

Histiocytose Langerhansienne de l'adulte En Pratique



Gwenael Lorillon
Service de Pneumologie
Hôpital Saint-Louis, Paris, France
gwenael.lorillon@aphp.fr

Plan de l'exposé

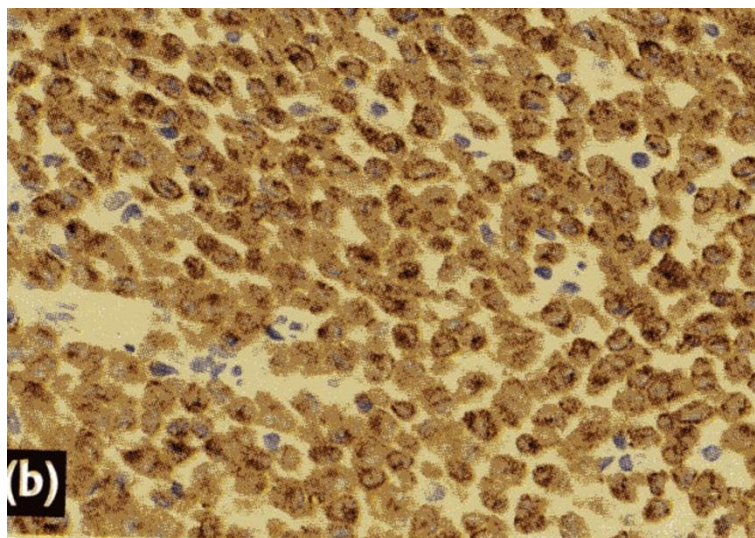
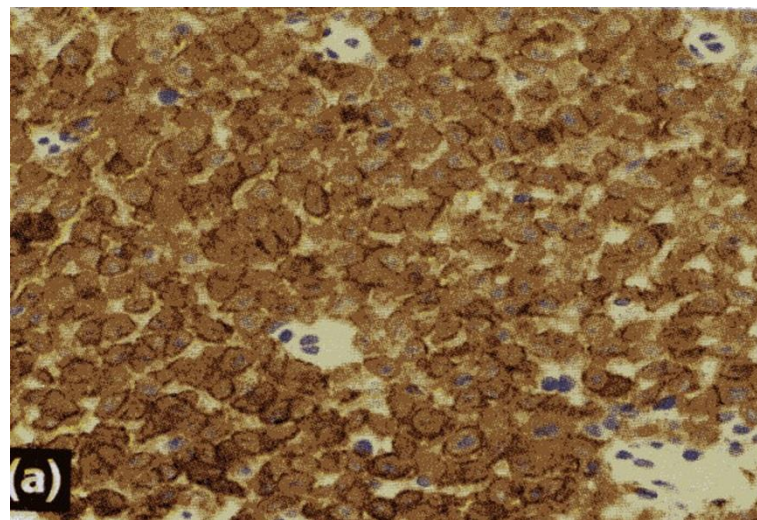
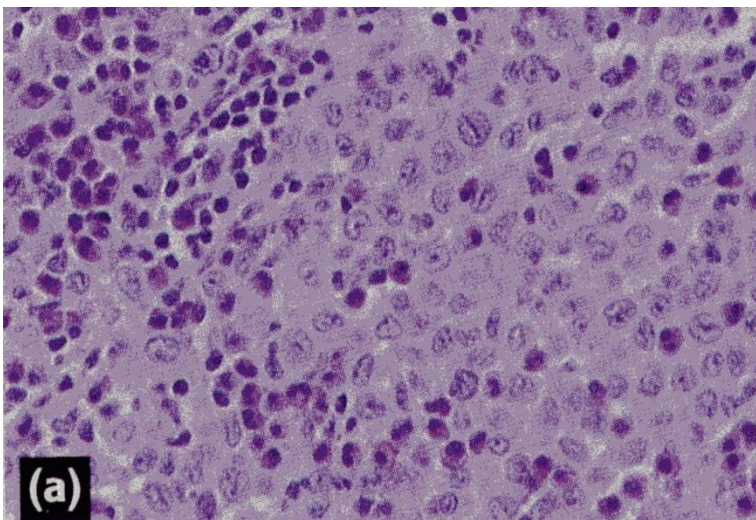
- ❖ Généralités
- ❖ Principales atteintes de l'HL de l'adulte
- ❖ Histopathologie et pièges diagnostiques
- ❖ Bilan initial
- ❖ Principes du traitement

Généralités

- ❖ Affection rare d'étiologie inconnue, cosmopolite, de survenue sporadique
 - présentation clinique très polymorphe, pronostic variable, évoluant par poussées
 - patients d'âge très différent, des nouveau-nés aux personnes âgées
 - ✓ $\approx 5/10^6$ chez l'enfant <15 ans
 - ✓ ≈ 200 cas/an en France
- ❖ Classification basée sur le nombre et type d'organes atteints
 - HL localisée: os (granulome éosinophile), poumon
 - HL systémique: ≥ 2 organes
 - ✓ organes à risque: foie, rate, atteinte hématologique
- ❖ Aspect histopathologique commun
 - accumulation de cellules CD1a+ et /ou langerine+ (CD207), le plus souvent organisées en granulomes

HES

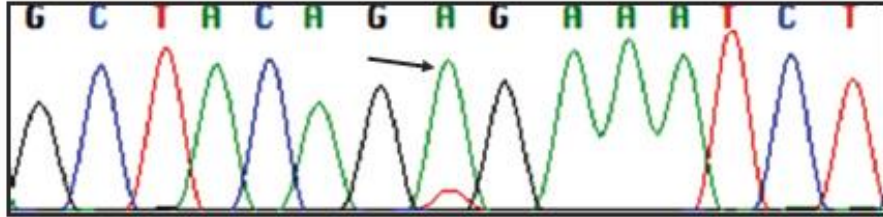
CD1a



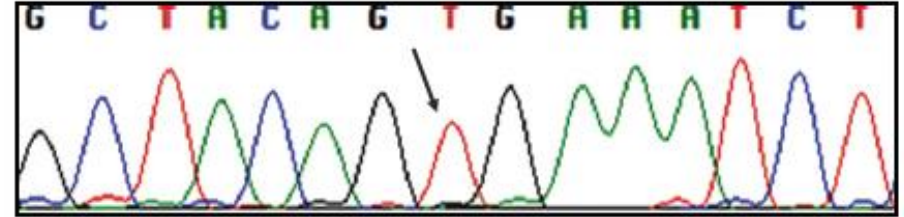
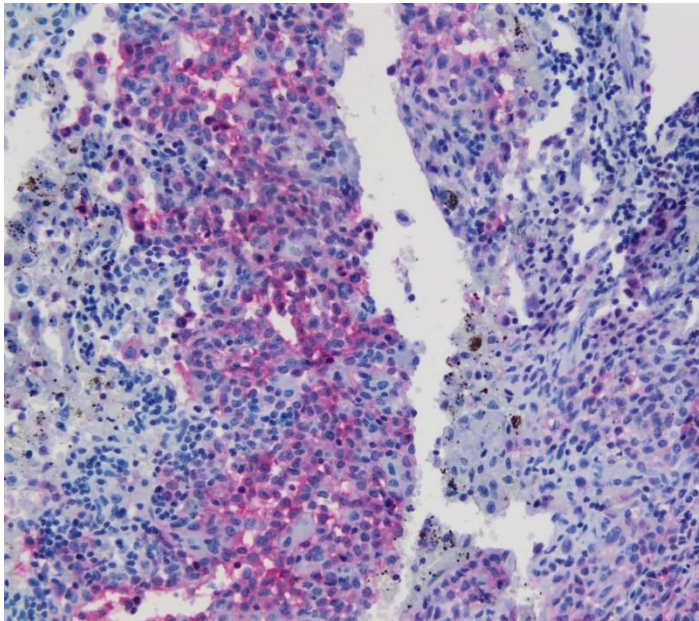
Langerine (CD207)



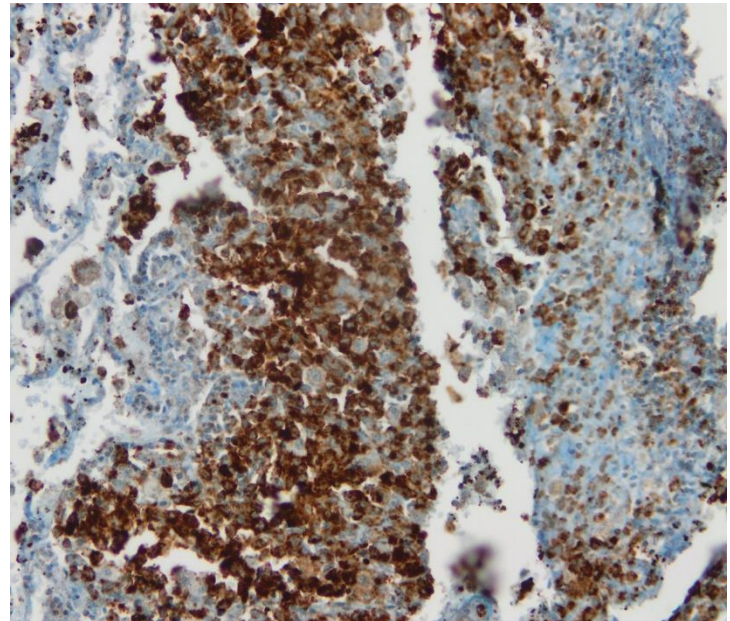
BRAF (codon 600): V E
GTG → GAG



CD1a



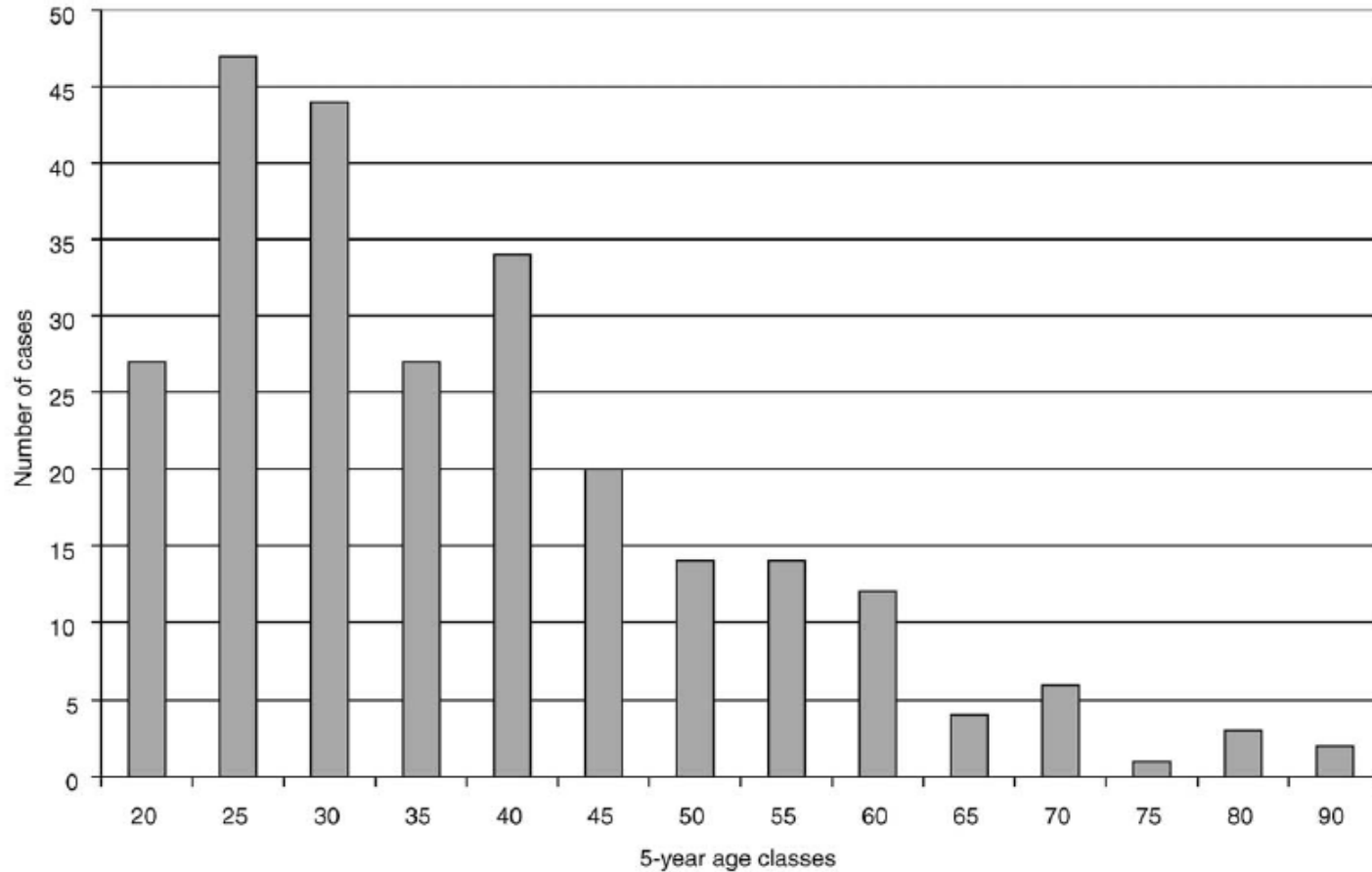
VE1



Langerhans cell histiocytosis in adults

Report from the International Registry of the Histiocyte Society[☆]

M. Aricò^{a,*}, M. Girschikofsky^b, T. Génèreau^c, C. Klersy^d, K. McClain^e,
N. Grois^f, J.-F. Emile^g, E. Lukina^h, E. De Juliⁱ, C. Danesino^j



Arico et al. Eur J Cancer 2003

Principales atteintes de l'HL de l'adulte

L'histiocytose Langerhansienne

Maladie multidisciplinaire

- ❖ Osseuse (stomatologique)
- ❖ ORL (mastoïde)
- ❖ Cutanéomuqueuse
- ❖ Endocrinienne
- ❖ Pulmonaire
- ❖ Hématologique
- ❖ Hépatique
- ❖ Splénique
- ❖ Ganglionnaire
- ❖ Neurologique centrale
- ❖ Digestive
- ❖ Autres
- ❖ Formes systémiques

Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

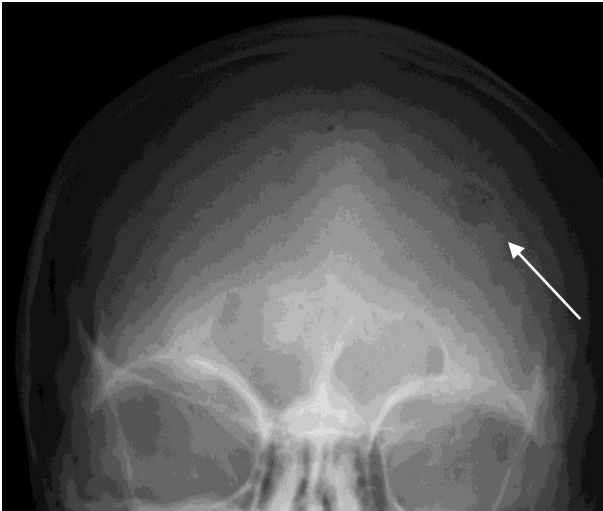
Atteinte osseuse

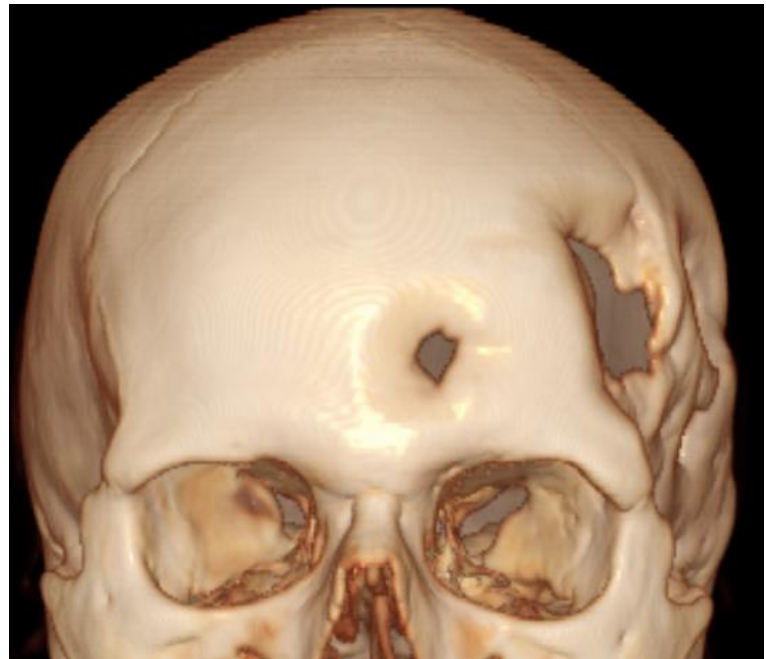
- ❖ Synonyme: granulome éosinophile osseux
 - Forme localisée la plus fréquente: 50-80%
 - Os plats
 - ✓ crâne, mandibule, bassin, côtes, clavicule, vertèbres
 - Os longs
 - ✓ partie diaphysaire proximale
 - ✓ humérus, fémur, tibia
 - Vertèbres
 - Atteinte osseuse des extrémités très rare
- ❖ Lésions asymptomatiques ou douleur localisée
- ❖ Plus ou moins associées à un gonflement des parties molles
- ❖ Fracture pathologique possible
- ❖ Complications mécaniques (rares)
 - Exophtalmie (nerf optique)
 - Otite (≠atteinte du conduit auditif externe), mastoïdite
 - Compression médullaire
- ❖ Lésions focales (++) ou multiples

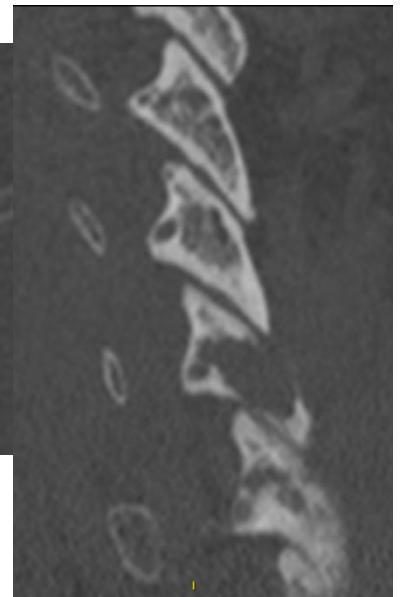
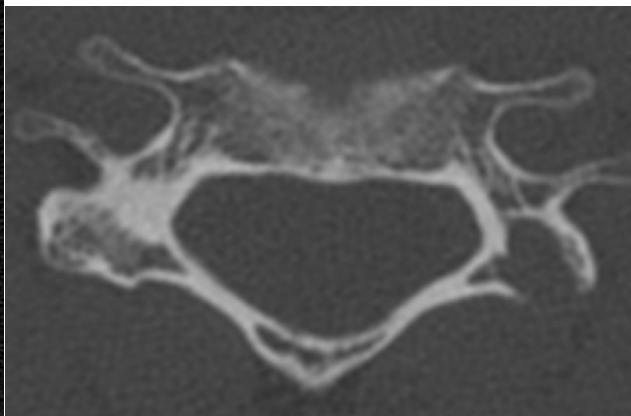
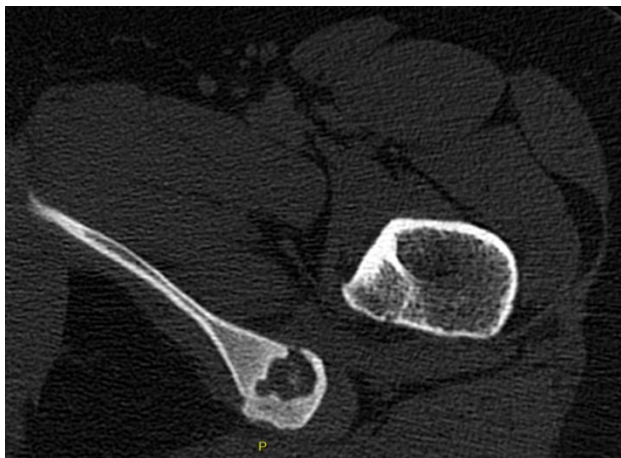
Histiocytose Langerhansienne osseuse

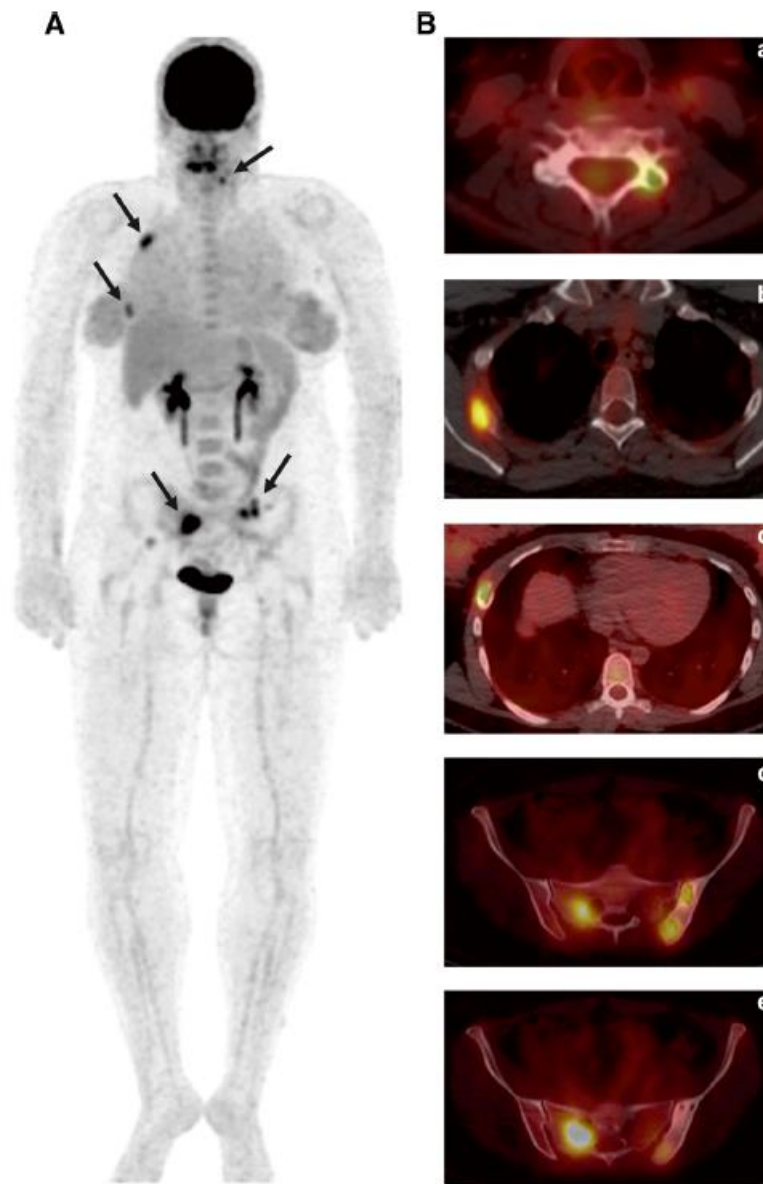
Explorations

- ❖ Radiographie du squelette+
- ❖ *Scintigraphie osseuse*
 - *non indiquée*
- ❖ TDM et IRM
 - certaines localisations
 - extension par contiguïté, risque fracturaire
- ❖ ^{18}F -FDG TEP-TDM (extension, activité, réponse thérapeutique)
- ❖ Diagnostic
 - biopsie chirurgicale
 - (cytoponction)
- ❖ Evolution généralement bénigne
 - spontanée
 - sous traitement
 - rechutes++
 - consolidation lente: ~12 mois (rarement avant 6 mois)









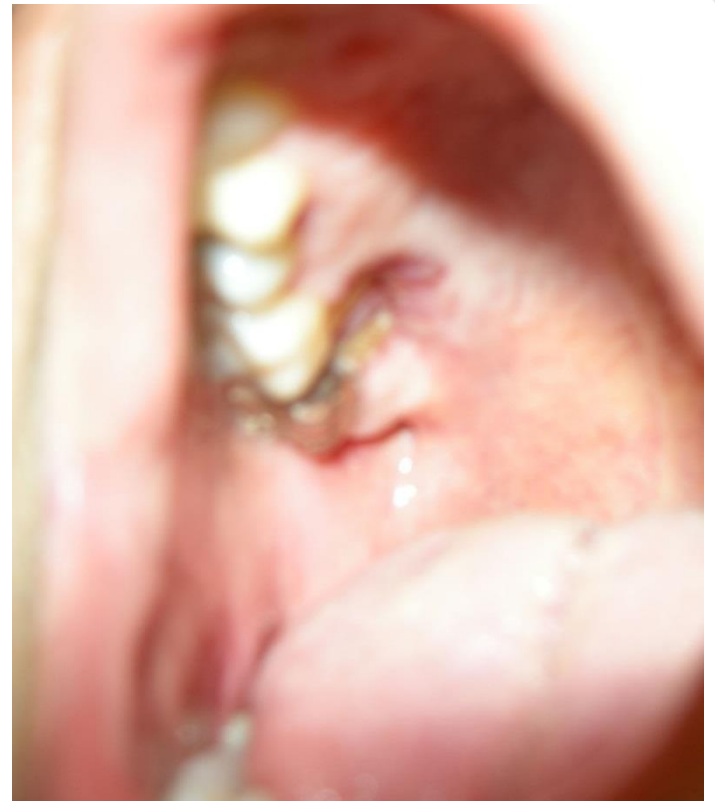
Obert et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017

Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

Atteintes cutanée et muqueuse

- ❖ Rarement forme localisée chez l'adulte
- ❖ Polymorphisme
- ❖ Prédilection pour le torse, le cou, le cuir chevelu, le conduit auditif externe, les plis ++
 - intertrigo sous mammaire
 - axillaire, inguinal, inter fessier, rétro-auriculaire
- ❖ Atteinte ano-génitale (vulvaire)
- ❖ Lésions papuleuses ou vésiculaires, croûteuses, brunâtres, suintantes, purpuriques
- ❖ Surinfections fréquentes (plis)



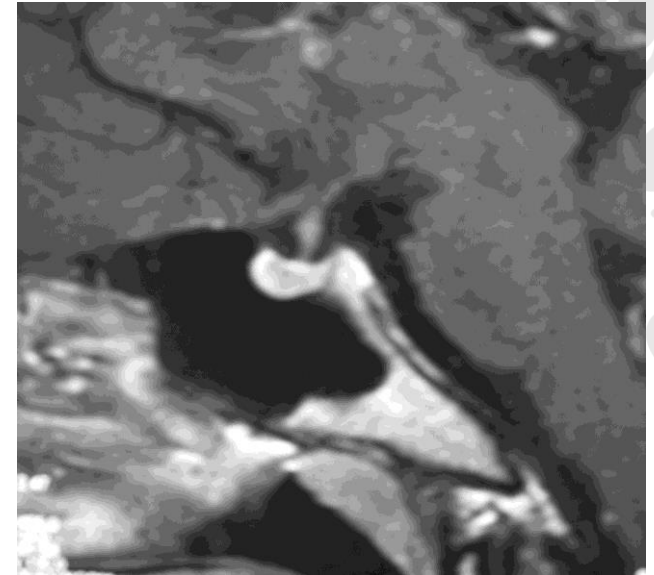


Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

Atteintes Endocriniennes

❖ Posthypophyse+++

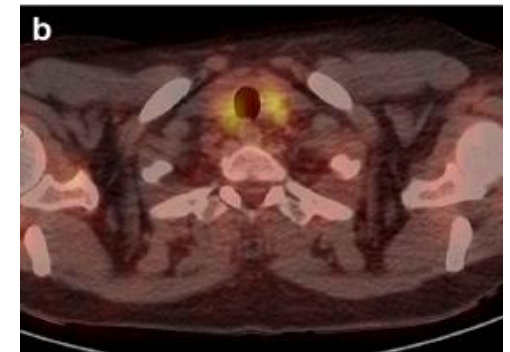
- diabète insipide (osmolarité urinaire)
- infiltration de la tige pituitaire
- IRM+++
 - ✓ épaississement de la tige pituitaire
 - ✓ perte de brillance postérieure en séquence T1
 - ✓ augmentation du signal après Gadolinium
- parfois poussées (grossesse)



❖ Antéhypophyse

- pan hypopituitarisme
- masse hypothalamique (IRM++)

❖ Thyroïde (attention cancer associé)



HL pulmonaire de l'adulte

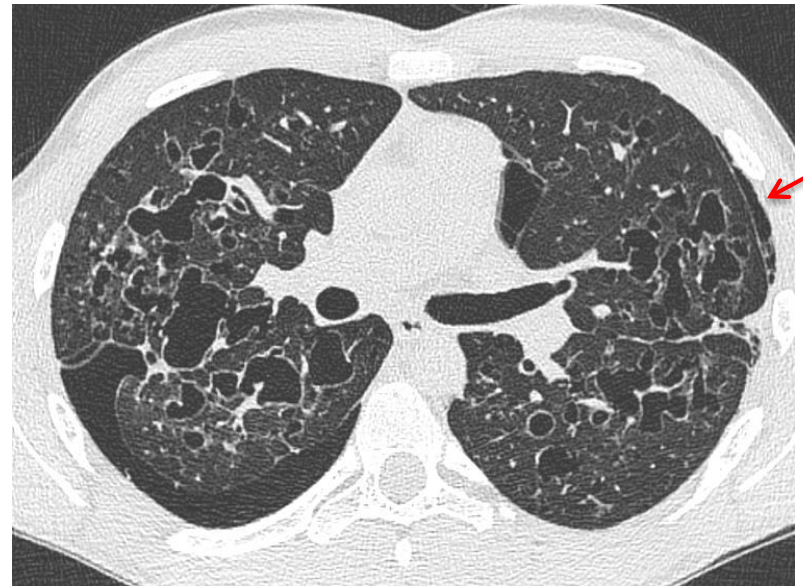
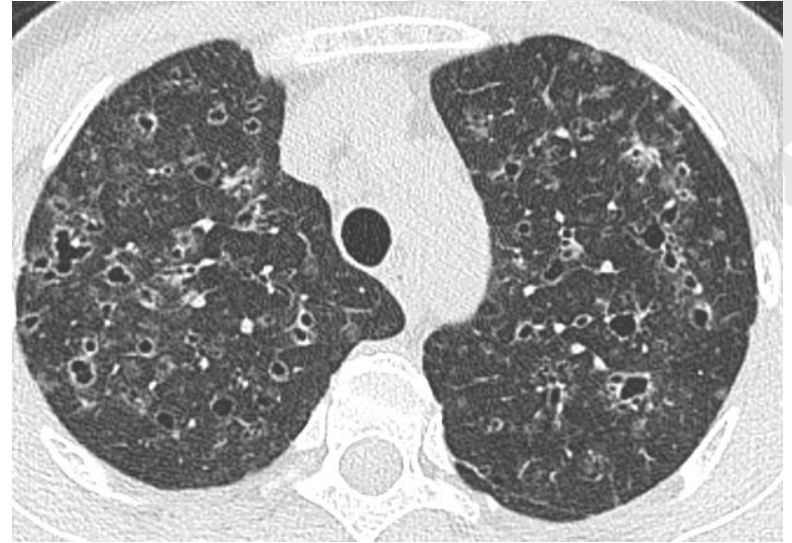
TABLE 1

The characteristics of the patients at the time of their pulmonary Langerhans' cell histiocytosis diagnosis

Characteristic	Subjects
Subjects n	49
Age yrs	30.5 ± 7.2
Male sex	24 (49)
Smoking status	
Current smokers	46 (94)
Ex-smokers	3 (6)
Exposure pack-yrs	22 ± 19
Symptoms	38 (77.5)
Cough	25 (51.0)
Dyspnoea (NYHA II/III)	10/1 (22.5)
Pneumothorax	9 (18.5)
Respiratory + constitutional	11 (22.5)
No symptoms	11 (22.5)

Tazi et al Eur Respir J 2012

Vassallo, Harari, Tazi Thorax 2017





Syndrome polyuro-polydipsique



TABLE 1

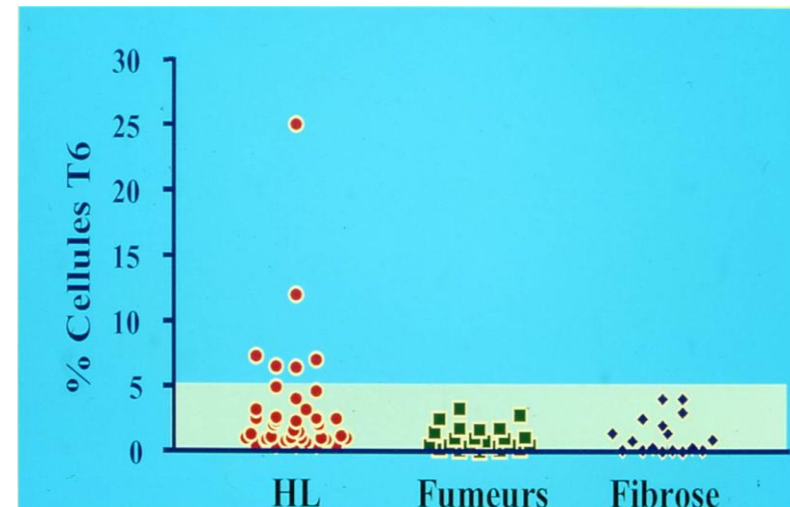
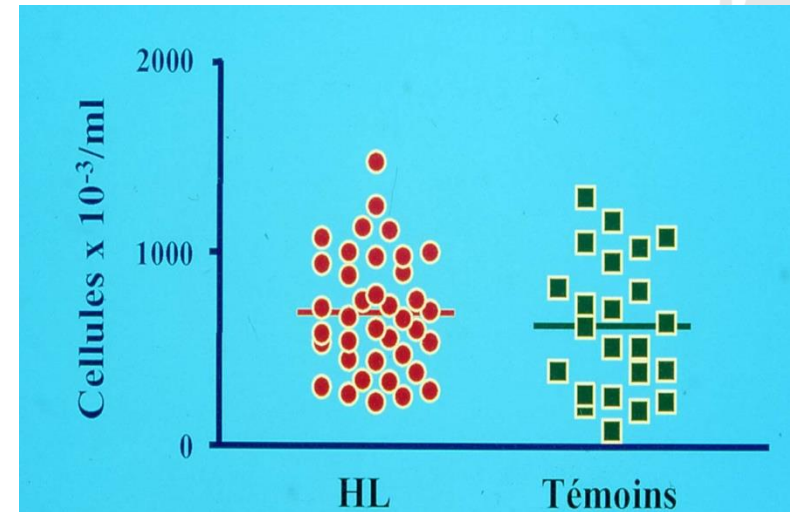
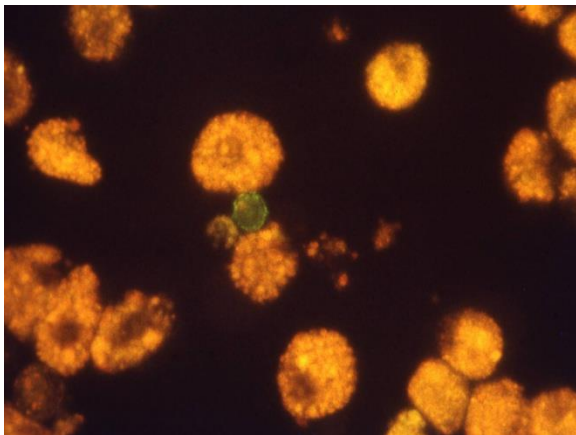
The characteristics of the patients at the time of their pulmonary Langerhans' cell histiocytosis diagnosis

Characteristic	Subjects
TLC [#] % pred	100.4 ± 16.5
FVC % pred	89.1 ± 18.6
RV [#] % pred	129.4 ± 47.8
RV/TLC [#] % pred	126.5 ± 38.0
FEV ₁ % pred	77.6 ± 21.9
FEV ₁ /FVC%	72.8 ± 12.6
DLCO% of pred (n=42)	62.8 ± 22.6

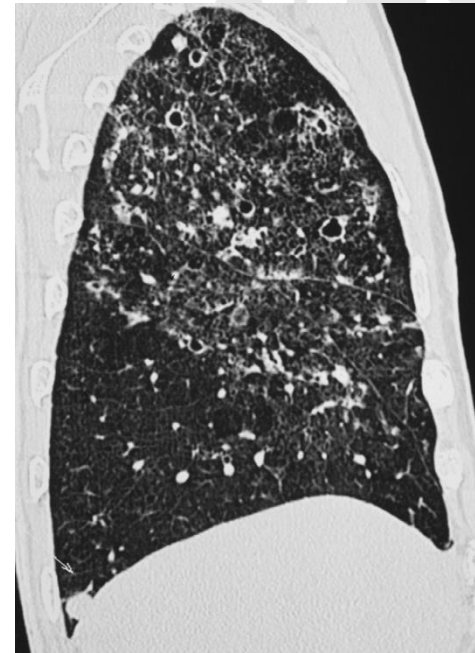
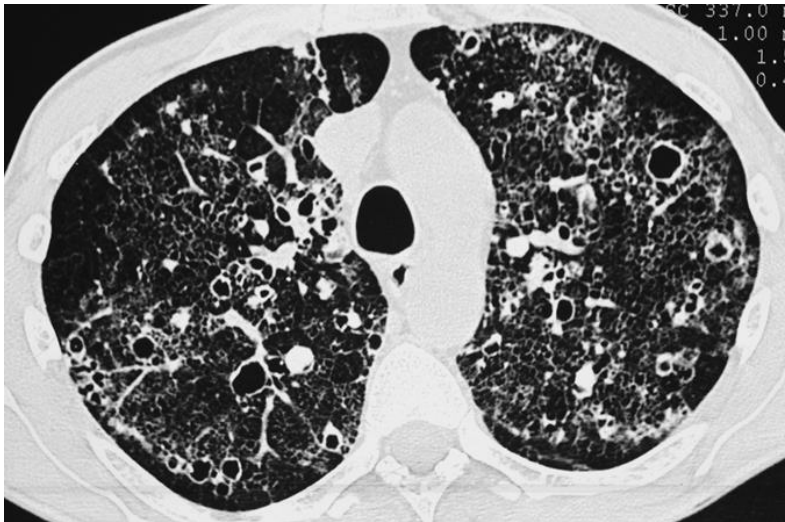
- ◆ TVO (VEMS/CVF < 70%) = 15 (31%), **corrélé à l'étendue des kystes+++**
- ◆ TVR = 3 (6%)
- ◆ Piégeage (VR ou VR/CPT > 120%) = 21 (43%)
- ◆ DLCOc < 80% = 35/42 (81%)

HL Pulmonaire de l'Adulte Fibroscopie bronchique

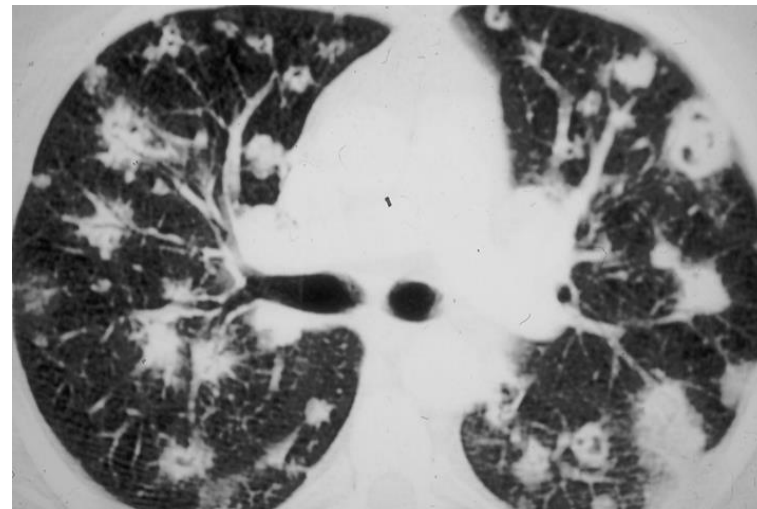
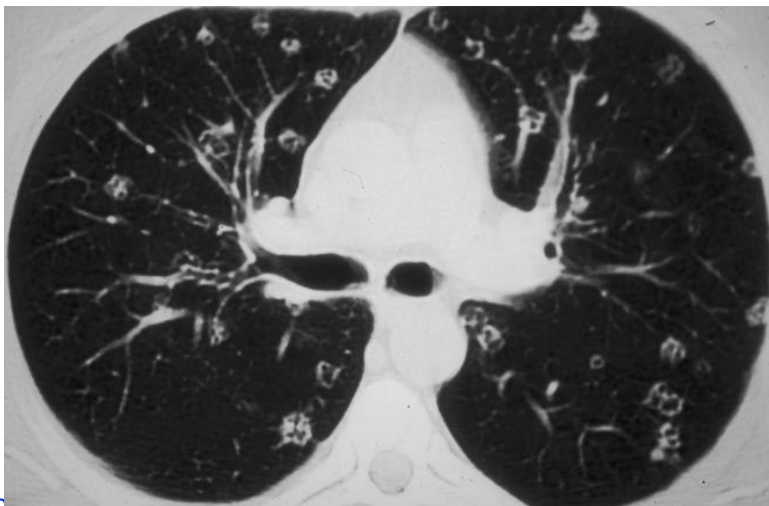
- ❖ Macroscopie: normale ou inflammation
- ❖ Biopsies bronchiques: pas diagnostiques
- ❖ TBB: rentabilité: 15-50%
- ❖ *Alvéolite macrophagique*
 - *fonction du tabagisme quotidien*
- ❖ Hyper éosinophilie modérée
- ❖ Attention CD1a
- ❖ *Éliminer une infection*



Pneumocystose kystique



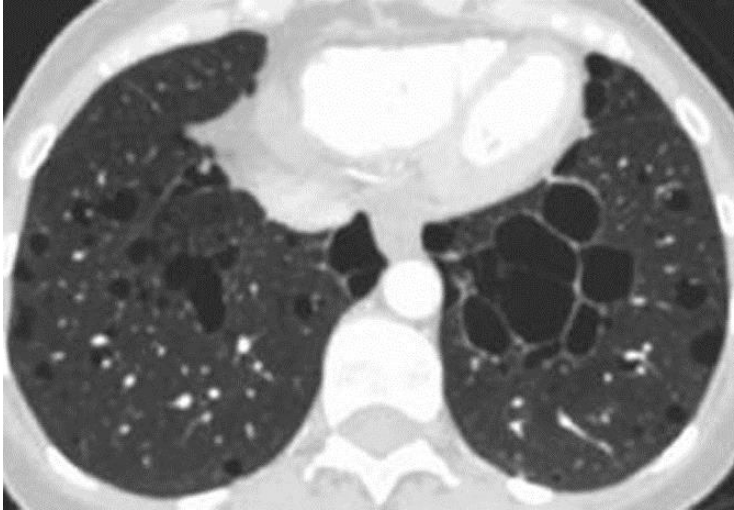
Métastases d'adénocarcinome colique



LAM pulmonaire



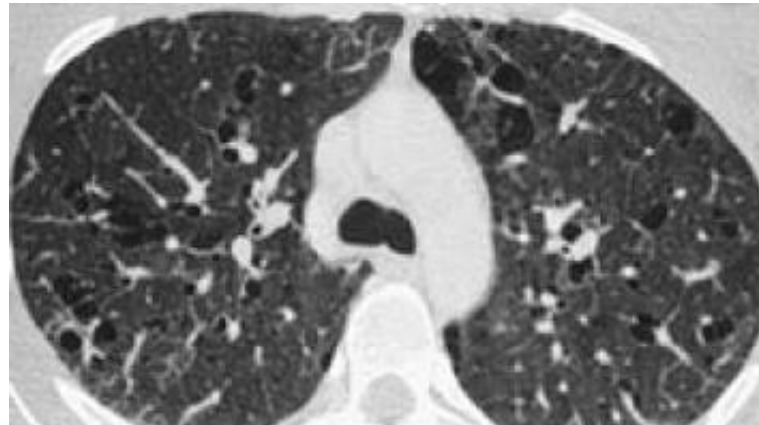
VEGF-D



Enquête familiale++

Pulmonary Cystic Disorder Related to Light Chain Deposition Disease

Colombat et al AJRCCM 2006

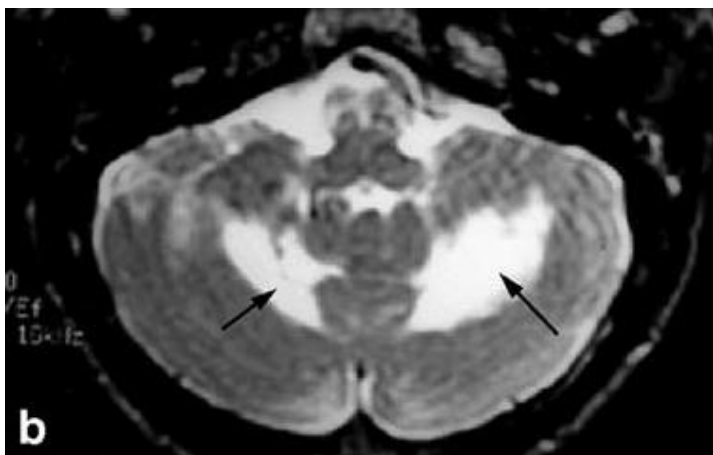
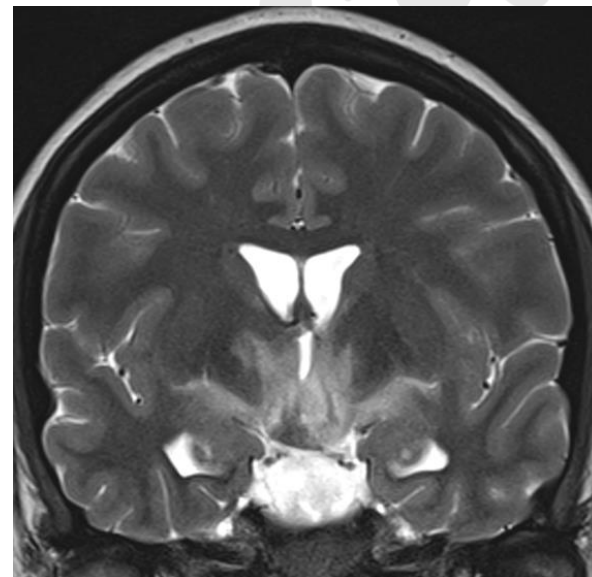


Primary cystic lung light chain deposition disease: a clinicopathologic entity derived from unmutated B cells with a stereotyped IGHV4-34/IGKV1 receptor

Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

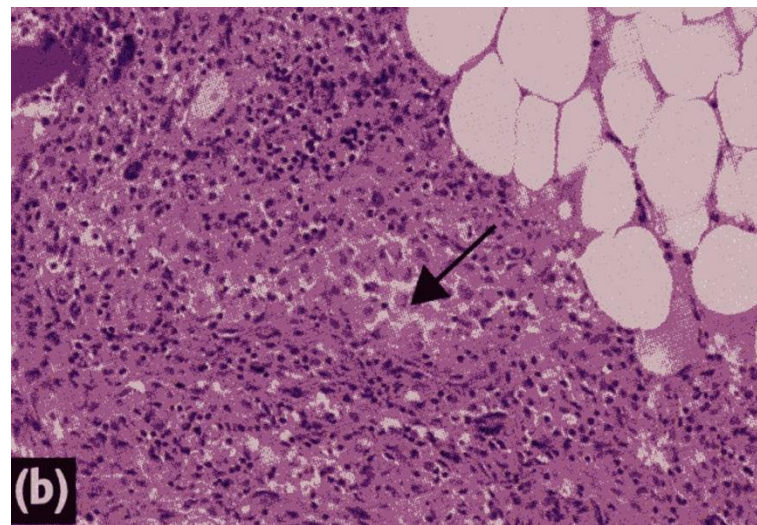
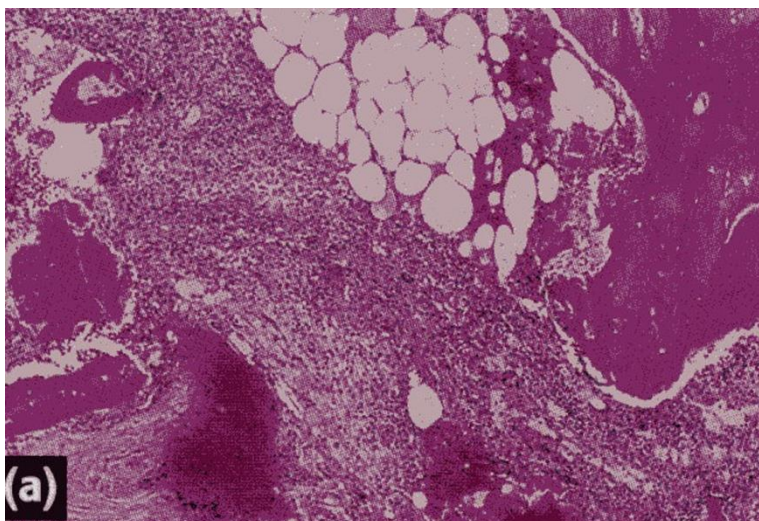
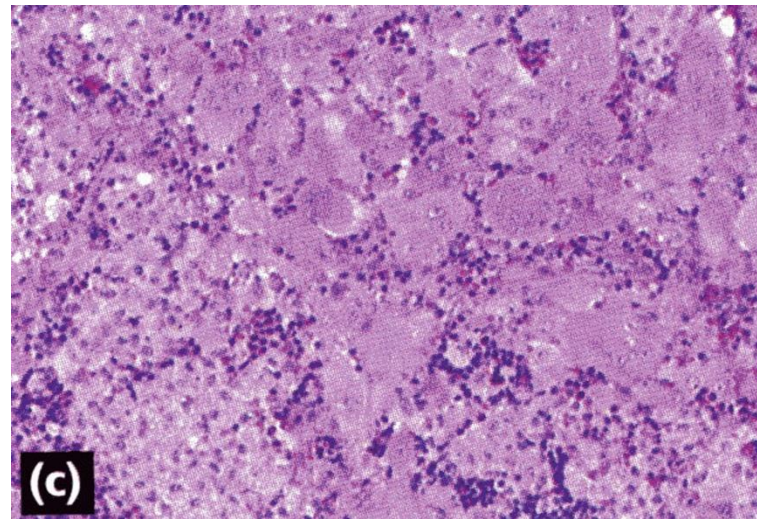
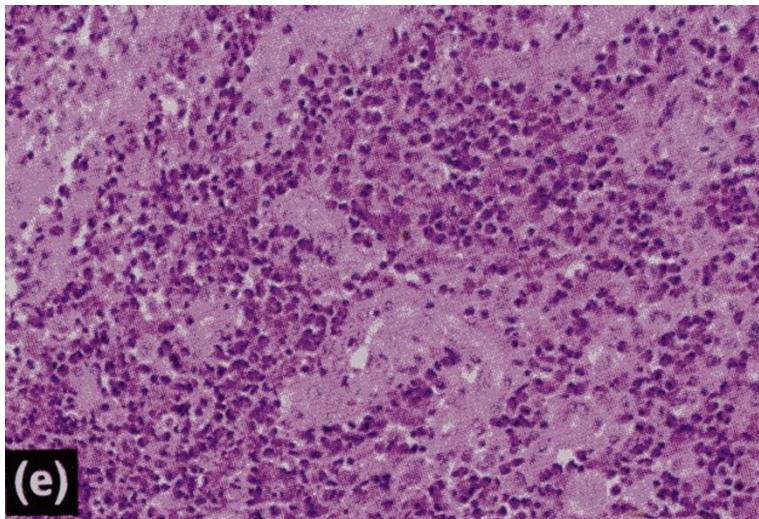
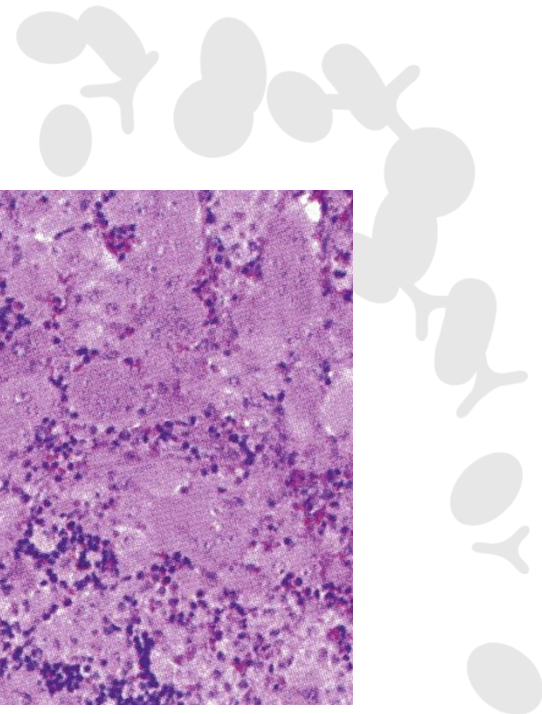
Autres atteintes

- ❖ **Ganglions lymphatiques**
 - Souvent même topographie que l'atteinte osseuse
 - Aires cervicales
 - Autres sites rares (médiastin, abdomen)
 - **Attention aux réactions péri-lymphomateuses++**
 - (≠ Rosai-Dorfman)
- ❖ **Foie**
 - Hépatomégalie
 - Aspects pseudo-tumoraux
 - Cholangite sclérosante++
- ❖ **Rate**
 - Splénomégalie
 - Hypersplénisme
- ❖ **Intestin (polype chez l'adulte)**
- ❖ **SNC++**
 - Extension péri-osseuse, lésion tumorale, manifestations neuro-dégénératives diffuses (ataxie cérébelleuse, syndrome frontal)
 - IRM++
 - Séquelles (PET?)
- ❖ **Surtout formes systémiques**

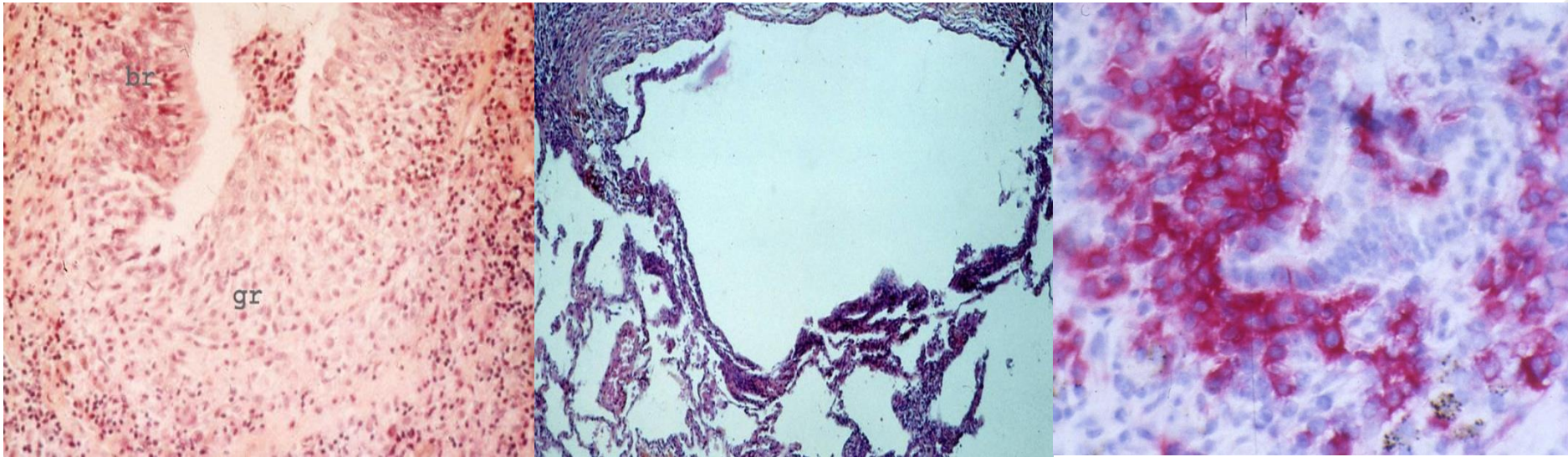


Histopathologie et pièges diagnostiques

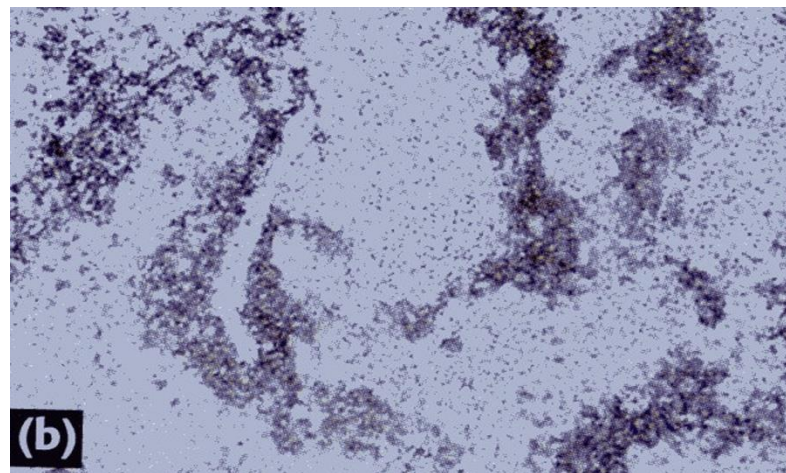
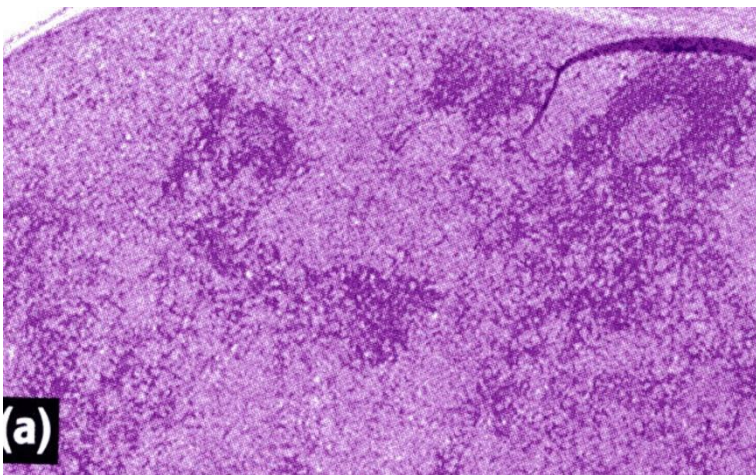
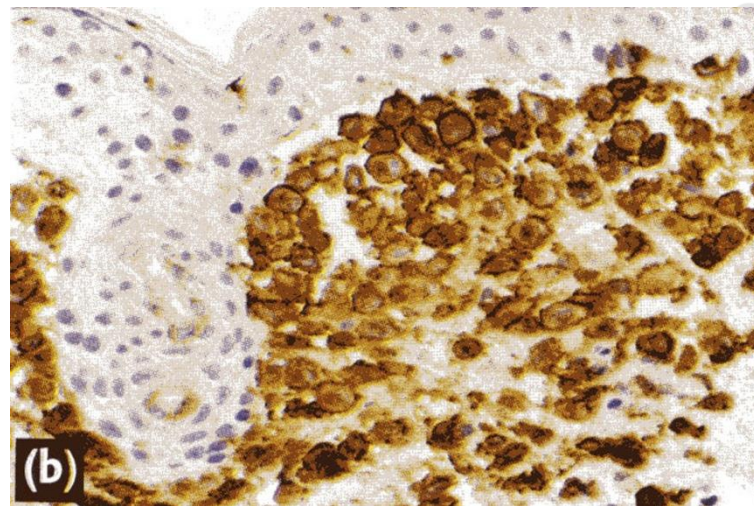
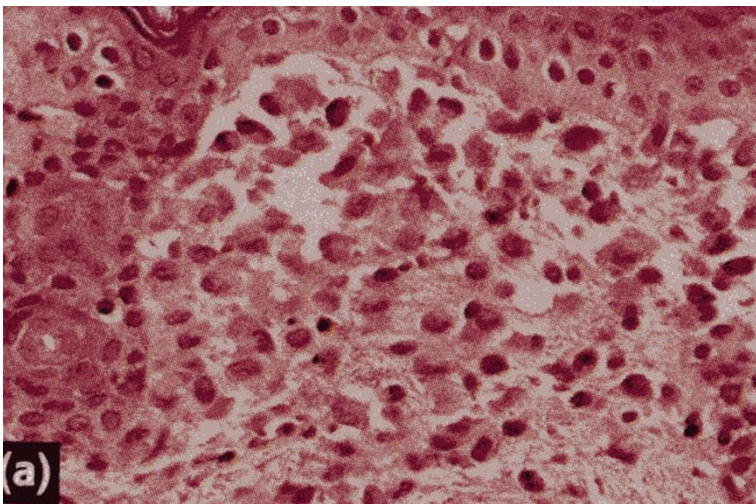
Atteinte osseuse



Atteinte pulmonaire



Peau



Ganglion

Lésions histopathologiques d' HL/Lymphome dans le même tissu (ganglion)

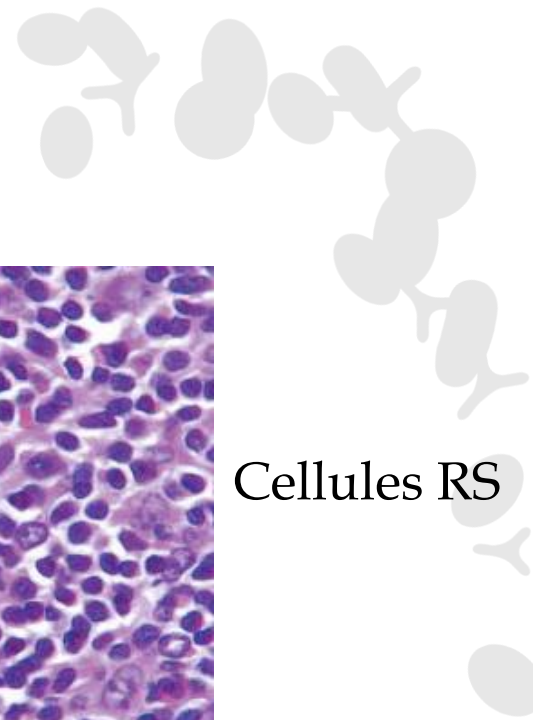
Lésions HL/Lymphome —————> HL maladie

Lymphome —————> HL maladie (poumon)

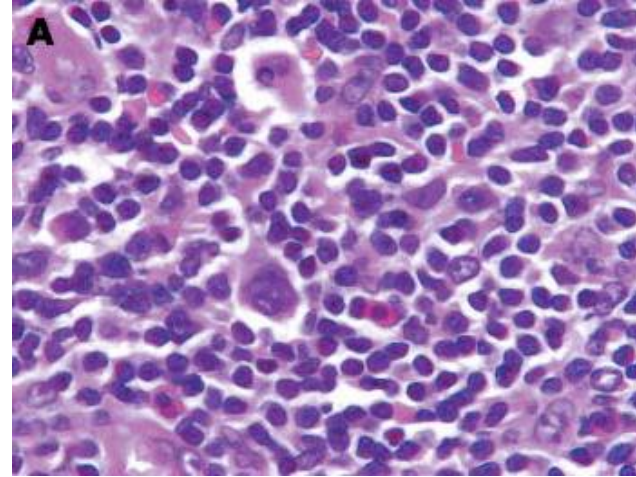
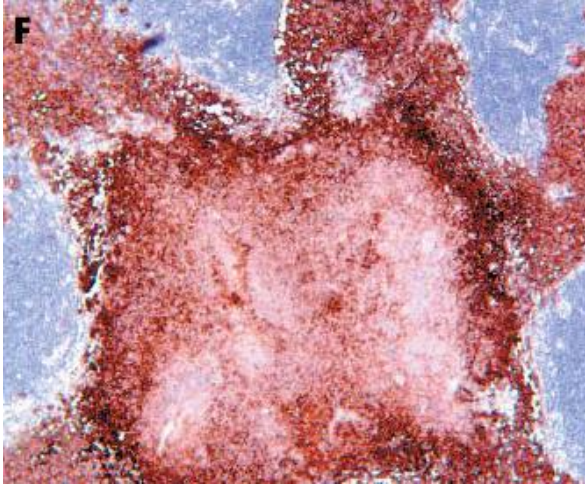
HL maladie - - - - -> Lymphome

Neumann et al Human Pathol 1986

Egeler et al Cancer 1993

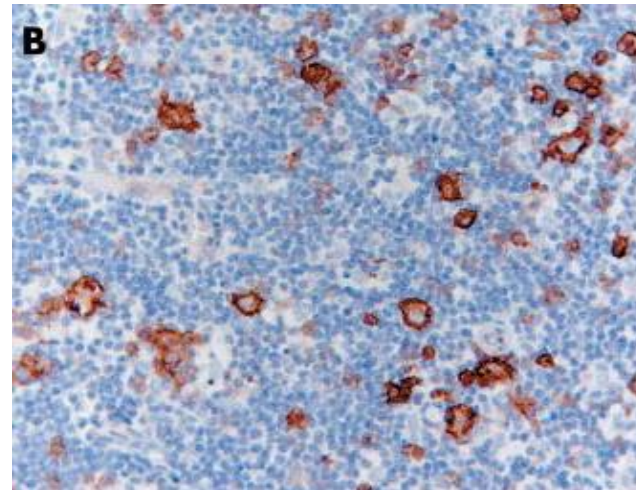
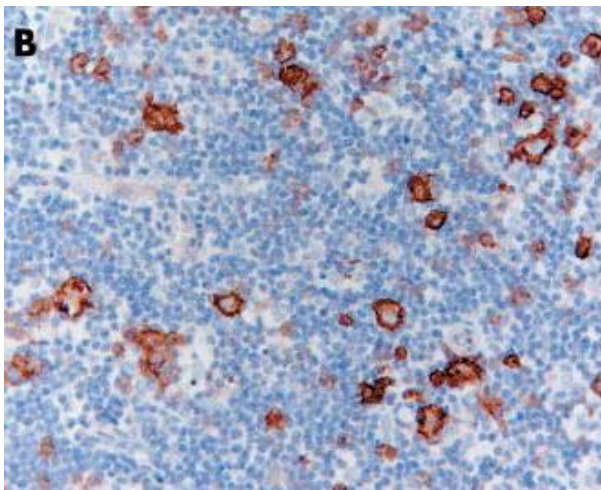


CD1a



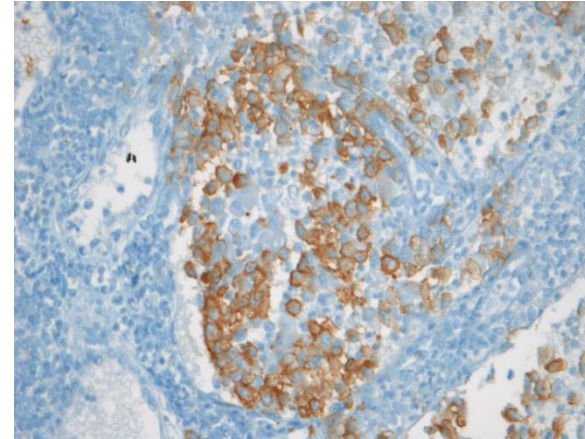
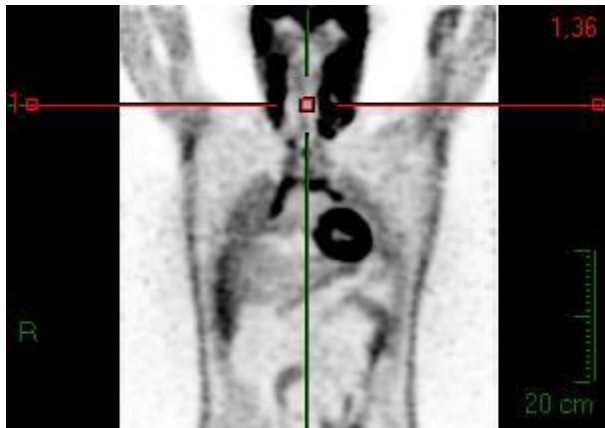
Cellules RS

CD30

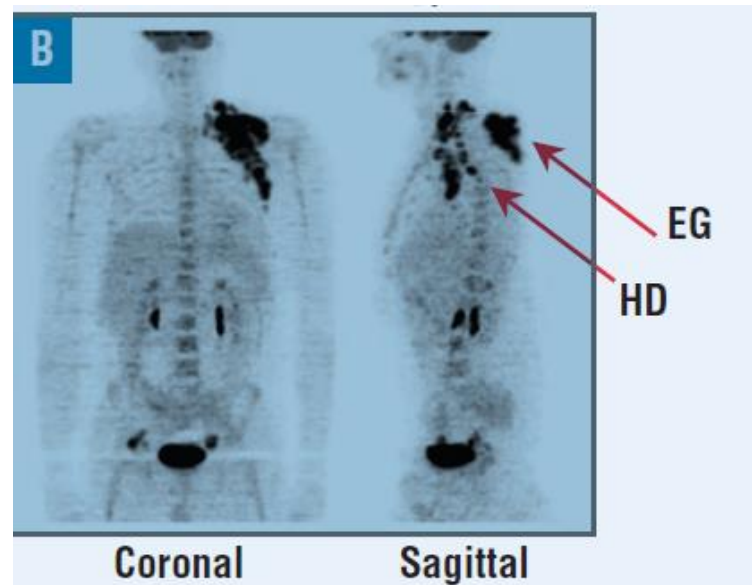


CD15

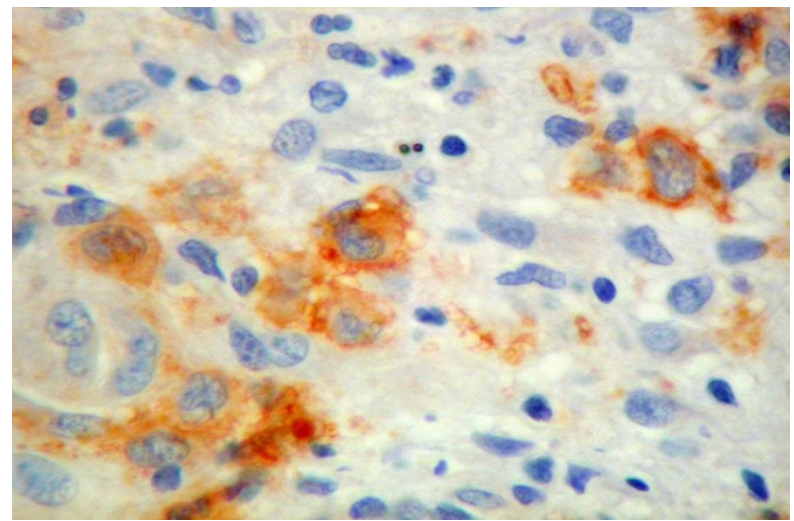
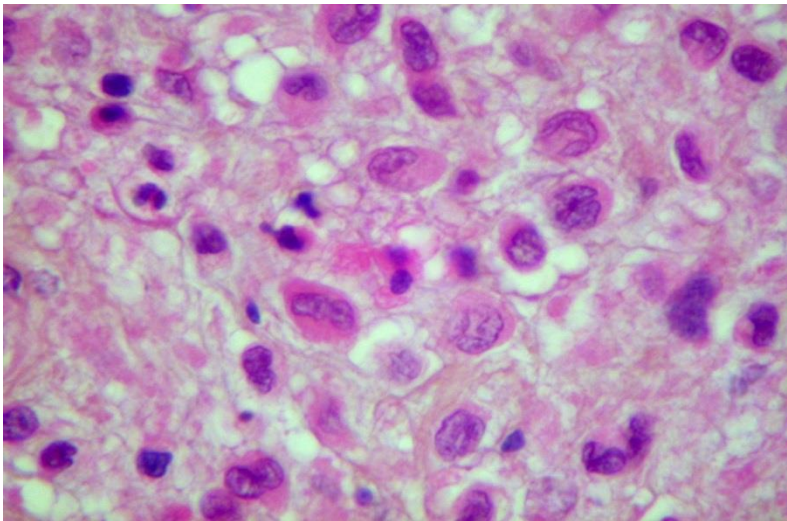
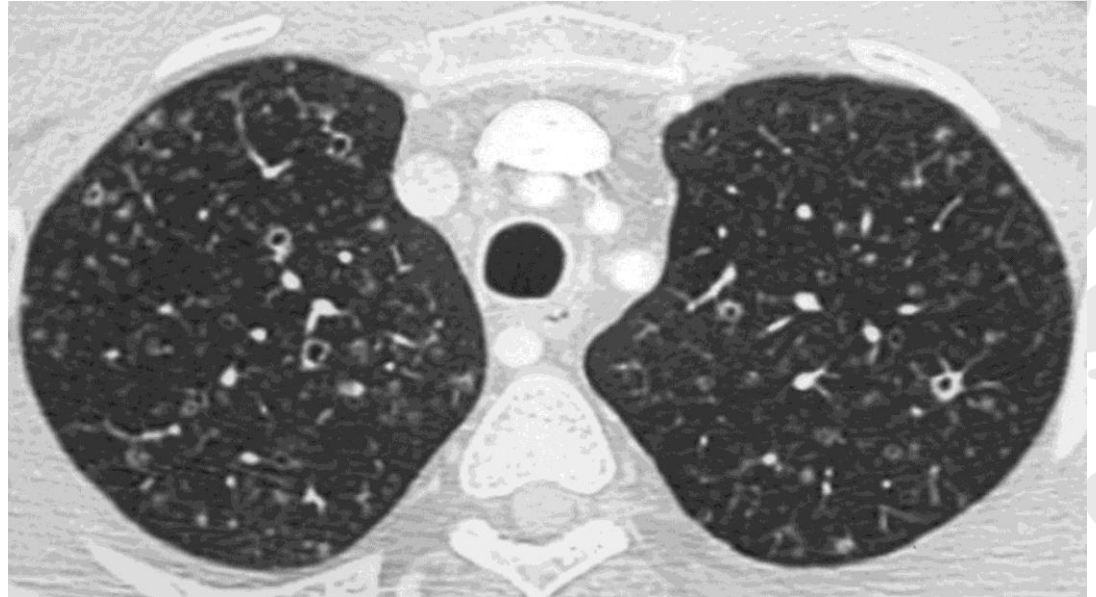
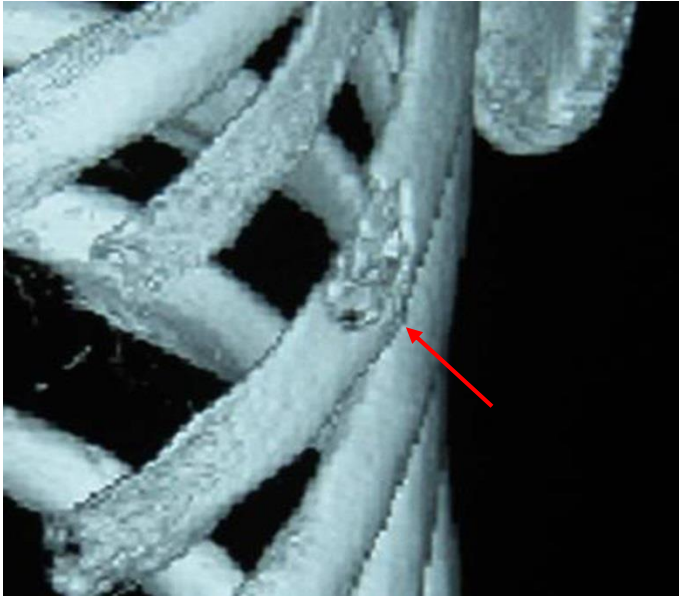
Adu-Poku et al J Clin Pathol 2005



CD1a



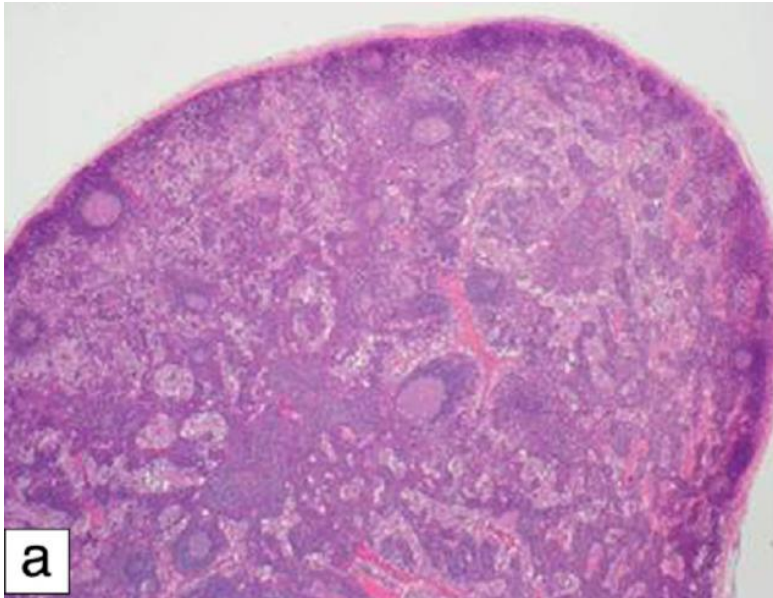
Nauman et al 2002



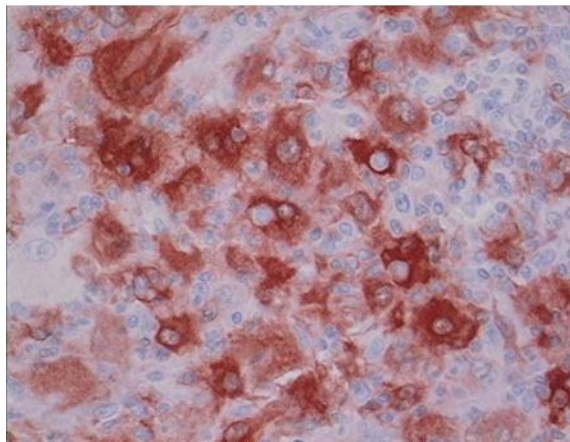
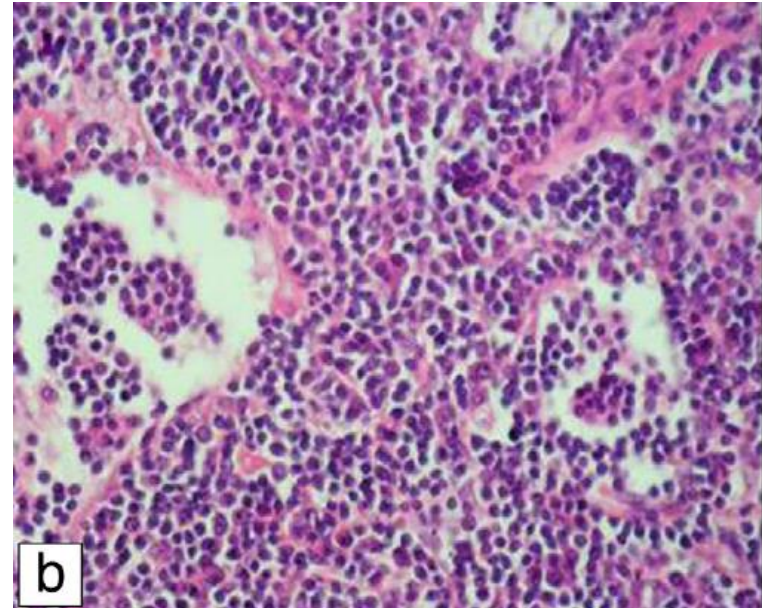
Histiocytose sinusale de Rosai-Dorfman

Galicier et al. Presse Médicale 2017

HES



Empéripolèse



PS100

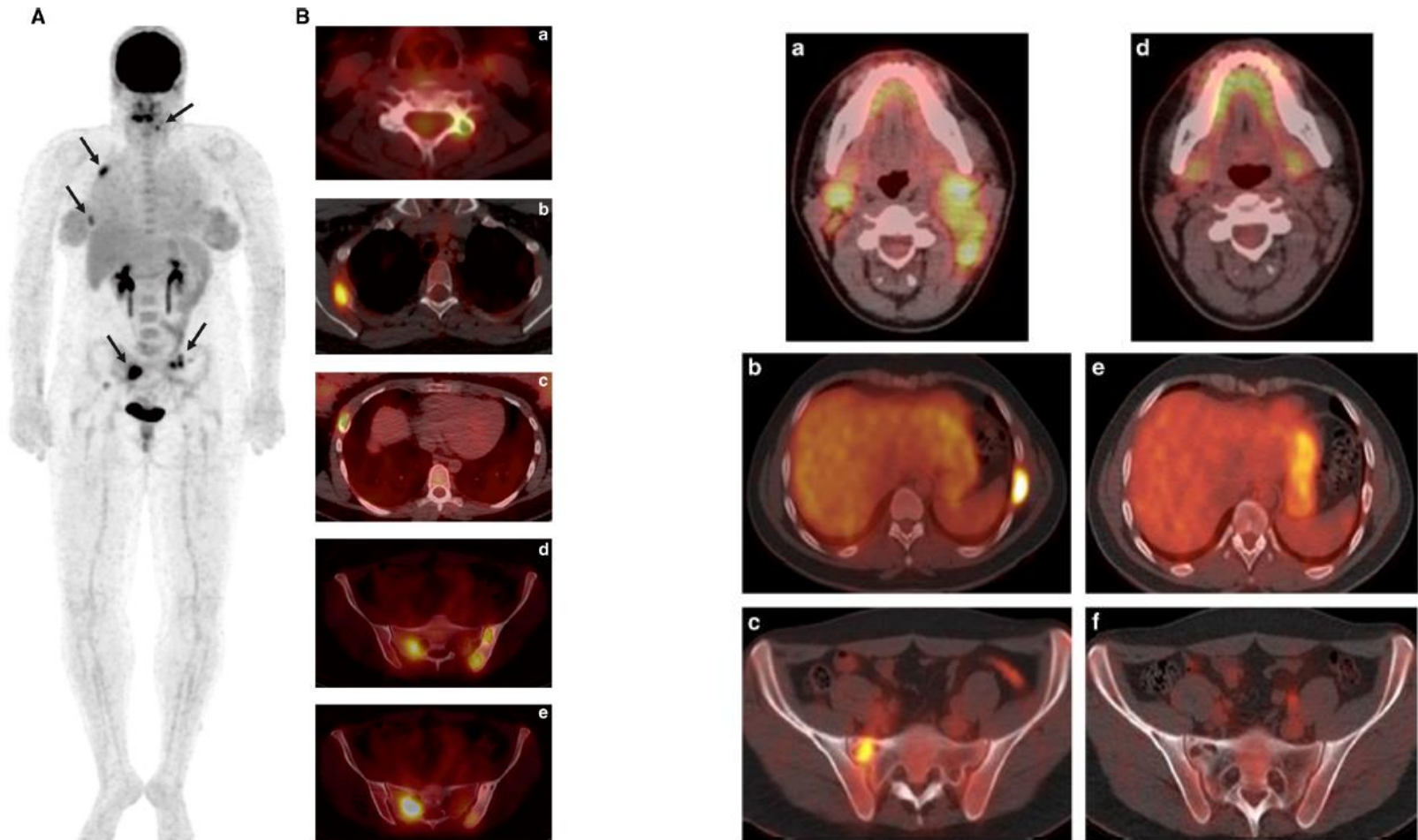
Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

Bilan initial

- ❖ Clinique++
- ❖ Rx de squelette entier (panoramique dentaire)
- ❖ Rx de thorax
- ❖ NFS plaquettes, CRP
- ❖ Biochimie
- ❖ Biologie hépatique
- ❖ EPP
- ❖ (Osmolarité des urines du matin)
- ❖ Fonction des atteintes
- ❖ *TEP-scanner dans formes osseuses multifocales ou systémiques*

^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis

Obert et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2017



Principes du traitement de L'HL

❖ Retentissement clinique

- Un certain nombre régresse spontanément

❖ Formes localisées/systémiques

- Osseuse: UFB (extension locorégionale); MFB
- Cutanée

❖ Type d'atteinte

- Tige pituitaire: hormonothérapie substitutive
- Poumon: sevrage tabagique, tt inhalé, pneumothorax (HTAP)
- Cholangite sclérosante (acide urso-desoxycholique)

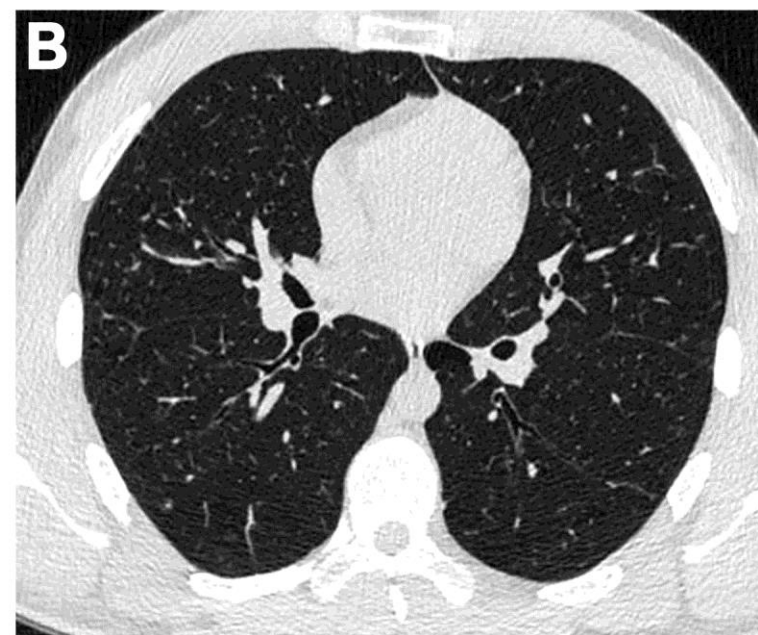
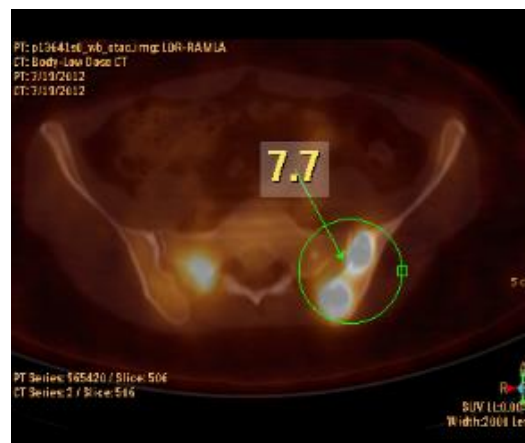
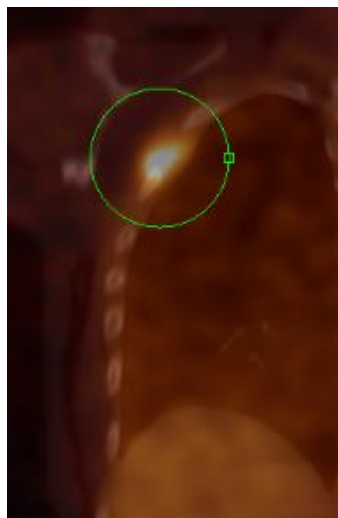
❖ Atteinte neuro-dégénérative

- Pas de traitement efficace

Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net

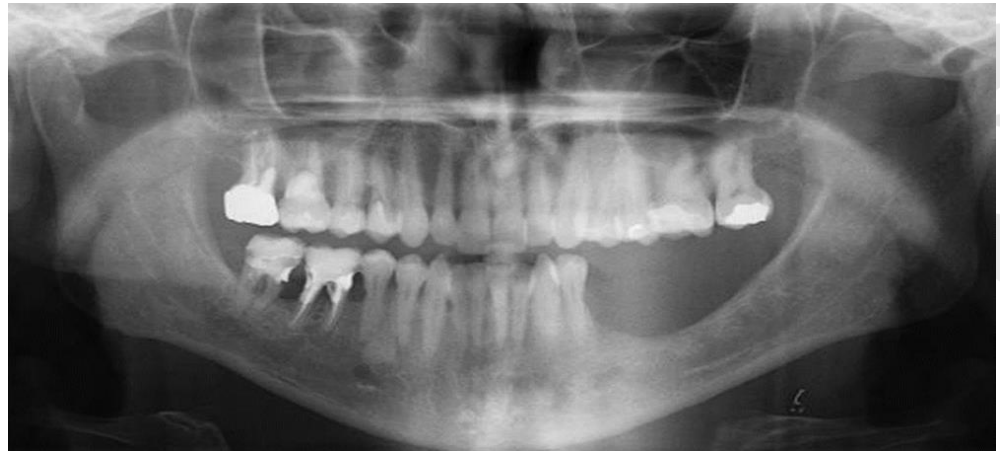
Orphanet J Rare Dis. 2013

Michael Girschikofsky^{1*}, Maurizio Arico², Diego Castillo³, Anthony Chu⁴, Claus Doberauer⁵, Joachim Fichter⁶, Julien Haroche⁷, Gregory A Kaltsas⁸, Polyzois Makras⁹, Angelo V Marzano¹⁰, Mathilde de Menthon¹¹, Oliver Micke¹², Emanuela Passoni¹⁰, Heinrich M Seegenschmied¹³, Abdellatif Tazi¹⁴ and Kenneth L McClain¹⁵



Traitement Atteinte osseuse

- ❖ Abstension (curetage)
- ❖ AINS: indométhacine
- ❖ Injection locale de corticoïdes
- ❖ Biphosphonates?
- ❖ (Ostéosynthèse)
- ❖ Exceptionnellement radiothérapie à faible dose (6-10 Gy)
- ❖ Traitement systémique
 - risque locorégional
 - surtout formes systémiques



Traitement Atteinte cutanée

- ❖ Exérèse si très limitée
- ❖ Dermocorticoïdes
- ❖ Caryllysine
- ❖ Thalidomide?/ Methotrexate?
- ❖ Traitement dans le cadre des formes systémiques

Clinical Spectrum, Quality of life, BRAF Mutation Status and Treatment of Skin Involvement in Adult Langerhans Cell Histiocytosis.

E. Crickx et al. Derm Venereol. 2017

Histiocytose Langerhansienne de l'Adulte

Traitement systémique

- ❖ Traitement dérive des études faites chez l'enfant
 - Corticoïdes, vinblastine (6mg/m² max 10 mg IV, LCH III)
 - ✓ 1^{ère} ligne hors poumon
 - ✓ Induction/entretien
 - ✓ Durée 1 an
 - 6-mercaptopurine, immunosupresseurs?
 - 2-CDA (Cladribine) (Litak®: 0.1 mg/kg sc 5 jours/4semaines)
 - ✓ 2^{ème} ligne
 - ✓ 4 (6) cycles
 - ✓ Prophylaxie infections opportunistes+++
 - Aracytine, Clofarabine



Induction

Prednisone (PDN) : 1 mg/kg/day (**not to exceed 60 mg**), as a 4-week course, tapering over a period of 2 weeks

Vinblastine (VBL) 6 mg/m² i.v. bolus (**not to exceed 10 mg**), day 1, 8, 15, 22, 29, 36

PDN= corticoïdes

Si absence de réponse satisfaisante après 1^{ère} induction faire 2^{ème} induction

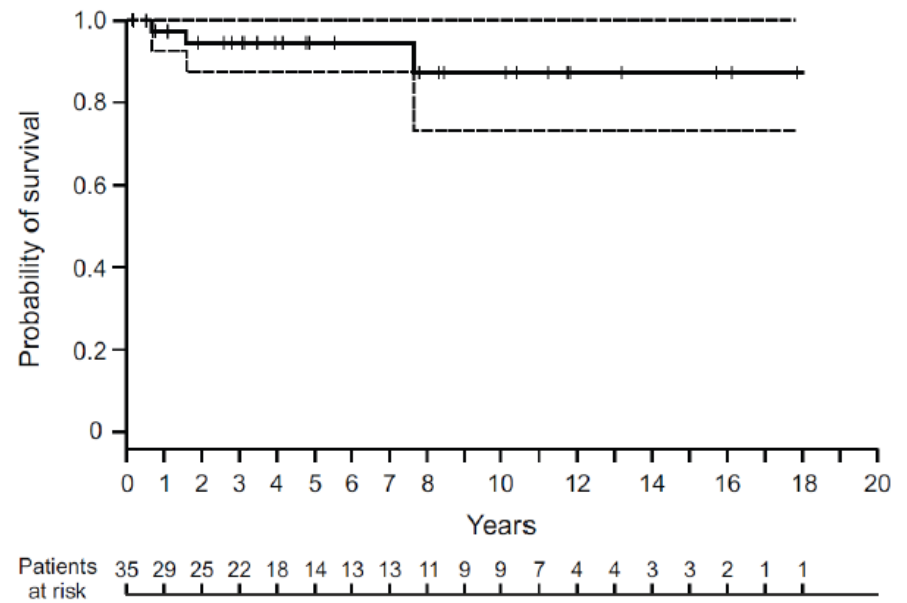
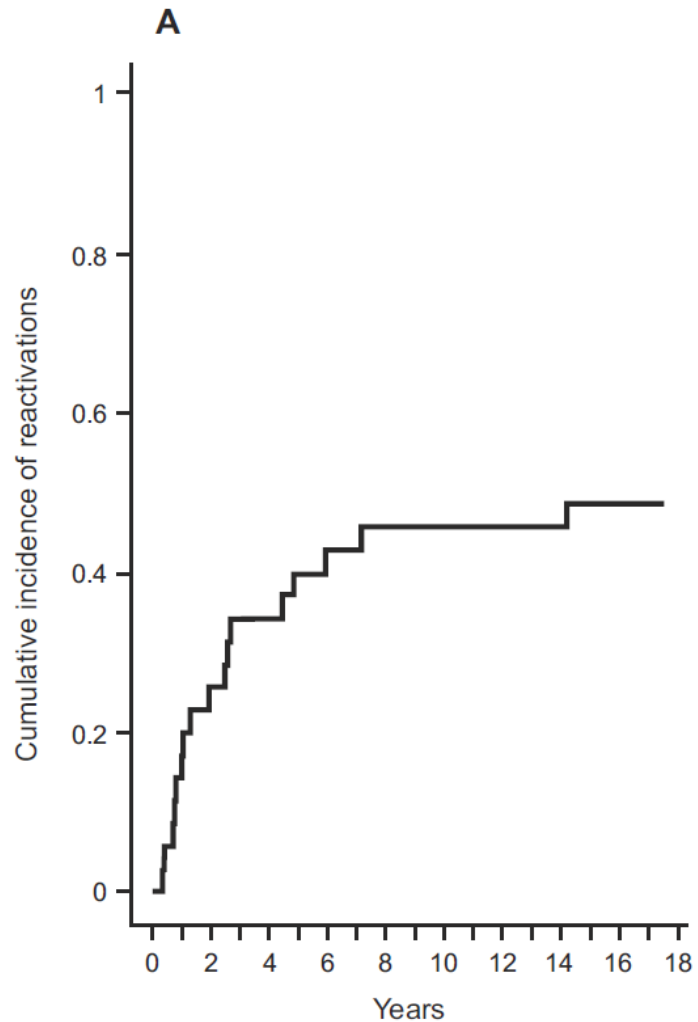
Si absence de réponse satisfaisante après 3^{ème} induction arrêter la vinblastine et changer de traitement (le plus souvent cladribine)

Entretien

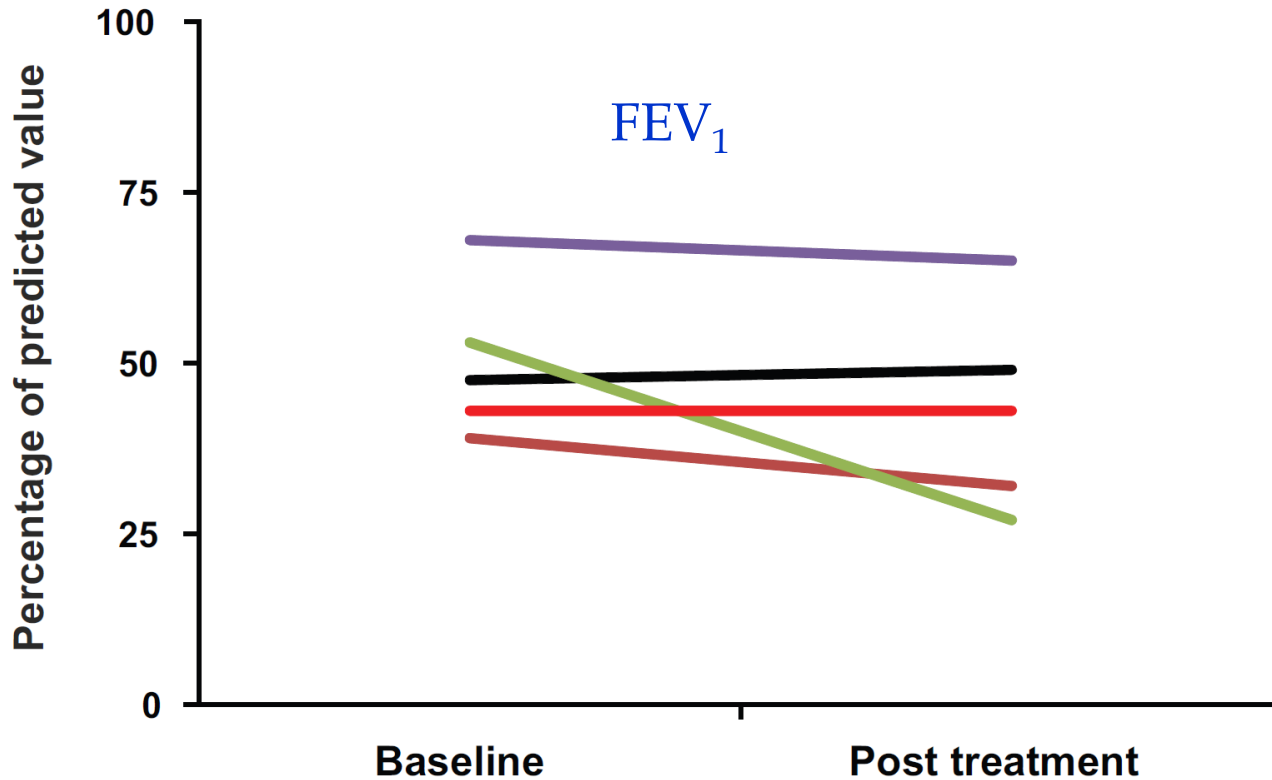
- **Prednisone (PDN)** : 1 mg/kg/day (**not to exceed 60 mg**) day 1-5 every 3 weeks until completion of treatment
- **Vinblastine (VBL)**: 6 mg/m² i.v. bolus (**not to exceed 10 mg**) day 1 every 3 weeks until completion of treatment (starting 3 weeks after the last VBL injection of the initial treatment or intensification)

Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study

Tazi et al. Orphanet J Rare Dis. 2017

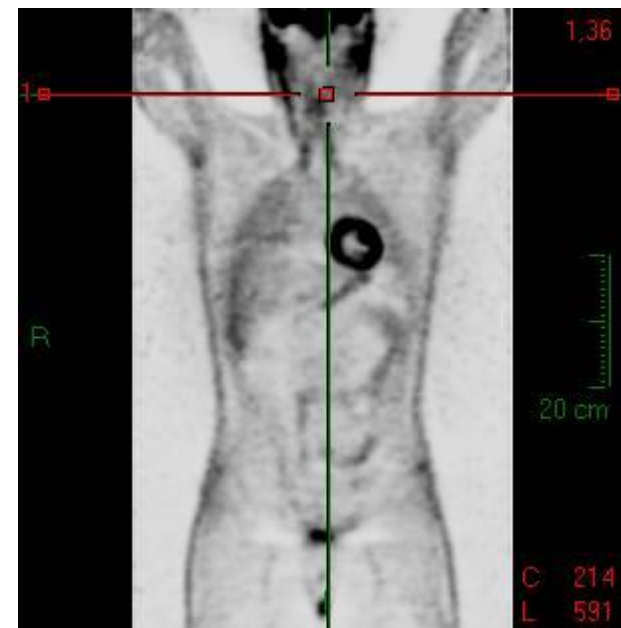
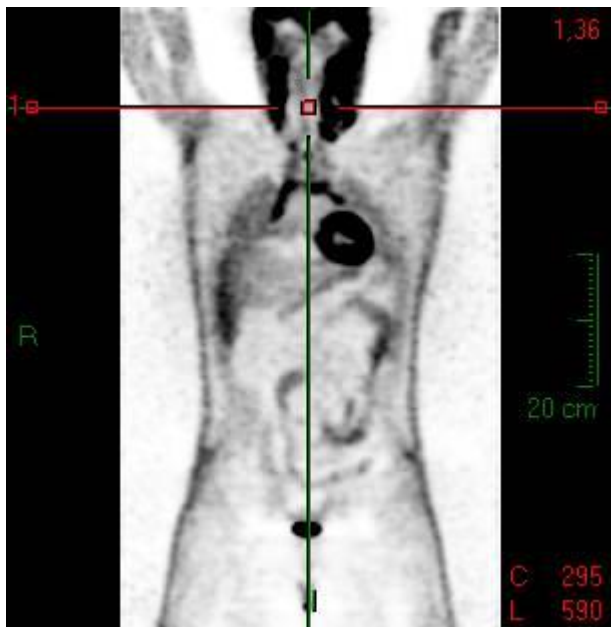


Effets de la vinblastine sur la fonction respiratoire



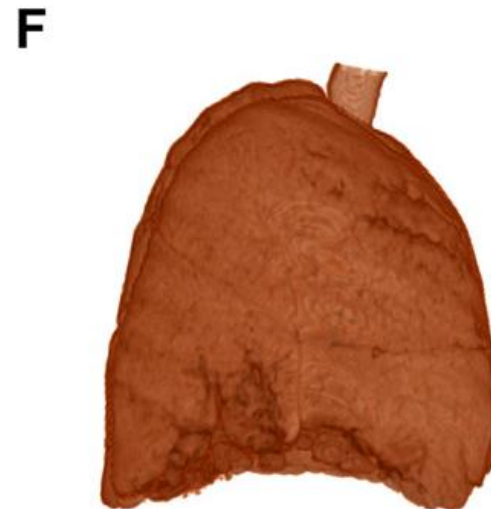
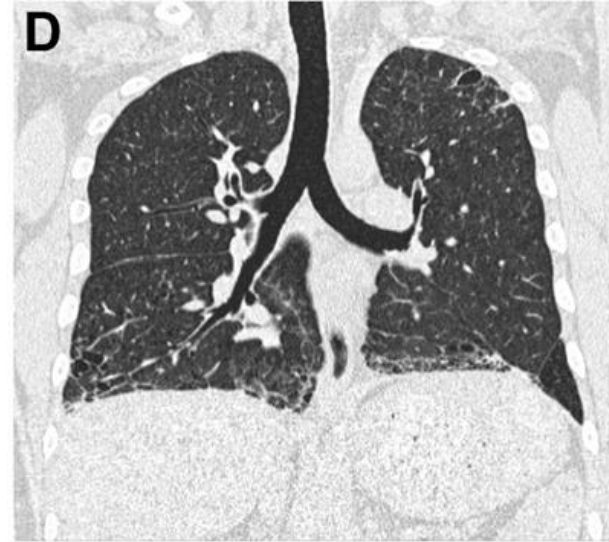
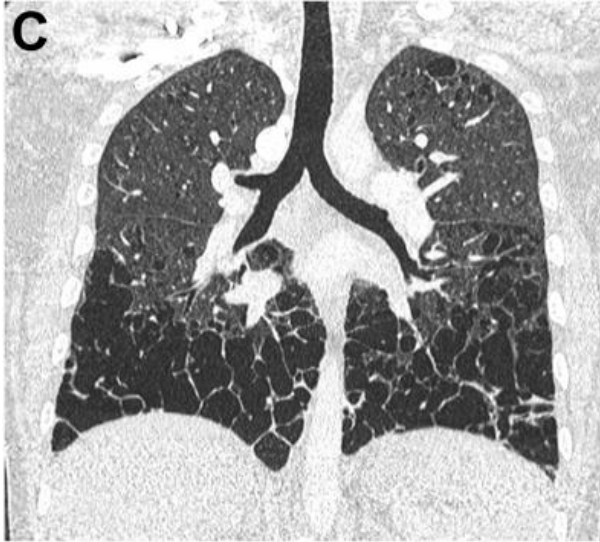
Peu ou pas efficace pour le poumon

Effets du 2CDA (cladribine) dans l'HL



Cladribine Is Effective against Cystic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis *Lorillon et al.*

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 186 2012



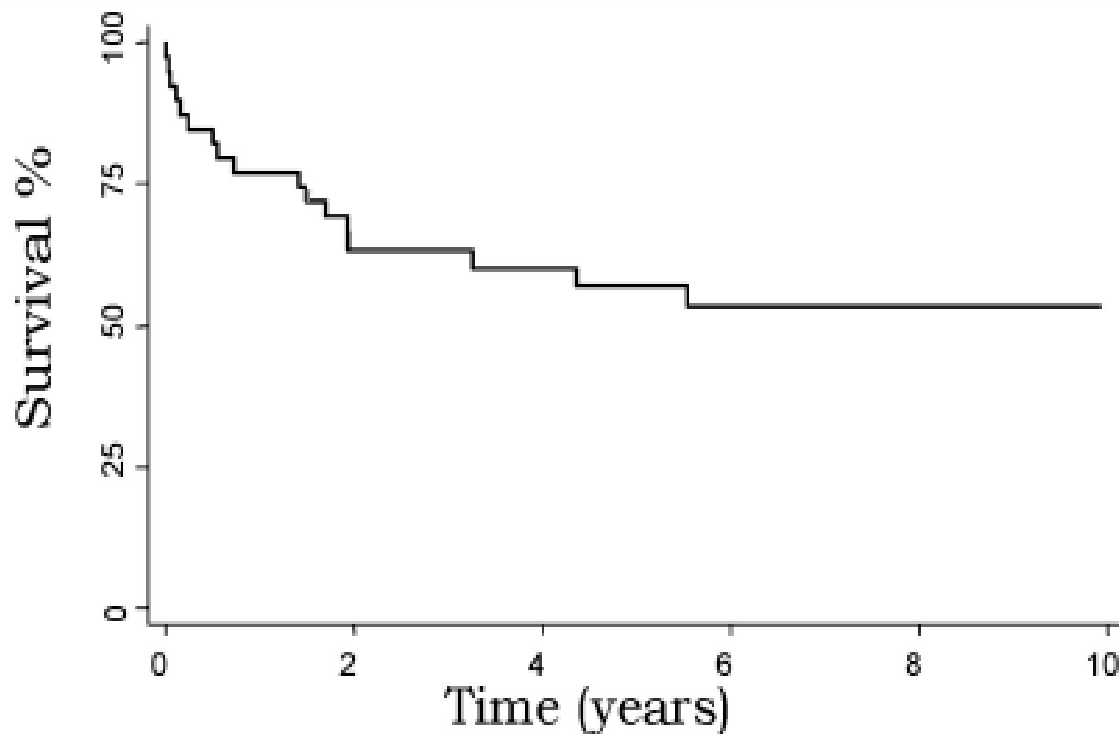
	Patient 1				Patient 2				Patient 3			
PFTs	M0	M6	M12	M48	M0	M6	M21*	M48	M0	M6	M16	M-48
TLC	6360	6800	7130		7240	6810	7260	7820	5000	4170	4980	4940
%	73	78	83		93	88	93	100	80	67	79	78
VC	3830	4320	4700		4610	3920	3850	3380	3060	2660	3030	3450
%	57	65	71		80	69	68	60	63	55	63	72
RV	2520	2470	2430		2630	2890	3530	4440	1930	1510	1950	1520
%	133	130	126		134	146	181	217	128	100	129	97
FEV ₁	2520	3090	2940	3000	3790	2700	2470	2180	1840	2300	2550	3030
%	42	53	51		78	56	52	46	46	57	63	78
FEV ₁ /VC	66	72	63		82	67	64	58	73	86	84	88
DL _{CO} %	22	23	26		24	35	35	35	53	53	45	61

*2 additional courses of cladribine

ECLA Study "NCT01473797"

Lung Transplantation for Pulmonary Langerhans' Cell Histiocytosis: A Multicenter Analysis

Dauriat et al Transplantation 2006



N at risk:	39	24	20	14	9	6
------------	----	----	----	----	---	---

Rechutes

Thérapie ciblée

- ❖ Pour les atteintes réfractaires aux traitements habituels sur avis d'expert
- ❖ Recherche clinique ++
- ❖ Biologie moléculaire: anomalie de la voie des MAPkinases
 - Mutation Braf V600E/ MAP2K1
 - Autres mutations, délétions
- ❖ Inhibiteur de Braf : vémurafenib/ dabrafenib
- ❖ Inhibiteur de Mek: cobimétinib/ tramétinib
- ❖ Discuter l'intérêt d'une combithérapie
- ❖ Effets secondaires potentiellement sévères

Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation.

Charles J et al. J Am Acad Dermatol. 2014

Multisystemic and Multiresistant Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Treated With BRAF Inhibitor

Gandolfi et al. J Natl Compr Canc Netw. 2015

Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis.

Héritier et al JAMA Oncol. 2015

Vemurafenib for BRAF V600-Mutant Erdheim-Chester Disease and Langerhans Cell Histiocytosis: Analysis of Data From the Histology-Independent, Phase 2, Open-label VE-BASKET Study.

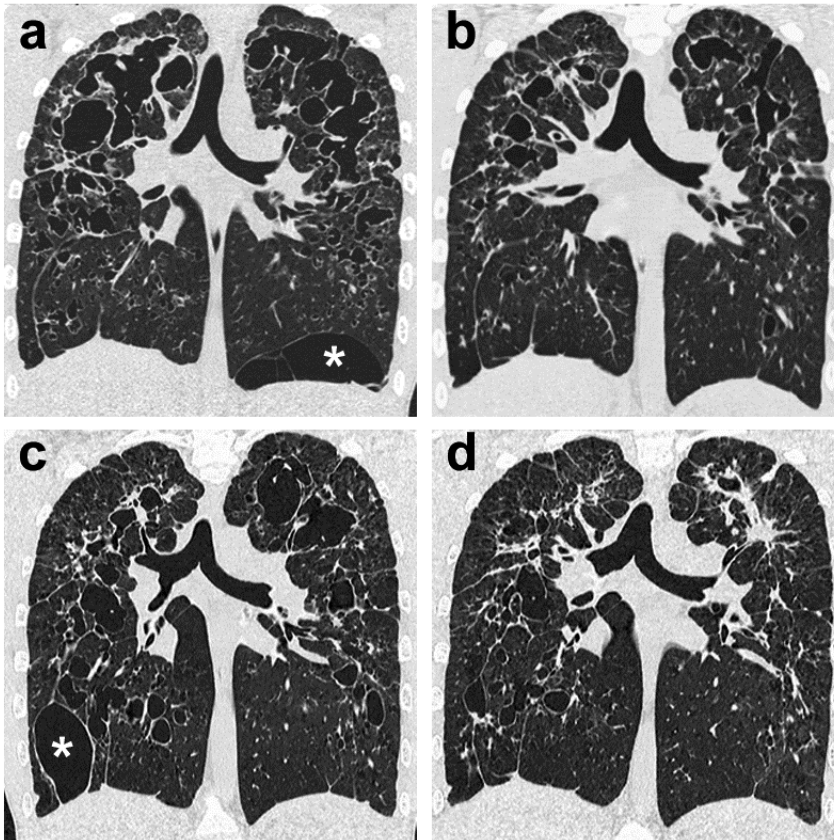
Diamond et al. JAMA Oncol. 2018



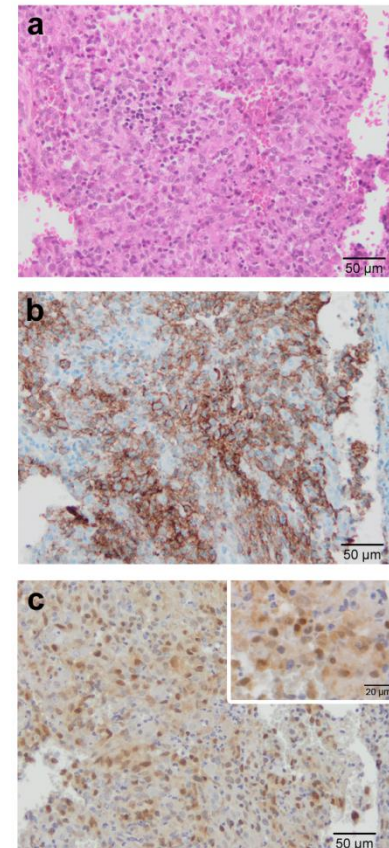
Response to Trametinib of a Pulmonary Langerhans cell Histiocytosis Harboring a MAP2K1 deletion

Lorillon et al. AJRCCM 2018

cladribine



trametinib



HES

CD1a

p-ERK1/2

Conclusion

- ❖ **Néoplasie myéloïde inflammatoire (à cellules dendritiques)**
 - expression clinique variable
- ❖ **Prise en charge plus standardisée**
- ❖ **Organisation structurée**
 - Filière MARIH
 - CRMR, CC, RCP pluridisciplinaire www.marih.fr
www.histiocytose.org
 - Caractérisation large des mutations (NGS)
- ❖ **Nouvelles approches thérapeutiques**
 - effets indésirables potentiellement graves
 - recherche clinique++

