

CAS CLINIQUE

DÉCOUVERTE DE L'HISTIOCYTOSE X APRÈS UNE CHIMIOTHÉRAPIE POUR UN MÉSOTHÉLIOME

HENDRICK J (1), GOLINVAL O (1), LOUIS R (1), DUYSINX B (1)

RÉSUMÉ : L'histiocytose langerhansienne est une entité rare caractérisée par une prolifération anormale de cellules de Langerhans. Nous rapportons le cas d'un homme de 40 ans, fumeur actif, initialement traité pour un mésothéliome pleural droit par chimiothérapie, bullectomie avec talcage, et finalement, pleuropneumectomie suite à une atteinte sévère initiale du poumon droit. Une réévaluation oncologique a mis en évidence l'apparition de plusieurs nodules au niveau du parenchyme pulmonaire gauche, initialement suspectés comme métastatiques. L'analyse histologique du lavage broncho-alvéolaire et des biopsies transbronchiques a révélé une histiocytose X. Ce cas illustre l'importance du diagnostic différentiel en contexte néoplasique post-thérapeutique, en particulier chez les patients fumeurs.

MOTS-CLÉS : *Histiocytoses - Chimiothérapie - Tabagisme*

HISTIOCYTOSIS X DISCOVERED AFTER CHEMOTHERAPY TREATMENT FOR MESOTHELIOMA

SUMMARY : Langerhans cell histiocytosis is a rare disorder characterized by clonal proliferation of Langerhans cells. We report the case of a 40-year-old active smoker who was initially treated for a right pleural mesothelioma with chemo-immunotherapy, bullectomy with talc pleurodesis, and subsequent pleuropneumectomy due to extensive pleuro-pulmonary involvement. During an oncological reassessment, multiple nodular lesions were detected in the contralateral lung parenchyma and were initially suspected to be metastatic. However, histological analysis of bronchoalveolar lavage and transbronchial biopsies revealed pulmonary Langerhans cell histiocytosis (formerly known as eosinophilic granuloma or histiocytosis X). This case highlights the importance of differential diagnosis in post-treatment oncologic follow-up, particularly in smokers.

KEYWORDS : *Langerhans cell histiocytosis - Chemotherapy - Smoking*

INTRODUCTION

L'histiocytose X, aussi appelée histiocytose langerhansienne (HL), est une pathologie rare faisant partie des histiocytoses, caractérisée par l'accumulation de cellules dendritiques CD1a+ et S100+ au sein de différents organes (1). Cette entité peut se présenter sous forme localisée ou multisystémique, avec une variabilité clinique importante selon les organes atteints (la symptomatologie est plus importante si le foie et les poumons sont touchés) (2). L'histiocytose langerhansienne pulmonaire est classiquement associée au tabagisme actif et touche principalement l'adulte jeune. Le mésothéliome pleural malin, quant à lui, est une tumeur rare souvent liée à une exposition à l'amiante, caractérisée par un profil immunohistochimique et mutationnel distinct. Nous présentons ici un cas singulier d'histiocytose X apparue après un traitement multimodal pour mésothéliome, en l'absence de mutation BRAF V600E. Cette évolution particulière soulève la question d'une éventuelle différenciation des cellules dendritiques en contexte inflammatoire post-thérapeutique.

CAS CLINIQUE

Un patient de 40 ans, ouvrier dans l'industrie agro-alimentaire, sans antécédents médicaux majeurs hormis un tabagisme actif évalué à 25 paquets-années et un fibro-histocytome de la joue droite, a été adressé en consultation pour une dyspnée d'installation progressive. L'examen clinique objective une hypoventilation basale droite. Le scanner thoracique initial révèle un volumineux épanchement pleural droit, avec déplacement médiastinal gauche et destruction partielle du parenchyme pulmonaire à la partie antérieure du poumon droit. Aucune exposition à l'amiante n'est relevée dans l'anamnèse professionnelle.

Une thoracentèse évacue 650 mL d'un liquide pleural visqueux de type exsudatif, riche en macrophages (74 %) et lymphocytes (26 %), sans anomalie cytologique ni preuve microbiologique. La biochimie montre des protéines à 47 g/L, un glucose à 34 mg/dL et un taux de LDH à 1.200 UI/L. Le patient ne se présente pas au suivi, mais revient dix mois plus tard avec récurrence de la dyspnée liée à un nouvel épanchement (4 litres drainés). Les épreuves fonctionnelles respiratoires révèlent un syndrome restrictif sévère, avec une capacité pulmonaire totale à 61 %, associé à un syndrome obstructif non réversible ainsi qu'une capacité de diffusion

(1) Service de Pneumologie, CHU Liège, Belgique.

du monoxyde de carbone modérément abaissée à 67 %. Une thoracoscopie avec biopsies pleurales est alors programmée.

L'analyse histologique confirme un mésothéliome épithélioïde bien différencié (stade IB, cT1bN0M0) au départ de la plèvre droite, exprimant la calrétinine et D2-40, négatif pour BerEP4 et TTF1, avec perte d'expression de BAP1. Le Ki67 est modérément exprimé (10-15 %). Une chimiothérapie néo-adjuvante à base de cisplatine (75 mg /m²) - pémétrexed (4 cycles) est initiée. En raison d'une macrobulle emphysemateuse de 16 cm du lobe inférieur droit, le patient va subir une bullectomie associée à un talcage qui sera finalement suivie d'une pleuropneumonectomie droite.

Le suivi postopératoire immédiat fut favorable avec reprise d'une activité physique modérée. Le

patient a malheureusement poursuivi son tabagisme. Un PET-scan de contrôle 18FDG, un an après la chirurgie, révéla de nouveaux nodules pulmonaires à fixation modérée (SUVmax 4) dont certains excavés, dans l'hémichamp pulmonaire gauche résiduel, laissant entrevoir une possibilité de rechute néoplasique métastatique (Figures 1 et 2).

Un lavage broncho-alvéolaire (Tableau I) et une biopsie transbronchique (au niveau du segment supérieur insulaire 4G) sont réalisés.

L'analyse immunohistochimique de cette dernière objective des cellules CD68+, CD1a+ et S100+, caractéristiques d'une histiocytose langerhansienne (Figures 3 et 4). La mutation BRAF V600E n'a, par contre, pas été retrouvée.

Figure 1. Scanner thoracique du 14/07/21 : parenchyme pulmonaire gauche sans nodule

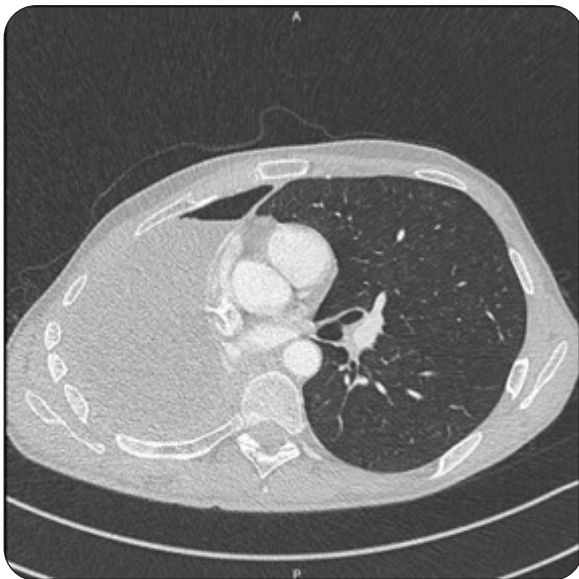


Figure 2. Scanner thoracique du 20/09/22 : apparition de nodules dans le parenchyme pulmonaire gauche

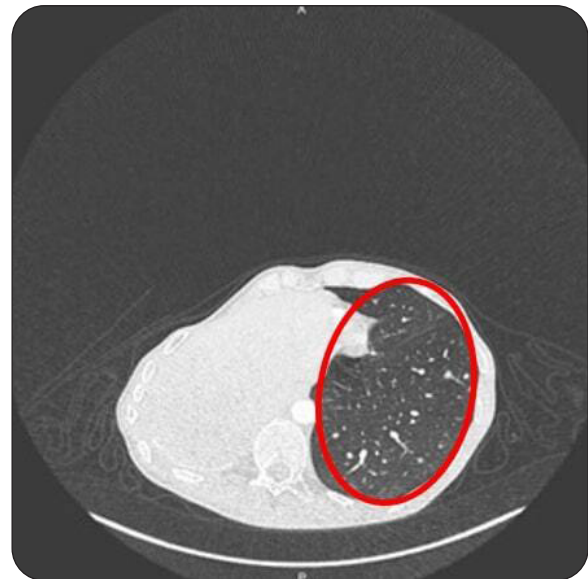


Tableau I. Analyse cellulaire du lavage broncho-alvéolaire

Type cellulaire	Valeur mesurée (%)	Valeur normale (%)
Macrophages alvéolaires	65,0	85 - 95
Lymphocytes	18,0	5 - 15
Neutrophiles	6,0	< 3
Éosinophiles	9,0	< 1
Cellules de Langerhans (CD1a+)	3,5	0
Cellules épithéliales bronchiques	0,5	Rares

Figure 3. Histiocytose langerhansienne pulmonaire. Coloration H&E

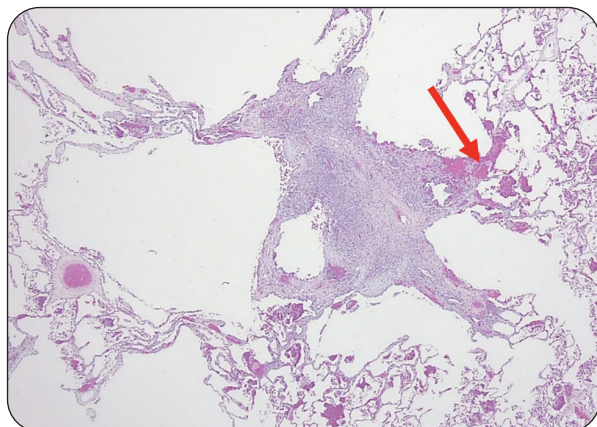
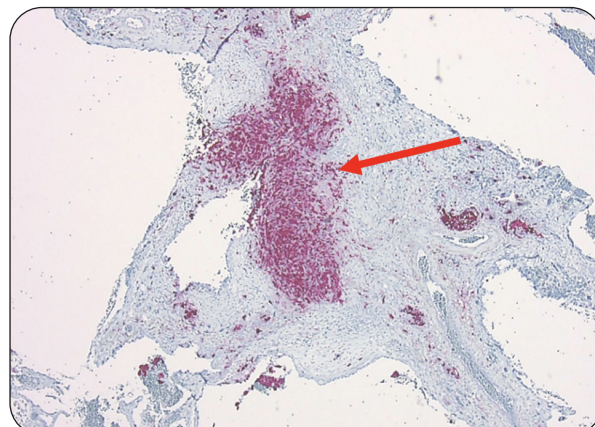


Figure 4. Immunohistochimie : marquage CD1a positif. Coloration brun-rouge des cellules de Langerhans dans les lésions pulmonaires



DISCUSSION

Nous décrivons ici le cas d'une histiocytose pulmonaire survenant dans le décours d'un mésothéliome ayant fait l'objet d'un traitement radical (pleuropneumectomie totale), avec un traitement néo-adjuvant par chimiothérapie. Pour rappel, la pleuropneumectomie totale est une ablation entière du poumon du côté atteint ainsi que la plèvre pariétale et viscérale, du diaphragme et parfois du péricarde. La pleurorectomie-décortication extensive qui consiste à retirer toute la plèvre pariétale et viscérale, sans retirer le poumon, est habituellement la technique de choix dans les mésothéliomes (3). Cependant, dans le cas présent, la présence d'une énorme bulle d'emphysème a contribué à réorienter le choix vers une solution plus radicale.

L'histiocytose langerhansienne est une pathologie rare caractérisée par la prolifération anormale de cellules de Langerhans, impliquant souvent les poumons chez l'adulte jeune, particulièrement chez les fumeurs. Elle peut être localisée ou systémique. Le rôle du tabagisme dans la pathogenèse de la forme pulmonaire est bien établi : les toxines de la fumée induisent une activation chronique des cellules dendritiques et favorisent leur accumulation au niveau alvéolaire. Il est important de savoir que l'histiocytose peut régresser spontanément après l'arrêt du tabac, surtout si cette pathologie est diagnostiquée tôt (sauf dans les formes avancées avec destruction pulmonaire) (4).

Chez ce patient, l'histiocytose est apparue après une chimiothérapie administrée pour

mésothéliome et un traitement chirurgical. Cela soulève l'hypothèse d'un phénomène de différenciation aberrante des monocytes circulants en cellules dendritiques CD1a+/S100+ sous l'effet de l'inflammation systémique induite par le traitement. Cette hypothèse est soutenue par des données récentes montrant que, dans un contexte inflammatoire, des cellules exprimant un phénotype langerhansien peuvent dériver de précurseurs myéloïdes activés (5, 6).

Un lien possible entre mésothéliome épithélioïde et histiocytose X a déjà été rapporté (7) en décrivant que ces deux entités partagent des facteurs environnementaux potentiels, un microenvironnement inflammatoire riche, et parfois un terrain de susceptibilité oncologique commun, ce qui rend leur co-existence plausible, même si rare. L'association documentée par Morrison et coll. (7) ouvre des perspectives sur le dialogue entre inflammation chronique, exposition environnementale et transformation maligne.

Par ailleurs, le mésothéliome de ce patient présentait une perte d'expression de BAP1 qui est un marqueur immunohistochimique reconnu dans près de 60-70 % des mésothéliomes pleuraux épithélioïdes, résultant en général de mutations ou délétions homozygotes du gène BAP1. Cette altération est hautement spécifique, ce qui est donc un outil diagnostique fiable pour distinguer un mésothéliome d'une prolifération mésothéliale bénigne. L'histiocytose à cellules de Langerhans chez l'adulte est aussi associée à une forte prévalence de pathologies hématologiques prolifératives ou malignes solides (8).

Certaines similitudes moléculaires ont été décrites entre l'histiocytose X et le mésothéliome. La mutation BRAF V600E, qui est un gène crucial dans la régulation de la croissance et de la survie des cellules, est fréquemment retrouvée dans les histiocytoses de Langerhans. Ce gène est responsable d'une activation constitutive de la voie MAPK/ERK («Mitogen Activated Protein Kinase /Extracellular signal Regulated Kinase»), entraînant une prolifération cellulaire incontrôlée (6, 9).

En parallèle, la mutation du gène BRAF V600E est présente chez environ 1 à 2 % des patients porteurs d'un mésothéliome pleural malin. Cette mutation confère un intérêt thérapeutique pour les inhibiteurs ciblés (ex. : vémurafénib). Toutefois, cette mutation n'a pas été retrouvée dans le cas que nous décrivons. Ce résultat n'exclut cependant pas la possibilité d'autres mutations conférant un risque conjoint pour l'histiocytose et les pathologies tumorales et, en particulier, le mésothéliome (10).

IMPLICATION DU CAS CLINIQUE

Ce cas illustre concrètement les hypothèses physiopathologiques évoquées dans la littérature, en particulier l'émergence d'une histiocytose langerhansienne dans un contexte inflammatoire post-thérapeutique. La survenue de cette prolifération dendritique chez un patient traité pour mésothéliome, sans mutation BRAF V600E mais avec une perte d'expression de BAP1, soutient l'idée d'un terrain propice à des réponses myéloïdes anormales. Il apporte un exemple clinique tangible de la dérive possible des cellules immunitaires sous l'effet combiné d'une inflammation systémique post-chimiothérapie et du tabagisme persistant. Cette observation renforce les données expérimentales sur la plasticité des précurseurs myéloïdes et leur capacité à adopter un phénotype langerhansien en milieu inflammatoire.

Par ailleurs, l'association, rare mais déjà rapportée, entre mésothéliome et histiocytose X prend ici un relief particulier, illustrant un possible continuum entre exposition tabagique, inflammation chronique, et proliférations clonales. Ce cas invite à rester vigilant face aux lésions nodulaires pulmonaires apparaissant après traitement oncologique, et à considérer les histiocytoses parmi les diagnostics différentiels, en particulier chez les patients fumeurs.

CONCLUSION

Ce cas clinique illustre la complexité diagnostique pouvant survenir dans le suivi post-thérapeutique d'un cancer thoracique. Il souligne la capacité de l'histiocytose à mimer des lésions néoplasiques sur un PET-scan, en raison de son caractère nodulaire multiple et de son hyperactivité métabolique. Une histiocytose de Langerhans doit être évoquée dans le diagnostic différentiel de lésions nodulaires multiples intrapulmonaires, surtout si le patient poursuit une activité tabagique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Allen CE, Merad M, McClain KL. Langerhans-cell histiocytosis. *New Engl J Med* 2018;**379**:856-68.
2. Henter JL, Horne A, Aricó M, et al. HLH-2004 : diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;**48**:124-31.
3. International Association for the Study of Lung Cancer. MARS trial: decortication and chemotherapy associated with worse outcomes for patients with resectable mesothelioma. (En ligne). (cité le 20 mars 2025). Available from : https://www.iaslc.org/iaslc-news/press-release/mars-trial-decortication-and-chemotherapy-associated-worse-outcomes?utm_source=chatgpt.com
4. Geissmann F, Manz MG, Jung S, et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science* 2010;**327**:656-61.
5. Tissot C, Couraud S, Tanguy R, et al. Clinical characteristics and outcome of patients with lung cancer harboring BRAF mutations. *Lung Cancer* 2016;**91**:23-8.
6. Tazi A. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2006;**27**:1272-85.
7. Morrison J, Stamenkovic S, Walker WS, Wallace WA. Pulmonary histiocytosis X in a patient with epithelioid mesothelioma. *Histopathology* 2006;**49**:320-1.
8. Rajapakse P, Andanamala H. Hemophagocytic lymphohistiocytosis secondary to immune checkpoint inhibitor therapy. *World J Oncol* 2022;**13**:49-52.
9. Ma J, Laird JH, Chau KW, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults is associated with a high prevalence of hematologic and solid malignancies. *Cancer Med* 2018;**8**:58-66.
10. Coppes-Zantinga A., Egeler R.M. The Langerhans cell histiocytosis X files revealed. *Br J Haematol* 2002;**116**:3-9.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Hendrick J, service de Pneumologie, CHR Citadelle, Liège, Belgique.

Email : jessicahendrick1@hotmail.com