



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Mise au point

Maladie d'Erdheim-Chester



Erdheim-Chester disease

J. Haroche^{a,*}, F. Cohen-Aubart^a, L. Arnaud^a, B. Hervier^a, F. Charlotte^b, A. Drier^c,
 G. Gorochov^d, P.A. Grenier^e, P. Cluzel^e, P. Maksud^f, J.-F. Emile^g, Z. Amoura^a

^a Service de médecine interne 2, Centre national de référence maladies systémiques rares, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

^b Service d'anatomopathologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

^c Service de neuroradiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

^d Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm), UMR-S 945, Paris, France

^e Service de radiologie, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

^f Service de médecine nucléaire, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UPMC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

^g EA4340, département d'anatomopathologie, AP-HP, université Saint-Quentin-en-Yvelines, 92100 Boulogne, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Disponible sur Internet le 28 mai 2014

Mots clés :

Maladie d'Erdheim-Chester
 Histiocytose
 BRAF
 Interféron- α

Keywords:

Erdheim-Chester disease
 Histiocytosis
 BRAF
 Interferon- α

RÉSUMÉ

La maladie d'Erdheim-Chester est une maladie rare et orpheline décrite en 1930. Bien qu'elle ait été largement sous-diagnostiquée pendant de nombreuses décennies, de nombreux nouveaux cas ont été rapportés ces dernières années. Le nombre de patients a ainsi connu une croissance importante avec plus de 300 nouveaux cas publiés depuis 10 ans. Ceci résulte avant tout de la meilleure connaissance des différents aspects de cette histiocytose parmi les anatomopathologistes, les radiologues et les cliniciens. Sur le plan thérapeutique, la démonstration de l'efficacité de l'interféron- α a été une avancée majeure. Plus récemment, la mutation BRAF^{V600E} a été mise en évidence de chez plus de la moitié des patients ayant une maladie d'Erdheim-Chester. Cela a permis l'utilisation des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib) chez des patients mutés BRAF^{V600E} ayant des formes graves de la maladie avec une efficacité spectaculaire.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

ABSTRACT

Erdheim-Chester disease is a rare and orphan disease. Despite having been overlooked previously, numerous new cases have been diagnosed more recently. The number of Erdheim-Chester disease cases reported has increased substantially: more than 300 new cases have been published in the past 10 years. This situation is mainly a result of the generally better awareness among pathologists, radiologists, and clinicians of various aspects of this rare disease. The field has been particularly active in the last few years, with evidence of the efficacy of interferon- α , the description of a systemic pro-inflammatory cytokine signature, and most recently, reports of the dramatic efficacy of BRAF inhibition in severe, BRAF^{V600E} mutation-associated cases of Erdheim-Chester disease. Also, BRAF mutations have been found in more than half of the patients with Erdheim-Chester disease who were tested. Detailed elucidation of the pathogenesis of the disease is likely to lead to the development of better targeted and more effective therapies.

© 2014 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS.

Este é um artigo Open Access sob a licença de [CC BY-NC-ND](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

1. Introduction

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC) est une histiocytose non langerhansienne rare, dont l'étiologie n'est pas élucidée. Le dia-

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : julien.haroche@psl.aphp.fr (J. Haroche).

Tableau 1

Fréquence des principales atteintes cliniques et radiologiques au cours de la maladie d'Erdheim-Chester : données de la littérature et expérience personnelle sur une cohorte de 53 patients.

	Données de la littérature (%)	Expérience personnelle (%) ^a
Douleurs osseuses	50	40 ^b
Infiltration péri-aortique	60	66
Coated aorta (engainement de toute l'aorte thoracique et abdominale)	30	23 ^b
Atteinte péricardique	45	42
Exophtalmie	27	25
Diabète insipide	27	25 #
Xanthélasmas	19	28
Aspect de « rein chevelu »	ND	Environ 50
Atteinte du SNC	15–25	51
Atteinte pulmonaire	22	43
Décès	60	26

SNC : système nerveux central ; ND : pas de données disponibles.

^a Dans tous les cas, et sauf mention d'une comparaison avec une autre série, reposant sur l'étude des 53 patients publiée en 2011 [4].

^b Série de 48 patients suivis à l'Hôpital Pitié-Salpêtrière (appartenant à l'étude des 53 patients publiée en 2011 [4]).

gnostic est le plus souvent porté au cours de la 5^e décennie, bien que des formes pédiatriques et gériatriques aient aussi été rapportées. La maladie a été pour la première fois décrite en 1930 par l'anatomopathologiste viennois Jakob Erdheim et son élève américain William Chester sous le nom de *lipoid granulomateuse* [1]. Entre cette date et 2013, plus de 500 cas ont été publiés dans la littérature médicale mondiale [2–4]. La MEC résulte d'une infiltration xanthogranulomateuse constituée d'histiocytes spumeux avec parfois des cellules géantes de Touton [5,6]. Les caractéristiques immunologiques des histiocytes de la MEC permettent de les différencier de ceux de l'histiocytose langerhansienne (HL) ; dans la MEC, l'immunomarquage est positif pour le CD68 et négatif pour le CD1a, alors que dans l'HL le CD68 et le CD1a sont positifs ; de plus la protéine S100 est négative dans la plupart des cas (80 %) de MEC.

La MEC est une véritable maladie multisystémique avec des manifestations cliniques très protéiformes : infiltration des os longs à l'origine de douleurs, exophtalmie, diabète insipide, xanthélasma, atteinte pulmonaire interstitielle, infiltration surrénale bilatérale, fibrose rétro-péritonéale avec infiltration périrénale ou urétérale responsable d'une hydronéphrose et d'une insuffisance rénale, infiltration testiculaire, atteintes du système nerveux central (SNC) et cardiovasculaire [4,5].

L'histoire naturelle de la MEC est très variable d'un patient à l'autre, dépendant principalement de l'étendue et de la distribution des atteintes cliniques. Elle peut aller de formes très limitées avec des lésions osseuses asymptomatiques à des formes multisystémiques engageant le pronostic vital. En janvier 2013, nous suivions 95 patients dont 20 sont décédés (21 %). Cette revue s'appuiera principalement sur notre série de 53 patients publiée en 2011 (Tableau 1) [4].

2. Critères diagnostiques

Le diagnostic de MEC est fondé sur une preuve anatomopathologique dans un contexte clinico-radiologique évocateur. L'image histologique caractéristique de cette maladie est (Fig. 1) : la présence d'histiocytes spumeux au sein d'un granulome polymorphe et d'une fibrose ou image de xanthogranulome avec un marquage constant des histiocytes par le CD68 alors que le CD1a est négatif [5,6]. Tous les tissus peuvent être le siège d'une infiltration histiocyttaire dans la MEC. Les critères diagnostiques suivants ont été utilisés dans les principales séries [4–6] :

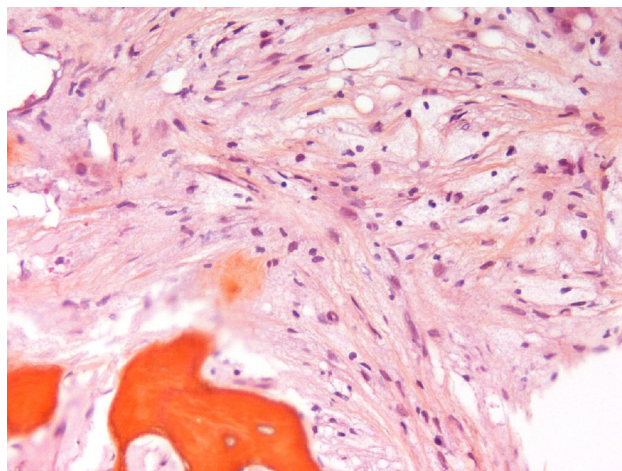


Fig. 1. Maladie d'Erdheim-Chester, biopsie chirurgicale du fémur : tissu osseux spongieux dont les espaces médullaires sont infiltrés par des histiocytes à cytoplasme spumeux situés dans un stroma fibreux (HES, ×200).

- histologie typique : cette preuve peut parfois être obtenue par biopsie écho- ou scanno-guidée de l'infiltration périrénale qui réalise typiquement un aspect de « rein chevelu » (hautement évocateur du diagnostic de MEC) sur la tomodensitométrie abdominale (Fig. 2) (environ 50 % des cas) [7,8] ;
- atteinte osseuse hautement évocatrice, avec sur les radiographies standard ou la scintigraphie osseuse au ⁹⁹Tc : ostéosclérose bilatérale et symétrique des régions métaphyso-diaphysaires des os longs ou hyperfixation symétrique et intense des extrémités des os longs des membres inférieurs, et parfois des membres supérieurs (Fig. 3). Cette hyperfixation des os longs sur la scintigraphie osseuse est quasiment constante (96 % dans notre série) [9,10], et très évocatrice du diagnostic. Il existe quelques cas sans atteinte osseuse que ce soit sur la scintigraphie osseuse, les radiographies standard, l'IRM osseuse et le TEP-scan.

3. Épidémiologie

Il existe une prépondérance masculine : 70 % des cas [4]. L'âge moyen au diagnostic était de 55 ans (extrêmes, 16–80 ans) dans notre étude de 2011 [4,5]. La MEC est plus rarement décrite chez l'enfant (une dizaine d'observations pédiatriques ont été rapportées) et est alors caractérisée par l'absence d'atteinte cardiaque [11,12]. Le délai diagnostique médian qui s'échelonnait de quelques

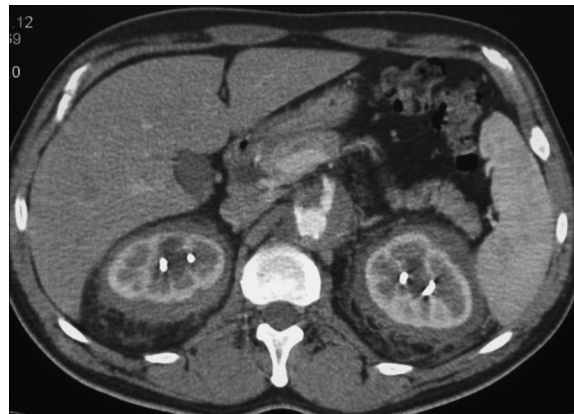


Fig. 2. Tomodensitométrie abdominale (coupe axiale) : infiltration symétrique de la graisse périrénale et des fascias périrénaux réalisant un aspect de « rein chevelu ». Sondes JJ visibles. L'origine de l'artère mésentérique supérieure est engainée dans la fibrose. Aspect de *coated aorta*.



Fig. 3. Hyperfixation métaphyso-diaphysaire, bilatérale et symétrique, touchant les 4 membres (prédominant aux membres inférieurs) sur la scintigraphie osseuse au technétium 99.

mois à plusieurs années (jusqu'à 25 ans) en 2006, tend actuellement à se raccourcir du fait de la meilleure connaissance de la maladie par les différents spécialistes impliqués [10].

4. Principales manifestations cliniques

4.1. Manifestations osseuses

Bien que la quasi-totalité des patients ayant une MEC ait une atteinte osseuse radiologique, 50% seulement des patients se plaignent de douleurs osseuses, ce qui constitue la manifestation clinique la plus fréquente de la MEC (Tableau 1) [10]. Celles-ci sont d'intensité variable, le plus souvent modérées, sans horaire particulier et touchent principalement les membres inférieurs. Les localisations osseuses étant souvent latentes, et les anomalies radiographiques à type d'ostéosclérose bilatérale et symétrique de la diaphyse et de la métaphyse des os longs étant inconstantes, la réalisation d'une scintigraphie osseuse au ^{99}Tc est indispensable. Elle révèle typiquement, une hyperfixation du traceur dans la région métaphyso-diaphysaire des os longs, prédominant aux membres inférieurs [5,6]. À l'inverse de l'HL, le squelette axial et la mandibule sont respectés dans la MEC. L'IRM osseuse, qui n'est pas indispensable, peut parfois montrer une atteinte des épiphyses des os longs et une périostite [13]. Elle peut aussi être utile pour les



Fig. 4. Manchon péri-aortique (*coated aorta*) sur une coupe sagittale oblique de scanner thoraco-abdominal injecté.

quelques observations de MEC avec scintigraphie osseuse normale. L'utilisation du TEP-scanner tend cependant à remplacer de plus en plus la scintigraphie osseuse [14,15].

4.2. Manifestations cardiovasculaires

Les publications récentes concernant la MEC ont montré à quel point l'amélioration des modalités d'imagerie a accru le dépistage de l'atteinte cardiovasculaire. Curieusement, alors que les manifestations cardiovasculaires ont été rapportées dès les premières descriptions autopsiques de la maladie en 1930, elles sont restées longtemps méconnues [4,5]. Elles sont dominées par un engainement péri-aortique circonférentiel (66% des cas), de siège thoracique ou abdominal. Lorsque ce manchon s'étend à toute l'aorte on parle de *coated aorta* (manchon péri-aortique) (38% des cas) [10,16] (Fig. 4). Ce manchon est parfois irrégulier mais demeure asymptomatique car il n'est pas sténosant. Il peut s'étendre aux principales artères nées de l'aorte, sans conséquences cliniques à l'exception notable de l'HTA rénovasculaire par engainement des artères rénales (21% des cas), traitée efficacement par angioplastie [5]. Cette atteinte doit impérativement être recherchée devant une HTA au cours d'une MEC.

Bien que le myocarde et l'endocarde puissent être infiltrés, l'atteinte cardiaque la plus fréquente de la MEC est l'infiltration péricardique (42% des cas) parfois accompagnée d'un épanchement, plus rarement à l'origine d'une tamponnade qui peut être mortelle [5,17]. Une analyse systématique rétrospective de l'imagerie cardiaque (IRM ou scanner avec *gating*) a montré une anomalie chez 70% de 37 patients : 49% avaient une infiltration anormale du cœur droit, parmi lesquels 30% avaient une infiltration pseudo-tumorale de l'oreillette droite (Fig. 5) et 19% une atteinte du sillon atrio-ventriculaire [18]. Des infarctus du myocarde, parfois mortels, généralement secondaires à une infiltration coronarienne spécifique ont été rapportés chez plus de 15 patients (littérature et expérience personnelle) [5,19,20]. Des insuffisances aortiques et mitrales sont décrites (17% des cas [4]) et peuvent parfois nécessiter un remplacement valvulaire (3 cas publiés, dont un personnel) [5,21], parfois techniquement très difficile du fait de l'infiltration de toutes les tuniques cardiaques.

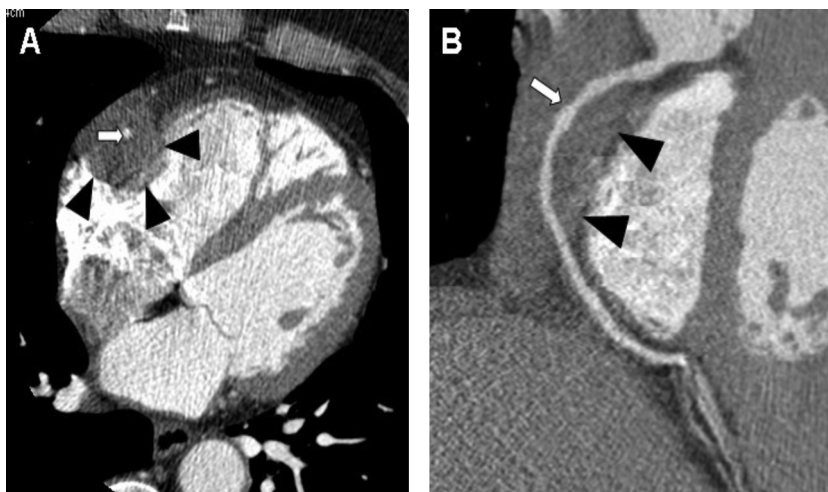


Fig. 5. Scanner cardiaque avec injection de produit de contraste et synchronisation à l'ECG (*gating*). A. Coupe axiale montrant une masse (têtes de flèche noires) engainant l'artère coronaire droite (flèche blanche). B. Reconstitutions curvilignes démontrant une extension le long du segment II de l'artère coronaire droite ; aspect de pseudo-tumeur de l'oreillette droite.

4.3. Infiltration rétro-orbitaire

Un quart des patients de notre série a une exophtalmie par infiltration des tissus rétro-orbitaires, souvent bilatérale [22,23] (Fig. 6). Elle est rarement majeure et peut alors être réfractaire aux thérapies usuelles nécessitant parfois une chirurgie de réduction tumorale. Les parois orbitaires sont classiquement respectées.

4.4. Endocrinopathies

Le diabète insipide constitue l'atteinte endocrinienne la plus fréquente de la MEC. Lié à une infiltration de l'axe hypothalamo-hypophysaire, il est trouvé chez environ 25% des patients. D'autres atteintes centrales ont été décrites : hyperprolactinémie, hypogonadisme hypogonadotrophique, diminution de l'IGF1 [24,25]. L'infiltration surrénalienne bilatérale spécifique, souvent méconnue car rarement symptomatique, est souvent révélée par l'imagerie. Dans notre expérience, elle était présente dans 32% des cas avec confirmation autopsique dans un cas [26]. Un seul de ces

patients avait une insuffisance surrénale. L'infiltration surrénale n'est pas rare et doit être systématiquement dépistée car elle est potentiellement symptomatique.

4.5. Atteinte cutanéomuqueuse

Des xanthélasmas, siégeant sur les paupières ou les régions péri-orbitaires, sont rapportés chez 28% de nos 53 patients (Fig. 7). Les autres atteintes cutanéomuqueuses sont plus rares : lésions papulonodulaires [27], infiltrations de la vulve [1].

4.6. Atteintes urologique et rénale

Un tableau de pseudo « fibrose rétropéritonéale » (FRP) est présent chez 30% des patients, volontiers compliqué d'hydronéphrose bilatérale responsable d'une insuffisance rénale nécessitant parfois la mise en place de sondes JJ [28]. À la différence des FRP idiopathiques, les uretères pelviens sont généralement épargnés dans la MEC et il n'y a pas d'engainement de la veine cave inférieure. De plus, cette fibrose engaine complètement l'aorte, alors que dans la FRP idiopathique les bords postérieurs sont généralement épargnés [5]. Une attention toute particulière doit être portée sur le scanner (ou l'IRM) à l'aspect des fascias et de la graisse périrénale

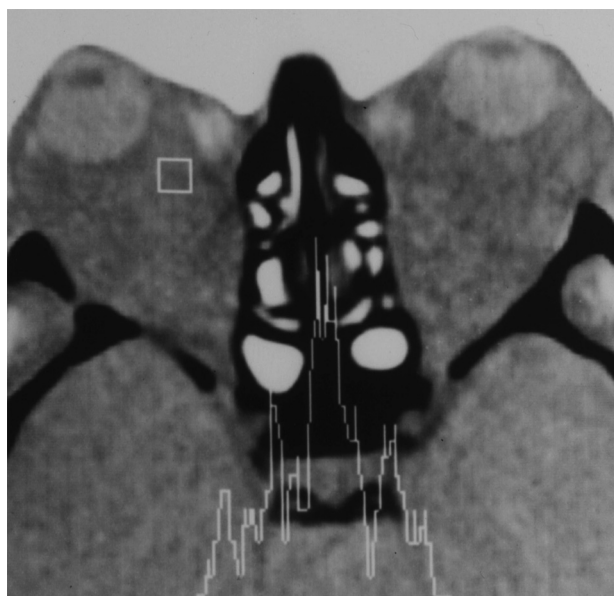


Fig. 6. Scanner orbitaire : infiltration rétro-orbitaire responsable d'une exophtalmie bilatérale.

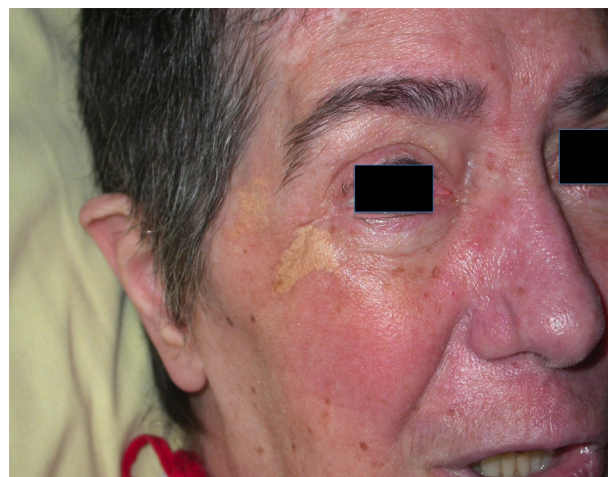


Fig. 7. Xanthélasma péri-orbitaire.

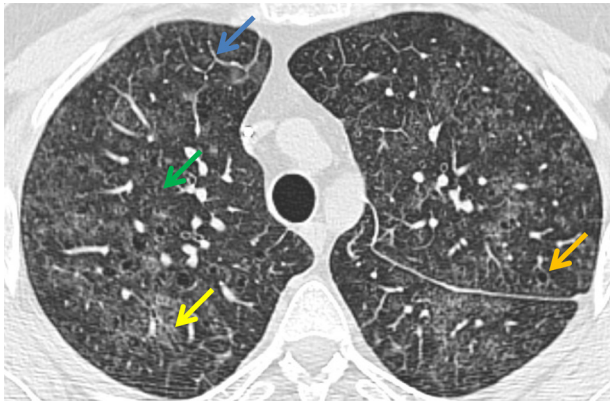


Fig. 8. Coupe de scanner thoracique des lobes supérieurs. Les lésions élémentaires sont : quelques lignes septales antérieures (flèches bleues – aspect de polygones), des micronodules centrolobulaires de profusion abondante épargnant les régions sous-pleurales (flèches vertes), des hyperdensités en verre dépoli plurifocales (flèches jaunes n'effaçant pas les vaisseaux ni les bronches), des kystes (flèches orange). Les 3 derniers types lésionnels devraient faire rechercher de principe une histiocytose langerhansienne même en l'absence d'autres signes systémiques par un lavage bronchiolo-alvéolaire dirigé.

montrant parfois un aspect de gangue périrénale ou de « rein chevelu ». L'éventualité d'une MEC doit être évoquée devant toute FRP cortico-résistante. Une scintigraphie osseuse doit être réalisée devant toute FRP atypique par son évolution car il peut s'agir d'une MEC.

4.7. Atteinte pulmonaire

Les atteintes pulmonaires ne sont pas rares mais sont probablement méconnues. Sur les 319 cas de MEC publiés avant novembre 2008, 22% avaient cette manifestation clinique. Sur 34 patients, le scanner thoracique montrait une atteinte parenchymateuse dans 53% des cas et pleurale dans 41% des cas [29]. La tomodynamétrie pulmonaire est d'un grand apport montrant typiquement un épaississement régulier des septa interlobulaires, un épaississement des scissures, des plages de verre dépoli et quelques micronodules centrolobulaires (Fig. 8). Le lavage bronchiolo-alvéolaire peut montrer des histiocytes spumeux CD68⁺ et CD1a⁻. Dans notre expérience, l'atteinte pulmonaire n'est que rarement symptomatique à l'inverse de celle de l'HL, et elle n'engage classiquement pas le pronostic vital [30].

L'évolution peut cependant se faire vers l'insuffisance respiratoire terminale par fibrose pulmonaire.

4.8. Atteintes neurologiques cliniques et radiologiques

L'atteinte du système nerveux central (SNC), est rapportée chez 15 à 25% des patients suivant les séries [10,31]. L'expression clinique est variable : syndrome pyramidal (45%), syndrome cérébelleux (41%) très invalidant, plus rarement comitativité, céphalées, troubles cognitifs ou psychiatriques, paralysies de nerfs crâniens et lésions asymptomatiques. L'atteinte du SNC est volontiers associée à un handicap fonctionnel. Elle constitue un facteur de mauvais pronostic majeur : dans notre étude de survie [4] il s'agissait d'un facteur prédictif indépendant de mortalité.

L'analyse systématique des IRM cérébrales de 33 patients suivis à la Pitié-Salpêtrière a montré l'atteinte d'au moins deux sites anatomiques distincts dans deux tiers des cas [32] (Fig. 9). L'imagerie cérébrale était normale chez seulement 3 patients. Les atteintes cérébrales, méningées, du massif facial, des sinus et des orbites sont fréquentes. Nous recommandons la réalisation systématique d'une IRM cérébrale et d'un scanner des sinus chez tous les patients.

4.9. Autres localisations

Il existe de rares descriptions de syndrome d'activation macrophagique, d'atteinte hépatique ou biliaire et de parodontopathies par atteinte du maxillaire. Des localisations testiculaires, thyroïdiennes [33] ont aussi été décrites, de même que plusieurs descriptions d'atteintes mammaires [34,35]. Des atteintes ganglionnaires ont aussi été révélées lors d'autopsies [33].

5. Formes de chevauchement associant plusieurs histiocytoses

Il existe un continuum entre les différentes histiocytoses. Certains patients ont des formes de chevauchement associant plusieurs histiocytoses (le plus souvent MEC et HL, mais aussi parfois maladie de Rosai-Dorfman, autre histiocytose non langerhansienne rare avec le plus souvent un meilleur pronostic) [36–38]. La fréquence élevée des associations MEC et HL semble trop élevée pour être liée au hasard, et suggère un lien pathogénique commun entre les différentes histiocytoses. Les cliniciens devraient être sensibilisés à la possibilité de ces formes de chevauchement

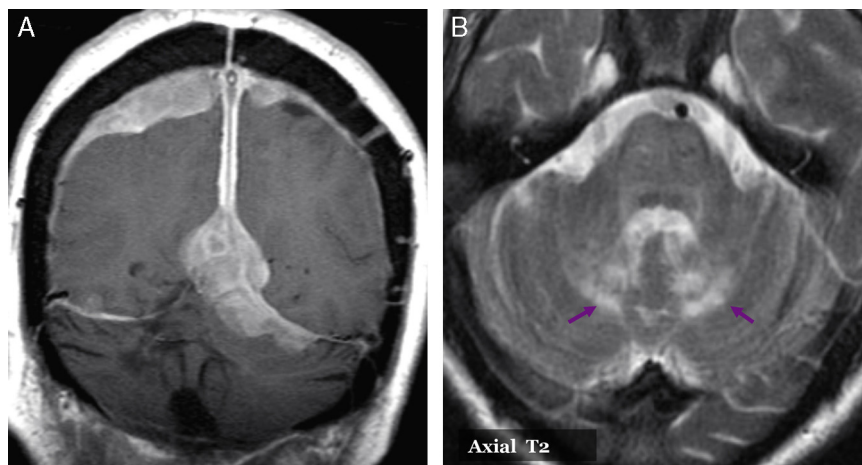


Fig. 9. IRM cérébrale. A. Coupe coronale T1 après injection de gadolinium. Épaississements focaux pseudo-méningiomateux multiples et épaississement diffus de la faux, prenant le contraste. B. Coupe axiale T2 des hémisphères cérébelleux, lésion d'allure neurodégénérative, atteinte bilatérale et symétrique des noyaux dentelés et de la région péri-dentelée en hypersignal T2.

et évoquer plus souvent la possibilité d'une MEC chez un patient ayant une HL.

6. Évaluation de l'activité de la maladie

Bien qu'imparfaitement connue, l'histoire naturelle de la MEC est celle d'une maladie chronique. Les lésions de la MEC ne régressent pas spontanément. Il existe un syndrome inflammatoire biologique chez plus de 80% des patients avec des valeurs de C-réactive protéine (CRP) parfois très élevées [10]. L'évaluation de l'activité de la maladie se fait par un examen clinique et des investigations morphologiques (environ tous les 6 mois). Dans notre expérience, le TEP-scan est particulièrement utile pour déterminer l'activité de la MEC et pour juger l'efficacité du traitement, notamment sur l'atteinte du SNC. Il peut détecter une réponse thérapeutique précoce, avant que l'IRM ne décèle une diminution de la lésion [14]. Le TEP-scan permet également de fournir une évaluation globale de l'atteinte cardiovasculaire, qui est un facteur pronostique important. Le TEP-scan fournit des informations lors d'un seul et même examen sur la plupart des atteintes importantes de la MEC (et notamment celles qui engagent le pronostic vital). La sensibilité est dépendante du type d'atteinte étudiée. Comparée aux autres modalités, la spécificité du TEP-scan est cependant excellente. Nous recommandons la réalisation d'un TEP-scan initial chez tous patients ayant une MEC.

7. Traitement

7.1. Interféron-alpha

Jusqu'en 2005, les traitements proposés étaient les corticostéroïdes, les agents cytotoxiques [39], et plus rarement l'intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches [40,41]. L'évaluation de l'efficacité de ces thérapeutiques était difficile car les séries étaient limitées (1 ou 2 patients traités), les traitements donnés en association, et le recul de courte durée.

Les corticoïdes ont un effet très limité, parfois intéressant sur le syndrome inflammatoire, mais les formes cortico-résistantes sont très fréquentes.

L'interféron-alpha (IFN- α) est le traitement de première intention depuis la description princeps de Braiteh et al. de son efficacité chez 3 patients en 2005 [42]. Dans notre série de 8 patients traités par IFN- α par notre équipe en 2006, l'efficacité était cependant variable, dépendant de l'organe atteint et de l'évolutivité de la maladie [43]. L'IFN- α à la dose de 3 millions d'unités 3 fois par semaine était efficace sur l'état général, l'exophtalmie, les douleurs osseuses, l'hydronéphrose bilatérale, les xanthélasmas, et parfois sur l'infiltration péri-aortique et périrénale. En revanche, cette posologie était insuffisante pour traiter l'infiltration du SNC, les exophtalmies majeures et l'atteinte cardiaque [4]. Dans ces formes, nous préconisons de ce fait des doses plus importantes (en atteignant si possible 9 millions d'unités 3 fois par semaine) avec des résultats positifs sur l'infiltration méningée, les tumeurs supra- et rétro-sellaires, l'infiltration péricardique et les pseudo-tumeurs de l'oreille droite. Ce traitement doit être prolongé, ce qui est parfois compliqué par la survenue d'une dépression ou d'une fatigue majeure. L'efficacité de l'IFN- α sur les formes pseudo-dégénératives avec syndrome cérébelleux, est beaucoup moins nette. L'IFN- α constitue néanmoins le traitement de première intention de la MEC et doit être poursuivi longtemps quand il est efficace et bien toléré. Dans notre série de 53 patients, l'IFN- α , simple ou dans sa forme pégylée, était un facteur indépendant majeur prédictif de survie [4]. Actuellement, nous préférons le peg-IFN- α , souvent mieux toléré dans la durée que l'IFN- α , en tenant compte des équivalences de doses.

7.2. Inhibiteurs de BRAF

La voie RAS-RAF-MEK-ERK est une voie de signalisation cellulaire importante intervenant dans différentes tumeurs [44]. La mutation BRAF^{V600E} a été trouvée au sein de différentes tumeurs humaines [45]. Il s'agit d'une mutation activatrice du proto-oncogène BRAF, qui entraîne l'activation de la voie RAS-ERK, indépendamment de l'activation de RAS. L'inhibition de l'activation de BRAF par le vémurafénib prolonge la survie des patients avec mélanomes métastatiques porteurs de la mutation BRAF^{V600E} [46]. Le vémurafénib est également efficace dans la leucémie à tricholeucocytes avec mutation BRAF^{V600E} [47]. En 2010, des mutations BRAF^{V600E} ont été trouvées chez la moitié des patients atteints d'une HL [48]. Nous avons trouvé cette mutation dans 50% des MEC et 40% des HL [49,50]. L'utilisation du vémurafénib, inhibiteur de BRAF comme traitement de la MEC avec mutation BRAF^{V600E} est très prometteuse. Nous avons traité par vémurafénib 3 patients porteurs de cette mutation, ayant une MEC multisystémique et réfractaire à l'IFN- α [51]. Deux de ces patients avaient aussi une HL associée. Sous vémurafénib, nous avons observé une réponse thérapeutique spectaculaire, à la fois rapide et substantielle, clinique, biologique et morphologique chez nos 3 patients : diminution des fixations sur le TEP-scan et régression des différentes infiltrations sur le scanner et l'IRM dès le premier mois de traitement. Pour un patient l'amélioration du TEP-scan s'est poursuivie entre le 1^{er} et le 4^e mois. Ces résultats encourageants méritent d'être confortés, le vémurafénib n'étant pas dénué d'effets indésirables cutanés.

7.3. Autres traitements

En 2010, une publication a fait état de l'efficacité de l'imatinib mésylate dans les histiocytoses (2 HL, 1 MEC) [52]. Notre expérience chez 6 patients ayant une MEC est plutôt décevante [53].

L'antagoniste du récepteur à l'IL1 (anakinra) a été administré à 2 patients avec une bonne efficacité sur les douleurs osseuses et la disparition du syndrome inflammatoire biologique [54]. Aucun de ces patients n'avait d'atteinte cardiovasculaire ou du SNC. Nous avons traité 10 patients par l'anakinra avec un résultat globalement peu satisfaisant et des échappements (tamponnade notamment) (observation personnelle).

La cladribine a été proposée pour traiter des atteintes du SNC réfractaires à l'IFN- α [39]. Pour notre part, nous n'avons pas observé de réponse thérapeutique chez les quelques patients où nous l'avons utilisé.

L'efficacité de l'infliximab a été rapportée en 2012 chez 2 patients avec atteinte cardiaque, avec une réponse qui persistait 12 à 18 mois après le début du traitement [55].

8. Pronostic de la maladie d'Erdheim-Chester (MEC)

La MEC était une maladie sévère avec un mauvais pronostic spontané [5,6] : en 2004, avant l'ère des traitements par IFN- α , 35 (60%) des patients mouraient après une médiane de survie après diagnostic de 19,2 mois (extrêmes : 0–120 mois) [5]. Dans une série plus récente, la mortalité globale est de 26% et la survie à 5 ans est de 68% [4]. Cette amélioration est probablement à mettre au bénéfice de l'IFN- α .

9. Avancées physiopathologiques

La physiopathologie de la MEC était mal élucidée jusqu'à récemment, la plupart des études ne concernant que quelques patients. Stoppacciaro et al. ont montré dans une étude immunohistochimique réalisée à partir des biopsies de 3 patients l'existence d'un réseau complexe de cytokines et de chimiokines, à l'origine

du recrutement et de l'accumulation des histiocytes au sein des tissus [56]. Dagna et al. ont étudié la production spontanée d'interleukine (IL)-6 et d'IL-8, et après stimulation, de *tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) par des cellules mononuclées à partir des fragments biopsiques d'un seul patient [57]. L'IL-8 est une cytokine chimioattractrice pour les cellules polymorphonuclées et les monocytes. Nous avons étudié le profil cytokinique sérique (23 cytokines dosées) de 37 patients atteints de MEC [58]. Il existe au cours de la MEC une augmentation dans le sérum de l'IFN- α , de l'IL-1, de l'IL-1Ra (antagoniste du récepteur), de l'IL-6, de l'IL-12, et du *monocyte chemoattractant protein 1* (MCP-1). Cette « signature cytokinique » propre à la MEC de type Th1 pourrait déboucher sur des approches thérapeutiques plus ciblées. Cette augmentation du taux sérique des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires explique le recrutement des cellules histiocytaires. L'existence de mutations BRAF^{V600E} chez plus de 50 % des patients démontre la nature clonale de la prolifération histiocytaire.

Nous attendons aussi beaucoup de l'analyse du transcriptome (étude en cours sur une soixantaine de patients) pour mieux comprendre la physiopathologie de la MEC.

Déclaration d'intérêts

J. Haroche a reçu des honoraires de Glaxo Smith Kline pour le conseil concernant le traitement des patients atteints d'histiocytose par thérapies ciblées.

J.-F. Emile a reçu des honoraires de Roche et de Glaxo Smith Kline pour le conseil concernant le traitement des patients atteints de mélanomes et sur le diagnostic et/ou le traitement par inhibiteurs de BRAF.

Z. Amoura : expertise (GSK, Amgen) ; comités consultatifs (GSK, Amgen, Lilly) ; recherche (GSK, Roche, Actelion, Amgen, Lilly, UCB, Astra Zeneca) ; voyages & Congrès (GSK, LFB).

Références

- [1] Chester W. Über Lipoid granulomatose. Virchows Archiv fur Pathologische Anatomie und Physiologie und fur Klinische Medizin 1930;279:561–602.
- [2] Adam Z, Koukalová R, Sprláková A, Reháč Z, Cervínek L, Szturz P, et al. Successful treatment of Erdheim-Chester disease by 2-chlorodeoxyadenosine-based chemotherapy. Two case studies and a literature review. Vnitr Lek 2011;57:576–89.
- [3] Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. Curr Opin Rheumatol 2012;24:53–9.
- [4] Arnaud L, Hervier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. Blood 2011;117:2778–82.
- [5] Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. Medicine (Baltimore) 2004;83:371–92.
- [6] Veysier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. Medicine (Baltimore) 1996;75:157–69.
- [7] Andre M, Delevaux I, de Fraissinette B, Ponsonnaille J, Costes Chalret N, Wechsler B, et al. Two enlarged kidneys: a manifestation of Erdheim-Chester disease. Am J Nephrol 2001;21:315–7.
- [8] Dion E, Graef C, Haroche J, Renard-Penna R, Cluzel P, Wechsler B, et al. Imaging of thoraco-abdominal involvement in Erdheim-Chester disease. AJR Am J Roentgenol 2004;183:1253–60.
- [9] Balink H, Hemmeler MH, de Graaf W, Grond J. Scintigraphic diagnosis of Erdheim-Chester disease. J Clin Oncol 2011;29:e470–2.
- [10] Haroche J, Amoura Z, Wechsler B, Veysier-Belot C, Charlotte F, Piette JC. Erdheim-Chester disease. Presse Med 2007;36:1663–8.
- [11] Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. Pediatr Blood Cancer 2010;55:745–7.
- [12] Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. J Pediatr Hematol Oncol 2009;31:782–6.
- [13] Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. Radiology 2006;238:632–9.
- [14] Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in follow-up than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. Arthritis Rheum 2009;60:3128–38.
- [15] Stenova E, Steno B, Povinec P, Ondrias F, Rampalova J. FDG-PET in the Erdheim-Chester disease: its diagnostic and follow-up role. Rheumatol Int 2012;32:675–8.
- [16] Serratrice J, Granel B, De Roux C, Pellissier JF, Swiader L, Bartoli JM, et al. Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. J Rheumatol 2000;27:1550–3.
- [17] Gupta A, Kelly B, McGuigan JE. Erdheim-Chester disease with prominent pericardial involvement: clinical, radiologic, and histologic findings. Am J Med Sci 2002;324:96–100.
- [18] Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. Circulation 2009;119:e597–8.
- [19] Fink MG, Levinson DJ, Brown NL, Sreekanth S, Sobel GW. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy findings. Arch Pathol Lab Med 1991;115:619–23.
- [20] Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. Arch Pathol Lab Med 2004;128:682–5.
- [21] Kenn W, Stabler A, Zachoval R, Zietz C, Raum W, Wittenberg G. Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. Eur Radiol 1999;9:153–8.
- [22] Alper MG, Zimmerman LE, Piana FG. Orbital manifestations of Erdheim-Chester disease. Trans Am Ophthalmol Soc 1983;81:64–85.
- [23] Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. Eye (Lond) 2000;14(Pt 4):606–12.
- [24] Khameh ME, Mollanai S, Hashemi F, Rezaizadeh A, Azizi F. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. J Endocrinol Invest 2002;25:727–9.
- [25] Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). J Intern Med 1998;244:529–35.
- [26] Haroche J, Amoura Z, Touraine P, Seilhean D, Graef C, Birmelès B, et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. J Clin Endocrinol Metab 2007;92:2007–12.
- [27] Opie KM, Kaye J, Vinciullo C. Erdheim-Chester disease. Australas J Dermatol 2003;44:194–8.
- [28] Droupy S, Attias D, Eschwege P, Hammoudi Y, Benoit G, Jardin A. Bilateral hydro-nephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. J Urol 1999;162:2084–5.
- [29] Brun AL, Touitou-Gottenberg D, Haroche J, Toledano D, Cluzel P, Beigelman-Aubry C, et al. Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. Eur Radiol 2010;20:2579–87.
- [30] Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. Arthritis Rheum 2010;62:3504–12.
- [31] Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H, Haroche J, Taillia H, Magy N, et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. J Neurol 2006;253:1267–77.
- [32] Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godenèche G, Dormont D, Chiras J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. Radiology 2010;255:586–94.
- [33] Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. J Clin Pathol 2004;57:1225–8.
- [34] Provenzano E, Barter SJ, Wright PA, Forouhi P, Allibone R, Ellis IO. Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. Am J Surg Pathol 2010;34:584–8.
- [35] Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M, Nicolaus M, Mayr D, Reiser MF, et al. An unusual breast tumor. Radiologie 2009;49:942–5.
- [36] Brower AC, Worsham GF, Dudley AH. Erdheim-Chester disease: a distinct lipoidosis or part of the spectrum of histiocytosis? Radiology 1984;151:35–8.
- [37] Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. J Am Acad Dermatol 2010;63:284–91.
- [38] Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, Lee WR. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. Br J Dermatol 2002;147:770–4.
- [39] Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. Br J Ophthalmol 2004;88:844–7.
- [40] Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. Ann Intern Med 2001;135:844–5.
- [41] Gaspar N, Boudou P, Haroche J, Wechsler B, Van Den Neste E, Hoang-Xuan K, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem-cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. Haematologica 2006;91:1121–5.
- [42] Braiteh F, Boxrud C, Esmaili B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. Blood 2005;106:2992–4.
- [43] Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient

- and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:3330–6.
- [44] Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6771–90.
- [45] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949–54.
- [46] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF^{V600E} mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.
- [47] Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038–40.
- [48] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919–23.
- [49] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF^{V600E} mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700–3.
- [50] Emile JF, Charlotte F, Amoura Z, Haroche J. BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31:398.
- [51] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harbouring the BRAF^{V600E} mutation. *Blood* 2013;121:1495–500.
- [52] Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28:e633–6.
- [53] Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111:5413–5.
- [54] Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, Martin Silva N, Renand A, Galateau-Salle F, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010;116:4070–6.
- [55] Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Doglioni C, et al. Tumor necrosis factor alpha as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30:e286–90.
- [56] Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, Colarossi C, Praderio L, Tresoldi M, et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2006;54:4018–22.
- [57] Dagna L, Girlanda S, Langheim S, Rizzo N, Bozzolo EP, Sabbadini MG, et al. Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immunopathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1203–6.
- [58] Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783–90.