

HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE HYPOTHALAMO-HYPOPHYSAIRE ET INSULINO-RÉSISTANCE EXTRÊME : 2 PATHOLOGIES EN LIEN OU ASSOCIATION FORTUITE ?

Mathilde Sollier¹, Marine Halbron¹, Jean Donadieu², Ahmed Idbaih³, Jacques Young⁴, Corinne Vigouroux⁵, Héléna Mosbah¹, Olivier Bourron¹, Agnès Hartemann¹, Chloé Amouyal¹, Fabrizio Andreelli¹

1-Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Service de Diabétologie-Métabolismes, Paris 2- Hôpital Trousseau Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Paris 3- Hôpitaux Universitaires Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) Service de Neurologie, Paris 4- Hôpital Bicêtre, Service d'Endocrinologie Adultes, Le Kremlin Bicêtre 5- Hôpital Saint-Antoine, Biologie et Génétique Moléculaires et Endocrinologie, Paris.

INTRODUCTION

L'Histiocytose Langerhansienne (HL) est une pathologie inflammatoire rare caractérisée par des lésions tumorales infiltratives et non tumorales constituées de cellules dendritiques dérivées de la lignée langerhansienne. Tous les organes peuvent être concernés mais les atteintes les plus fréquentes sont osseuses, cutanées et hypophysaires. Selon les séries, l'insuffisance hypophysaire, est présente chez 18 à 100% des patients alors que l'atteinte pancréatique est très rare. Nous rapportons le cas d'un patient de 23 ans atteint d'insuffisance anté-et post-hypophysaire dans le cadre d'une HL présentant au cours du suivi un diabète avec une insulino-résistance extrême.

PATIENTS ET MÉTHODES

Il s'agit d'un patient de 23 ans chez lequel le diagnostic d'HL hypothalamo-hypophysaire a été réalisé à l'âge de 20 ans par la biopsie d'une masse supra-chiasmatique dans un contexte de tableau de pan-hypopuitarisme, d'hyperphagie et de retard pubertaire (figure 1). Après les 3 premières cures de vinblastine le patient a déclaré une hyperglycémie majeure (5g/l) non cétosique nécessitant une insulinothérapie intraveineuse de 120UI/J puis sous-cutanée de 400UI/J. Il n'y avait pas d'infiltrat histiocytaire pancréatique ni hépatique sur les imageries et les dosages des anticorps anti-GAD et anti-IA2 étaient négatifs.

Devant l'insulinorésistance extrême, les anticorps anti-récepteur de l'insuline (AARI) ont été dosés et étaient positifs (figure 2).

Le patient n'avait pas d'acanthosis nigricans. L'obésité, le bilan lipidique et la stéatose hépatique évoquaient également un syndrome métabolique d'installation rapide.

RÉSULTATS

Le patient a été traité par une cure d'induction de vinblastine (soit 6 injections de 10mg à 7 jours d'intervalle) en association à du purinéthol journalier selon le protocole HL2010.

A la fin de ce traitement, on constatait une amélioration spectaculaire du diabète traité par metformine seule. L'IRM montrait une régression partielle de la lésion hypothalamique et les AARI étaient devenus négatifs (figure 3).

Par la suite, le patient présentait plusieurs épisodes de déséquilibre extrême du diabète aggravés par l'hyperphagie nécessitant la réintroduction de fortes doses d'insuline. Chaque épisode de déséquilibre majeur du diabète était contemporain d'une augmentation du taux d'AARI avec un reliquat hypothalamique stable sur les IRM.

Devant les épisodes récurrents de déséquilibre du diabète nécessitant une insulinothérapie permanente et la présence de troubles du comportement alimentaire, un traitement de 2^{ème} intention par 6 cures de cladribine (Litak® 9mg/m²/J pendant 5 jours à 4 semaines d'intervalle) était débuté entre janvier et juin 2015 puis 2 cures entre octobre et novembre 2016.

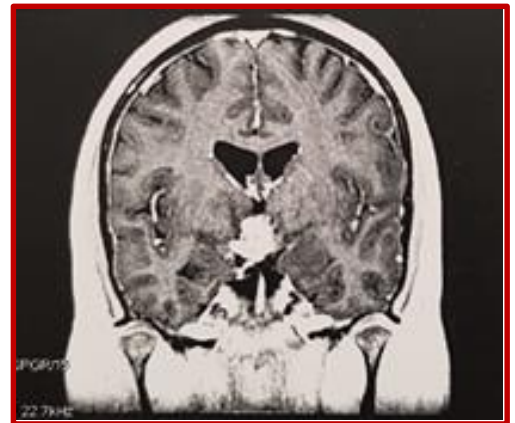


Fig 1. IRM hypothalamo-hypophysaire coupe coronale T1 après injection de gadolinium montrant une masse supra-chiasmatique envahissant l'hypothalamus

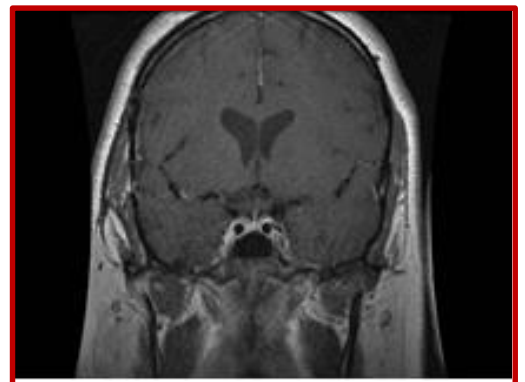


Fig3. IRM hypothalamo-hypophysaire coupe coronale T1 après injection de gadolinium montrant une nette régression de la lésion hypothalamique après la cure d'induction de vinblastine

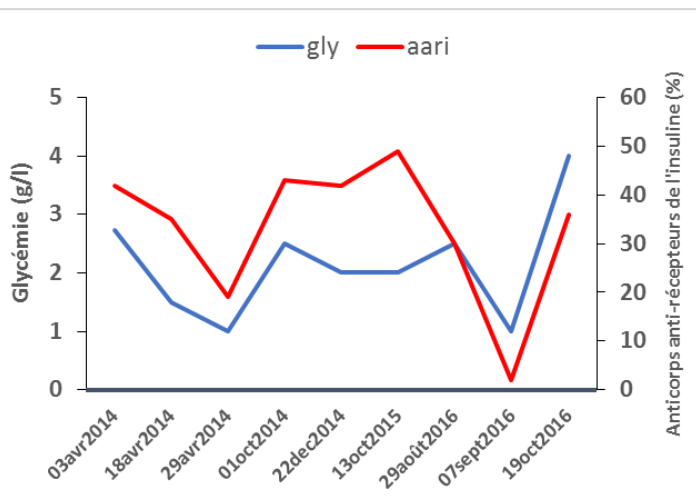


Fig32 Corrélation entre les taux d'anticorps anti-récepteur de l'insuline (AARI) et les glycémies à jeun au cours du suivi.

DISCUSSION

Après analyse de la littérature les quatre autres cas décrivant l'association Histiocytose Langerhansienne hypothalamo-hypophysaire et diabète ne présentaient pas d'insulinorésistance extrême. Un seul cas présentait un envahissement pancréatique histiocytaire, les trois autres cas de diabète étaient décrits dans un contexte de prise de poids (hyperphagie d'origine hypothalamique). Dans notre observation nous avons prouvé une origine auto-immune du diabète (par les AARI) dont l'association à la pathologie histiocytaire peut être fortuite ou chimio-induite. Les cures de chimiothérapie récentes semblent avoir un effet immunosuppresseur améliorant l'équilibre glycémique parallèlement à la disparition des AARI ce qui n'a jamais été décrit auparavant.