaux, péri-anaux, scrotum et ombilic) ; elles prêtent parfois à confusion avec un eczéma ou une dermatite séborrhéique. Les éruptions à type d'intertrigo ont volontiers un aspect suintant. Les lésions juxta- et péri-orificielles (conduit auditif, région péri-anale ou périvaginale) sont souvent ulcérées et surinfectées. Une atteinte gingivale inflammatoire ou nécrotique peut s'observer, habituellement associée à une atteinte osseuse maxillaire sous-jacente. Un purpura pétéchial ou ecchymotique peut être au premier plan, favorisé par la thrombopénie fréquemment associée.



Figure 3 Histiocytose langerhansienne cutanée.
A. Atteinte du sillon rétro-auriculaire.
B. Localisation au niveau du cuir chevelu.

Atteintes endocrines

L'histiocytose langerhansienne touche avant tout la post-hypophyse et est responsable d'un diabète insipide, par infiltration de la tige pituitaire qui est l'anomalie endocrine la plus fréquente qui peut précéder le diagnostic. Le diabète se traduit par un syndrome polyuropolydipsique et est confirmé par le dosage de l'osmolarité sanguine et urinaire, l'épreuve de restriction hydrique ainsi que le dosage de l'hormone antidiurétique.

Cette localisation se caractérise à l'IRM par un épaississement de la tige pituitaire, la perte de sa brillance postérieure en séquence T2 et par l'augmentation du signal après injection de gadolinium (fig.4). La grossesse peut favoriser des poussées du diabète insipide. Une atteinte hypophysaire antérieure est parfois associée au diabète insipide, notamment en cours d'évolution et peut aboutir à un panhypopituitarisme justifiant l'évaluation régulière du statut hormonal des patients. En dehors des déficits hormonaux, l'atteinte hypophysaire peut laisser des séquelles importantes : obésité morbide, troubles de la mémoire, du sommeil, de la thermorégulation ou de la soif (adipsie). Une hypothyroïdie périphérique a été rapportée chez l'adulte.

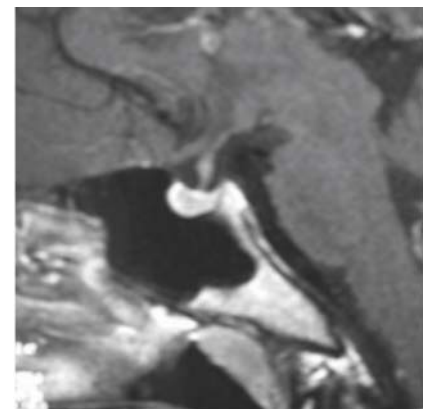


Figure 4 Imagerie par résonance magnétique cérébrale. Coupe sagittale en séquence T1, avec injection de gadolinium, montrant un épaississement de la tige pituitaire chez un patient ayant une histiocytose langerhansienne avec diabète insipide.

Autres localisations

Des adénopathies palpables, parfois volumineuses, souvent en rapport topographique avec les lésions osseuses, sont observées dans les formes multifocales de la maladie^{9,17-19}. Les territoires cervicaux sont le plus souvent atteints, mais d'autres groupes ganglionnaires, y compris médiastinaux ou intra-abdominaux, peuvent être concernés. Dans les formes diffuses d'histiocytose langerhansienne, les adénopathies généralisées sont plus fréquentes.

Atteintes viscérales

Les atteintes du foie, de la rate et de l'intestin s'observent surtout dans les formes diffuses de la maladie. L'hépatosplénomégalie peut être volumineuse et des anomalies hématologiques

secondaires à l'hypersplénisme peuvent s'observer^{9,17-19}. L'atteinte hépatique peut se traduire par une hépatomégalie, des lésions nodulaires pseudotumorales ou des signes de cholangite sclérosante, voire de cirrhose biliaire. L'échographie hépatique et surtout l'IRM du foie et des voies biliaires sont utiles pour explorer cette atteinte, qui peut être au premier plan et mener à une transplantation hépatique²¹.

L'atteinte pulmonaire, fréquente au cours des formes diffuses de la maladie, est de mauvais pronostic en cas d'insuffisance respiratoire.

Troubles hématologiques

Plus rares chez l'adulte, on peut observer des anomalies de la formule sanguine (hyperleucocytose), mais l'hyperéosinophilie sanguine est exceptionnelle. Une pancytopenie peut exister dans les formes disséminées et est habituellement associée à une hépatosplénomégalie et à un mauvais pronostic, parfois liée à une infiltration médullaire. Ces formes sont souvent difficiles à différencier d'une hémopathie myéloïde, ce d'autant que des formes de passage d'une histiocytose langerhansienne vers des leucémies monocytaires ont été décrites.

Autres atteintes

L'atteinte du système nerveux central, dont l'importance a été récemment reconnue, peut se faire par extension périosséuse, se présenter sous la forme d'une lésion tumorale, ou entraîner des manifestations neurodégénératives (ataxie cérébelleuse, syndrome frontal) de mécanisme mal compris. L'IRM est essentielle dans le bilan de ces localisations, qui sont source de séquelles importantes²². L'apport de la TEP au fluoro-désoxyglucose semble prometteur²³.

Des atteintes rénales, périrénales, de la parotide ou du pancréas ont été rapportées.

Le pronostic des histiocytoses langerhansiennes systémiques dépend essentiellement de l'étendue des lésions, de l'importance de l'altération de certains organes (foie, rate, poumon, système hématopoïétique) et de la réponse au traitement initial. Leur évolution est très variable, mais, en règle générale, après plusieurs années d'activité, on observe une rémission de la maladie avec souvent présence de séquelles (diabète insipide, hypo-acousie, ataxie cérébelleuse, séquelles pulmonaires, cirrhose biliaire avec hypertension portale...).

Anatomopathologie

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne repose sur l'examen histologique d'un tissu atteint. Le stigmate histologique est le granulome à cellules de Langerhans dont l'aspect varie en fonction du stade évolutif mais aussi selon le tissu concerné. En microscopie optique, ces cellules de Langerhans sont reconnues par leur noyau contourné, leur cytoplasme pâle, faiblement éosinophile, contenant peu ou pas de particules phagocytaires. Leur nature langerhansienne est confirmée en immunohistochimie par l'expression de l'antigène membranaire CD1a ou de la langerine (CD207) ou, en microscopie électronique, par la présence de granules de Birbeck. Dans les granulomes, les cellules de Langerhans sont associées à un nombre variable d'éosinophiles, de lymphocytes, de neutrophiles, de macrophages, de fibroblastes et plus rarement de cellules géantes.

Dans le granulome éosinophile osseux, la lésion est macroscopiquement constituée d'un tissu rose ou jaune gris, mal limité, friable. Sur le plan histopathologique, elle est hétérogène, constituée de nombreux éosinophiles polymorphes accompagnés de cellules de Langerhans, de lymphocytes et plus rarement de plasmocytes⁹. Des cellules géantes multi-nucléées sont assez souvent présentes, mais en faible nombre. Ces zones cellulaires alternent avec de larges territoires nécrotiques. Au cours de l'évolution, les cellules de Langerhans se raréfient et sont

remplacées par une réaction xanthomateuse faite de cellules mononucléées riches en lipides et par de la fibrose.

Au niveau pulmonaire, les lésions sont focales, mal limitées, laissant entre elles des intervalles de tissu sain et sont surtout centrées autour des bronchioles distales (terminales et respiratoires) ainsi que des artéioles qui les accompagnent ¹¹. Les lésions récentes sont localisées au niveau d'une paroi bronchiolaire distale qui apparaît infiltrée dans un premier temps par des cellules de Langerhans et des lymphocytes en nombre variable, auxquelles viennent s'ajouter ultérieurement des cellules inflammatoires, notamment des éosinophiles. Au furet à mesure de l'évolution des lésions, le nombre de cellules de Langerhans diminue alors que les cellules inflammatoires persistent, associées à des agrégats lymphoïdes, puis sont remplacées soit par de la fibrose sous forme de cicatrice stellaire caractéristique, soit par des cavités kystiques confluentes et jointives.

Les lésions cutanées sont constituées par des agrégats mal limités de cellules de Langerhans dans le derme superficiel et infiltrant souvent l'épiderme sus-jacent ²⁰. Les éosinophiles sont peu nombreux. L'aspect des lésions péri-orificielles, souvent surinfectées, est moins typique, mais un examen soigneux permet de retrouver du tissu granulomateux au fond et sur les berges des ulcérations cutanéomuqueuses. Les lésions cutanées anciennes d'histiocytose langerhansienne peuvent contenir essentiellement des cellules mononucléées chargées en graisses.

L'atteinte ganglionnaire se présente de façon typique sous la forme d'une infiltration sinusoïdale et paracorticale par des cellules de Langerhans. Parfois, il s'agit de foyers de cellules de Langerhans bien limités, qu'il faut distinguer des réactions granulomateuses à cellules de Langerhans au pourtour d'une atteinte lymphomateuse ²⁴. Dans la moelle osseuse, outre les lésions spécifiques inconstantes, des macrophages hémophagocytaires sont fréquemment mis en évidence. Au niveau hépatique, une atteinte spécifique granulomateuse peut manquer, les lésions observées étant essentiellement fibreuses.

Prise en charge thérapeutique

La méconnaissance de la pathogénie de la maladie limite la capacité d'optimiser l'approche thérapeutique et on ne dispose pas d'essai thérapeutique contrôlé chez l'adulte.

Formes monotissulaires

L'évolution des formes monotissulaires est habituellement bénigne avec rémission complète possible après quelques mois ou années. Les lésions osseuses isolées ne nécessitent généralement que la biopsie à visée diagnostique, parfois associée à un curetage de la lésion dans le même temps. Une fixation ou une greffe osseuse peuvent être nécessaires en cas de lésion potentiellement instable, notamment vertébrale. Les lésions douloureuses, celles pouvant induire une déformation importante ou ayant un risque élevé de fracture spontanée peuvent nécessiter une injection intralésionnelle de corticoïdes. En revanche, la radiothérapie n'a pas de place (sauf exception) dans le traitement de l'histiocytose langerhansienne osseuse. L'indométacine est efficace chez les patients ayant une atteinte osseuse multifocale symptomatique. Les biphosphonates sont parfois proposés pour favoriser la reconstruction osseuse.

Le traitement de l'atteinte cutanée repose sur l'exérèse de la lésion, si elle est limitée, en évitant les interventions mutilantes, les corticoïdes par voie locale, et dans les formes plus sévères la Caryolysine et le thalidomide.

L'association très forte entre le tabagisme et la survenue de l'histiocytose langerhansienne pulmonaire suggère que le tabac joue un rôle dans la pathogénie de cette affection. De ce fait, l'arrêt de l'intoxication tabagique est essentiel. Certaines observations de régression de la maladie après sevrage tabagique ont été signalées, mais de rares rechutes peuvent survenir, malgré l'arrêt du tabac. L'arrêt du tabagisme a en tout cas pour effet de réduire le risque de survenue de cancers bronchiques primitifs, de pathologies cardiovasculaires et de détérioration de la fonction respiratoire liée à une broncho-pneumopathie chronique obstructive post-tabagique, complications fréquentes dans l'évolution des patients ayant une histiocytose langerhansienne pulmonaire.

Les corticoïdes oraux (p. ex. 1mg/kg/24 h de prednisone suivie d'une décroissance progressive sur 6 mois) sont proposés chez l'adulte, de façon empirique, dans les formes pulmonaires récentes, nodulaires, symptomatiques, dans le but d'accélérer la résolution des lésions inflammatoires. Un protocole multicentrique international, très récemment débuté, vise à évaluer les effets du sevrage tabagique sur l'évolution de la maladie ainsi que les éventuels effets bénéfiques des corticoïdes oraux sur la fonction respiratoire des patients avec une forme progressive de la maladie. Le traitement des infections broncho-pulmonaires, causes fréquentes de décompensation des patients adultes ayant une atteinte pulmonaire, doit être précoce et rigoureux. Le pneumothorax relève d'un traitement spécifique (drainage, accolement pleural) en évitant la pleurectomie chez ces patients jeunes qui peuvent bénéficier éventuellement d'une transplantation pulmonaire¹³. Un certain nombre de patients ayant une insuffisance respiratoire très sévère ou une hypertension artérielle pulmonaire majeure ont eu une greffe pulmonaire, avec des résultats similaires aux patients ayant une pathologie infiltrante diffuse¹⁶. Des rechutes de la maladie sur le greffon ont cependant été rapportées. La place des nouveaux médicaments anti-hypertension artérielle pulmonaire (bosentan, sildénafil) dans les formes de la maladie avec hypertension artérielle pulmonaire importante n'est pas définie.

Formes pluritissulaires

Leur traitement, mal codifié chez l'adulte, découle des connaissances acquises chez l'enfant. Il n'est pas certain, cependant, que ces résultats soient extrapolables à l'adulte. Il repose sur l'association de corticoïdes par voie générale, et de vinblastine (dont la toxicité neurologique et hématologique apparaît plus importante chez l'adulte et amène souvent à adapter les doses au cas par cas, sans dépasser 10mg par injection [dose maximale recommandée])^{9,17-19}. La place de la 6-mercaptopurine est mal définie, de même que celles des immunosuppresseurs. La cladribine a donné des résultats encourageants tant en première intention que dans les formes réfractaires, mais elle est myélotoxique^{25,26}. Son intérêt, ainsi que celui de l'acide rétinoïque, dans les atteintes cérébrales est en cours d'évaluation^{25,26}. Certaines localisations relèvent d'un traitement spécifique : substitution hormonale pour le diabète insipide (desmopressine) ou les différents déficit santé hypophysaires ; acide ursodésoxycholique dans les cholestases chroniques, voire transplantation hépatique (risque de rechute)²¹. Exceptionnellement, on peut envisager une transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques. Enfin, il faut noter une fréquence accrue de cancers solides ou hématologiques chez les patients atteints d'histiocytose langerhansienne pluritissulaire^{27,28}.

Conclusion

Au cours des dernières années, un effort coopératif pédiatrique international important a permis de mieux codifier la prise en charge thérapeutique des histiocytoses langerhansiennes pluritissulaires de l'enfant. En revanche, chez l'adulte, on ne dispose pas de données

prospectives dans cette affection et aucun essai thérapeutique n'a été réalisé. De ce fait, l'Histiocyte Society a élaboré le premier protocole coopératif international pour le diagnostic et le traitement de l'histiocytose langerhansienne de l'adulte (LCH-A1) avec pour but d'optimiser les critères diagnostiques et la stratification des patients, afin d'essayer de définir une stratégie thérapeutique homogène, à la fois dans les formes multisystémiques et pulmonaires de la maladie. De même, cet essai coopératif est une occasion unique pour élaborer des protocoles de recherche sur les mécanismes pathogéniques impliqués dans les différentes formes cliniques de la maladie. La prise en charge de l'histiocytose langerhansienne implique une approche multidisciplinaire médicale associant kinésithérapeutes, psychologues et associations de patients du fait du caractère polymorphe, chronique, souvent émaillé de rechutes et parfois responsable de séquelles invalidantes de cette affection orphaneline.

Références

1. Favara BE, Feller AC, Pauli M, *et al.* Contemporary classification of histiocytic disorders. The WHO committee on histiocytic/reticulum cell proliferations. Reclassification Working Group of the Histiocyte Society. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:157-66.
2. Nezelof C, Basset F. An hypothesis Langerhans cell histiocytosis: the failure of the immune system to switch from an innate to an adaptive mode. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:398-400.
3. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, Dominique S, Hance AJ, Soler P. Evidence that Langerhans cells in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis are mature dendritic cells: importance of the cytokine microenvironment. *J Immunol* 1999;163:3511-5.
4. Geissmann F, Lepelletier Y, Freitag S, *et al.* Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001;97:1241-8.
5. Egeler RM, Favara BE, van Meurs M, Laman JD, Claassen E. 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;94:4195-201.
6. Willman CL, McClain KL. An update on clonality, cytokines, and viral etiology in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:407-16.
7. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001;25:630-6.
8. Arico M, Nichols K, Whitlock JA, *et al.* Familial clustering of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* 1999;107:883-8.
9. Lieberman PH, Jones CR, Steinman RM, *et al.* Langerhans cell (eosinophilic) granulomatosis. A clinicopathologic study encompassing 50 years. *Am J Surg Pathol* 1996;20:519-52.
10. Geevasinga N, Jeremy R, Crombie CM, Manolios N. Histiocytosis and bone: experience from one major Sydney teaching hospital. *Intern Med J* 2005;35:622-5.
11. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;27:1272-85.
12. Watanabe R, Tatsumi K, Hashimoto S, Tamakoshi A, Kuriyama T. Clinico-epidemiological features of pulmonary histiocytosis X. *Intern Med* 2001;40:998-1003.
13. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125:1028-32.

14. 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.
15. Fartoukh M, Humbert M, Capron F, *et al.* Severe pulmonary hypertension in histiocytosis X. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:216-23.
16. Dauriat G, Mal H, Thabut G, *et al.* Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81:746-50.
17. Howarth DM, Gilchrist GS, Mullan BP, Wiseman GA, Edmonson JH, Schomberg PJ. Langerhans cell histiocytosis: diagnosis, natural history, management, and outcome. *Cancer* 1999;85:2278-90.
18. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T, *et al.* Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-8.
19. Stocksclaeder M, Sucker C. Adult Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Haematol* 2006;76:363-8.
20. Querings K, Starz H, Balda BR. Clinical spectrum of cutaneous Langerhans' cell histiocytosis mimicking various diseases. *Acta Derm Venereol* 2006;86:39-43.
21. Griffiths W, Davies S, Gibbs P, Thillainayagam A, Alexander G. Liver transplantation in an adult with sclerosing cholangitis due to Langerhans cell histiocytosis. *J Hepatol* 2006;44:829-31.
22. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, *et al.* MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006;16:2074-82.
23. Buchler T, Cervinek L, Belohlavek O, *et al.* Langerhans cell histiocytosis with central nervous system involvement: follow-up by FDG-PET during treatment with cladribine. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:286-8.
24. Christie LJ, Evans AT, Bray SE, *et al.* Lesions resembling Langerhans cell histiocytosis in association with other lymphoproliferative disorders: a reactive or neoplastic phenomenon? *Hum Pathol* 2006;37:32-9.
25. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125-30.
26. Pardanani A, Phyliky RL, Li CY, Tefferi A. 2-chlorodeoxyadenosinetherapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003;78:301-6.
27. Egeler RM, Neglia JP, Arico M, *et al.* The relation of Langerhans cell histiocytosis to acute leukemia, lymphomas, and other solid tumors. The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:369-78.
28. Billings SD, Hans CP, Schapiro BL, *et al.* Langerhans cell histiocytosis associated with myelodysplastic syndrome in adults. *J Cutan Pathol* 2006;33:171-4.

Rev Prat 2006;56 : 1863-71