



Histiocytose langerhansienne de l'enfant

Jean Donadieu, Sébastien Héritier

Disponible sur internet le :
10 janvier 2017

Hôpital Trousseau, centre de référence des histiocytoses, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France

Correspondance :

Jean Donadieu, hôpital Trousseau, centre de référence des histiocytoses, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France.
jean.donadieu@trs.aphp.fr

■ Points essentiels

Définition : l'histiocytose langerhansienne (HL) est définie par l'association d'une atteinte clinique et radiologique et d'une biopsie d'un tissu pathologique.

Extension : l'HL peut affecter n'importe quel organe ou d'un système du corps, mais les plus fréquemment touchés sont l'os (80 % des cas), la peau (33 %) et l'hypophyse (25 %). D'autres organes sont concernés comme le foie, la rate, le système hématopoïétique et les poumons (15 % chacun), les ganglions lymphatiques (5-10 %) et le système nerveux central (SNC) excluant l'hypophyse (2-4 %).

Histoire naturelle : l'histoire naturelle de la maladie est très hétérogène, allant de lésions auto-régressives à une maladie touchant plusieurs organes avec des conséquences mortelles, tandis que certaines lésions peuvent être responsables de séquelles permanentes.

Nécessité d'une approche multidisciplinaire : la perception de la maladie par les médecins varie considérablement en fonction de leur spécialité et de leur expérience, ainsi que de la présentation de la maladie ou de la réponse au traitement à court terme mais quel que soit le point de vue initial du médecin traitant, une approche globale de l'HL est recommandée. Cette approche multidisciplinaire permet dans tous les cas de coordonner les soins nécessaires à cette maladie systémique et à la morbidité qui y est associée.

Thérapeutique : les protocoles thérapeutiques actuels, adaptés à la situation de chaque patient, permettent d'obtenir une survie de près de 98 % chez l'enfant. Les séquelles, comme le diabète insipide, les déficits hormonaux, la surdité, voire plus rarement l'insuffisance respiratoire et la cholangite sclérosante, sont observées chez près de 30 % des enfants.

■ Key points

Child Langerhans cell histiocytosis

Definition: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is defined by the association of a clinical and radiological involvement and a biopsy of a pathological tissue.

Extension: it can affect any organ or system of the body but most commonly the bone (80% of cases), the skin (33%) and the pituitary (25%). Other organs are concerned such as liver, spleen,

hematopoietic system and the lungs (15% each), lymph nodes (5-10%) and central nervous system (CNS) excluding the pituitary (2-4%).

Natural history: the natural history of the disease is very heterogeneous, ranging from auto-regressive lesions to a disease affecting multiple organs with fatal consequences, while some lesions may be responsible for permanent sequels.

A multidisciplinary approach: the perception of disease from physicians varies greatly depending on their speciality and experience, as well as the presentation of the disease or the short-term treatment outcomes. But whatever the initial view of the treating physician, a multidisciplinary approach to the LCH is recommended as well as the coordination of the necessary care of this systemic disease and its associated morbidity.

Therapy: current treatment protocols, adapted to the situation of each patient, provide a survival of 98% in children. The sequels, such as diabetes insipidus, hormonal deficits, deafness and even more rarely respiratory failure and sclerosing cholangitis are seen in up to 30% of children.

Introduction

L'histiocytose langerhansienne (HL) est définie par une accumulation de cellules dendritiques ayant les caractéristiques immunologiques de cellule de Langerhans au sein de différents organes du corps. Il est maintenant acquis que la maladie est une pathologie clonale, impliquant des mutations somatiques des protéines impliquées dans la voie des MAP kinases [1].

Diagnostic

Le diagnostic histologique ne suffit pas pour définir l'HL. À une histologie caractéristique doit être associée une présentation clinique et/ou radiologique compatible. Ainsi le diagnostic d'HL repose sur l'association de signes radio-cliniques et d'une infiltration d'un tissu par des cellules ayant les caractéristiques de cellules de Langerhans sur le plan morphologique et immunohistochimique. On doit souligner qu'il existe de nombreux diagnostics différentiels qu'il importe d'exclure avant de porter le diagnostic d'HL [2].

Épidémiologie

L'incidence de la maladie est estimée à 5 cas par million chez l'enfant avant 15 ans et à 2,7 cas par million chez l'adulte au-delà de cet âge [3]. La distribution par âge apparaît très asymétrique mais unimodale (figure 1) et il existe une très légère prédominance masculine. À ce jour, l'étude de la causalité sur le plan épidémiologique est globalement décevante. La possibilité d'un lien avec des infections virales est apparue pertinente et des liens entre infections à EBV [4], HHV 6 [5], CMV [6] ont été rapportés, mais le rôle causal de ces virus a été réfuté par une étude cas-témoin, appariés sur l'âge [7]. Finalement, le seul facteur de risque validé est le tabagisme actif, favorisant l'apparition de l'atteinte pulmonaire chez l'adulte [8].

Présentation clinique et biologique des différentes atteintes d'organes

Atteintes osseuses

Les symptômes qui orientent vers le diagnostic sont la douleur, l'apparition d'une tuméfaction ou plus rarement une fracture

pathologique. L'image radiologique typique est une lyse à l'emporte pièce d'un os long (figure 2C et D) ou d'un os plat (figure 2A et B). Parfois l'aspect radiologique est inquiétant, avec une rupture corticale et une réaction périostée évoquant un sarcome d'Ewing (figure 2D) ou un aspect pseudo-vasculaire (figure 2G). La lésion peut atteindre l'extrémité d'un os avec lyse d'un cartilage. L'aspect vertébral typique est un aspect de *vertebra plana* qui correspond à un tassement d'un corps vertébral (figure 2E et F). Les complications locales peuvent constituer le point d'appel vers l'atteinte osseuse : fracture pathologique, compression médullaire, instabilité vertébrale, compression oculaire ou instabilité dentaire, même si usuellement les conséquences fonctionnelles d'une atteinte osseuse sont limitées voire nulles. Dans les séries de patients recrutés en orthopédie, la moitié seulement des lésions étaient symptomatiques [9]. La distribution des lésions montre une prédominance axiale et céphalique. La tête et la face représentent environ la moitié des localisations, les vertèbres 10 %, le bassin 12 % tandis que

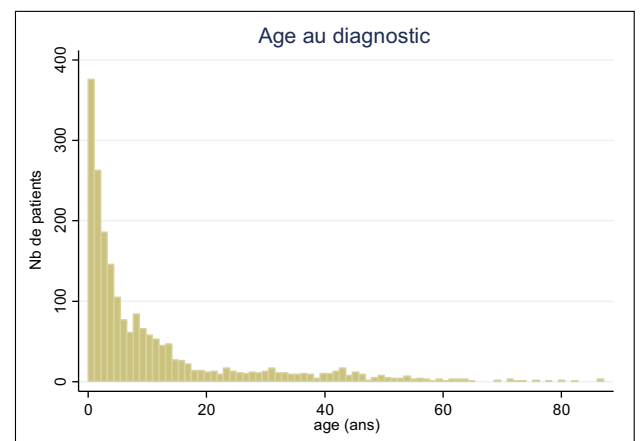


FIGURE 1
Distribution des âges au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes (situation au 15/2/2015 – registre des histiocytoses France 2028 patients enregistrés)

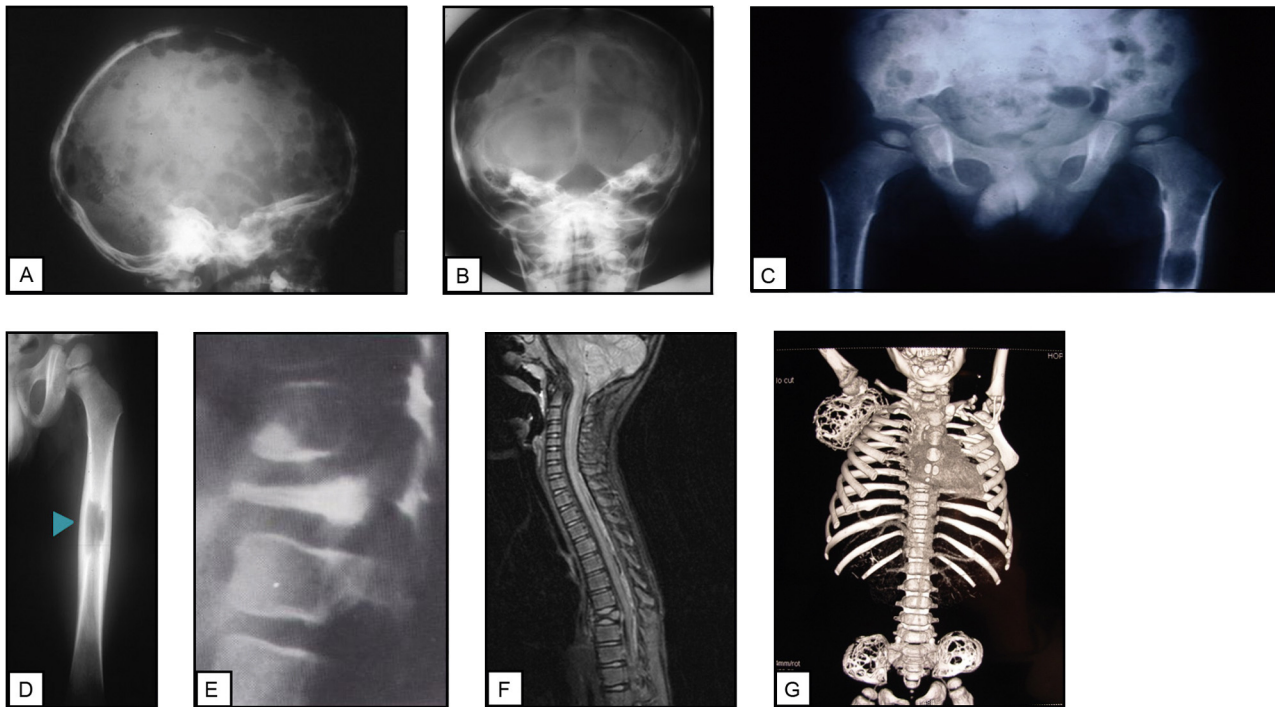


FIGURE 2

Plusieurs aspects de lésions osseuses d'une histiocytose langerhansienne (HL)

A. Lésions lytiques d'un os crâne (profil). B. Lésions lytiques crânes (face). C. Lésion lytique d'un os long. D. Lésion avec une importante réaction périostée évoquant en premier lieu une tumeur maligne. E. Aspect dit de *vertebra plana* avec 2 caractéristiques essentielles : atteinte du corps vertébral, maintien du mur postérieur. F. *Vertebra plana*. Aspect IRM coupe sagittale. G. Aspect de lésions pseudo-vasculaires soufflant l'os.

les extrémités proximales représentent 20 % et les extrémités distales 5 %. L'évaluation de l'atteinte osseuse est usuellement effectuée au diagnostic par des radiographies du squelette complet. La scintigraphie au ⁹⁹technicium apparaît complémentaire dans le bilan osseux. Ce test aboutit à découvrir environ 1/3 de lésions supplémentaires qui ne sont pas détectés par la radiographie du squelette complet [10]. La tomодensitométrie par émission de positrons au 18 fluoro deoxy glucose (TEP au ¹⁸FDG) apparaît plus précise, ce dernier examen apportant un élément fonctionnel, seules les lésions actives et inflammatoires fixant [11]. Le dernier examen utilisé occasionnellement pour évaluer les atteintes osseuses est l'imagerie par résonance magnétique (IRM) corps entier [12]. Néanmoins, comme il n'existe pas de lien prouvé entre le nombre de lésions osseuses, leur caractère inflammatoire et le pronostic de la maladie, une approche limitée du bilan osseux apparaît utile et jusqu'à ce jour le seul examen d'évaluation systématique de l'atteinte osseuse recommandée est la radiographie de squelette complet [13] alors que la scintigraphie au technétium, le TEP au ¹⁸FDG ou l'IRM corps entier ne sont pas recommandés hors protocole de recherche.

Atteinte cutanée

Elle est en général diagnostiquée dans les premiers mois de vie, et est très polymorphe : lésions papulosquameuses, parfois

lésions pétéchiales disséminées, plus rarement lésions nodulaires ou granuleuses. Les sites les plus habituels sont le cuir chevelu (figure 3B et C), le thorax, les plis axillaires et inguinaux (figure 3A). Au premier abord, ces lésions peuvent évoquer un eczéma ou une dermatite séborrhéique, affections très fréquentes. La persistance ou l'extension des lésions amènent à effectuer une biopsie conduisant au diagnostic. On décrit une forme papulonodulaire du nouveau-né, avec de multiples lésions violacées pouvant ressembler à une varicelle et d'évolution régressive spontanément. Cette forme clinique est dénommée forme d'Hashimoto-Pritzker [14].

Tissus mous et muscles

Habituellement, ces atteintes sont associées à une lésion osseuse, cutanée ou ganglionnaire. Le volume tumoral peut être très important avec parfois des zones nécrotiques.

Atteintes oto-rhino-laryngologiques

Une otorrhée chronique est un signe d'appel fréquent d'une histiocytose langerhansienne et correspond à une infiltration du conduit auditif externe, fréquemment surinfectée à *Pseudomonas aeruginosa*. L'os temporal peut aussi être atteint, soit isolément, soit avec le conduit auditif externe. L'atteinte labyrinthique entraîne des signes fonctionnels comme le



FIGURE 3

Plusieurs aspects cutanés d'une histiocytose langerhansienne. A. Aspect purpurique, vésiculeux du tronc avec atteinte des plis. B et C. Lésions croûteuses sur fond érythémateux

vertige, ou une surdité aiguë. Une sinusite et une atteinte pharyngée sont également possibles.

Axe hypothalamo-hypophysaire

L'atteinte hypophysaire est en règle diagnostiquée par un déficit d'une des hormones secrétées – le plus souvent un diabète insipide central (DI) par défaut de sécrétion d'hormone anti-diurétique (ADH) – et beaucoup plus rarement par une imagerie, en général l'IRM, qui peut montrer un nodule, une infiltration ou la perte de l'hypersignal normal de la post-hypophyse. L'association entre HL et diabète insipide fait partie de la toute première description de la maladie par Hand en 1893. La proportion de patients dont l'évolution se complique d'une atteinte hypophysaire varie entre 20 et 25 % dans les larges séries de patients [15-17]. Le DI par atteinte post-hypophysaire est toujours la plus fréquente des atteintes hypophysaires mais les déficits en hormones anté-hypophysaires sont aussi fréquemment associés. Ainsi le déficit en GH est présent dans la moitié des cas, tandis que les autres déficits sont plus rares [15,18,19]. Le DI est en général considéré comme définitif, même si des cas cliniques ont pu rapporter des guérisons, mais il est difficile de savoir s'il s'agit d'une simple variation des besoins de l'opothérapie en DDAVP plutôt que d'une authentique récupération de la sécrétion en ADH.

L'atteinte hypophysaire paraît aussi avoir un rôle prédisposant ou annonciateur vis-à-vis de l'atteinte neurodégénérative, avec un taux d'atteinte neurodégénérative inférieur à 0,4 % en l'absence d'atteinte hypophysaire, mais de près de 11 % en cas d'atteinte hypophysaire [15].

Atteinte hématologique

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

l'hémogramme, mais les valeurs choisies (10 g/dL par exemple pour l'anémie) sont assez hautes peuvent correspondre aussi bien à une anémie inflammatoire se corrigeant sous traitement qu'à une atteinte spécifique histiocyttaire. De ce fait des critères plus restrictifs sont actuellement proposés avec un taux d'hémoglobine < 7 g/dL et un taux de plaquettes < 20 000/mm³ [13]. L'examen cytologique médullaire est très peu informatif. Le pourcentage de cellules de Langerhans observé sur le myélogramme est, dans les formes hématologiques, à peine supérieur à celui des formes osseuses ou cutanées. Le myélogramme n'a donc pas de valeur diagnostique positive, même si cet examen est utile pour éliminer une autre pathologie hématologique. La biopsie ostéo-médullaire est plus informative, mais elle est rarement effectuée et peut montrer une infiltration très focale de cellules de Langerhans et parfois une myélofibrose.

Atteintes pulmonaires

La lésion élémentaire est un granulome péri-bronchiolaire [20] responsable d'un syndrome réticulo-nodulaire radiologique. Cette lésion élémentaire peut régresser ou avoir une évolution destructrice, conduisant à une lyse alvéolaire et par confluence des lésions, à des cavités kystiques pouvant se compliquer de pneumothorax. La littérature médicale sur le sujet est très limitée [21] mais suggère qu'il existe 2 présentations cliniques assez distinctes, selon l'âge du diagnostic. Chez le nouveau-né, l'atteinte pulmonaire est associée à une atteinte systémique, le plus souvent comprenant une atteinte hématologique. L'atteinte pulmonaire reste au stade nodulaire et se complique peu de pneumothorax. Au contraire, l'adolescent présente une forme peu bruyante sur le plan général, avec une atteinte pulmonaire apparemment silencieuse ou révélée uniquement au stade de pneumothorax avec déjà une destruction pulmonaire importante. L'examen clé pour faire le diagnostic est la tomographie (TDM) thoracique de haute résolution avec des coupes minces qui montre les lésions élémentaires à type

de micronodules pleins ou troués, des kystes à parois épaisses ou fines et des complications à type de pneumothorax. Le lavage broncho-alvéolaire a un intérêt pour éliminer une affection intercurrente, mais l'étude du pourcentage de cellules CD1a + supposé représenter l'activité de la maladie n'est pas validée [22]. Les épreuves fonctionnelles respiratoires sont un examen clé pour déterminer les conséquences respiratoires de l'atteinte pulmonaire, qui peut aboutir à une insuffisance respiratoire obstructive, restrictive ou mixte.

Atteinte hépatique

On distingue une atteinte aiguë, contemporaine d'une atteinte généralisée de la maladie et une atteinte chronique, n'apparaissant que des mois voire des années après l'atteinte initiale. La forme aiguë associe une hépatomégalie et moins systématiquement une cytolysse, une cholestase ou une défaillance hépatique. Au stade aigu, une infiltration de cellules de Langerhans est habituellement présente, mais la biopsie n'est que rarement pratiquée en raison d'une thrombocytopénie fréquemment associée contre indiquant ce geste. Cette atteinte aiguë peut régresser sous l'effet de la chimiothérapie. La forme chronique est une cholangite sclérosante. L'histologie d'un conduit biliaire montre alors une fibrose, sans infiltration de cellule de Langerhans. Le diagnostic est initialement évoqué devant une élévation modeste mais progressive et ascendante des marqueurs biologiques de cholestase, en particulier le taux de gamma glutamyl transférase (γ GT). Le diagnostic est porté sur la cholangiographie IRM. Habituellement cette complication suit une atteinte aiguë du foie mais dans quelques cas, la cholestase apparaît de façon isolée. L'évolution de la cholangite sclérosante se fait vers une cirrhose biliaire et une défaillance hépatique [23].

Atteinte splénique

Elle se manifeste par une splénomégalie.

Ganglions

L'atteinte ganglionnaire fait partie de la description classique de l'HL. Habituellement il existe un élargissement des ganglions dans toutes les aires ganglionnaires, mais cet élargissement peut être limité à une aire ganglionnaire. Une atteinte ganglionnaire médiastinale, peut à la fois comporter une atteinte thymique et se compliquer d'un syndrome cave supérieur [24].

Bouche et gencives

Les muqueuses buccales, péri anales ou génitales peuvent être atteintes et être responsable d'une gêne mineure, voire majeure. L'atteinte gingivale peut entraîner une destruction parodontale et contribue à des pertes dentaires.

Atteinte digestive

Cette atteinte est rare et se rencontre habituellement chez les nouveau-nés avec une maladie comportant une atteinte hématologique, hépatique et splénique. Cette atteinte peut être suspectée devant une diarrhée rebelle, éventuellement sanglante et doit être affirmée par une endoscopie qui élimine une

infection associée. L'hypoalbuminémie et la diarrhée exsudative sont aussi des symptômes. Les lésions histologiques sont en général très focales, macroscopiquement et microscopiquement. Dans cette atteinte, une expression spécifique de l'intégrine $\alpha 4 \beta 7$ a été retrouvée [25].

Atteinte neurologique

L'atteinte du système nerveux central comporte 2 présentations cliniques distinctes, parfois intriquées : « tumorale » et « dégénérative » qui font l'objet d'un article spécifique dans ce numéro.

Bilan d'extension

Une fois le diagnostic d'HL porté avec une biopsie affirmant le diagnostic, il est important de faire un bilan d'extension de cette maladie afin de décider de l'approche thérapeutique.

La première étape de cette évaluation est un examen clinique qui comporte l'interrogatoire permettant de recueillir l'histoire des symptômes. Les éléments suivants seront activement recherchés : douleur, tuméfaction, éruption cutanée, otorrhée, irritabilité, fièvre, perte d'appétit, diarrhée, perte de poids ou gain de poids insuffisant, retard de croissance, polydipsie, polyurie, changements dans le niveau d'activité, dyspnée, changements comportementaux et neurologiques.

La deuxième étape de cette évaluation est un examen paraclinique de routine. En l'absence d'un marqueur biologique spécifique de l'activité de la maladie, la liste des examens paracliniques nécessaires est limitée et comprend : une numération formule sanguine complète, le dosage de l'albumine, des tests hépatiques (y compris, la bilirubine), la C réactive protéine (CRP), une radiographie du thorax et des radiographies du squelette.

Habituellement, un examen du squelette complet est effectué dans le bilan initial, tandis que lors des réactivations de la maladie, les radiographies sont centrées sur les régions anatomiques symptomatiques.

D'autres techniques telles que la scintigraphie au technétium [12], la TEP au ^{18}F FDG [11], l'IRM corps entier [12] ont été proposées, mais ne sont pas actuellement recommandées de façon systématique.

Afin de décider laquelle de ces techniques est à employer, deux grands principes s'affrontent : le principe de parcimonie, qui milite pour le nombre minimal d'examens nécessaires afin de prendre une décision médicale ; et le principe d'exhaustivité, qui tend à utiliser toutes les techniques disponibles afin d'avoir un décompte complet et la description de toute les lésions anatomiques de la maladie. Pour résoudre ce dilemme, il est important d'évaluer ce que la détection de chaque lésion, en particulier osseuse, apporte en termes de soins et de traitement. À notre connaissance, aucune étude n'a démontré que le pronostic de la maladie n'ait de lien avec le nombre total de lésions. En effet, le site anatomique lui-même (en particulier pour l'atteinte osseuse), le volume de la participation des tissus mous associée, et le degré de destruction locale ont un impact plus

clair sur l'issue de la maladie que le nombre des os impliqués. Les examens réalisés doivent donc être guidés par la clinique. Quel que soit le choix pour évaluer les lésions osseuses chez un patient, il est très fortement recommandé de ne pas changer de méthode d'évaluation au cours du soin d'un patient donné, car il peut conduire à un écart entre les évaluations. Il est également important, au cours du suivi, de se limiter à l'évaluation de la région anatomique initialement impliquée. La troisième étape du processus d'évaluation est l'imagerie ou les évaluations paracliniques spécialisées ciblées (*tableau I*).

Prise en charge thérapeutique

Traitement local

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

Atteinte osseuse

Le traitement des lésions osseuses fait appel au curetage. L'exérèse complète des lésions osseuses peut être indiquée si la lésion osseuse est de petit diamètre (< 2 cm) et que cette approche peut offrir un traitement complet. En revanche,

TABLEAU I
Bilan de la maladie – évaluation ciblée par organe

Indication	Examen
Atteinte hématologique	Myélogramme
	Biopsie ostéo-médullaire (2 secteurs)
	Immunomarquage par l'anticorps anti-CD1a
	Typage HLA (en cas de non réponse au traitement initial)
Anomalies de la radio pulmonaire ou Signes fonctionnels respiratoires	TDM pulmonaire de haute résolution
	Explorations fonctionnelles respiratoires
	Biopsie pulmonaire si aspect douteux du TDM et pas de preuve histologique sur un autre organe
	Lavage broncho-alvéolaire
	Échographie cardiaque
	Cathétérisme cardiaque si suspicion d'HTAP
Diarrhée chronique ou Symptômes évocateurs de déshydratation	Biopsies digestives
Anomalie du bilan hépatique ou hépatomégalie	Échographie abdominale
	Cholangio-IRM
	Biopsies hépatiques/à discuter
Anomalie neurologique	RM de l'encéphale avec injection de gadolinium
	Tests psychomoteurs
	Examen avec caméra Positron (PET scan cérébral)
Polyurie, polydipsie, petite taille, cassure de la courbe de croissance, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, galactorrhée, puberté précoce ou retard pubertaire	Évaluation endocrinienne avec tests dynamiques
	IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium
Atteinte gingivale Pertes dentaires	Panoramique dentaire
	TDM de la mandibule et du maxillaire
	Examen stomatologique
Atteinte de l'oreille Surdité	Examen ORL
	Audiogramme
	PEA
	TDM ORL

l'excision de toutes les lésions de grande taille n'est pas indiquée car elle peut augmenter la taille du défaut osseux et le temps de guérison ; elle peut également entraîner des défauts squelettiques permanents. Une lésion osseuse peut aussi bénéficier d'injection de stéroïdes intra-tumoraux et de mesures d'immobilisation adaptées au site anatomique (corset ou plâtre). La radiothérapie, largement utilisée dans les années 1960-1970 n'a plus sa place, car dans la très grande majorité des cas il existe des alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque de cancers secondaires, alors que celui-ci est avéré pour cette méthode de traitement [26].

Atteintes cutanées

Elles peuvent être contrôlées par un traitement local par chlorméthine (Valchlor[®]) utilisé en application locale [27]. Ce traitement est indiqué surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (risque de surinfection...).

Atteinte ORL

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

Atteintes pulmonaires

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

Traitement par voie générale

De nombreux médicaments sont utilisés dans l'HL : des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des stéroïdes, des médicaments cytostatiques tels que la vincristine, la vinblastine, le VP-16 (étoposide), la 6-mercaptopurine (6-MP), le methotrexate, la cytarabine, et la cladribine (2 Cda). À cette liste, on peut ajouter de nombreux médicaments considérés comme agents immuno-suppresseurs ou immuno-modulateurs : interféron alpha, anti-TNF- α , la ciclosporine A, la thalidomide et divers autres médicaments tels que l'imatinib, les rétinoïdes, et les biphosphonates.

Malheureusement, la plupart des médicaments utilisés dans l'HL ont été évalués sur un très petit nombre de patients et le niveau de preuve de l'efficacité de ces traitements est généralement médiocre.

Protocole de première ligne

Les indications d'un traitement systémique sont :

- toutes les atteintes d'organes dit à risque, c'est-à-dire atteinte du foie, de la rate et du système hématopoïétique ;
- pour les autres organes, toutes atteintes entraînant des conséquences fonctionnelles. Ces dernières atteintes sont plurielles, du fait du polymorphisme de la maladie, allant depuis des tableaux douloureux à des atteintes menaçantes pour des

organes de voisinages comme les atteintes orbitaires, temporales ou vertébrales.

L'intérêt des protocoles thérapeutiques successifs a été de sélectionner la combinaison de traitement ayant le meilleur profil de sécurité – en particulier à long terme – et d'efficacité. Les médicaments les plus anciens qui correspondent à ce profil sont en nombre limité et comprennent les corticoïdes, la vinblastine (Velbé[®]) et la 6-mercaptopurine (Purinéthol[®]).

Traitement de deuxième ligne

Il est important de distinguer le traitement de 2^e ligne selon la situation du patient et très précisément selon la présence ou non d'une atteinte hématologique.

Traitement de 2^e ligne pour les patients avec atteinte hématologique réfractaire à un traitement de première ligne

Deux facteurs pronostiques majeurs ont été identifiés dans les années 1990 : la présence d'une atteinte hématologique et le caractère réfractaire de cette atteinte aux traitements conventionnels (comportant au moins une cure de 6 injections de vinblastine associés à des corticostéroïdes) [26,28]. Pour ce groupe de patients (2 à 5 % de l'ensemble des cas), différentes approches thérapeutiques ont été tentées dans les années 1990, dont le 2 Cda (Litak[®]) en monothérapie [29] et la transplantation de moelle avec un conditionnement myéloablatif conventionnel. Aucune de ces approches n'a amélioré la survie de ces patients.

Deux autres approches ont été utilisées avec des succès. La première est la transplantation médullaire avec un conditionnement atténué par fludarabine et alemtuzumab (Campath[®]) [30] avec un résultat encourageant sur une série de 9 patients. Cependant, une transplantation médullaire a des délais d'organisation qui en limitent la possibilité. La deuxième approche est l'association de 2 Cda (Litak[®]) et de cytarabine (Aracytine[®]), qui est apparue beaucoup plus régulièrement, depuis sa publication initiale concernant 10 patients, comme capable de contrôler la maladie chez des patients initialement réfractaires [31]. Il s'agit d'un traitement très intensif qui requiert une hospitalisation sous flux laminaire. La toxicité de ce traitement n'autorise pas sa généralisation en première ligne.

Traitement de 2^e ligne pour les patients sans atteinte hématologique

Ce groupe de patients est beaucoup plus large que le précédent et comporte à la fois des patients avec atteinte tumorale du système nerveux central, des atteintes cutanées ou osseuses réfractaires. Ici l'approche thérapeutique la plus commune comporte du 2 Cda en monothérapie [29].

Thérapies ciblées

La présence dans plus de la moitié des HL de la mutation activatrice BRAF V600E [1], a ouvert la possibilité d'essais thérapeutiques pour des inhibiteurs de BRAF, en particulier le

TABLEAU II
Score d'activité de la maladie [35]

Variables	Score
Hyperthermie (> 38,5 °C)	
Oui	1
Non	0
O5 (a)	
Douleur	1
Pas de douleur	0
O5 (b)	
Compression d'un organe de voisinage (orbite ou moelle épinière...)	2
Pas de compression	0
Peau : surface	
25 %	2
5-25 %	1
Moins de 5 %	0
Poumon : iconographie	
Pneumothorax	2
Lésion interstitielle sur la radio du poumon ou le scanner	1
Radiographie/scanner du poumon normale	0
Poumon : fonction	
Ventilation mécanique ou fonction pulmonaire altéré à moins de 50 % des normes	5
Besoin en oxygène ou fonction pulmonaire entre 50 et 80 % des normes	2
Pas d'atteinte fonctionnelle pulmonaire ou de cyanose ou de besoin en oxygène	0
Infiltration tumorale des tissus mous (incluant atteinte du SNC)	
5 cm max diamètre	2
2-5 cm max diamètre	1
0-2 cm diamètre	0
Adénopathies (> 2 cm)	
Oui	1
Non	0
Foie	
Sous l'ombilic	2
Augmenté au-dessus de l'ombilic	1
Non augmenté	0
Rate	
Sous l'ombilic	2
Augmentée au-dessus de l'ombilic	1
Non augmentée	0

TABLEAU II (Suite).

Variables	Score
Foie (enzymes)	
10 N	2
Entre 3 N et 10 N	1
< 3 N	0
Foie (gammaGT)	
10 N	2
Entre 3 N et 10 N	1
< 3 N	0
Albumine	
Perfusion nécessaire depuis la dernière semaine	3
Ou albumine < 15 g/L	2
Pas de perfusion mais taux < 30 g/L et > 15 g/L	1
Taux > 30 g/L	0
Besoin transfusionnel en plaquettes dans la semaine précédente	
Plus de 2 transfusions/semaine	4
1 or 2 transfusions/semaine	3
Taux bas sans besoin transfusionnel	2
Taux plaquettaire normal	0
Besoin transfusionnel en GR dans la semaine précédente	
Plus de 2 transfusions/semaine	4
1 or 2 transfusions/semaine (Hb < 8 g/dL)	3
Taux bas sans besoin transfusionnel (8-10 g/dL)	2
Taux normal d'hémoglobine (> 10 g/dL)	0

vemurafenib (Zelboraf®), qui s'annonce très prometteur [32,33].

Prise en charge des réactivations de la maladie

Les options de traitement pour une réactivation de la maladie sont basées sur les mêmes principes que pour la maladie initiale. Dans le cas de réactivations d'atteintes isolées (peau, os, autre) on peut opter pour une approche « observationnelle », un traitement local, des AINS pour une atteinte osseuse, voire l'association de vinblastine et de stéroïdes. La radiothérapie n'est plus recommandée en raison du risque de séquelles à long terme et de la possibilité de toujours trouver une approche alternative. En cas de réactivation pluri-organes ou localement

agressives, le traitement doit comporter une thérapie systémique.

L'évaluation de l'activité de la maladie

L'évaluation de la réponse thérapeutique dans l'HL est déterminante dans la prise en charge des patients mais complexe, car il existe une possibilité de réponse dissociée, avec amélioration sur une cible mais aggravation sur une autre atteinte ou décalage de la réponse selon les organes. Des séquelles peuvent persister à vie.

La première règle d'évaluation de l'efficacité d'un traitement est de considérer le ou les organes cibles pour lesquels le traitement initial a été indiqué.

La deuxième règle est de considérer une période minimale de six semaines de traitement avant d'évaluer la réponse [26,28],

tout en sachant que l'évaluation de la réponse sur certains organes peut être retardée, en particulier pour le poumon ou l'os.

Ainsi, la reconstruction osseuse est un processus très long et les lésions radiologiques peuvent persister pendant des mois sans être responsable de symptômes. L'atteinte pulmonaire est généralement évaluée par TDM même s'il est important de noter que la densité de kystes est rarement modifiée par la thérapie et ne doit pas être utilisé pour guider le traitement [34]. Un score d'activité de la maladie générale (*tableau II*) [35] est une aide pour l'évaluation de la réponse au traitement dans les formes systémiques, afin de détecter les menaces graves, potentiellement mortelles. Si le score reste faible (c'est-à-dire en dessous de 5), le pronostic vital n'est pas en jeu. Dans le cas d'un score d'activité élevée de la maladie (plus de 5), la possibilité de passer à un traitement de 2^e ligne doit être considérée.

Histoire naturelle et pronostic

L'histoire naturelle de l'HL est marquée par la régression spontanée de la plupart des lésions osseuses, si elles sont limitées, mais par des dégâts irréversibles si les lésions sont de taille importante, avec parfois nécroses à la peau, destruction des tissus de voisinage et perte d'une fonction comme l'audition, la vision, voire paraplégie. Les séries historiques montrent que l'atteinte hématologique est létale spontanément.

Dans les années 1990, la généralisation de traitements basés sur des chimiothérapies de faible toxicité associant vinblastine et stéroïdes ont permis d'obtenir des survies d'environ 90 %, les 10 % restant étant dû à des atteintes hématologiques

réfractaires. Ces dernières atteintes sont contrôlées pour un large part par des chimiothérapie plus intensives associant 2 Cda (Litak[®]) et la cytarabine (Aracytine[®]) [31]. Le taux de décès chez l'enfant avant 15 ans est maintenant tombé à moins de 1 %.

Dans l'évolution, les rechutes ou réactivations sont assez fréquentes. Les rechutes sont définies habituellement par une nouvelle atteinte chez un patient dont la première atteinte a complètement disparu. Le terme « réactivation » s'applique à l'extension ou à la détérioration de la situation d'un organe déjà atteint. Certaines manifestations sont parfois considérées à la fois comme des séquelles et comme une nouvelle poussée, ainsi l'apparition d'un diabète insipide ou le diagnostic de cholangite sclérosante. Dans tous les cas, la signification d'une rechute est complètement différente dans l'HL de celle d'un cancer ou d'une hémopathie maligne. Habituellement, une rechute, *per se*, ne met pas en jeu le pronostic vital et le pronostic reste en rapport avec l'atteinte de chaque organe, et non du nombre de rechutes.

Les conséquences permanentes de l'HL sont nombreuses et ont été décrites dans le paragraphe consacré à chaque atteinte d'organes. Leur fréquence est comprise entre 10 et 20 %.

Déclaration d'intérêts : JD déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Au titre de coordinateur du registre des histiocytoses, a reçu les fonds suivants dans les 5 dernières années : fonds InVS Inserm pour les registres maladies rares, fonds de l'« Association Histiocytose France », de l'association « RMHE », de l'association 111 les Arts et de l'association « la petite maison dans la prairie » et enfin un don du laboratoire ROCHE.

SH déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-23.
- [2] Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of Langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:1309-22.
- [3] Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:71-5.
- [4] Shimakage M, Sasagawa T, Kimura M, et al. Expression of Epstein-Barr virus in Langerhans' cell histiocytosis. *Hum Pathol* 2004;35:862-8.
- [5] Leahy MA, Krejci SM, Friednash M, et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Invest Dermatol* 1993;101:642-5.
- [6] Kawakubo Y, Kishimoto H, Sato Y, et al. Human cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis. *Virchows Arch* 1999;434:109-15.
- [7] Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ, et al. Herpesvirus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One* 2008;3:e3262.
- [8] Hance AJ, Bassett F, Saumon G, et al. Smoking and interstitial lung disease. The effect of cigarette smoking on the incidence of pulmonary histiocytosis X and sarcoidosis. *Ann N Y Acad Sci* 1986;465:643-56 [643-656].
- [9] Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84.
- [10] Dogan AS, Conway JJ, Miller JH, et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:51-8.
- [11] Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;52:97-101.
- [12] Goo HW, Yang DH, Ra YS, et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. *Pediatr Radiol* 2006;36:1019-31.
- [13] Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175-84.
- [14] Hashimoto K, Bale GF, Hawkins HK, Langston C, Pritzker MS. Congenital self-healing reticulohistiocytosis (Hashimoto-Pritzker type). *Int J Dermatol* 1986;25:516-23.
- [15] Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.
- [16] Grois N, Potschger U, Prosch H, et al. Risk factors for diabetes insipidus in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:228-33.

- [17] Haupt R, Nanduri VR, Egeler RM. Late effects of Langerhans cell histiocytosis and the association of LCH with malignancy. In: Egeler RMW, editor. *Histiocytic disorders in children and adults*. Cambridge University Press; 2005.
- [18] Donadieu J, Rolon MA, Pion I, et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:604-9.
- [19] Haupt R, Nanduri V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: a pilot study from the Histiocyte Society-Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:438-44.
- [20] Kambouchner M, Basset F, Marchal J, et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:1483-90.
- [21] Braier J, Latella A, Balancini B, Castanos C, Goldberg J. Isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis presenting with recurrent pneumothorax. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:241-4.
- [22] Tazi A, Jereon T, Hiltermann N, Vassallo R. Adult lung histiocytosis. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic disorders of children and adults*. The Edinburgh Building, Cambridge CB2 2RU, UK: Cambridge university press; 2005. p. 187-207.
- [23] Braier J, Ciocca M, Latella A, et al. Cholestasis, sclerosing cholangitis, and liver transplantation in Langerhans cell Histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2002;38:178-82.
- [24] Ducassou S, Seyrig F, Thomas C, et al. Thymus and mediastinal node involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up from the French national cohort. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1759-65.
- [25] Geissmann F, Thomas C, Emile JF, et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr* 1996;129:836-45.
- [26] The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75:17-24.
- [27] Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JJ, Atherton DA, Pritchard J. Long-term follow-up of topical mustine treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Arch Dis Child* 2000;82:483-7.
- [28] Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:581-5.
- [29] Weitzman S, Braier J, Donadieu J, et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2 Cda) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1271-6.
- [30] Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A, et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. *Bone Marrow Transplant* 2005;36:215-25.
- [31] Donadieu J, Bernard F, van NM, et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood* 2015;126:1415-23.
- [32] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015;33:411-8.
- [33] Heritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis. *JAMA Oncol* 2015.
- [34] Tazi A, Marc K, Dominique S, et al. Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012 [in press].
- [35] Donadieu J, Piguet C, Bernard F, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:770-6.