

Dr Jean Perriot\*

\* Pneumologue, addictologue, Dispensaire Émile Roux, Centre de tabacologie et Centre de lutte anti-tuberculeuse, Conseil départemental du Puy-de-Dôme, 11, rue Vancanson, F-63100 Clermont-Ferrand. Courriel : perriotjean@gmail.com

Reçu octobre 2019, accepté décembre 2019

# Aide à l'arrêt du tabac et histiocytose pulmonaire langerhansienne

Réflexions induites par la prise en charge de sept patients en centre de tabacologie

## Résumé

L'histiocytose pulmonaire langerhansienne (HPL) est une pneumopathie interstitielle diffuse kystique qui affecte des sujets jeunes et quasi exclusivement des fumeurs. L'abstinence tabagique conditionne le pronostic de cette maladie chronique d'évolution sévère. Les patients souvent très dépendants du tabac, éprouvent de grandes difficultés à arrêter de fumer ("fumeurs difficiles"), ce qui justifie une prise en charge spécialisée du sevrage tabagique et, à défaut, des stratégies de réduction des risques du tabagisme.

## Mots-clés

Histiocytose pulmonaire langerhansienne – Arrêt du tabac – Fumeur difficile – Stratégie de réduction des risques.

## Summary

**Smoking cessation assistance and Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Considerations from by the management of seven patients in a smoking cessation center**

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis is a diffuse cystic interstitial lung disease affecting young and almost exclusively smokers. Smoking abstinence conditions the prognosis of this chronic disease of severe evolution. Patients frequently highly dependent on tobacco, have great difficulties to quit smoking ("Hard-core smoker") which justifies specialized stopping smoking assistance and in case of failure, of smoking risk-reduction strategies.

## Key words

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis – Smoking cessation – Hard-core smoker – Risk-reduction strategies.

L'histiocytose pulmonaire langerhansienne (HPL) est une pneumopathie infiltrante diffuse kystique qui affecte des sujets jeunes et quasi exclusivement des fumeurs (1). Cette maladie rare dont l'incidence annuelle en France est de quatre à neuf cas par million, soit environ 55 nouveaux cas par an, impose un suivi en centre expert (1). Le stigmate histologique de l'atteinte pulmonaire est l'accumulation de cellules de Langerhans organisées en granulomes dans la paroi des bronchioles distales ; en immunohistochimie, ces cellules expriment le CD1a et la langérine. Les lésions

kystiques résultent de la destruction de la paroi bronchiolaire et de la dilatation de la lumière, se situent au sein de lésions focales mal limitées, infiltrées de cellules inflammatoires et évoluant vers la fibrose. Le tabac paraît jouer un rôle de facteur déclenchant dans l'expression pulmonaire de la maladie ; il stimule la production locale de cytokines (TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , GM-CSF, chémokine CCL20) importantes dans le recrutement, la promotion et la survie des cellules dendritiques. Il paraît être impliqué dans la mutation V600E de l'oncogène BRAF et de la voie de la MAPK

retrouvée dans les lésions d'HPL (1, 2). L'abstinence tabagique soustrait les patients à l'exposition chronique aux produits irritants présents dans la fumée de cigarette et interrompt les mécanismes physiopathologiques de la maladie. Elle peut ainsi enrayer son évolution, justifiant le soutien apporté aux fumeurs très fortement dépendants du tabac pour aider l'arrêt de cette intoxication (3, 4).

## Description du cas clinique

Sept dossiers de fumeurs souffrant d'HPL (diagnostic sur les données du scanner thoracique et/ou de la biopsie pulmonaire) pris en charge en consultation d'aide à l'arrêt du tabac entre 2010 et 2018 ont été rassemblés. Les caractéristiques des patients, de leur tabagisme et de la prise en charge du sevrage tabagique sont décrites dans le tableau I. Les sept patients (deux femmes et cinq hommes) souffraient d'insuffisance respiratoire chronique (VEMS < 70 %, DLCO/VA < 60 %, SaO<sub>2</sub> en air ambiant < 90 %) associant dyspnée et toux, l'un d'eux avait présenté plusieurs pneumothorax. Leur âge était inférieur à 45 ans (âge moyen = 36,5 ans), leur consommation journalière moyenne était de 35 cigarettes ( $\pm$  17C/J), l'ancienneté du tabagisme était de 20 ans ( $\pm$  15 ans). Le diagnostic d'HPL a été porté chez deux patients de la consultation de tabacologie (dans un cas, il s'agissait d'une femme qui avait constaté que sa dyspnée s'améliorait lors de ses grossesses (n = 2) durant lesquelles elle avait arrêté de fumer ; dans l'autre cas, il s'agissait d'un patient en mésusage d'alcool et de tabac dont l'aggravation des symptômes respiratoires "inquiétait son entourage") ; les cinq autres étaient pris en charge depuis 4 ans ( $\pm$  3 ans) ; il existait en moyenne un délai de 13 ans entre le début du tabagisme et le début de la prise en charge de leur maladie, témoignant du retard de diagnostic. Ils présentaient des scores de dépendance et de *craving* élevés (tests de Fagerström : FTCD > 7 et *French tobacco craving questionnaire* : FTCCQ  $\geq$  50) ; des comorbidités étaient notées : symptômes anxieux et dépressifs (*Hospital anxiety depression scale* : HAD > 20 : 7) ou de possible hypomanie (test de Angst > 10 : 3) ; un mésusage associé d'alcool et/ou de cannabis était présent chez quatre patients, une précarité sociale chez cinq d'entre eux (score EPICES > 30 : 5) ; une faible motivation à l'arrêt était fréquente (score de Richmond < 6 : 4). La prise en charge a associé les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) et les médicaments d'aide à

l'arrêt du tabac : substitution nicotinique (TNS : formes transdermiques de 42 à 63 mg en posologie initiale et formes buccales ad libitum) ou varénicline (2 à 3 mg par jour, parfois associée aux TNS) ; un patient a utilisé la cigarette électronique. Des antidépresseurs ont été utilisés et trois patients ont bénéficié d'un suivi psychiatrique spécialisé. Au 12<sup>e</sup> mois du suivi qui a impliqué l'ensemble de l'équipe du service, les partenaires en psychiatrie et addictologie, et associé les médecins référents des patients, quatre d'entre eux étaient abstinents, l'un usait encore de la cigarette électronique ; trois poursuivaient une consommation tabagique réduite. Ultérieurement, les quatre patients abstinents n'ont pas repris le tabac, l'un d'eux a bénéficié d'une greffe bi-pulmonaire, les trois autres ont stabilisé l'évolution de leur maladie. Les trois fumeurs persistants sont décédés.

## Discussion

L'HPL est une pneumopathie interstitielle diffuse rare, elle touche électivement des sujets jeunes et fumeurs (1, 2). Son cours est influencé par le tabagisme dont la poursuite conduit à l'insuffisance respiratoire, l'abstinence tabagique peut enrayer cette évolution et parfois s'accompagner d'une totale rémission. Les fumeurs atteints de cette maladie, à l'instar de ceux affectés de pathologies respiratoires chroniques, sont souvent en difficulté dans l'arrêt du tabac ; ces "fumeurs difficiles" (*hard-core smokers*) (3) cumulent une forte dépendance au tabac, un mésusage associé de substances psychoactives, des troubles anxio-dépressifs, une précarité sociale, une faible motivation à l'arrêt du tabac, l'ensemble limitant leurs capacités à devenir abstinents. L'expérience de ces prises en charge, qui doit être tempérée de la mesure que leur nombre restreint impose, permet toutefois de confirmer des données :

- 1) l'arrêt complet du tabac est la meilleure façon de réduire la mortalité d'origine pulmonaire liée au tabagisme, ce que la simple réduction de consommation ne permet pas (4, 5) ;
- 2) les médicaments du sevrage tabagique facilitent l'arrêt du tabac des fumeurs dépendants – comparativement au placebo, l'association de TNS de formes transdermiques et buccales permet un OR de réussite à 6 mois de 3,6 (IC 95 % : 2,5-5,2) et la varénicline un OR de 3,1 (IC 95 % : 2,5-3,8), le bupropion, inhibiteur sélectif de la recapture de la dopamine et de la noradrénaline, utilisé initialement aux États-Unis comme antidépresseur, a un OR équivalent à celui des TNS

Tableau I : Synthèse des sept cas d'histiocytoses pulmonaires langerhansiennes (HPL)

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4	Cas 5	Cas 6	Cas 7
Sexe	M	F	M	M	M	F	M
Pays d'origine	France	France	Albanie	France	France	France	France
Âge (années)	32	29	36	39	40	45	35
Origine consultation	Spontanée	Spontanée	Pneumo CHU	Pneumo CHU	Pneumo CHU	Méd-int CHU	Méd-Int CHU
Diagnostic	TDM/Anapath	TDM	TDM/ Anapath	TDM/ Anapath	TDM/ Anapath	TDM/ Anapath	TDM/ Anapath
VEMS/Theo - DLCO/VA	50 % - 45 %	70 % - 45 %	50 % - 40 %	55 % - 45 %	50 % - 50 %	70 % - 60 %	60 % - 50 %
Dyspnée (mMRC)	4	2	4	3	3	3	3
Précarité (score EPICES)	> 60	< 30,14	> 50	< 30,14	> 30,14	> 30,14	> 60
Consommation (C/Jm)	40	20	35	35	20	40	40
Consommation (P/Am)	15	13	25	22	25	50	40
Mésusage associé de SPA	Alcool	Cannabis occasionnel	Ex alcool / cannabis	Ex alcool / cannabis	Alcool	-	Alcool / cannabis
Richmond ≤ 6	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
TNSTD mg* (posologie Initiale)	42	42	63	21	21+e-cig	-	63
Varénicline initiale	-	-	-	1mg x 2	1 mg x 2	1 mg x 3	-
IRS +/- thymorégulateurs (TR)	IRS	IRS-TR	IRS-TR	IRS	IRS	IRS	IRS-TR
Suivi psychiatrique	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Oui
Tentatives d'arrêt (> 7 j)	0	Grossesses (n = 2)	0	0	2	0	0
Dépendance (FTCD)	10	8	10	8	8	8	10
Craving (FTCQ)	611	50	62	64	54	56	61
Symptômes anxieux et dépressifs (HAD : A + D > 20 ; scores A et D)	Oui (A + D = 24 ; A = 11, D = 13)	Oui (A + D = 21 ; A = 9, D = 12)	Oui (A + D = 22 ; A = 9, D = 13)	Oui (A + D = 22 ; A = 10, D = 12)	Oui (A + D = 21 ; A = 9, D = 12)	Oui (A + D = 24 ; A = 10, D = 14)	Oui (A + D = 27 ; A = 12, D = 15)
Suspicion d'hypomanie (Angst > 10)	Non	Oui (12)	Oui (16)	Non	Non	Non	Oui (15)
Traitement pneumologique à la prise en charge en tabacologie	SABA	-	LABA	RR, LABA + LAMA	RR, LABA + LAMA	LABA + LAMA	LABA
Abstinence au 12 <sup>e</sup> mois	Non	Oui	Oui	Non	Arrêt + e-cig	Oui	Non
Évolution	Décès	HPL stable	Grefe Bi-pulm	Décès	OLD	HPL stable	Décès

Abréviations : C/Jm – consommation moyenne journalière de cigarettes ; P/Am – Durée moyenne de consommation en année ; SPA – substance psychoactive ; Richmond – Test de motivation à l'arrêt du tabac ; FTCD – *Fagertröm for cigarette dependence* ; FTCQ – *French tobacco craving questionnaire* ; HAD – *Hospital anxiety and depression scale* ; Angst – Test de Angst ; IRS – Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine ; TR – Thymorégulateurs ; OLD – Oxygénothérapie de longue durée ; VEMS – Volume expiratoire maximum par seconde ; DLCO/VA – Transfert du monoxyde de carbone de longue durée ; DLCO/VA – Transfert du monoxyde de carbone rapporté au volume alvéolaire ; TDM – Tomodensitométrie thoracique ; Anapath – Anatomie pathologique ; Bi-pulm – Bipulmonaire ; SABA – Bronchodilatateur de courte durée d'action (salbutamol) ; LABA – Bronchodilatateurs 2 agonistes de longue durée ; LAMA – Bronchodilatateurs anticholinergiques de longue durée ; RR – Réhabilitation respiratoire ; e-cig – cigarette électronique.

\* Le traitement nicotinique substitutif associe systématiquement formes transdermiques (TNSTD) et buccales (TNSFO) ad libitum.

transdermiques : 2,2 (IC 95 % : 1,8-2,2), son utilisation est limitée dans le temps (neuf semaines) et doit être prudente en cas de troubles bipolaires (6) ;

3) des stratégies médicamenteuses différentes des traitements standard méritent d'être tentées (7) ;

4) les thérapies comportementales doivent être associées aux traitements médicamenteux car elles améliorent le taux d'arrêt à long terme comparativement aux seules pharmacothérapies (RR = 1,83 ; IC 95 % : 1,68-1,98) (8) ;

5) la cigarette électronique, dont la toxicité est très inférieure à celle de la fumée de cigarette, est susceptible d'aider les fumeurs qui souhaitent l'employer pour arrêter l'usage du tabac (9) – son bénéfice dans la réduction des risques chez des patients atteints d'affection respiratoire reste mal évalué et son usage exclusif, évitant le “vapo-fumage”, doit être priorisé, la réduction de consommation de cigarettes ne réduisant pas les risques du tabac (9, 10) ;

6) la complémentarité d'action des différents intervenants impliqués dans le suivi de ces “fumeurs difficiles” participant à la globalité de leur prise en charge favorise la réussite du sevrage (11).

## Conclusion

Le diagnostic d'HPL doit être évoqué chez un fumeur jeune présentant des manifestations d'insuffisance respiratoire, fortement dépendant du tabac et souvent en mésusage d'autres substances psychoactives. L'arrêt du tabac est une urgence et une priorité ; à défaut, une stratégie de réduction des risques sera envisagée. Le partenariat entre tous les acteurs impliqués en addictologie est un puissant levier dans la prise en charge des “fumeurs difficiles”. ■

**Liens d'intérêt.** – L'auteur déclare l'absence de tout lien d'intérêt.

J. Perriot  
Aide à l'arrêt du tabac et histiocytose pulmonaire langerhansienne. Réflexions induites par la prise en charge de sept patients en centre de tabacologie

*Alcoologie et Addictologie*. 2019 ; 41 (4) : 364-367

## Références bibliographiques

- 1 - Obert J, Tazi A. Manifestation pulmonaires de l'histiocytose langerhansienne. *Rev Mal Respir*. 2015 ; 32 : 850-866.
- 2 - Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis ? *Eur Respir Rev*. 2017 ; 26 (145).
- 3 - Perriot J, Underner M, Peiffer G, Le Houezec J, Samalin L, Schmitt A, de Chazeron I, Doly-Kuchcik L. Le sevrage tabagique des “fumeurs difficiles”. *Rev Mal Respir*. 2012 ; 29 : 448-61.
- 4 - Berlin I. La réduction des risques et des dommages est-elle efficace et quelles sont ses limites en matière de tabac ? *Alcoologie et Addictologie*. 2017 ; 39 : 128-137.
- 5 - Underner M, Peiffer G, Perriot J, Harika-Germaneau G, Jaafari N. La diminution de la consommation de tabac est-elle associée à une réduction du risque de morbi-mortalité cardiovasculaire et pulmonaire ? *Revue de Pneumologie Clinique*. 2018 ; 74 : 188-195.
- 6 - Fiore MC, Jaen CR, Baker TB, Bailey WC, Benowitz NL, Curry SJ, Dorfman SF, Froelicher ES, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD : US Department of Health and Human Services, Public Health Service ; 2008.
- 7 - Underner M, Perriot J, Peiffer G, Harika-Germaneau G, Jaafari N. Sevrage tabagique : les stratégies pharmacologiques différentes des traitements standard. *Rev Pneumol Clin*. 2018 ; 74 : 205-14.
- 8 - Stead LF, Koilpillai P, Fanshawe TR, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 ; 3 : CD008286.
- 9 - Dautzenberg B, Adler M, Garelik D, Loubrieu J F, Mathern G, Peiffer G, Perriot J, Rouquet RM, et al. Practical guidelines on e-cigarettes for practitioners and others health professionals. A French 2016 expert's statement. *Rev Mal Respir*. 2017 ; 34 : 155-64.
- 10 - Vanderkam P, Boussageon R, Underner M, Langbourg N, Brabant Y, Binder P, Freche B, Jaafari N. Efficacité et sécurité de la cigarette électronique pour la réduction du tabagisme : revue systématique et méta-analyse. *Presse Méd*. 2016 ; 45 : 971-85.
- 11 - Perriot J, Schmitt A, Llorca PM. Optimiser la prise en charge du sevrage tabagique. *Alcoologie et Addictologie*. 2005 ; 27 : 201-9.