



## Histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte

Gwenaël Lorillon<sup>1</sup>, Véronique Meignin<sup>2</sup>, Abdellatif Tazi<sup>1,3</sup>

Disponible sur internet le :  
2 novembre 2016

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose Langerhansienne, service de pneumologie, 75475 Paris cedex 10, France
2. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, service de pathologie, Inserm UMR\_S1165, 75475 Paris cedex 10, France
3. Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR 1153 CRESS, équipe de recherche en biostatistiques et épidémiologie clinique, 75013 Paris, France

### Correspondance :

**Abdellatif Tazi**, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose Langerhansienne, service de pneumologie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.  
abdellatif.tazi@aphp.fr

### Points essentiels

Le lien entre le tabagisme et l'HL pulmonaire de l'adulte est très étroit.

Le diagnostic de certitude est histologique. Dans un certain nombre de cas, il peut être retenu sur des critères radio-cliniques devant un aspect nodulo-kystique typique à la tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR) et un tableau clinique compatible.

Les principaux diagnostics différentiels à envisager varient selon l'aspect nodulo-kystique ou kystique isolé et le contexte clinique.

L'histoire naturelle de la maladie est mieux connue et l'évaluation régulière de la fonction respiratoire est essentielle pour le suivi des patients.

La maladie peut régresser ou demeurer stable et peu sévère sans traitement dans un nombre significatif de cas. Le sevrage tabagique est la première mesure essentielle car il diminue le risque de progression précoce de la maladie.

La cladribine est le seul traitement qui a montré une amélioration de la fonction respiratoire. Son efficacité et sa tolérance seront précisées prochainement.

Les thérapies ciblées des mutations de la voie des MAPK constituent une nouvelle arme thérapeutique qui reste à évaluer de façon rigoureuse dans l'atteinte pulmonaire de l'HL.

### Key points

#### Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis

*There is a strong relationship between tobacco smoking and pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) in adults.*

*Definitive diagnosis relies on lung histology. In certain cases, the diagnosis can be retained on a typical nodulo-cystic pattern on lung high-resolution computed tomography (HRCT) and appropriate clinical setting.*

*The main differential diagnoses to consider vary according to nodulo-cystic or only cystic pattern on lung HRCT and the clinical context.*

*The natural history of the disease is better known and regular evaluation of respiratory function is essential during the follow-up of the patients.*

*The disease may regress or remain stable and mild without treatment in a significant number of cases. Smoking cessation is the essential first step because it reduces the risk of early disease progression.*

*Cladribine is the only treatment that has shown improvement in respiratory function. Its efficacy and tolerance will be clarified in the near future.*

*Therapies targeting mutations in the MAPK pathway represent new therapeutic options that need to be appropriately evaluated pulmonary LCH.*

## Introduction

L'atteinte pulmonaire de l'histiocytose Langerhansienne (HL) peut survenir au cours d'une forme systémique de la maladie et est habituellement au second plan de la maladie. Chez l'adulte, l'HL pulmonaire est particulière par son fort lien avec le tabagisme et son caractère le plus souvent isolé [1,2]. Elle survient en effet électivement chez des sujets jeunes fumeurs ou ex-fumeurs et réalise un tableau de pneumopathie infiltrante diffuse (PID) kystique, dont le substrat anatomique est une infiltration et une destruction des parois des bronchioles. Son évolution est variable, allant de la résolution complète spontanée à l'insuffisance respiratoire obstructive sévère avec hypertension pulmonaire nécessitant une transplantation pulmonaire dans une minorité de cas.

## Épidémiologie

La fréquence de l'HL pulmonaire est mal connue. Elle représente 3 à 5 % des PID de l'adulte [1,2]. Sa fréquence est probablement sous-estimée car il existe des formes asymptomatiques, des rémissions spontanées et des aspects radiologiques parfois peu spécifiques dans les formes évoluées. L'utilisation large de la tomodensitométrie pulmonaire en haute résolution (TDM-HR) s'est accompagnée de la reconnaissance d'un plus grand nombre de patients. Bien que la maladie soit cosmopolite, la majorité des données de la littérature concerne des sujets caucasiens. Dans l'étude multicentrique prospective française menée par le centre de référence, moins de 5 % des patients étaient de peau noire [3]. En revanche, l'HL pulmonaire est bien décrite chez les sujets asiatiques [1,2].

L'HL pulmonaire de l'adulte survient quasi-exclusivement chez des sujets jeunes fumeurs ou ex-fumeurs (90 % à 100 % des cas), de façon équivalente dans les 2 sexes. Son pic de fréquence est entre 20 et 40 ans, les femmes pouvant être un peu plus âgées [1-3]. De plus, environ 20 % des patients du registre du centre de référence consomment aussi du cannabis.

## Présentation clinique [1-3]

Les trois principales circonstances de découverte de l'HL pulmonaire sont :

- des signes fonctionnels respiratoires, présents chez 2/3 des patients : toux, dyspnée d'effort moins fréquente, avec parfois des sifflements respiratoires liés à une hyperréactivité bronchique. Des signes généraux (fièvre, asthénie, sueurs, amaigrissement) sont associés dans 15 à 20 % des cas ;
- un pneumothorax spontané dans environ 20 % des cas. Il peut survenir tout au long de la maladie et poser des difficultés thérapeutiques lorsqu'il est bilatéral ou récurrent. Les signes cliniques d'appel sont une augmentation de la dyspnée ou l'apparition d'une douleur thoracique. La survenue d'un pneumothorax chez un sujet jeune fumeur atteint d'une PID doit faire évoquer le diagnostic ;
- une découverte fortuite : sur une radiographie thoracique ou une TDM-HR réalisée pour une autre cause dans 5 à 25 % des cas.

L'hémoptysie est rare dans l'HL pulmonaire et doit faire rechercher une complication (infectieuse, cancer bronchique, rarement colonisation aspergillaire d'une cavité kystique pulmonaire) ou faire envisager un autre diagnostic.

En dehors des rares cas au stade d'insuffisance respiratoire chronique ou de cœur pulmonaire chronique, l'examen physique est en règle normal. Il n'y a pas de râles crépitants ou d'hippocratisme digital. Il faut rechercher systématiquement par l'interrogatoire et un examen physique minutieux une éventuelle atteinte extrathoracique, notamment osseuse, hypophysaire ou cutanée.

## Imagerie thoracique

L'aspect typique sur la radiographie thoracique est un syndrome réticulo-micronodulaire bilatéral, symétrique, prédominant dans les parties moyennes et supérieures des poumons, dans lequel on peut parfois visualiser des kystes pulmonaires [1,2]. Le

volume pulmonaire est normal ou augmenté. Il faut rechercher attentivement un pneumothorax ou une lyse costale. Il n'y a pas d'épanchement pleural liquidien ou d'adénopathie médiastinale (sauf exception). Une hypertrophie des hiles pulmonaires peut s'observer en cas d'hypertension pulmonaire (HTP). Dans les formes sévères, les kystes pulmonaires constituent la principale anomalie radiographique et réalisent alors un aspect pseudo emphysémateux pulmonaire. Dans de rares cas, la radiographie de thorax est normale (< 10 % des cas).

La réalisation d'une TDM-HR thoracique est systématique [1,2]. L'association de nodules, nodules cavitaires de 1 à 10 mm et de kystes à paroi épaisse ou fine (figure 1) est typique. Cependant l'aspect scanographique varie en fonction du stade de la maladie. Les formes nodulaires sont plus fréquentes à la phase précoce alors que les formes kystiques prédominent dans les atteintes évoluées (figure 2). Les kystes ont une taille variable et peuvent être jointifs ou confluent, souvent de forme irrégulière. La distribution des lésions respecte les bases pulmonaires. Les adénopathies médiastinales sont très inhabituelles. En cas d'association à une autre pathologie liée au tabac comme la bronchiolite respiratoire avec pathologie interstitielle ou la pneumopathie interstitielle desquamative, des lésions en verre dépoli peuvent être associées aux lésions d'HL [2]. D'autre part, il convient chez ces patients fumeurs de ne pas méconnaître une lésion suspecte de cancer bronchique primitif, qui semble être plus fréquent que dans la population générale [1]. Enfin, la TDM-HR permet d'orienter les sites de biopsie chirurgicale pulmonaire, lorsqu'elle est réalisée (cf. plus bas).

La place de la tomographie par émission de positons (TEP)-TDM dans l'HL pulmonaire semble limitée. Les lésions nodulaires peuvent fixer le 18-FDG, parfois de façon intense, ce qui ne permet pas de les différencier d'une pathologie pulmonaire maligne [4]. Les kystes à paroi épaisse peuvent être

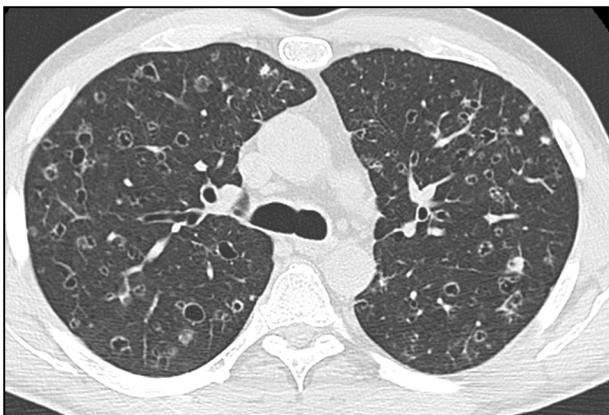


FIGURE 1  
Tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR) thoracique d'un patient ayant une forme nodulo-kystique d'histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire

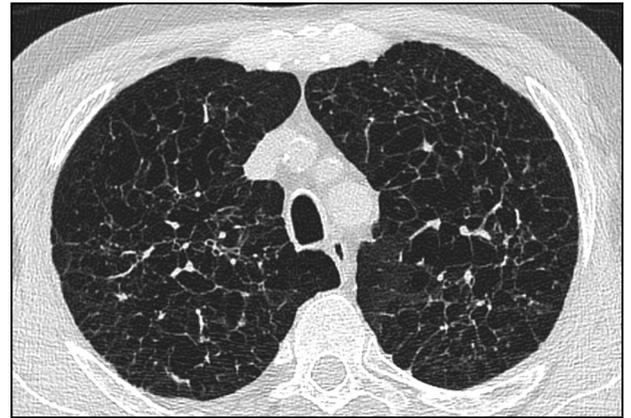


FIGURE 2  
Tomodensitométrie de haute résolution (TDM-HR) thoracique d'un patient ayant une forme kystique diffuse d'histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire

modérément hypermétaboliques, mais l'impact de cette fixation sur le cours évolutif de la maladie est probablement faible. Dans notre expérience, elle ne présage pas de l'évolution spontanée ou sous traitement de l'atteinte pulmonaire (Obert et al. soumis à publication).

### Explorations fonctionnelles respiratoires

L'évaluation du retentissement fonctionnel de la maladie est systématique au diagnostic. Il faut demander une pléthysmographie, une courbe débit volume avec test de réversibilité aux  $\beta_2$  sympathomimétiques inhalés de courte d'action, une mesure de la DLCO et réaliser des gaz du sang artériels.

Le profil fonctionnel dépend du stade de la maladie et de l'étendue de l'atteinte kystique [5]. La diminution de la DLCO est l'anomalie la plus fréquente et correspond à une diminution du volume capillaire pulmonaire. Le profil fonctionnel le plus souvent observé montre une capacité vitale (CV) diminuée, un volume résiduel (VR) normal ou augmenté, une capacité pulmonaire totale (CPT) conservée et un rapport VR/CPT normal ou augmenté (piégeage aérien lié à l'atteinte bronchiolaire). Un trouble ventilatoire restrictif (TVR, défini par une CPT < 80 % de la théorique) peut se voir à la phase précoce [3]. Un trouble ventilatoire obstructif (TVO, défini par une diminution du rapport VEMS/CV), disproportionné par rapport à la consommation tabagique, est plus caractéristique, dont la fréquence est corrélée à l'étendue des kystes pulmonaires [5].

Ainsi, dans l'étude prospective multicentrique menée par le centre de référence et portant sur 58 patients ayant une forme récente d'HL pulmonaire, 10 % des patients avaient une fonction respiratoire normale, 36 % un piégeage aérien, 10 % un TVR, 26 % un TVO (parfois réversible sous  $\beta_2$  sympathomimétiques inhalés de courte d'action) et 87 % une diminution de la DLCO [3].

Alors qu'on observe rarement une hypoxémie au repos, en dehors des formes découvertes à un stade évolué, l'augmentation du gradient alvéolo-artériel en oxygène à l'effort avec hypoxémie à l'exercice, s'observe plus précocement. Dans les formes évoluées, notamment en cas d'HTP, le test de marche de 6 min est altéré [6].

## Biologie usuelle

Les examens biologiques usuels sont en règle normaux. Il n'y a pas d'hyper éosinophilie sanguine. Une discrète hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles peut s'observer dans environ 20 % des cas et n'est pas liée au tabagisme des patients [7]. Un syndrome inflammatoire modéré peut être présent (10 % des cas). La présence d'une cholestase hépatique doit faire rechercher une localisation spécifique [7]. Chez les patients présentant des signes généraux ou une lymphopénie, il convient d'éliminer une autre pathologie notamment infectieuse.

## Fibroscopie bronchique et lavage broncho-alvéolaire

En dehors d'une insuffisance respiratoire sévère, la fibroscopie bronchique avec lavage broncho-alvéolaire (LBA) est indiquée pour conforter le diagnostic [1,2]. L'aspect macroscopique est normal. Les biopsies bronchiques ne font pas le diagnostic d'HL pulmonaire mais sont pratiquées en cas d'atteinte nodulaire prédominante s'il existe un doute avec une sarcoïdose. Le rendement diagnostique des biopsies pulmonaires transbronchiques est variable, entre 15 à 40 %, en raison du caractère focal des lésions histopathologiques (avec un risque probablement accru de pneumothorax du fait des kystes pulmonaires) [8].

Le LBA montre une hypercellularité alvéolaire totale augmentée, essentiellement composée de macrophages alvéolaires et reflète l'importance du tabagisme quotidien des patients [1,2]. Le pourcentage de polynucléaires éosinophiles peut parfois être augmenté (en règle < 10 %). La proportion de lymphocytes alvéolaires est normale ou réduite, et le rapport lymphocytes T CD4/CD8 diminué, comme c'est le cas chez les sujets fumeurs. Le LBA peut être normal s'il est réalisé plus de 6 mois après le sevrage tabagique. La présence d'une alvéolite lymphocytaire doit faire envisager un autre diagnostic (sarcoïdose par exemple).

La mise en évidence de cellules CD1a+ dans le LBA est sujette à des artéfacts techniques et peu rentable. La présence d'un taux de cellules CD1a+  $\geq 5$  % est très suggestive d'HL pulmonaire mais peu fréquente. En cas de signes généraux, il est essentiel d'effectuer des recherches microbiologiques pour écarter une pathologie infectieuse, y compris une pneumocystose en cas de lymphopénie.

## Histopathologie pulmonaire

Dans le poumon, les lésions de l'HL siègent dans la paroi des bronchioles distales (terminales et respiratoires) qu'elles détruisent [1,2]. Elles ont une distribution focale, sont mal limitées et laissent entre elles des intervalles de tissu sain. Ces lésions sont surtout centrées autour des bronchioles ainsi que des artéoles qui les accompagnent et parfois des veinules adjacentes. La destruction de l'épithélium bronchiolaire survient tôt au cours du processus pathologique, ce qui rend difficile, sur une coupe donnée, d'affirmer le caractère bronchiolo-centré des lésions (présence d'un anneau résiduel de cellules musculaires lisses). La dilatation progressive de la lumière de la bronchiole détruite aboutit à la formation des kystes.

L'aspect des lésions varie en fonction du stade de la maladie, et des lésions d'âges différents peuvent coexister sur un même prélèvement. En microscopie optique, les lésions précoces (aspect scanographique nodulo-kystique) sont composées de cellules qui ont les aspects morphologiques de CL (exprimant le CD1a et la langerine en immuno-histochimie) et sont associées à des lymphocytes, des monocytes/macrophages, des éosinophiles et plus rarement de cellules géantes (figure 3).

Au cours de l'évolution des lésions, les cellules CD1a et les cellules inflammatoires sont progressivement remplacées par de la fibrose sous forme de cicatrice stellaire, caractéristique, ou par des cavités kystiques entourées d'un anneau fibreux (figure 4). Cependant, des lésions d'HL peuvent s'observer dans les formes kystiques diffuses. Des cellules inflammatoires et des amas de cellules CD1a peuvent persister même dans la paroi de kystes à paroi fine [9].

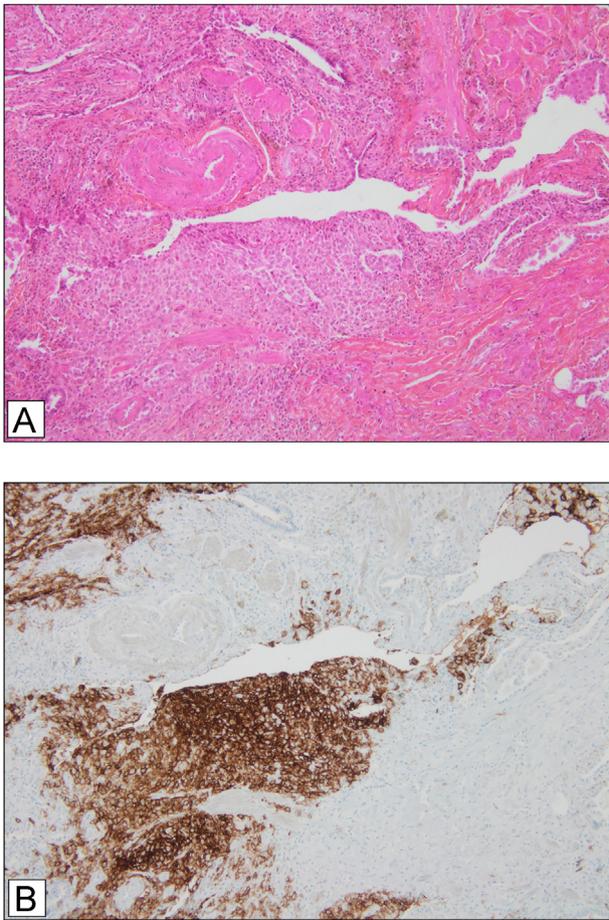
En dehors des zones atteintes par les lésions d'HL, le tissu pulmonaire est souvent le siège de lésions non spécifiques secondaires au tabagisme (bronchiolite, accumulation intra-alvéolaire de macrophages pigmentés, amas lymphoïdes infiltrant les parois alvéolaires).

Dans certains cas, un aspect de bronchiolite respiratoire avec pathologie interstitielle de pneumopathie desquamative masque les lésions de l'HL qu'il faut systématiquement rechercher sur plusieurs coupes sériées en s'aidant du marquage CD1a.

## Approche diagnostique

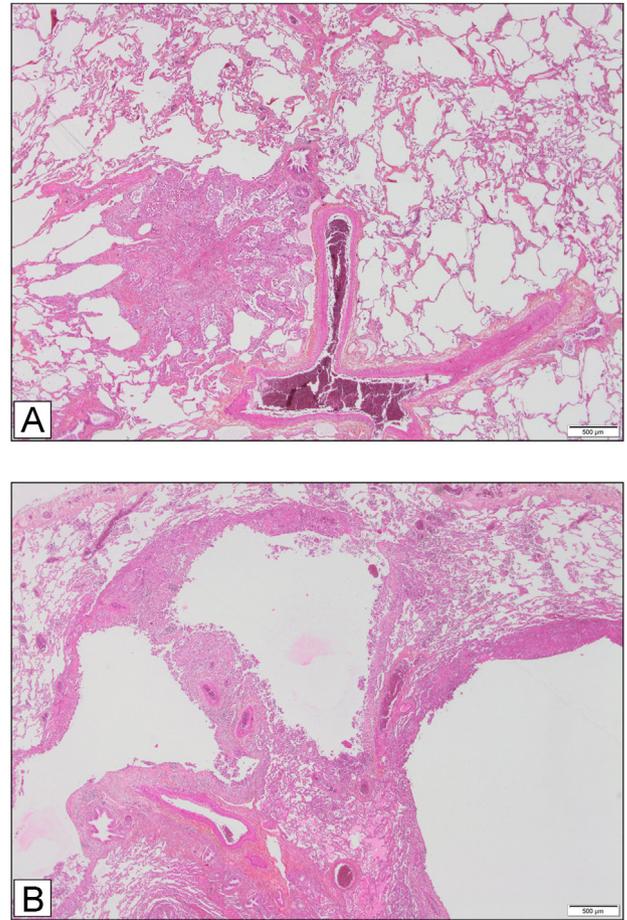
Le diagnostic de certitude de l'atteinte pulmonaire d'HL nécessite une preuve histologique par biopsie chirurgicale, en général par vidéo-thoroscopie. Le site de prélèvement est guidé par la TDM-HR, en privilégiant les zones nodulaires. Le prélèvement doit être de taille suffisante compte tenu du caractère focal des lésions, et la recherche des lésions spécifiques minutieuse, en s'aidant des techniques immuno-histochimiques.

Les indications de la biopsie pulmonaire chirurgicale en cas de suspicion d'HL pulmonaire sont plus limitées qu'auparavant grâce aux données de la TDM-HR. Lorsqu'il existe une indication à un accolement chirurgical d'un pneumothorax, une biopsie



**FIGURE 3**  
**Lésion d'histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire à un stade précoce. A. Aspect histologique en microscopie optique : infiltration de la paroi d'une bronchiole par des cellules ayant les aspects morphologiques de cellules de Langerhans (HES × 100). B. Étude immuno-histochimique avec l'anticorps anti-CD1a : positivité intense des cellules ayant les aspects morphologiques de cellules de Langerhans (× 100)**

pulmonaire est réalisée dans le même temps. Dans les autres situations, la décision est du domaine du spécialiste. En pratique, la démarche diagnostique dépend du contexte clinique et de l'aspect du scanner thoracique et a été récemment détaillée [1,10,11]. Schématiquement, en cas d'aspect scanographique typique nodulo-kystique, le diagnostic pourra être retenu sur des critères radio-cliniques chez un sujet jeune, fumeur peu symptomatique avec une alvéolite macrophagique au LBA. En revanche, s'il existe une atypie (âge avancé, absence de tabagisme, signes généraux au 1<sup>er</sup> plan, hémoptysie, lymphopénie, une alvéolite non macrophagique), il faut envisager d'autres diagnostics, notamment une infection (mycobactérie, pneumocystose, embolies septiques) ou des métastases cavitaires, plus



**FIGURE 4**  
**Aspect en microscopie optique d'une lésion d'histiocytose Langerhansienne (HL) pulmonaire à un stade plus tardif A. Lésion fibreuse stellaire avec emphysème de traction en périphérie. B. Lésions kystiques résultant de la dilatation de lumières bronchiolaires, avec persistance d'une infiltration cellulaire dans la paroi (HES × 20)**

rarement une sarcoïdose cavitaire ou une granulomatose avec polyangéite. Devant une atteinte pulmonaire kystique diffuse sans nodule, la présence d'un diabète insipide ou d'une autre localisation d'HL accessible à une preuve histologique, permettent de retenir le diagnostic. En l'absence d'atteinte extrapulmonaire, la présence de nodules associés sur un éventuel scanner thoracique antérieur conforte le diagnostic. Chez la femme, le principal diagnostic différentiel d'une forme purement kystique est la lymphangioléiomyomatose. Plus rarement, dans les 2 sexes, il peut s'agir d'un syndrome de Birt-Hogg-Dubé. Si le doute diagnostique persiste, l'indication d'une biopsie pulmonaire sera discutée en fonction du degré d'altération de la fonction respiratoire et de l'impact sur la prise en charge

thérapeutique du patient. Le centre de référence de l'HL constitue un recours en cas de difficulté diagnostique.

## Formes cliniques

Chez le jeune enfant, l'atteinte pulmonaire est principalement associée aux formes systémiques d'HL avec atteinte hématologique. Sur le plan radiologique, elle s'exprime par une forme nodulaire et n'est pas compliquée de pneumothorax [1]. Les diagnostics différentiels à évoquer dans le contexte sont une infection pulmonaire ou une surcharge cardiaque. Une biopsie pulmonaire est rarement réalisée car ce geste est invasif et la prise en charge est guidée par les autres localisations.

Chez l'adolescent, l'atteinte est souvent peu symptomatique, mais peut être révélée par des épisodes répétés de pneumothorax. Dans ce cas, le scanner thoracique peut montrer des lésions kystiques et/ou bulleuses très étendues, qui contrairement à l'adulte ont souvent une prédominance basale [1]. Un diabète insipide est souvent associé. Il est intéressant de noter que, parmi les adolescents suivis pour une HL extrathoracique de l'enfance, l'atteinte pulmonaire se développe principalement chez les patients qui fument à l'adolescence [12].

La survenue d'une HL pulmonaire au cours d'un lymphome essentiellement de type hodgkinien est importante à connaître [13]. Elle doit être envisagée après avoir éliminé les autres pathologies nodulaires cavitaires (infections, récurrence) rencontrées dans ce contexte. L'évolution est en règle spontanément favorable.

Chez l'adulte, des formes nodulaires, ou macronodulaires pures, voire alvéolaires ont été très rarement décrites [1,2]. Le diagnostic est histologique par biopsie pulmonaire chirurgicale.

## Évolution et pronostic

L'évolution de l'HL pulmonaire est le plus souvent difficile à prévoir chez un patient donné [1,2]. Dans certains cas, on observe une évolution favorable spontanée ou liée au sevrage tabagique avec une régression ou une stabilisation des lésions scanographiques chez des patients peu ou pas symptomatiques. L'HL pulmonaire peut évoluer par poussées, parfois favorisées par la reprise du tabagisme [14]. Dans une minorité de cas, la maladie peut s'aggraver rapidement et conduire à une insuffisance respiratoire chronique sévère avec hypertension pulmonaire.

Sur le plan fonctionnel respiratoire, environ la moitié des patients connaît une dégradation des paramètres fonctionnels à 5 ans, essentiellement le VEMS et la DLCO [5]. Ceci explique la fréquence plus élevée de TVO au cours de la progression de la maladie qui s'observe parallèlement à l'extension des kystes pulmonaires [5]. Chez l'autre moitié des patients, la fonction respiratoire demeure stable ou s'améliore. Dans notre étude multicentrique prospective, une sous population de patients connaît une altération précoce et importante de leur VEMS dans les deux ans qui suivent le diagnostic [3]. En dehors du sevrage

tabagique, nous n'avons pas identifié de facteur prédictif de l'évolution de la fonction respiratoire.

D'autre part, chez un certain nombre de patients, l'HL pulmonaire peut avoir régressé mais la fonction ventilatoire peut continuer de s'aggraver du fait d'une BPCO post-tabagique.

L'HL pulmonaire peut se compliquer d'HTP parfois sévère, secondaire à une vasculopathie touchant à la fois les artères de petit à moyen calibre, les veines septales et les veinules [6]. L'HTP se développe en général au cours du suivi en moyenne 10 ans après le diagnostic mais elle peut aussi être présente d'emblée. La décroissance isolée ou disproportionnée de la DLCO par rapport aux autres paramètres ventilatoires doit faire rechercher une HTP, qui est un facteur de mauvais pronostic [6]. Dans la série française sur la transplantation pulmonaire dans l'HL 90 % des patients avaient une HTP au moment de la greffe pulmonaire [15].

Les complications cardiovasculaires ne sont pas rares chez ces patients fumeurs qui semblent être plus à risque de cancer bronchique. D'autres pathologies tumorales, notamment hématologiques, sont parfois associées à l'HL pulmonaire [16].

La grossesse ne modifie pas l'évolution de la maladie. Cependant, il faut envisager une césarienne dans les formes kystiques diffuses avec altération de la fonction respiratoire pour éviter le risque de pneumothorax au cours du travail.

On ne dispose pas de données fiables sur la survie des patients. Les deux études rétrospectives qui rapportent une diminution de la survie globale par rapport à la population générale sont entachées de biais méthodologique, du fait du nombre important de perdus de vue [16,17].

## Bilan initial et modalités de suivi

La prise en charge globale de l'HL dépend de l'extension de la maladie. Au diagnostic d'une HL pulmonaire, la recherche d'une atteinte extrathoracique est basée avant tout sur l'interrogatoire et un examen physique minutieux, y compris stomatologique. En effet, nous avons récemment montré qu'il n'y avait pas lieu de faire systématiquement des radiographies de squelette et de panoramique dentaire dans une HL pulmonaire cliniquement isolée [7]. La scintigraphie osseuse au <sup>99</sup>Technecium n'est pas recommandée et plutôt source de confusion. En revanche, il faut réaliser un bilan biologique comprenant : NFS plaquettes, CRP, ionogramme sanguin avec créatininémie et un bilan hépatique. L'électrophorèse des protéines est utile pour le diagnostic différentiel. L'osmolarité urinaire est recommandée, mais dans notre expérience elle est normale en l'absence de syndrome polyuropolydipsique.

Le rythme du suivi de l'HL pulmonaire est adapté à l'évolution de la maladie. En pratique, nous réalisons une réévaluation systématique des patients 3 mois après le diagnostic puis tous les 3 à 6 mois selon la sévérité pendant les deux 1ères années suivant le diagnostic [3]. Dans les formes peu sévères stables, un suivi ultérieur annuel paraît suffisant. Dans tous les cas, le suivi de

L'atteinte pulmonaire est basée sur la clinique, la radiographie de thorax et la fonction ventilatoire. En l'absence de symptôme nouveau ou de dégradation fonctionnelle respiratoire, il n'y a pas lieu de répéter le scanner thoracique de façon systématique [3].

Il est habituel de réaliser une échographie cardiaque avec doppler de référence au diagnostic. Celle-ci est surtout indiquée en cas de dyspnée disproportionnée par rapport aux volumes pulmonaires ou de diminution isolée de la DLCO à la recherche d'une HTP, qui sera à confirmer par cathétérisme cardiaque droit [3,6].

## Pathogénie

L'atteinte pulmonaire partage l'essentiel des mécanismes pathogéniques de l'HL en général qui sont abordés dans un autre chapitre. En résumé, les cellules CD1a qui infiltrent la paroi bronchiolaire s'accumulent avant tout à partir du recrutement des précurseurs dendritiques circulants, sous l'effet du GM-CSF et de chimiokines. Si ces cellules partagent les aspects morphologiques et phénotypiques des cellules de Langerhans, il a été bien montré qu'elles étaient différentes des CL normales et plus proches des cellules dendritiques myéloïdes, et qui ont la particularité de présenter une activation de la voie NOTCH1 [18,19]. Dans les lésions d'HL pulmonaire, il a été montré que ces cellules résistent à l'apoptose ce qui favorise leur persistance locale [20]. Le caractère destructeur des lésions s'explique notamment par la production locale de métalloprotéinases [18,19,21].

Comme dans les autres formes d'HL, la voie de signalisation des MAP Kinases (*mitogen activated protein kinases* [MAPK]) est constamment activée dans les lésions d'HL pulmonaire [22]. La mutation somatique V600E de l'oncogène BRAF est présente dans environ 50 % des lésions [22]. De plus, nous avons aussi identifié la présence de mutations MAP2K1 dans 20 % des lésions d'HL pulmonaire non mutés BRAF.

De façon intéressante, contrairement aux autres formes d'HL, nous avons identifié des mutations NRAS<sup>Q61K/R</sup> dans un nombre significatif de lésions pulmonaires et confirmé l'expression de la protéine mutée NRASQ61R par les cellules CD1a+ des lésions en utilisant un double marquage en microscopie confocale [22]. Dans certains cas, ces mutations étaient les seules identifiées, mais dans la majorité des cas, on a montré la présence concomitante de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> et de mutations NRAS<sup>Q61K/R</sup> dans la même lésion. Le génotypage séparé des différentes zones contenant des cellules CD1a+ au sein d'une même lésion pulmonaire d'HL nous a permis de montrer la présence de plusieurs clones cellulaires, portant la mutation BRAF<sup>V600E</sup> ou NRAS<sup>Q61K/R</sup>, confirmant le caractère sous clonal de ces mutations. Les conséquences thérapeutiques de la présence d'un sous clone NRAS muté quant à l'utilisation d'un inhibiteur de BRAF (qui active la voie MAPK en cas de mutation NRAS isolée) est en cours d'étude.

De façon intéressante, les rechutes après greffe bi-pulmonaire montrent le caractère systémique de l'HL pulmonaire isolée [15]. Ainsi, au même titre que les autres formes d'HL, on peut considérer l'HL pulmonaire comme une néoplasie myéloïde inflammatoire non maligne, avec des mutations de la voie MAPK survenant à un stade tardif de l'ontogénie des précurseurs des cellules dendritiques, la particularité de l'HL pulmonaire étant la présence de mutations NRAS<sup>Q61K/R</sup>, sous forme le plus souvent sous clonale [22-24].

Le rôle du tabac dans la pathogénie de l'HL pulmonaire est imparfaitement compris [1,2]. Le fait que les lésions d'HL pulmonaires siègent au niveau des petites voies aériennes suggère que le tabac pourrait induire des modifications de l'épithélium des bronchioles distales. Le tabac entraîne une accumulation de cellules CD1a+ dans le poumon chez le sujet sain fumeur, dans diverses situations pathologiques et dans des modèles murins [1,2]. Il induit la production locale de cytokines par les cellules épithéliales et les macrophages comme le TNF- $\alpha$ , le GM-CSF, le TGF- $\beta$  et la chimiokine CCL20, qui jouent un rôle important dans le recrutement, la différenciation et l'activation des cellules dendritiques. Le tabac agit aussi sur la survie des cellules dendritiques. D'autre part, l'ostéopontine, dont la sécrétion est stimulée par la nicotine, est retrouvée de façon abondante dans le LBA des patients ayant une HL pulmonaire comparativement à des sujets contrôles fumeurs [1,2]. Cette glycoprotéine a des propriétés chimio-tactiques sur les monocytes/macrophages et les cellules dendritiques, y compris in vivo chez le rat. La sur-expression d'ostéopontine chez le rat induit des lésions qui ressemblent à celles de l'HL pulmonaire. En revanche, nous avons bien montré que la présence de mutation NRAS dans les lésions d'HL pulmonaire n'était pas liée au tabac [22].

Le rôle d'un éventuel cofacteur viral dans le déclenchement de la maladie reste à démontrer. À ce titre, récemment une équipe japonaise a rapporté la présence fréquente d'ADN de polyomavirus de Merkel dans les lésions d'HL [25]. Ces résultats méritent cependant d'être confirmés par d'autres équipes.

## Traitement

Du fait de l'évolution variable de l'HL pulmonaire, en dehors de rares formes avec HTP sévère d'emblée, les patients sont dans un 1<sup>er</sup> temps surveillés de façon rapprochée sans traitement, mais en insistant sur l'importance du sevrage tabagique. Celui-ci est difficile à obtenir de façon durable, nécessite souvent une prise en charge spécialisée, tabacologique, addictologique et parfois psychologique. En effet, nous avons récemment démontré de façon prospective que l'arrêt du tabac est associé à une décroissance du risque d'altération précoce de la fonction ventilatoire des patients [3].

L'association de corticoïdes inhalés et de  $\beta$ 2 sympathomimétiques de longue durée d'action peut améliorer la fonction ventilatoire, notamment en cas d'amélioration du VEMS aux EFR. La prise en charge du pneumothorax relève

d'un drainage pleural dans un 1<sup>er</sup> temps, mais nécessite souvent de recourir à la chirurgie thoracique, si possible par des équipes spécialisées du fait des difficultés parfois rencontrées pour obtenir un accolement pleural [26]. Si possible, il faut éviter la pleurectomie chez ces patients qui peuvent nécessiter une transplantation pulmonaire ultérieurement. Dans tous les cas les patients doivent être vaccinés (grippe et pneumocoque) et un traitement antibiotique instauré précocement en cas d'infection respiratoire.

On ne dispose pas de traitement spécifique qui ait fait la preuve de son efficacité dans l'HL pulmonaire. Les corticoïdes oraux sont parfois utilisés entre 0,5 et 1 mg/kg de prednisone puis diminués progressivement sur 6 mois dans les formes pulmonaires récentes, nodulaires, symptomatiques de l'adulte dans le but d'accélérer la résolution des lésions inflammatoires, mais sans preuve d'efficacité sur les paramètres fonctionnels respiratoires. La vinblastine, traitement de 1<sup>re</sup> ligne des formes systémiques d'HL, est peu ou pas efficace dans l'HL pulmonaire. En revanche la cladribine (2-CDA), utilisée en 2<sup>e</sup> ligne dans les formes systémiques d'HL, peut s'accompagner d'une amélioration fonctionnelle respiratoire spectaculaire [27-29]. De ce fait, nous avons mis en place un essai thérapeutique de phase II non randomisée pour évaluer précisément l'efficacité et la tolérance de ce traitement dans les formes symptomatiques d'HL pulmonaire avec altération de la fonction respiratoire (étude ECLA ; <http://clinicaltrials.gov> NCT01473797). Les résultats seront disponibles prochainement, et pour l'heure l'utilisation de la cladribine dans l'HL pulmonaire demeure du domaine de la recherche clinique. Enfin, les thérapies ciblant les mutations de la voie des MAPK observées dans l'HL n'ont pas encore été évaluées de façon spécifique dans l'HL pulmonaire.

Comme dans les maladies respiratoires chroniques, la qualité de vie de ces patients devrait être améliorée par la réhabilitation

respiratoire. Les patients au stade d'insuffisance respiratoire bénéficient d'une oxygénothérapie au long cours associée à des diurétiques en cas d'HTP secondaires à l'hypoxémie chronique. En cas d'HTP sévère, un traitement spécifique de l'HTAP (inhibiteur de phosphodiesterase, anti-endothéline) peut être essayé dans un centre expert [6]. La prostacycline par voie veineuse est à éviter chez ces patients à cause du risque d'œdème pulmonaire, du fait de l'atteinte veineuse fréquente de leur HTP.

Un certain nombre de patients très sévères bénéficient d'une greffe pulmonaire avec des résultats similaires à ceux observés chez d'autres patients ayant une PID, avec un risque non négligeable de rechute de la maladie sur le greffon [15].

## Conclusion

Au cours des dernières années, plusieurs travaux ont permis de mieux connaître l'histoire naturelle de l'HL pulmonaire de l'adulte et ainsi d'améliorer les modalités pratiques de la prise en charge des patients. Les travaux en cours dans le centre de référence devraient permettre de mieux connaître le pronostic à long terme et la survie des patients.

Sur le plan thérapeutique, la place de la cladribine dans la prise en charge des formes évolutives pulmonaires d'HL sera bientôt précisée. Les patients ayant une contre-indication ou ne répondant pas à ce traitement devraient bénéficier des nouvelles thérapeutiques ciblées (anti-BRAF, anti-MEK ou les deux associés).

**Déclaration de liens d'intérêts :** les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

## Références

- [1] Obert J, Tazi A. Manifestations pulmonaires de l'histiocytose Langerhansienne. *Rev Mal Respir* 2015;32:850-66.
- [2] Suri H, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:16.
- [3] Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:30.
- [4] Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal fluorodeoxyglucose PET in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2009;135:1542-9.
- [5] Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinet T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40:905-12.
- [6] Le Pavec J, Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmueller P, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142:1150-7.
- [7] Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L, Naccache JM, Fry S, Dominique S, et al. Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2016;11:11.
- [8] Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic diagnosis of Langerhans cell histiocytosis and lymphangioleiomyomatosis. *Respir Med* 2012;106:1286-92.
- [9] Kim HJ, Lee KS, Johkoh T, Tomiyama N, Lee HY, Han J, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults: high-resolution CT-pathology comparisons and evolutionary changes at CT. *Eur Radiol* 2011;21:1406-15.
- [10] Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191:1354-66.
- [11] Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse cystic lung

- disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;192:17-29.
- [12] Bernstrand C, Cederlund K, Sandstedt B, Ahstrom L, Lundell M, Dahlquist G, et al. Pulmonary abnormalities at long-term follow-up of patients with Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 2001;36:459-68.
- [13] Feuillet S, Louis L, Bergeron A, Berezne A, Dubreuil ML, Polivka M, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated with Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir Rev* 2010;19:86-8.
- [14] Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:2007-10.
- [15] Dauriat G, Mal H, Thabut G, Mornex JF, Bertocchi M, Tronc F, et al. Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation* 2006;81:746-50.
- [16] Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical outcomes of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;346:484-90.
- [17] Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'étude en pathologie interstitielle de la Société de pathologie thoracique du nord. *Eur Respir J* 1996;9:2002-6.
- [18] Allen CE, Li L, Peters TL, Leung HC, Yu A, Man TK, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010;184:4557-67.
- [19] Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I, Jug G, Schwentner R, Leitner J, et al. Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood* 2013;120:5199-208.
- [20] Marchal J, Kambouchner M, Tazi A, Valeyre D, Soler P. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Histopathology* 2004;45:20-8.
- [21] Hayashi T, Rush WL, Travis WD, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG, Ferrans VJ. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med* 1997;121:930-7.
- [22] Mourah S, How-Kit A, Meignin V, Gossot D, Lorillon G, Bugnet E, et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2016;47:1785-96 [Epub 2016 Apr 13].
- [23] Berres ML, Lim KP, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med* 2014;211:669-83.
- [24] Rollins BJ. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:839-51.
- [25] Murakami I, Matsushita M, Iwasaki T, Kuwamoto S, Kato M, Horie Y, et al. Merkel cell polyomavirus DNA sequences in peripheral blood and tissues from patients with Langerhans cell histiocytosis. *Hum Pathol* 2014;45:119-26.
- [26] Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest* 2004;125:1028-32.
- [27] Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier JF, Cottin V. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2014;9:191.
- [28] Lazor R, Etienne-Mastroianni B, Khouatra C, Tazi A, Cottin V, Cordier JF. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy. *Thorax* 2009;64:274-5.
- [29] Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, Jouneau S, Wallaert B, Fria J, et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;186:930-2.