

I Revues générales

Quoi de neuf dans les histiocytoses de l'adulte ?

RÉSUMÉ : Les histiocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une accumulation de cellules dérivées du monocyte et du macrophage. Leur évolution clinique est extrêmement variable, allant de formes limitées et bénignes à des formes disséminées parfois létales. Des avancées considérables ont été réalisées dans la compréhension de la physiopathologie des histiocytoses langerhansiennes (HL) et autres histiocytoses du groupe L, comme la maladie d'Erdheim-Chester (MEC) et l'histiocytose indéterminée (HI).

De grands progrès thérapeutiques ont été obtenus dans les formes sévères réfractaires d'HL et dans la MEC grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de BRAF, en particulier le vemurafenib, et/ou d'inhibiteurs de MEK, permettant une survie prolongée.

Enfin, les progrès de la génétique tumorale ont permis de considérer l'histiocytose indéterminée comme une entité à part entière. Les lésions intéressent essentiellement la peau et peuvent être très affichantes. Il existe en revanche peu de nouveautés concernant les histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses.



S. FRAITAG

Service d'Anatomo-pathologie,
Hôpital Necker-Enfants malades, PARIS;
Groupe d'étude des histiocytoses.

Les histiocytoses constituent un groupe hétérogène de maladies rares caractérisées par une accumulation de cellules dérivées du monocyte et du macrophage et responsables de dommages tissulaires. Elles sont accompagnées de cellules inflammatoires. Ces histiocytes dérivent du système phagocytaire mononucléé de la moelle osseuse, issu d'une cellule souche CD34+ se différenciant en monocytes circulants et en histiocytes dans les tissus. Ces histiocytes correspondent à 2 types cellulaires définis par des fonctions distinctes : les macrophages et les cellules dendritiques (CD). L'évolution clinique des histiocytoses est extrêmement variable, allant de formes limitées et bénignes à des formes disséminées et même létales.

Des progrès considérables ont été faits dans la compréhension de la physiopathologie de certaines variétés. Ces

progrès intéressent essentiellement les histiocytoses langerhansiennes (HL) et apparentées. En effet, elles ont longtemps été considérées comme des maladies réactionnelles mais, avec la découverte de mutations récurrentes intéressant la voie des MAP kinases (*Mitogen-activated protein kinases*) et parfois de la voie mTOR/AKT, on est passé du concept de maladies "inflammatoires" à celui de maladies "néoplasiques clonales". Ces connaissances permettent aujourd'hui le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques [2].

L'ancienne classification publiée en 1987 par le Working Group de l'Histiocyte Society comportait 3 groupes :

- les histiocytoses langerhansiennes ;
- les histiocytoses non langerhansiennes ;
- les histiocytoses malignes [3].

I Revues générales

Or, le diagnostic des histiocytoses de l'adulte repose actuellement non seulement sur la présentation clinique et histopathologique, mais également sur l'immunophénotype et la recherche de mutations. Ces données ont permis d'établir une nouvelle classification publiée dans *Blood* en 2016 et divisant les histiocytoses en 5 groupes [4]. Deux groupes nous intéressent plus particulièrement :
 – le groupe L incluant l'histiocytose langerhansienne, la maladie d'Erdheim-Chester (MEC), l'histiocytose indéterminée (HI) et les localisations extracutanées des xanthogranulomes (XG) ;
 – le groupe C incluant les histiocytoses cutanéomuqueuses.

Peu de nouveautés ont pour l'instant été rapportées dans ce dernier groupe.

Les histiocytes et les cellules dendritiques

Cellules dendritiques (CD), monocytes et macrophages appartiennent au système phagocytaire mononucléé, l'histiocyte étant le nom du macrophage lorsqu'il réside dans un tissu. Ces cellules expriment habituellement CD45, CD4 et CD68. Dans la peau, on distingue plusieurs types d'histiocytes :

- les cellules de Langerhans (CL), normalement présentes dans les épithéliums malpighiens et respiratoires, dont la fonction est d'initier la réponse immune T-dépendante par la présentation de déterminants antigéniques, et qui expriment le CD1a et le CD207 (Langerine), marqueur des granules de Birbeck, spécifiques de ces cellules ;
- les macrophages, exprimant le lysozyme, situés dans le derme, et dont la fonction principale est de phagocytter et de digérer les déchets organiques ;
- les cellules dendritiques/dendrocytes dermiques, dont il existe 2 sous-types distingués par l'immunohistochimie : les dendrocytes facteur XIIIa+, surtout présents dans le derme superficiel, et les dendrocytes CD34+, situés surtout dans le derme profond.

Il est important de comprendre que cette différenciation cellulaire n'est pas figée dans le temps et que, sous l'influence de différents facteurs, les monocytes peuvent se différencier en n'importe quel type cellulaire appartenant à ce système phagocytaire mononucléé. De plus, des cellules au phénotype langerhansien (CD1a+, CD207+) peuvent, dans certaines circonstances, par exemple sous l'action d'une chimiothérapie, prendre un phénotype macrophagique CD68+, CD1a-, CD207-, ou même dendritique CD163+, FXIIIa+. C'est uniquement grâce à la détection d'une mutation somatique identique que l'on peut affirmer que les 2 populations sont liées. Par conséquent, la classification des histiocytoses est de plus en plus basée sur la présence d'une mutation plutôt que sur la morphologie et l'immunohistochimie.

Les histiocytoses du groupe L

1. Histiocytose langerhansienne

L'HL est une néoplasie caractérisée par l'accumulation et la prolifération clonale dans les tissus de cellules ayant les caractéristiques phénotypiques de la cellule de Langerhans, soit CD1a+, CD207+, PS100+, mêlées à des cellules inflammatoires. La plupart des HL ont une activation de la voie des MAP kinases. Plus de la moitié portent la mutation activatrice de *BRAF*^{V600E} et 25 % ont une mutation de *MAP2K1*, codant pour MEK1, ces 2 mutations étant exclusives [4]. Ces mutations activatrices, en particulier *BRAF*^{V600E}, dans cette voie de signalisation qui régule la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire, sont également retrouvées dans d'autres types de néoplasies, notamment dans certains mélanomes.

On a longtemps pensé que les cellules de l'HL dérivait de la CL de l'épiderme en raison de leur phénotype commun avec présence de granules de Birbeck. Or, on a récemment montré chez des patients atteints d'HL avec mutation *BRAF*^{V600E}

que les cellules CD34+ de la moelle osseuse de ces patients avaient la même mutation [5]. Ces résultats suggèrent fortement que l'HL est une maladie du système hématopoïétique dérivant d'un progéniteur myéloïde aberrant ayant acquis une mutation.

Par ailleurs, chez l'adulte, on observe des associations entre HL et autres néoplasies ayant un précurseur commun, à savoir d'autres histiocytoses comme la maladie d'Erdheim-Chester ou des hémopathies (leucémie myéloïde aiguë, leucémie lymphoïde aiguë, leucémie chronique myélomonocytaire et lymphomes B et T), pouvant se manifester avant, pendant ou après l'HL [6].

Le diagnostic repose sur les manifestations cliniques et radiologiques associées à l'examen histopathologique. Chez le sujet de plus de 15 ans, l'incidence est de 1 cas/million/an. Elle peut affecter tous les organes mais les principaux sont, tous âges confondus, l'os (80 %), la peau (33 %) (**fig. 1**) et l'hypophyse (25 %). Les autres organes sont le foie, la rate, la moelle osseuse, les poumons, les ganglions et le système nerveux central. L'histiocytose pulmonaire est fortement associée au tabac. Le type d'organe atteint et l'extension de la maladie varient en fonction de l'âge. Ainsi,



Fig. 1 : Atteinte vulvaire d'une histiocytose langerhansienne. Infiltration du capuchon clitoridien et des petites lèvres accompagnée de papules blanchâtres plus ou moins érosives (©Dr C. de Belilovsky).

les HL avec atteinte osseuse surviennent chez des patients plus jeunes que celles avec atteinte pulmonaire.

Les manifestations cliniques vont des formes mono-tissulaires pouvant régresser spontanément à des formes disséminées létales. Chaque organe peut être intéressé isolément ou en association avec d'autres organes. Les organes chez lesquels l'atteinte spécifique peut entraîner le décès sont appelés "organes à risque" (OR). Les principaux OR sont le système hématologique, la rate et le foie. Le poumon n'est plus considéré comme un OR car son atteinte n'est pas associée à une évolution défavorable.

Le consortium européen Euro-histio-net a divisé l'HL en 2 grands groupes :

- l'HL monosystémique (uni- ou multifocale);
- l'HL multisystémique, avec ou sans atteinte d'un OR [7].

Cette classification permet de guider la prise en charge thérapeutique. Entre 30 à 40 % des patients développent des séquelles permanentes, en particulier un diabète insipide, un déficit de l'hormone de croissance ou, plus rarement, un pan-hypopituitarisme. Une atteinte neurologique, tumorale ou dégénérative, est présente dans environ 20 à 50 % des cas. Sa présence en association à un diabète insipide semble plus fréquente chez les patients ayant une mutation de *BRAF* que chez ceux qui sont *BRAF wild type*.

La thérapeutique n'est pas codifiée et comporte l'association d'une prise en charge chirurgicale et d'une chimiothérapie. Toutefois, la découverte des mutations de *BRAF* a changé la stratégie thérapeutique, en particulier dans les formes réfractaires dont les traitements par inhibiteurs de *BRAF* et/ou de *MEK* ont nettement amélioré le pronostic. Par conséquent, la recherche de mutations somatiques est désormais systématique.

Cette mutation de *BRAF^{V600E}* peut être objectivée en immunohistochimie avec

l'anticorps VE1 spécifique de la mutation ou par le séquençage de l'ADN. Dans le cas d'une autre mutation, l'activation de la voie des MAP kinases peut être démontrée par immunohistochimie en recherchant l'expression de phospho-Erk et/ou de Cyclin D1, leur positivité conduisant à rechercher d'autres mutations que la mutation *BRAF^{V600E}*.

2. Maladie d'Erdheim-Chester

La MEC, décrite sous le nom de granulomatose lipéide en 1930 par Erdheim et Chester, est une forme grave d'histiocytose avec atteinte viscérale. Elle est rare mais son incidence a nettement augmenté ces dernières années. Longtemps considérée comme une HNL en raison de son phénotype histiocytaire CD1a-, elle est dorénavant classée dans le même groupe que les histiocytoses langerhansiennes (groupe L) car elle comporte, comme elles, des mutations clonales intéressantes des gènes de la voie des MAP kinases dans la très grande majorité des cas et s'accompagne d'une HL dans 20 % des cas [4, 8]. On observe des mutations activatrices de *BRAF^{V600E}* chez plus de la moitié des patients et d'autres mutations dans la voie des MAP kinases (*MAP2K1*, *ARAF*, *NRAS* et *KRAS*) ainsi que des translocations intéressantes *BRAF*, *ALK* et *NTRK1*. Par ailleurs, 11 % des patients présentent une mutation activatrice de *PIK3CA*.

La MEC atteint principalement l'homme avec un âge moyen de 55 ans. La survie à 5 ans est de 70 %. Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique (phénotype de cellules macrophagiques) corrélé à la présentation clinique et radiologique. Il s'agit d'une maladie systémique et presque tous les organes peuvent être affectés. L'atteinte osseuse est presque constante et les patients présentent souvent comme principal signe de la maladie des douleurs osseuses. La scintigraphie osseuse est hautement évocatrice de la maladie, démontrant une fixation intense et symétrique de la partie distale des os longs des membres inférieurs et plus rare-

ment supérieurs. L'atteinte cardiovasculaire est également très fréquente, avec une infiltration péri-aortique. Comme dans l'HL, les patients peuvent présenter une atteinte neurologique tumorale ou neurodégénérative.

L'atteinte cutanée est présente chez environ 25 % des patients. Elle peut être au premier plan et révéler la maladie. Les manifestations les plus fréquentes sont les lésions à type de xanthelasma, de couleur jaune ou brun-gris, souvent bilatérales et symétriques, parfois circonscrites autour de l'œil. Le canthus interne est la topographie préférentielle. Les autres lésions observées sont moins spécifiques à type de plaques de couleur rouge-brun sur le tronc ou les membres, de lésions papulo-nodulaires ou tumorales, et rarement de lésions diffuses pouvant aller jusqu'à une érythrodermie (**fig. 2**) [9]. Une atteinte muqueuse est possible, surtout génitale. Le diagnostic différentiel de ces lésions cutanées inclut le xanthelasma/xanthome plan, le xanthogranulome nécrobiotique et les autres histiocytoses.

De nombreux traitements ont été essayés incluant les corticoïdes, les agents cytotoxiques et les immunosuppresseurs. De très grands progrès ont été obtenus grâce à l'utilisation de l'interféron α permettant une survie prolongée, et, plus récemment, d'inhibiteurs de *BRAF*, en particulier le vemurafenib, ou/et d'inhibiteurs de *MEK*. Un protocole comportant une association d'un inhibiteur de la voie mTOR-AKT (sirolimus) associé à de la prednisone semble également



Fig. 2 : Lésion mimant un xanthelasma dans le cadre d'une maladie d'Erdheim-Chester (©Dr H. Kützner).

I Revues générales

permettre de stabiliser les lésions dans certains cas [10].

3. Histiocytose indéterminée

Cette forme d'histiocytose très rare est caractérisée par son phénotype de cellules dendritiques CD68+, CD1a+, PS100+, CD207- (les cellules ne contiennent pas de granules de Birbeck dans leur cytoplasme). En fait, elle a longtemps été considérée comme une entité très floue et certains mettaient en doute sa réelle existence. Ce sont, ici encore, les progrès de la génétique tumorale qui ont permis de la considérer comme une entité à part entière. Elle est désormais incluse dans le groupe L des histiocytoses [4] car certaines d'entre elles présentent une mutation de *BRAF*^{V600E} et d'autres une translocation entre *NCOA2* et *ETV3*.

Les lésions intéressent essentiellement la peau. Cliniquement, elles se manifestent sous la forme de papules et/ou de nodules sur la tête, le dos, l'aine et les extrémités (**fig. 3**) mais épargnant les paumes et plantes. Dans certains cas peut exister une atteinte faciale confluyente pouvant donner un faciès



Fig. 3 : Histiocytose Indéterminée. Lésions multiples papulo-nodulaires violacées (©Pr J.-F. Émile).

léonin. Ces lésions sont souvent très affichantes [11] mais restent localisées à la peau. Toutefois, reconnaître une histiocytose indéterminée est important car elle peut s'accompagner d'une autre maladie hématologique telle qu'une leucémie myélomonocytaire chronique et peut même en être la première manifestation. Le diagnostic repose sur l'examen histopathologique.

L'évolution est variable avec des rémissions spontanées dans certains cas. Les autres cas ont été diversement traités dans la littérature par de la photothérapie (PUVA ou UVB), par chimiothérapie, thalidomide...

Les histiocytoses du groupe C (cutanéomuqueuses)

Dans ce groupe sont incluses de nombreuses entités très variées dans leur présentation clinique, de pathogénèse le plus souvent inconnue. Ce sont des histiocytoses non langerhansiennes (HNL), c'est-à-dire qu'elles ont en commun un phénotype CD68+, CD163+, CD1a-, CD207-, FXIIIa+ ou FXIIIa-. Certaines d'entre elles peuvent être associées à une atteinte systémique majeure. La plupart d'entre elles ne semblent pas clonales.

Si chez l'enfant la très grande majorité des cas d'HNL se résume aux xanthogranulomes, chez l'adulte c'est beaucoup plus complexe. Ces 20 dernières années, plusieurs classifications ont été proposées, essentiellement basées sur leur phénotype clinique, histologique et immunologique, sans qu'aucune ne paraisse totalement satisfaisante [1].

C'est la classification de Weitzman qui est la plus couramment utilisée. Les maladies sont classées selon que leur atteinte cutanée est isolée ou associée à une atteinte systémique et leur phénotype de type xanthogranulome, c'est-à-dire exprimant le facteur XIIIa, ou non (**tableau I**).

Leur diagnostic repose classiquement sur la prise en compte de l'aspect clinique (âge de survenue, nombre et siège prédominant des lésions), de l'aspect histologique (aspect des cellules prédominantes : en verre dépoli, avec empéripolèse, fusiforme...), des données de l'imagerie, de la présence ou non de manifestations extracutanées (atteinte rhumatologique de la réticulohistiocytose multicentrique, diabète insipide du xanthome disséminé), de l'évolution, et parfois également de la biologie.

Histiocytoses non langerhansiennes cutanées	
Famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Xanthogranulome juvénile ● Xanthogranulome adulte ● Réticulohistiocytome solitaire ● Histiocytose bénigne céphalique ● Histiocytose éruptive généralisée (fig. 4) ● Histiocytose mucineuse progressive (fig. 5) ● Histiocytose nodulaire progressive (fig. 6)
Hors famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Rosai-Dorfman-Destombes cutanée solitaire
Histiocytoses non langerhansiennes avec atteinte systémique majeure	
Famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Xanthome disséminé (fig. 7)
Hors famille du xanthogranulome	<ul style="list-style-type: none"> ● Réticulohistiocytose multicentrique (fig. 8) ● Xanthogranulome nécrobiotique (fig. 9)

Tableau I : Histiocytoses non langerhansiennes cutanéomuqueuses.



Fig. 4 : Histiocytose éruptive généralisée. Multiples lésions papuleuses (©Pr F. Cambazard).



Fig. 5 : Histiocytose mucineuse progressive. Lésions papuleuses bilatérales et symétriques du dos des mains (©Dr V. Pallure).

Toutefois, en pratique, de nombreux cas sont difficiles à étiqueter de façon précise en raison soit de chevauchements d'une entité avec une autre, soit d'une progression d'une forme vers une autre forme (par exemple, histiocytose bénigne céphalique se transformant en histiocytose éruptive généralisée ou histiocytose éruptive généralisée se transformant en histiocytose progressive nodulaire) ou même de formes hybrides HL/HNL [12].

Enfin, il apparaît de plus en plus clairement que l'analyse cytologique est rarement d'une grande aide. En effet, l'histiocyte "en verre dépoli" décrit comme typique de la réticulohistiocytose peut très bien se rencontrer dans un XG ou même un autre type d'histiocytose, l'histiocyte avec empéripolèse de phénotype PS100+ donné comme caractéristique de la maladie de Rosai-Dorfman-Destombes (MRDD) se voit relativement fréquemment dans les XG, les histiocytes fusiformes de l'histiocytose nodulaire progressive peuvent également s'observer dans les XG ou d'autres types d'histiocytoses. Par ailleurs, et surtout, l'aspect des cellules et leur phénotype FXIIIa ou non varient très souvent au cours du temps selon que la lésion est récente ou ancienne, soumise à différents facteurs environnementaux...



Fig. 6 : Histiocytose nodulaire progressive. Gros nodules confluent du visage donnant un aspect léonin (©Pr L. Requena).



Fig. 7 : Xanthome disséminé. Multiples petites papules roses symétriques, confluent en plaques, aux plis des coudes (©Pr O. Sanguenza).



Fig. 8 : Réticulohistiocytose multicentrique. Multiples papules couleur chair sur le bord externe du doigt (©Pr A. Aouba).



Fig. 9 : Xanthogranulome nécrobiotique. Plaques jaune-orangé périorbitaires (©Pr D. Bessis).

I Revues générales

POINTS FORTS

- L'histiocytose langerhansienne est une néoplasie clonale avec des mutations activatrices intéressant des gènes de la voie des MAP kinases au même titre que la maladie d'Erdheim-Chester. C'est une maladie du système hématopoïétique dérivant d'un progéniteur myéloïde aberrant ayant acquis la mutation *BRAF*^{V600E} ou une autre mutation.
- L'HL est divisée en 2 grands groupes : l'HL monosystémique (uni- ou multifocale) et l'HL multisystémique, avec ou sans atteinte d'un organe à risque (système hématologique, rate et foie).
- La maladie d'Erdheim-Chester est une forme grave d'histiocytose avec atteinte viscérale dont l'incidence a nettement augmenté ces dernières années. L'atteinte cutanée peut être au premier plan et révéler la maladie.
- L'histiocytose indéterminée, caractérisée par une atteinte cutanée souvent très affichante esthétiquement, est une entité à part entière.
- De nets progrès thérapeutiques ont été obtenus dans les formes graves d'HL ou dans la MEC grâce à l'utilisation d'inhibiteurs de *BRAF* ou/et de *MEK*. Par conséquent, la mutation de *BRAF*^{V600E} et/ou l'activation de la voie des MAP kinases doivent être systématiquement recherchées dès le début de la maladie.

Dans la nouvelle classification [4], le réticulohistiocytome solitaire est classé dans la famille du XG car considéré comme une variété de XG, la maladie de Rosai-Dorfman-Destombes dans sa forme uniquement cutanée est séparée de la forme classique avec atteinte ganglionnaire qui est classée dans le groupe R, car plutôt considérée comme une lésion réactionnelle d'origine inconnue. Aucune mutation n'a encore été décrite alors qu'un cas avec mutation de *BRAF* a été rapporté dans une forme avec atteinte ganglionnaire [13].

Il est probable que les progrès des connaissances en génétique moléculaire permettront dans un proche avenir l'émergence d'une nouvelle classification des HNL.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEITZMAN S, JAFFE R. Uncommon Histiocytic disorders: the non-Langerhans Cell Histiocytoses. *Pediatr Blood Cancer*, 2005;45:256-264.
2. HAROCHE J, COHEN-AUBART F, ROLLINS B *et al*. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*, 2017;18:e113-125.
3. Working Group of the Histiocyte Society. Histiocytosis syndromes in children. *Lancet*, 1987;1:208-209.
4. EMILE JF, ABLA O, FRAITAG S *et al*. Histiocyte Society. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*, 2016;127:2672-2681.
5. BERRES ML, LIM KP, PETERS T *et al*. *BRAF*-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med*, 2014;211:669-683.
6. PAPO M, DIAMOND EL, COHEN-AUBART F. High prevalence of myeloid neoplasms in adults with non-Langerhans cell histiocytosis. *Blood*, 2017;130:1007-1013.
7. 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;60:175-184.
8. HAROCHE J, COHEN-AUBART F, ROLLINS B *et al*. Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol*, 2017;18:e113-125.
9. CHASSET F, BARETE S, CHARLOTTE F *et al*. Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients. *J Am Acad Dermatol*, 2016;74:513-520.
10. GIANFREDO D, NICASTRO M, GALETTI M *et al*. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood*, 2015;126:1163-1171.
11. CHEN Q, LEE JS, LIANG MW *et al*. Indeterminate cell histiocytosis in a Chinese patient with progressive and extensive nodular lesions and mixed indeterminate cell and macrophage-monocyte lineage. *J Cutan Pathol*, 2018;45:428-433.
12. SHEN WC, CHANG LIAO NF, LIN TY *et al*. Co-existence of Langerhans cell histiocytosis and reticulohistiocytosis with initial presentation of skull lesions: A case report. *J Cutan Pathol*, 2019;46:62-66.
13. FATOBENE G, HAROCHE J, HELIAS-RODZIWICZ Z *et al*. *BRAF* V600E mutation detected in a case of Rosai-Dorfman disease. *Haematologica*, 2018;103:e377.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.