



**HAL**  
open science

# Comparaison des profils épidémiologiques, cliniques, fonctionnels et scannographiques des patients atteints d’Histiocytose Langerhansienne pulmonaire selon leur statut mutationnel BRAF

Camille Brochet

► **To cite this version:**

Camille Brochet. Comparaison des profils épidémiologiques, cliniques, fonctionnels et scannographiques des patients atteints d’Histiocytose Langerhansienne pulmonaire selon leur statut mutationnel BRAF. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01959327

**HAL Id: dumas-01959327**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01959327>**

Submitted on 18 Dec 2018

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L’archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d’enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

Thèse n°

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Camille BROCHET, né le 12 aout 1988 à POISSY

Le 30 Octobre 2018 à Bordeaux

Comparaison des profils épidémiologiques, cliniques, fonctionnels et scannographiques des patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire selon leur statut mutationnel BRAF

Sous la direction de : Madame de Docteur Elodie BLANCHARD

Membres du jury :

Madame le Professeur Chantal RAHERISON  
Monsieur le Pr Patrick BERGER  
Madame le Dr Elodie BLANCHARD  
Monsieur le Dr Hugues BEGUERET  
Monsieur le Dr Gaël DOURNES  
Madame le Dr Claire DROMER

Président du Jury  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

Rapporteur :

Monsieur le Pr LAURENT François



**U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES**

Année 2018

Thèse n°

THESE POUR L'OBTENTION DU  
**DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement par

Camille BROCHET, né le 12 aout 1988 à POISSY

Le 30 Octobre 2018 à Bordeaux

Comparaison des profils épidémiologiques, cliniques,  
fonctionnels et scannographiques des patients atteints  
d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire selon leur  
statut mutationnel BRAF

Sous la direction de : Madame de Docteur Elodie BLANCHARD

Membres du jury :

Madame le Professeur Chantal RAHERISON  
Monsieur le Pr Patrick BERGER  
Madame le Dr Elodie BLANCHARD  
Monsieur le Dr Hugues BEGUERET  
Monsieur le Dr Gaël DOURNES  
Madame le Dr Claire DROMER

Président du Jury  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge  
Juge

Rapporteur :

Monsieur le Pr LAURENT François

# Remerciements

## **Je souhaite remercier tout particulièrement :**

Le Pr RAHERISION de me faire l'honneur de présider ce jury ainsi que pour ces années d'enseignements.

Le Pr BERGER de me faire l'honneur de participer au jury.

Le Dr BLANCHARD de m'avoir encadrer pour ce travail avec bienveillance, et pour son accompagnement et son soutien tout au long de ces années d'internat. Je suis ravi de poursuivre à ses coté pour encore quelques années.

Le Dr BEGUERET pour ses compétences, sa gentillesse et sa simplicité dans le cadre de ce travail et en dehors.

Le Dr DOURNES pour sa lecture détaillée des scanners dans ce travail et sa disponibilité.

Le Dr DROMER pour son accueil chaleureux à mon arrivée au CHU et pour ses connaissances et son implication envers les patients. Je m'efforcerai de suivre son exemple au cours de mon exercice.

Le Pr LAURENT de m'avoir fait l'honneur d'être le rapporteur de ma thèse, et pour toutes ces explications détaillées dont j'ai pu bénéficier au cours des différentes RCP.

Clémence PIERRY sans qui ce travail n'aurait pas été possible.

## **Les médecins du service :**

Xavier pour sa pédagogie et son implication dans ma formation... tout particulièrement pour les retours intérieurs

Julie pour ses compétences, sa gentillesse, sa grande disponibilité et surtout sa patience au cours de mes années d'internat,

Rémi, pour le partage de ses connaissances qui ont bien failli me faire suivre sa voie,

Delphine pour m'avoir montrer l'exemple dès mon arrivée au CHU, pour ses grandes connaissances et leur partage,

Charlotte et Florent pour leur patience, leur bonne humeur et leur précieuse aide quelques soient les contraintes.

Léo pour son aide des plus précieuses pour ce travail et pour ce semestre.

Mes co-internes pour ces très agréables années passées ensemble :  
Margaux, Pierre, Corentin, Lisa, Nathalia, Laurence, Hadrien, Claire et  
Mathilde.

Mes parents, Julia et Mekan pour leur soutien inconditionnel.

Nadège et Muriel pour l'affection qu'elles me portent.

Alexis l'acolyte de toujours.

Joris, pour sa camaraderie... Tu vas me manquer gros.

John pour avoir toujours su nous divertir

Mes amis bordelais : Thyb mon comparse breton, Kaly avec qui ces années  
furent un plaisir, Soch ma comparse bretonne, Clem mon camarade pilote,  
Véro ma fillote adorée, Poapi et Margaux dont on attend le retour avec  
impatience.

Guilhem, Kirill, Manue, Cam, Mika et Clem mes amis de longue date.

Mes anciennes co-internes du G2 : Adeline, Harmony, Alex, Emily, Manon et  
Hélène sans qui ça aurait été bien plus pénible...

Elsa pour tout ce qu'elle m'apporte, rien n'aurait été pareil sans elle.

# Index des figures et tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et fonctionnelles générales de la population de l'étude au diagnostic	49
Tableau 2 : Comparaison des données cliniques selon le statut mutationnel BRAF	50
Tableau 3 : Comparaison des données fonctionnelles au diagnostic selon le statut mutationnel BRAF	51
Tableau 4 : Comparaison des données fonctionnelles au suivi selon le statut mutationnel BRAF	51
Tableau 5 : Comparaison des données scanographiques selon le statut mutationnel BRAF	53
Figure 1 : La voie de signalisation MAPKinase et son implication dans le développement des maladies	21
Figure 2 : Stade Précoce avec prédominance des nodules	31
Figure 3 : Stade intermédiaire avec coexistence de nodules, de nodules trouées et de kystes à paroi d'épaisseur variable	32
Figure 4 : Stade avancé avec prédominance de kystes à paroi fine	32
Figure 5 : Données fonctionnelles au diagnostic	52
Figure 6 : Données fonctionnelles au suivi	53
Figure 7 : Micronodules en arbre en bourgeon, témoins d'une bronchiolite, plus fréquemment observé en cas de mutation BRAF V600E	62
Figure 8 : Kyste unique par champ de lecture plus fréquemment observé en cas de mutation BRAF V600E	62
Figure 9 : Kyste multiples par champ de lecture	62

## Index des abréviations (par ordre alphabétique)

BPCO : Broncho Pneumopathie Chronique Obstructive

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPT : Capacité Pulmonaire Totale

CVF : Capacité Vitale Forcée

HRM : High Resolution Melting

LBA : Lavage Broncho Alvéolaire

NFS : Numération Formule Sanguine

PCR : Polymerase Chain Reaction

TDM : Tomodensitométrie

TLCO : Coefficient de Diffusion du CO

VEMS : Volume Expiratoire Maximal Seconde

VR : Volume Résiduel

# Table des matières

<u>INTRODUCTION</u> .....	10
<u>GENERALITES</u> .....	12
1-Histiocyte, cellules dendritiques et macrophages .....	12
2-Histiocytoses .....	12
<u>2-1 : Les Histiocytoses du groupe L : Langerhans</u> .....	13
<u>2-2 : Les Histiocytoses du groupe C : Histiocytoses cutanées et cutanéomuqueuses</u> .....	13
<u>2-3 : Les Histiocytoses du groupe M : Malignes</u> .....	14
<u>2-4 : Les Histiocytoses du groupe R : Maladie de Rosai-Dorfman</u> .....	14
<u>2-5 : Les Histiocytoses du groupe H : Lymphohistiocytose hémophagocytaire avec syndrome d'activation macrophagique</u> .....	14
3-L'Histiocytose Langerhansienne.....	15
<u>3-1 : Généralités</u> .....	15
<u>3-2 : Diagnostic</u> .....	15
<u>3-3 : Organe à risque/classification :</u> .....	16
<u>3-4 : Cellules lésionnelles</u> .....	17
<u>3-5 : Mutation activatrice de la voie ERK/MAPKinase</u> .....	17
<u>3-6 : Implications de la découverte des mutations de la voie ERK</u> .....	19
<u>3-6-a : Pronostic</u> .....	19
<u>3-6-b : Physiopathologie</u> .....	19
<u>3-6-c : Thérapie ciblée</u> .....	20
<u>3-7 : Traitement actuel (chez l'adulte)</u> .....	20
<u>3-7-a : Atteinte osseuse</u> .....	21
<u>3-7-b : Atteinte cutanée</u> .....	21
<u>3-7-c : Traitement systémique</u> .....	21
4- L'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire.....	22
<u>4-1 : Introduction</u> .....	22
<u>4-3 : Tabagisme et facteurs génétiques</u> .....	23
<u>4-4 : Histologie</u> .....	24
<u>4-5 : Présentation clinique</u> .....	25
<u>4-6 : Biologie</u> .....	26
<u>4-7 : Explorations fonctionnelles respiratoires</u> .....	26
<u>4-8 : Imagerie</u> .....	27
<u>4-9 : Corrélation histo-radio-fonctionnelle</u> .....	30
<u>4-10 : Endoscopie bronchique et LBA</u> .....	30
<u>4-11 : Histiocytose Langerhansienne pulmonaire et Hypertension pulmonaire</u> ....	31
<u>4-12 : Diagnostic</u> .....	32
<u>4-13 : Traitement et suivi</u> .....	34
<u>4-14 : Evolution et facteurs pronostiques</u> .....	35
<u>4-15 : Physiopathologie, mutation BRAF V600E</u> .....	36
<u>HYPOTHESE DE LA RECHERCHE</u> .....	39
<u>OBJECTIFS</u> .....	40
1- Objectif principal .....	40
2- Objectif secondaire.....	40
<u>METHODE</u> .....	41
1- Population étudiée .....	41
2- Histologie : .....	41

3- Analyse mutationnelle.....	41
4-Données cliniques .....	42
5- Données fonctionnelles.....	42
6- Données scanographiques .....	43
7-Analyse statistique.....	44
<u>RESULTATS</u> .....	45
1-Caractéristiques générales de la population.....	45
2-Présence de la mutation BRAF V600E.....	46
3- Comparaison des données cliniques.....	46
4- Comparaison des données fonctionnelles .....	47
<u>DISCUSSION</u> .....	52
1- Objectifs principal et secondaire .....	52
2-Méthode.....	53
3- Intérêt de la recherche de différence selon le statut mutationnel BRAF V600E .....	54
4-Population .....	55
5- Implication de l'activation constante de MAPKinase dans l'Histiocytose langerhansienne pulmonaire .....	56
6- Application en pratique courante .....	56
<u>CONCLUSION</u> .....	58
<u>RESUME</u> .....	64

## INTRODUCTION

Les Histiocytoses sont des pathologies rares, caractérisées par l'accumulation de cellules dérivant de cellules du système immunitaire : les cellules dendritiques ou les macrophages. Plus de 100 sous types ont été décrits. La dernière proposition de classification date de 2016 et se base sur 5 groupes : L, C, M, R et H.

L'Histiocytose Langerhansienne, classée dans le groupe L, est caractérisée par l'accumulation de cellules dendritiques, proche des cellules de Langerhans. Elle peut toucher l'enfant et l'adulte, un ou plusieurs organes, L'évolution et le pronostic sont variables, allant d'atteintes bénignes et stables à des formes systémiques rapidement progressives grevant le pronostic vital.

Parmi les Histiocytoses Langerhansienne, l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire représente une entité à part, touchant presque exclusivement l'adulte fumeur. Elle est isolée dans la majorité des cas. L'évolution et le pronostic sont une nouvelle fois variables allant de formes asymptomatiques réversibles avec l'arrêt du tabac à des formes rapidement évolutives conduisant à l'insuffisance respiratoire chronique.

L'origine néoplasique ou réactionnelle de l'Histiocytose Langerhansienne et plus particulièrement de l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire est débattue. Plusieurs arguments alimentent les deux hypothèses :

- en faveur d'une origine réactionnelle : la survenue quasi exclusive chez le fumeur, l'absence d'altération cytogénétique des cellules dendritiques lésionnelles, leur origine immunitaire, leur caractère non clonal et bénin retrouvé dans plus de la moitié des cas, la régression spontanée occasionnelle à l'arrêt du tabac, et l'infiltration de cellules de l'immunité observée dans les lésions.

- en faveur d'une origine néoplasique : la mise en évidence récente dans les cellules lésionnelles de mutations pro-oncogènes dans la voie MAPK kinases (la première étant la mutation BRAF V600E). En effet cette voie de signalisation aboutie à la prolifération et la différenciation des cellules et apparaît suractivée (par mutations) dans de nombreuses pathologies néoplasiques.

Si le rôle des mutations dans la physiopathologie apparaît clair, plusieurs questions persistent : quel est le mécanisme en cause en l'absence de mutation MAPKinase ? Existe t-il des différences d'évolution, de sévérité et de réponse aux traitements en fonction du statut mutationnel ? Les mutations apparaissent-elles comme des cibles thérapeutiques ?

Sur le plan thérapeutique, bien que des données supplémentaires sur de plus grands échantillons soient nécessaires, plusieurs cas apportent des résultats encourageants pour l'utilisation des inhibiteurs de la voie MAPKinases.

Sur le plan pronostic, plusieurs études montrent que la présence d'une mutation BRAF V600E pour les Histiocytoses Langerhansiennes conférerait un plus fort risque d'atteinte d'un organe vital, de résistance à la chimiothérapie, de récurrence et une survie abaissée. Cependant, à notre connaissance, aucune étude n'a porté sur les atteintes pulmonaires.

L'objectif de cette étude était donc de comparer les profils épidémiologiques, cliniques et scannographiques des patients atteints d'une Histiocytose Langerhansienne pulmonaire selon le statut mutationnel BRAF.

# GENERALITES

## 1-Histiocyte, cellules dendritiques et macrophages

Les cellules dendritiques et les monocytes/macrophages sont des cellules du système immunitaire faisant partie de la famille des phagocytes, cellules mononuclées spécialisées dans la phagocytose.

Les macrophages sont issus de la différenciation tissulaire des monocytes et sont responsables de la phagocytose des corps apoptotiques, des débris cellulaires et des agents pathogènes.

Les cellules dendritiques jouent également un rôle phagocytaire mais sont spécialisées dans la présentation des antigènes permettant l'activation de la réponse immunitaire adaptative<sup>1 2</sup>.

Les histiocytes sont les macrophages présents dans les tissus.

## 2-Histiocytoses

Les Histiocytoses représentent un groupe rare de pathologies, caractérisées par l'accumulation dans les tissus de cellules du système immunitaire : les cellules dendritiques ou les macrophages<sup>3</sup>.

Les atteintes varient entre des formes bénignes et isolées d'organes ou des atteintes multi-systémiques menaçant le pronostic vital<sup>3</sup>.

La première classification date de 1987 et établissait trois groupes : Histiocytose Langerhansienne, Histiocytose non Langerhansienne et Histiocytoses malignes.

Plus récemment, en 2016 une nouvelle classification a été proposée, basée sur des caractéristiques cliniques, radiographiques, histologiques, génétiques et établit 5 groupes<sup>3</sup> : L, C, M, R et H.

## 2-1 : Les Histiocytoses du groupe L : Langerhans

Elles sont représentées par les Histiocytoses Langerhansiennes que nous détaillerons plus loin et le syndrome d'Erdheim-Chester.

Pour celui-ci, l'âge moyen de diagnostic se situe entre 55 et 60 ans ; dans plus de 95% des cas, il existe une atteinte osseuse et une atteinte cardiovasculaire est présente dans 50% des cas. L'histologie n'est pas spécifique et est caractérisée par l'accumulation d'histiocytes comportant de petits noyaux. La différence avec l'Histiocytose Langerhansienne réside dans le fait que ces histiocytes ne présentent pas le marqueur CD1a. Comme pour les l'Histiocytoses Langerhansiennes le pronostic est variable, allant de l'atteinte d'un organe unique, bénigne à une atteinte systémique létale<sup>3</sup>.

## 2-2 : Les Histiocytoses du groupe C : Histiocytoses cutanées et cutanéomuqueuses

Elles sont caractérisées par une atteinte cutanée ou cutanéomuqueuse et renferment plusieurs entités, regroupées en atteinte familiale ou non et en atteinte systémique ou non :

\*Atteinte cutanéomuqueuse seule :

-Familiale : xanthogranulomatose juvénile, xanthogranulomatose de l'adulte, réticulohistiocytome solitaire, histiocytose céphalique bénigne, histiocytose éruptive généralisée, nodule histiocytaire.

-Non Familiale : Maladie de Rosai-Dorfman cutanée, xanthogranulome nécrobiotique

\*Possible atteinte systémique : xanthome disséminé, réticulohistiocytose multicentrique

### 2-3 : Les Histiocytoses du groupe M : Malignes

Regroupées en :

- Primitive : caractérisées par une prolifération anaplasique et dont le diagnostic histologique nécessite au moins deux marqueurs présents sur les cellules dendritiques ou les histiocytes et l'absence d'autres marqueurs.
- Secondaire : survenant dans le cadre de néoplasie hématologique.

### 2-4 : Les Histiocytoses du groupe R : Maladie de Rosai-Dorfman

Plus fréquente chez l'enfant et l'adulte jeune, de sexe masculin et d'origine africaine. Elle est caractérisée par une atteinte ganglionnaire et se présente sous la forme d'adénopathies cervicales bilatérales, volumineuses et indolores, et est associée à de la fièvre, des sueurs nocturnes et une altération de l'état général.

### 2-5 : Les Histiocytoses du groupe H : Lymphohistiocytose hémophagocytaire avec syndrome d'activation macrophagique

Il s'agit d'un syndrome rare et toujours fatal. Il est caractérisé par une activation intense du système immunitaire, se traduisant par de la fièvre, des cytopénies, une hépato-splénomégalie, et une hyperferritinémie. Il serait dû à une dérégulation du système immunitaire conduisant à l'accumulation dans les tissus de macrophages activés.

### 3-L'Histiocytose Langerhansienne

#### 3-1 : Généralités

L'Histiocytose Langerhansienne est une pathologie hétérogène, caractérisée par l'accumulation dans différents organes de cellules ayant des caractéristiques proches des cellules de Langerhans<sup>4</sup>.

Tous les organes peuvent être touchés, mais on observe une atteinte préférentielle de l'os (dans 80% des cas), de la peau (dans 33% des cas) et de la tige pituitaire (dans 25% des cas)<sup>4</sup>. D'autres atteintes sont observées avec une fréquence moindre : le poumon (15% des cas), le foie, la rate, la moelle osseuse, les ganglions et le système nerveux central<sup>4</sup>.

Elle touche aussi bien l'adulte que l'enfant<sup>5 6</sup>.

Son évolution varie de l'atteinte bénigne et unique d'un organe à une maladie systémique rapidement progressive mettant en jeu le pronostic vital<sup>4</sup>.

#### 3-2 : Diagnostic

Le diagnostic de l'Histiocytose Langerhansienne doit être fondé sur une étude histologique et immuno-phénotypique de la biopsie d'une lésion.

Un marquage des cellules lésionnelles par le CD1a et/ou la Langerine (CD207) est nécessaire pour un diagnostic définitif<sup>5 6</sup>.

On distingue deux niveaux de certitude du diagnostic de la maladie :

##### -Définitif :

\*Aspect morphologique compatible

\*Avec un marquage immuno-histochimique montrant :

>une positivité pour la Langerine (CD207)

>ou le CD1a

>et si la microscopie électronique est faite, la présence de granule de Birbeck <sup>5 6</sup>.

-Présomptif :

\*Basée uniquement sur des faits cliniques et radiologiques, sans biopsie :

>lésion osseuse typique dans une région difficile d'accès avec ou sans diabète insipide

>lésions pulmonaires vues au scanner avec des kystes et des nodules typiques chez un fumeur <sup>5 6</sup>.

3-3 : Organe à risque/classification :

On distingue les organes à risque, c'est-à-dire associés à un pronostic plus sévère et une augmentation de la mortalité (« Risk organ ») :

\*moelle osseuse

\*rate

\*foie

\*système nerveux central <sup>4 5 6</sup>.

A coté des ces atteintes à risque direct, il existe des lésions situées sur des zones à risques (« Special Site ») :

\*lésions vertébrales

\*cranio-faciales <sup>4 5 6</sup>.

En fonction du nombre de sites atteints, on distingue les formes :

\*uni-systémiques (un organe ou système atteint)

\*multi-systémiques (plusieurs organes ou systèmes atteints) <sup>4 5 6</sup>.

### 3-4 : Cellules lésionnelles

Longtemps considérées comme les cellules en cause dans la physiopathologie de l'Histiocytose Langerhansienne, les cellules de Langerhans sont des cellules dendritiques, présentes dans l'épiderme<sup>7</sup>, et l'épithélium trachéo-bronchique<sup>8</sup>. Elles sont caractérisées par la présence de granules de Birbeck et expriment fortement les marqueurs CD1a et la Langerine (CD207)<sup>2 9</sup>.

Elles proviennent de précurseurs hématopoiétiques migrants dans leurs tissus cibles (épiderme, muqueuses bronchiques) à l'âge fœtal. Leur homéostasie à l'état basal est assurée par un auto-renouvellement à partir de leurs précurseurs locaux<sup>2 7</sup>. A l'état inflammatoire, plusieurs études ont montré que les cellules de Langerhans pouvaient provenir de précurseurs circulants, comme les monocytes sous l'action de facteur de croissance comme le G-CSF<sup>12 7</sup>.

On sait maintenant que les cellules en causes dans l'Histiocytose Langerhansienne bien qu'ayant un phénotype proche, sont des cellules monoclonales<sup>10</sup> présentant des caractéristiques différentes des cellules de Langerhans<sup>11 2 12 13 14</sup>.

### 3-5 : Mutation activatrice de la voie ERK/MAPKinase

La voie MAPKinase est une voie de signalisation intracellulaire résultant en l'activation de facteurs de croissance permettant la prolifération, la différenciation, la migration et la survie cellulaire<sup>15</sup>.

Son activation anormale est observée dans de nombreux cancers<sup>15</sup>.

Cette voie de signalisation débute par l'activation de RAS, puis successivement de RAF, MAPK (MEK 1 et 2) et ERK<sup>16</sup>.

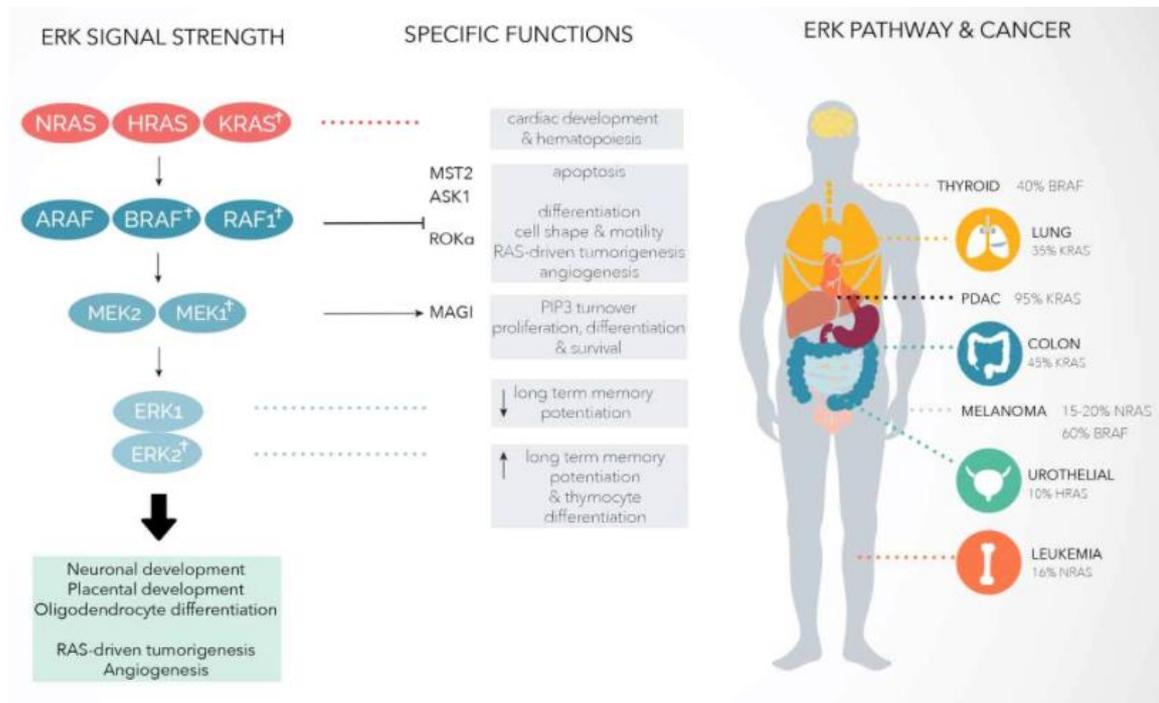


Figure1 : La voie de signalisation MAPKinase et son implication dans le développement des maladies d'après Dorard et al (ref)

En 2010, partant de l'observation que les cellules des Histiocytoses Langerhansiennes étaient clonales, alimentant ainsi l'hypothèse d'une cause néoplasique, Badalian-Very *et al* ont montré pour la première fois la présence d'une mutation BRAF V600E dans 35 des 61 échantillons étudiés (57%) et une activation de la voie MAPKinase dans chacun des cas étudiés, indépendamment du statut mutationnel pour BRAF<sup>17</sup>.

Par la suite plusieurs études ont trouvé de résultats similaires concernant la présence de la mutation BRAF<sup>18 19</sup> et des mutations d'autres protéines impliquées dans la voie MAPK et son activation constante<sup>20 21</sup> :

-ARAF<sup>22</sup>

-MAP2K1<sup>2123</sup>

-ERBB3<sup>21</sup>

### 3-6 : Implications de la découverte des mutations de la voie ERK

#### 3-6-a : Pronostic

En 2010, dans l'étude de Badalian-Very *et al* les patients mutés étaient plus jeunes que les non mutés<sup>17</sup>. Depuis, plusieurs études ont cherché une corrélation pronostique à la présence de cette mutation BRAF V600E :

-Berres *et al* a montré que la mutation BRAF V600E était associée à une augmentation d'atteinte d'organe à risque, d'échec thérapeutique, de récurrence après traitement et une diminution de la survie<sup>24</sup>

-Chakraborty *et al*, a montré que la mutation MAP2K1 était associée à une diminution du risque d'échec thérapeutique comparé à la mutation BRAF V600E<sup>21</sup>

#### 3-6-b : Physiopathologie

La découverte récente de l'activation de la voie MAPKinase dans l'Histiocytose Langerhansienne appuie l'hypothèse d'une origine néoplasique. Seulement l'origine des cellules lésionnelles apparaît peu claire : proviennent-elle de précurseurs médullaires de la lignée myéloïde ? ou d'une cellule de Langerhans modifiée ?<sup>25</sup>  
Berres *et al* ont rapporté que les patients avec une atteinte d'organe à risque présentaient la mutation BRAF V600E dans les précurseurs sanguins

des cellules dendritiques (CD 11c+ et CD 14) et dans les précurseurs hématopoïétiques (CD34+) alors que les patients sans atteinte à risque ne présentaient la mutation que dans les cellules lésionnelles<sup>24</sup>.

Dans la mesure où les cellules de Langerhans auxquelles ressemblent les cellules lésionnelles se renouvellent à partir d'un précurseur local comme vu précédemment, ceci suggère que le degré de l'atteinte histiocytaire pourrait dépendre du stade de différenciation du précurseur sur lequel survient la mutation, mais ceci reste à démontrer formellement<sup>25</sup>.

### 3-6-c : Thérapie ciblée

Un autre intérêt de la découverte des mutations de la voie MAPKinase est la possibilité d'une efficacité des thérapies ciblées inhibant cette voie<sup>26</sup>. Plusieurs cas rapportent des résultats encourageants en terme d'efficacité et de tolérance du Vemurafenib (un anti BRAF)<sup>27 28</sup>. La plus grande série publiée portait sur huit patients atteints d'un syndrome d'Erdheim-Chester (dont quatre présentaient des lésions associée d'histiocytose langerhansienne) avec une bonne réponse au Vemurafenib<sup>29</sup>.

Cependant des études sur de plus larges échantillons et avec de plus longs suivis sont nécessaires avant de généraliser ces traitements.

### 3-7 : Traitement actuel (chez l'adulte)

Le traitement dépend :

\*Du type d'atteinte : unisystémique ou multisystémique

\*Des organes atteints

### 3-7-a : Atteinte osseuse

En cas de lésions osseuses unifocales sur une zone non à risque (non « special site »), un traitement local est indiqué, dont les modalités (biopsie ou curetage) dépendent de la taille, de la localisation et des symptômes. Les exérèses ne sont pas indiquées, risquant de majorer le défaut osseux. En cas de lésions osseuses plurifocales ou situées sur des sites à risques (crâne, vertèbres) un traitement systémique est indiqué <sup>6</sup>.

### 3-7-b : Atteinte cutanée

Plusieurs options sont possibles selon le caractère uni ou plurifocal de l'atteinte, la taille des lésions et leurs topographies :

\*Exérèse chirurgicale

\*Traitement topique par moutarde azotée

\*Photothérapie

\*Thalidomide

\*Azathioprine

\*Méthotrexate<sup>6</sup>

### 3-7-c : Traitement systémique

Un traitement systémique est indiqué pour :

\*Les formes multi-systémiques avec ou sans atteinte d'organe à risque (« Risk Organ »)

\*Les formes uni-systémiques pluri focales

\*Les formes uni-systémique sur zone à risque (« Special Site »)<sup>6</sup>

Contrairement à la pédiatrie, il n'y a pas de traitement standard de première ligne chez l'adulte, l'association Vinblastine-Corticoïdes n'a pas

fait la preuve de son efficacité sur les études prospectives <sup>6</sup>. Selon le type d'atteinte des traitements de première ligne sont proposés par l'Euro-Histio avec des grades variant de C1 à D1 :

\*Forme multi-systémique peu ou pas symptomatique : Méthotrexate, Azathioprine, Thalidomide,

\*Forme multi-systémique symptomatique : Cytarabine, Etoposide, Vinblastine/Prednisolone

\*Atteinte d'organes à risque : Cladribine

#### 4- L'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire

##### 4-1 : Introduction

De part ses caractéristiques, l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, bien que faisant partie de la classe des Histiocytoses Langerhansiennes<sup>30</sup>, présente plusieurs particularités :

- sa survenue quasi exclusive chez l'adulte fumeur <sup>31</sup>
- sa très faible incidence chez l'enfant <sup>32</sup>
- son caractère le plus fréquemment isolé <sup>33</sup>
- le caractère majoritairement non clonale des cellules lésionnelles<sup>34</sup>
- son évolution variable allant de résolution spontanée à l'insuffisance respiratoire chronique<sup>35</sup>

##### 4-2 : Epidémiologie

L'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire est une pathologie rare, dont la fréquence est probablement sous-estimée, en effet, elle est parfois

asymptomatique, on observe des rémissions spontanées et dans les formes évoluées l'aspect radiologique est aspécifique. L'utilisation plus large du scanner pulmonaire en haute résolution s'est accompagné d'une reconnaissance d'un plus grand nombre de patients <sup>8 36</sup>. On estime qu'elle représente 3 à 5% des pneumopathies interstitielles diffuses de l'adulte <sup>8</sup>.

Elle survient quasi exclusivement chez le sujet jeune, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans, fumeur ou ex-fumeur, de façon équivalente dans les deux sexes <sup>36 31 37</sup>. Bien que la majorité des données de la littérature concerne la population caucasienne, l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire est bien décrite dans la population asiatique <sup>38</sup> et des cas ont été rapportés chez les sujets à peau noire <sup>39</sup>.

#### 4-3 : Tabagisme et facteurs génétiques

Il existe un lien étroit entre le tabagisme et l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, en effet celle-ci survient comme dit précédemment quasi exclusivement chez les sujets fumeurs ou ex-fumeurs. Il a été montré que chez les adolescents ou jeunes adultes, aux antécédents dans l'enfance d'Histiocytose Langerhansienne extra-pulmonaire, le tabagisme pouvait induire des lésions d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire à l'âge adulte. Enfin, on observe des rémissions spontanées avec régression ou disparition des lésions parenchymateuses à l'arrêt du tabagisme <sup>35 40</sup>. Dans l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, les lésions siègent dans les parois des bronchioles distales où, en plus des cellules lésionnelles, est observé un agrégat de cellules inflammatoires <sup>36</sup>, suggérant une irritation

des voies respiratoires. Or, on sait que tabac augmente la population de macrophages et de cellules de Langerhans dans les alvéoles, où elles ne sont pas présentes à l'état normal <sup>8 30</sup>.

Cependant, l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire ne survient que chez une infime partie des fumeurs, suggérant l'implication de facteurs endogènes, ou le concours d'autres facteurs exogènes <sup>8</sup>. Il est donc possible que l'inflammation bronchiolo-alvéolaire induite par le tabac, sur un terrain particulier entraîne l'accumulation excessive de cellules dendritiques et à son tour entretienne l'activité inflammatoire, a terme lésionnel pour le parenchyme <sup>8</sup>.

#### 4-4 : Histologie

Les lésions de l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire siègent dans les parois des bronchioles distales (terminales et respiratoires) qu'elles finissent par détruire <sup>36</sup>. Elles présentent une distribution focale, mal limitée, et laissent entre elles des intervalles de tissus sains <sup>36</sup>. La destruction de l'épithélium bronchiolaire survient tôt au cours du processus pathologique et la dilatation progressive de la lumière de la bronchiole détruite aboutit à la formation des kystes<sup>36</sup>. En dehors de cette atteinte péri-bronchiolaire, il peut exister une atteinte péri-vasculaire touchant les artérioles et les veinules et pouvant aboutir à des vasculopathies <sup>8</sup>.

L'aspect en microscopie optique varie en fonction du stade d'évolution : au stade précoce les lésions se présentent sous la forme de nodules (ou granulomes), situés autour des petites voies aériennes <sup>8</sup>. Ils sont composés de cellules ayant l'aspect des cellules de Langerhans (exprimant la Langerine, le CD1a et le PS-100 en immunohistochimie), de lymphocytes T,

de monocytes, de macrophages et d'éosinophiles <sup>8 36</sup>. Au cours de l'évolution le nombre de cellules dans les lésions diminue pour laisser la place à de la fibrose, sous formes de cicatrices stellaires, ou à des cavités kystiques entourées d'un anneau fibreux <sup>36</sup>. Sur un même prélèvement, il est possible d'observer des lésions d'âges différents et des agrégats de cellules inflammatoires et CD1a peuvent s'observer dans les parois des kystes <sup>36</sup>.

A côté de ces lésions, le tissu pulmonaire est souvent le siège de lésions non spécifiques secondaires au tabagisme (bronchiolite respiratoire, accumulation intra-alvéolaire de macrophages pigmentés, amas lymphoïdes infiltrant les parois alvéolaires) <sup>8 36</sup>.

#### 4-5 : Présentation clinique

Il existe 3 principales circonstances de découverte :

- Dans 65% des cas les patients se présentent avec des signes fonctionnels respiratoires : dyspnée, toux sèche <sup>8 36</sup>.
- Dans 15% des cas la maladie se présente sous la forme d'un pneumothorax, avec un taux de récurrence de 58% quel que soit le traitement réalisé <sup>41</sup>.
- Dans 5 à 25% des cas il s'agit de découverte fortuite sur une radiographie ou un scanner thoracique prescrit pour toute autre raison <sup>36</sup>.

Dans 15 à 20% des cas il s'associe des signes généraux comme des sueurs, de la fièvre, une asthénie ou une perte de poids <sup>8 35 36</sup>. Dans 10 à 15%, au moment du diagnostic des signes d'une atteinte extra

respiratoire peuvent s'observer, il s'agit en général d'un syndrome polyuro-polydipsique secondaire à une atteinte de la tige pituitaire, des douleurs osseuses en rapport avec une atteinte osseuse ou des lésions cutanées <sup>36</sup>.

En dehors des cas avec une insuffisance respiratoire chronique d'emblée ou une hypertension artérielle pulmonaire associée l'examen respiratoire est sans particularité <sup>36</sup>. Par contre les patients peuvent présenter une diminution des capacités à l'exercice <sup>39</sup>.

#### 4-6 : Biologie

La biologie est en général sans particularité, mais il est possible d'observer un syndrome inflammatoire biologique modéré dans 10% des cas, sans rapport avec l'évolution de la maladie. Il peut également exister une hyperneutrophilie, dans 20% des cas, non liée au tabagisme des patients. Enfin des anomalies du bilan hépatique (cytolyse et/ou cholestase) peuvent s'observer dans 25% des cas, sans atteinte hépatique de la maladie <sup>42</sup>.

#### 4-7 : Explorations fonctionnelles respiratoires

Les explorations fonctionnelles respiratoires sont systématiques au moment du diagnostic et doivent comprendre une pléthysmographie, une courbe débit volume (avec test de réversibilité) et une mesure de la TLCO <sup>36</sup>.

Dans 20% des cas, les patients présentent une fonction respiratoire normale <sup>8 31</sup>.

L'anomalie la plus fréquemment observée est une diminution de la TLCO <sup>8</sup>

<sup>31 36 37 43</sup>.

S'il était couramment admis qu'on observait au stade précoce un trouble ventilatoire obstructif et au stade tardif un trouble ventilatoire restrictif<sup>8</sup>, plusieurs études ont montré que les deux troubles pouvaient être présents au diagnostic : en 2002 sur une cohorte de 82 patients, Vassalo *et al* ont mis en évidence au diagnostic un trouble ventilatoire restrictif dans 46% des cas et un trouble ventilatoire obstructif dans 27% des cas<sup>31</sup> ; en 2012, Tazi *et al* ont retrouvé au diagnostic 6% de troubles ventilatoires restrictifs et 45% de troubles ventilatoires obstructifs<sup>43</sup> ; enfin en 2015 dans une autre étude de Tazi *et al*, il y avait au diagnostic 9% de troubles ventilatoires restrictif et 26% de troubles ventilatoires obstructifs<sup>37</sup>.

#### 4-8 : Imagerie

La radiographie de thorax est toujours anormale même si les anomalies peuvent être discrètes<sup>8</sup>. Un syndrome réticulo-nodulaire peut être observé dans les formes précoces, alors que dans les formes tardives, il existe préférentiellement des lésions kystiques<sup>44</sup>. Les nodules et micronodules ont une distribution diffuse, sans prédominance centrale ou périphérique, bilatérale<sup>45</sup>, avec un respect de l'angle costo-diaphragmatique<sup>44</sup>. Selon les séries, les nodules et micro-nodules prédominent dans les régions supérieures<sup>45</sup> ou inférieures<sup>44</sup> du parenchyme.

La réalisation d'un TDM thoracique est systématique, l'association de nodules, de nodules excavés, de kystes à parois épaisses et fines est caractéristique<sup>43 46 47</sup>. L'aspect scanographique varie en fonction de l'âge des lésions : les nodules sont prédominants au stade précoce, alors que les kystes sont prédominants aux stades tardifs<sup>43 46 47</sup>. Les kystes ont une forme et une épaisseur variable et irrégulière, mesurent de quelques

millimètres à 2 cm, et peuvent être jointifs ou confluents <sup>8 36</sup>. La distribution des lésions est majoritaire dans les régions supérieures et moyennes des poumons et respecte les bases.

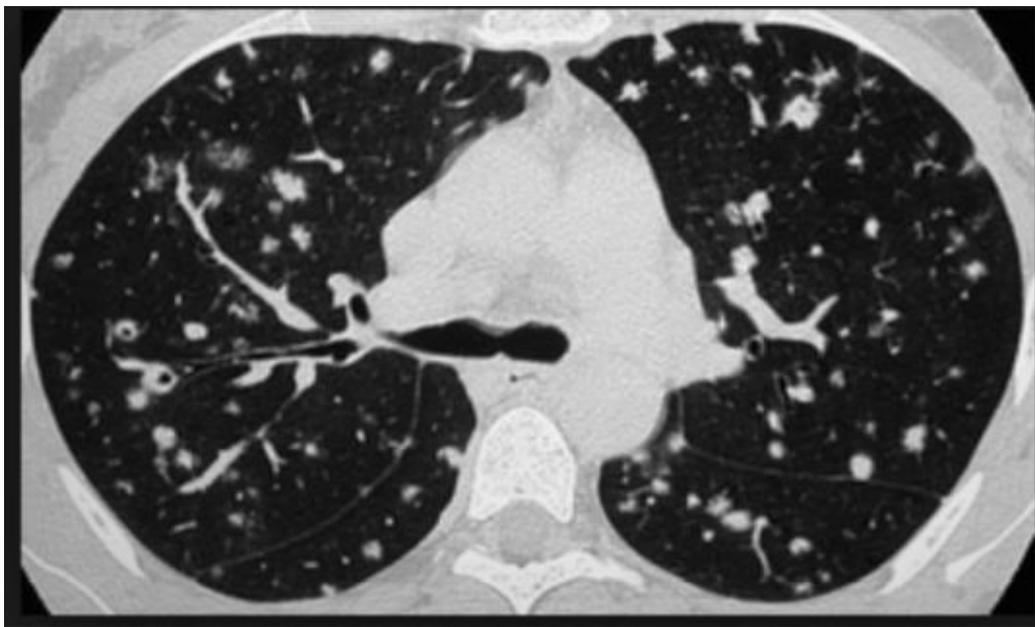


Figure 2 : Stade Précoce avec prédominance des nodules



Figure 3 : Stade intermédiaire avec coexistence de nodules, de nodules troués et de kystes à paroi d'épaisseur variable



Figure 4 : Stade avancé avec prédominance de kystes à paroi fine

#### 4-9 : Corrélation histo-radio-fonctionnelle

Plusieurs études se sont intéressées à la corrélation entre les aspects histologiques, scanographiques et fonctionnels des patients atteints d'histiocytose langerhansienne.

En 1999, Soler *et al* ont montré que chez les patients avec une présentation nodulaire au scanner, l'histologie montrait des nodules inflammatoires florides, alors que chez les patients avec une présentation kystique, l'histologie montrait de la fibrose ou des granulomes kystiques. Par ailleurs ils montraient aussi qu'il existait de petits granulomes inflammatoires chez les patients avec une présentation kystique au TDM <sup>46</sup>. En 2011, Abritti *et al* ont retrouvé une corrélation entre l'importance des kystes au scanner et les valeurs basses de la TLCO et du VEMS, mais aucune corrélation entre les présentations nodulaires et fonctionnelles <sup>47</sup>. Toujours en 2011, Tazi *et al* ont mis en évidence des résultats similaires, mais ont ajouté que l'augmentation du nombre de kystes au cours de l'évolution était corrélée à une diminution de la TLCO, du VEMS et de la CVF <sup>43</sup>.

#### 4-10 : Endoscopie bronchique et LBA

L'endoscopie bronchique avec LBA et éventuellement des biopsies trans-bronchiques peut être réalisée en dehors de contre-indications comme l'insuffisance respiratoire sévère pour éliminer les diagnostics différentiels et éventuellement poser le diagnostic <sup>36 48 49</sup>. L'aspect endoscopique est le plus souvent normal <sup>36</sup>, le LBA montre une hypercellularité alvéolaire essentiellement composée de macrophages,

témoignant du tabagisme actif des patients. Il peut également exister une hyperéosinophilie ou une neutrophilie <sup>36 47</sup>. Le diagnostic d'Histiocytose Langerhansienne est possible au LBA s'il montre plus de 5% de cellules avec un immunomarquage CD1a. Sur une série de 16 patients ayant bénéficiés d'un LBA, 4 ont été diagnostiqués dans l'étude de Harari *et al*<sup>49</sup>, et dans la série de Baqir *et al* portant sur 38 patients, 8 ont bénéficié d'un LBA avec un diagnostic dans 3 cas <sup>48</sup>.

Les biopsies trans-bronchiques n'offrent qu'une faible sensibilité en apportant le diagnostic dans 15 à 40% des cas <sup>36</sup>. Dans la cohorte de 38 patients de Baqir *et al* ayant bénéficiés d'une endoscopie bronchique avec biopsies transbronchiques, le diagnostic a été posé dans 19 cas <sup>48</sup>.

#### 4-11 : Histiocytose Langerhansienne pulmonaire et Hypertension pulmonaire

Comme vu dans le paragraphe 4-4, les granulomes histiocytaires affectent les parois bronchiolaires mais également les parois des artérioles et des veinules pulmonaires, aboutissant à des vasculopathies. L'hypertension pulmonaire observée au cours de l'histiocytose n'apparaît donc pas seulement secondaire à l'hypoxémie prolongée, il est donc possible de la classer dans le groupe III ou dans le groupe V.

Sur une cohorte de 39 patients ayant bénéficié d'une transplantation pulmonaire en traitement d'une Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, 36 ont bénéficié d'un cathétérisme cardiaque droit avec une hypertension pulmonaire retrouvée dans 33 cas (93%) <sup>50</sup>. En 2004, sur une cohorte de 123 patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, Chaowalit *et al*, ont analysé les échocardiographies réalisées chez 17 patients. Quinze représentaient une

hypertension artérielle pulmonaire échographique 51.

Dans leurs études portant sur 39 patients atteints d'une Histiocytose Langerhansienne pulmonaire et avec un diagnostic d'hypertension pulmonaire, Le Pavec *et al* ont montré que les traitements vasodilatateurs de l'hypertension pulmonaire amélioraient significativement l'hémodynamique des patients et que le seul facteur pronostic retrouvé était la dyspnée, évaluée selon l'échelle de l'OMS. Dans ce groupe de patients, on observait une diminution significative et isolée de la TLCO avant le diagnostic d'hypertension pulmonaire 52.

#### 4-12 : Diagnostic

Le diagnostic de certitude est histologique, après une biopsie chirurgicale en général par vidéo-thoracoscopie, après la réalisation d'un scanner thoracique pour guider la zone de prélèvement, en privilégiant les zones nodulaires<sup>36</sup>.

En pratique clinique, l'attitude diagnostique dépend du contexte et de l'aspect scanographique. En présence d'un patient asymptomatique, fumeur, avec une alvéolite macrophagique au LBA , un aspect typique au TDM et chez qui un traitement systémique ne sera pas requis, un diagnostic présomptif sans histologie est acceptable<sup>6</sup> 36.

En revanche, en cas d'atypie clinique ou scanographique, un diagnostic histologique est nécessaire afin de ne pas méconnaître un diagnostic différentiel, tout en évaluant la balance bénéfico-risque d'une procédure invasive chez des patients pouvant présenter une atteinte kystique extensive 6 36.

En cas d'atteinte kystique diffuse au scanner, la présence d'un diabète insipide ou d'une autre localisation d'Histiocytose Langerhansienne biopsiée permet de retenir le diagnostic 36.

Les diagnostics différentiels sont représentés par l'ensemble des pneumopathies interstitielles kystiques <sup>53</sup>. En cas de syndrome infectieux il ne faut pas méconnaître les mycobactéries, la pneumocystose et les embols septiques, lors d'une néoplasie connue des métastases cavitaires peuvent s'observer, enfin il existe des formes de sarcoïdoses cavitaires. Chez la femme, en cas de forme purement kystique le principal diagnostic différentiel est une lymphangioliomyomatose à évoquer devant des antécédents de chylothorax ou d'angiomyolipome rénal <sup>36 53</sup>. Dans les deux sexes, en cas d'antécédents familiaux et/ou de manifestation cutanée ou de néoplasie rénale il peut s'agir d'un syndrome de Birt-Hogg-Dubé <sup>36 54</sup>.

Au delà des explorations cardio-respiratoires nécessaires au bilan initial : exploration fonctionnelle respiratoire, gaz du sang, scanner thoracique, +/- endoscopie bronchique avec LBA, +/- échocardiographie, il est nécessaire de rechercher une atteinte extra-respiratoire par un interrogatoire et un examen physique approfondi <sup>36</sup>. Un bilan biologique standard, comportant une NFS, un bilan hépatique et rénal et un ionogramme est également indiqué. 36

Tazi *et al* en 2016, dans une étude portant sur 54 patients nouvellement diagnostiqués pour une Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, ont montré qu'en l'absence de symptômes osseux, une radiographie de squelette ou une scintigraphie osseuse n'était pas justifiée <sup>42</sup>. Un TEP peut être réalisé pour rechercher une atteinte extra-respiratoire chez un patient symptomatique <sup>8</sup>. En revanche, pour l'atteinte respiratoire, Krajicek *et al*, ont montré sur une étude rétrospective portant sur 11 patients, que les lésions nodulaires, bien que mesurant le plus souvent moins de 8 mm pouvait présenter un caractère hyper métabolique, ce qui ne permettait pas de les différencier de nodules malins <sup>55</sup>.

#### 4-13 : Traitement et suivi

Le premier traitement de l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire est le sevrage tabagique, en effet il a été rapporté des cas de disparition de lésions nodulaires d'histiocytose pulmonaire après le sevrage tabagique <sup>40</sup>. De plus, il a été montré que la poursuite du tabac augmentait le risque de dégradation de la fonction respiratoire et que son sevrage au contraire en diminuait les risques <sup>37</sup>.

La prescription de bronchodilatateurs est possible en présence d'un trouble ventilatoire obstructif réversible <sup>36</sup>.

Une oxygénothérapie au long cours doit être prescrite chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique <sup>36</sup>.

En cas d'hypertension artérielle pulmonaire sévère un traitement spécifique peut être introduit (inhibiteur de phosphodiésterases, anti-endothéline) <sup>52</sup> en évitant la prostacycline à cause du risque d'œdème pulmonaire dû à l'atteinte fréquente des veinules pulmonaire <sup>36</sup>. Enfin dans les formes les plus sévères, le recours à la transplantation uni ou bi-pulmonaire est possible avec une survie post-transplantation équivalente à celle observée dans le cadre de la BPCO ou de la mucoviscidose <sup>50</sup>.

Il n'existe pas de traitement systémique ayant fait la preuve de son efficacité <sup>36</sup>, ils sont néanmoins prescrits chez les patients symptomatiques présentant une altération de la fonction respiratoire <sup>56</sup>. Une corticothérapie orale (0,5 à 1mg/Kg) est parfois prescrite en cas de maladie évolutive bien qu'elle n'est pas montrée son efficacité <sup>56</sup>. La Vinblastine n'a pas montré d'intérêt dans le cadre de l'atteinte pulmonaire de l'Histiocytose de l'adulte <sup>56</sup>. La Cladribine, un analogue des purines, toxique pour les lymphocytes et

les monocytes a montré une diminution de la dyspnée, des lésions scanographiques et une amélioration du VEMS dans des études portant sur un faible nombre de patients <sup>57 58 59</sup>. Un essai évaluant la tolérance et l'efficacité de ce traitement est actuellement en cours. Les thérapies ciblées, inhibant la voie de signalisation MAPKinases n'ont pas encore spécifiquement été évaluées dans l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire <sup>36</sup>.

Un suivi régulier des patients est nécessaire avec un examen clinique, une radiographie de thorax et des épreuves fonctionnelles respiratoires <sup>56</sup>. Celui-ci doit être réalisé tous les 3 à 6 mois dans la première ou les deux premières années qui suivent le diagnostic afin de ne pas méconnaître les patients avec une forme rapidement évolutive présentant une dégradation rapide de la fonction respiratoire <sup>37 43</sup>. Dans les formes stables ou peu symptomatiques un suivi annuel est suffisant <sup>36</sup>. Dans tous les cas, un scanner thoracique dans le suivi ne sera prescrit qu'en cas de détérioration clinique, radiologique ou fonctionnelle, n'apportant que peu d'informations à titre systématique <sup>56</sup>. Enfin, en cas d'altération isolée de la TLCO, une échocardiographie sera réalisée pour ne pas méconnaître une hypertension pulmonaire débutante <sup>52 56</sup>.

#### 4-14 : Evolution et facteurs pronostiques

L'évolution est variable et imprévisible, certains cas d'évolution favorable sont décrits avec une stabilisation ou une régression des lésions scanographiques chez des patients asymptomatiques avec ou sans sevrage tabagique <sup>35 40</sup>. Parallèlement, il existe un phénotype de patients présentant une évolution rapide avec une détérioration fonctionnelle <sup>31 37</sup>. Des évolutions par poussée sont également rapportées, en général en rapport

avec une reprise du tabagisme <sup>35</sup>.

Sur le plan scanographique, l'évolution se traduit par la diminution des nodules et l'augmentation des kystes, ce qui est corrélé à une diminution de la TLCO, du VEMS et de la CVF <sup>43</sup>.

Comparer à une population de même âge ne présentant pas la pathologie, on observe une diminution de la survie et de la qualité de vie ainsi qu'une augmentation de la fréquence des cancers <sup>31</sup>. Les facteurs associés à une diminution de la survie sont : l'âge, la diminution du coefficient de Tiffeneau, de la TLCO, l'augmentation du VR et le développement d'une hypertension pulmonaire <sup>31 51 60</sup>. Le tabac et l'hypoxémie sont associés à une détérioration de la fonction respiratoire <sup>37</sup>.

#### 4-15 : Physiopathologie, mutation BRAF V600E

Comme dans l'Histiocytose Langerhansienne extra-pulmonaire, les cellules marquées CD1a et CD207, dont on a déjà vu qu'elles différaient des cellules de Langerhans <sup>11 2 12 13 14</sup>, mais qu'elles présentaient des caractéristiques des cellules dendritiques <sup>30</sup> s'accumulent dans la paroi bronchiolaire à partir du recrutement de précurseurs dendritiques circulants, sous l'effet du GM-CSF et de chémokines (CCL20) <sup>8 36 56</sup>, puis qu'elles s'y différenciaient <sup>56</sup>. Ces cellules présentent plusieurs particularités :

\*Elles prolifèrent très peu dans les lésions granulomateuses de l'Histiocytose Langerhansienne <sup>61 62</sup>.

\*Elles sont moins sensibles à l'apoptose <sup>63</sup>

\*Elles présentent une capacité de destruction et de remodelage de l'épithélium respiratoire comme en témoigne l'importante activité inflammatoire retrouvée dans les granulomes avec la prolifération de

cellules endothéliales, de fibroblastes et de lymphocytes T<sup>62</sup>. Il est également retrouvé une importante production locale de métalloprotéinases<sup>12 64</sup>, enzymes responsables de la dégradation des tissus.

Bien qu'il semble jouer un rôle prépondérant dans la physiopathologie de l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, le rôle du tabac demeure imparfaitement compris. Il entraîne une accumulation de cellules CD1a+ dans le poumon de sujets sains fumeurs, dans des situations pathologiques et dans les modèles murins<sup>8 36</sup>. De plus, il active la production locale (par les cellules épithéliales et les macrophages) de cytokines comme le GM-CSF, le CCL20, les TGF alpha et bêta, dont on a vu qu'elles jouaient un rôle dans le recrutement et la prolifération locale de cellules dendritiques et CD1a+. Il semblerait également que le tabac joue un rôle dans la survie des cellules dendritiques<sup>8</sup>. Enfin, l'ostéopontine, une glycoprotéine possédant des propriétés chimiotactiques sur les monocytes, les macrophages et les cellules dendritiques est d'une part sécrétée en présence de nicotine et d'autre part est présente en grande quantité dans le LBA des patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire<sup>8 56 65</sup>. Il a été montré que cette glycoprotéine chez le rat pouvait induire des lésions semblables à celles observées dans l'Histiocytose Langerhansienne<sup>65</sup>.

Comme dans l'Histiocytose Langerhansienne, la mutation BRAF V600E a été retrouvée dans l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire sur tissu pulmonaire, tout d'abord par Yousem *et al* en 2013, qui ont retrouvé par PCR la mutation BRAF dans 2 cas sur 5<sup>66</sup>. Par la suite Roden *et al* l'a retrouvé en 2014 toujours par PCR et immunohistochimie dans 7 cas sur 25<sup>67</sup>, en 2016, Mourah *et al* l'ont retrouvé par HRM et PCR dans 50% des cas<sup>16</sup>. Enfin en 2017, Pierry *et al* a retrouvé la mutation par PCR digitale dans 44% des cas<sup>68</sup>. De façon plus large, il semble que la voie MAPKinase soit

également constamment activée dans l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire <sup>16</sup>.

La mutation BRAF est présente dans plusieurs types de néoplasies, notamment les mélanomes et les leucémies, elle est cependant également retrouvée dans des situations non malignes comme les *naevi* <sup>56</sup>. Rappelons que Berres *et al* ont montré que le degré de sévérité de l'Histiocytose Langerhansienne pouvait être corrélé au moment où se produisait la mutation activatrice de la voie MAPKinase <sup>24</sup> (dans les formes systémiques avec atteinte d'organes à risque, mutation retrouvée dans les précurseurs des cellules dendritiques circulantes, et dans les formes bénignes avec atteinte d'un organe, mutation retrouvée dans les précurseurs locaux).

Se basant sur l'ensemble de ces résultats, l'hypothèse physiopathologique actuellement retenue considère l'Histiocytose Langerhansienne comme une néoplasie myéloïde inflammatoire, avec une présentation clinique variable, dépendant du stade de différenciation où se trouve la cellule CD1a+ au moment de survenue de la mutation <sup>69</sup>. Dans l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, le tabac joue probablement le rôle d'initiateur de la réaction inflammatoire au niveau pulmonaire <sup>56</sup>.

## HYPOTHESE DE LA RECHERCHE

Bien que plusieurs études aient identifiées des facteurs pronostiques, il n'existe pas d'éléments à l'heure actuelle permettant d'identifier formellement les formes agressives.

Si dans les formes extra respiratoires, la présence d'une mutation BRAF a été associée à une atteinte d'organe à risque, avec une fréquence plus élevée de résistance au traitement et de récurrence, dans l'atteinte respiratoire, il n'a pas été retrouvé d'association entre présentation clinique et présence de la mutation en dehors d'une étude retrouvant une consommation cumulée de tabac plus importante dans la population mutée<sup>67</sup>.

Nous faisons l'hypothèse qu'il existe 2 profils de patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, différents selon la présence ou l'absence de la mutation BRAF.

## OBJECTIFS

### 1- Objectif principal

L'objectif principal de notre étude était donc de comparer les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et scanographiques des patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne selon leur statut mutationnel BRAF.

### 2- Objectif secondaire

L'objectif secondaire était de comparer l'évolutivité fonctionnelle à 3-6 mois de ces patients.

# METHODE

## 1- Population étudiée

Nous nous sommes basés sur la cohorte de l'étude de Pierry <sup>68</sup> *et al*, qui avait été établie sur la collection rétrospective par requête du code ADICAP OHR%H0R% grâce au logiciel Diamic et par requête auprès du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI). Les patients inclus avaient bénéficié d'un diagnostic formel d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire établi sur biopsie pulmonaire lue au CHU de Bordeaux entre 1999 et 2016. Les critères d'inclusion étaient : âge > 18 ans, Histiocytose Langerhansienne histologiquement prouvée, données fonctionnelles et scanographiques disponibles dans les 6 mois encadrant le diagnostic. Les critères d'exclusion étaient l'absence de données fonctionnelles et scanographiques disponibles dans les 6 mois encadrant le diagnostic.

## 2- Histologie :

Les échantillons tissulaires ont été fixés au formol neutre, tamponné à 10%, inclus en paraffine et colorés à l'hématéine-éosine-safran.

## 3- Analyse mutationnelle

La recherche mutationnelle avait été réalisée par Pierry *et al* par PCR HRM PCR digitale et Immunohistochimie (par immunomarquage anti-BRAF). Les patients étaient mutés si la PCR digitale revenait positive quelque soit le pourcentage.

#### 4-Données cliniques

Les données cliniques étaient recueillies rétrospectivement et comprenaient :

- le sexe
- l'âge au diagnostic
- le statut tabagique (fumeur, non fumeur)
- l'absence de symptômes
- la présence d'une toux
- la présence d'une dyspnée
- les antécédents de pneumothorax
- la présence d'une atteinte extra-respiratoire
- les antécédents de cancer

#### 5- Données fonctionnelles

Les données fonctionnelles étaient recueillies rétrospectivement et comprenaient :

- La capacité pulmonaire totale (CPT), en litre (L) et en pourcentage (%), au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois)
- La capacité vitale forcée (CVF), en L et en pourcentage, au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois)
- Le rapport de Tiffeneau, au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois)
  
- Le volume expiratoire maximum par seconde (VEMS), en L et en pourcentage, au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois)

- Le débit moyen réalisé entre 25 et 75% de la CVF (DEMM 25-75), en L/s et en pourcentage, au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois)
- La capacité de diffusion du CO, en pourcentage, au diagnostic et dans le suivi (entre 3 et 6 mois).

## 6- Données scanographiques

Les scanners thoraciques ont été lus par le Dr DOURNES. Les poumons ont été divisés en 18 segments, 10 pour le poumon droit, 8 pour le poumon gauche.

Les lésions élémentaires recueillies étaient :

- présence de nodules pleins
- présence de nodules pleins unique par champ de lecture
- présence de nodules pleins multiples par champ de lecture
- score maximal de taille des nodules
- score de taille des nodules
- présence de nodules calcifiés
- présence de nodules troués
- présence de nodules troués uniques par champ de lecture
- présence de nodules troués multiples par champ de lecture
- score maximal de taille des nodules troués
- score de taille des nodules troués
- présence de micronodules centraux

- présence de micronodules en arbre en bourgeon
- présence de kystes
- présence de kystes uniques par champ de lecture
- présence de kystes multiples par champ de lecture
- score maximal de taille des kystes
- score de taille des kystes
- score moyen de confluence des kystes
- présence de kystes à paroi fine
- présence de kystes à paroi épaisse
- présence d'emphysème
- densité parenchymateuse, calculée grâce au Logiciel MERYAM, estimée en pourcentage de pixel, dont la valeur était comprise entre -1050 et 954 UH

Ces lésions élémentaires étaient analysées dans chaque segment. La somme des scores de chaque lésion élémentaire dans les 18 segments était ensuite recueillie.

Pour la taille des nodules pleins, troués et des kystes, en plus de la somme des tailles par segment, nous avons recueilli le score maximal. Le score était de 1 pour les tailles entre 5 et 10mm, 2 entre 10 et 15mm, et 3 au dessus de 15mm.

## 7-Analyse statistique

Les données ont été analysées en utilisant un test de Mann-Whitney pour les variables continues, et un test de Fisher Exact pour les variables catégoriques. Elles sont présentées en médiane pour les variables continues et en moyenne pour les variables catégoriques (Interquartile supérieur et inférieur [IQ]). Un  $p < 0.05$  a été utilisé pour définir la significativité. Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel IBM SPSS Statistics V.2.0 (IBM, New York, USA).

## RESULTATS

### 1-Caractéristiques générales de la population

L'étude a porté sur 31 patients, diagnostiqués au CHU de BORDEAUX.

Le Tableau 1 rapporte les principales caractéristiques cliniques et fonctionnelles quel que soit le statut mutationnel.

L'âge médian était de 44 ans.

Il y avait 17 femmes (55%) et 14 hommes (45%). Tous les patients étaient fumeurs actifs au diagnostic.

La CPT médiane au diagnostic était de 92%, la CVF médiane de 86%, le VEMS médian de 66%, le Tiffeneau de 66%, le DEMM 25-75 de 39% et la TLCO de 57,5%.

**Tableau 1 :** Caractéristiques cliniques et fonctionnelles générales de la population de l'étude au diagnostic

Caractéristiques générales	n=31 (IQ25, IQ75) ou (%)
Age médian en années, (Q1-Q3)	44 (26,55)
Sexe :	
-Femme	17, (55%)
-Homme	14, (45%)
Fumeurs actifs	31 (100%)
Non fumeurs	0 (0%)
CPT médiane %théorique, (Q1-Q3)	92% (83,109)
CVF médiane %théorique, (Q1-Q3)	86% (59,100)
VEMS médian %théorique, (Q1-Q3)	66% (59, 100)
Tiffeneau %, (Q1-Q3)	66% (58,83)
DEMM 25-75 %théorique, (Q1-Q3)	39% (28,66)
TLCO %théorique, (Q1-Q3)	57% (42,69)

## 2-Présence de la mutation BRAF V600E

Dix-neuf patients ne présentaient pas de PCR digitale positive pour la mutation BRAF V600E et étaient donc considérés comme non mutés BRAF.

Douze patients présentaient une PCR digitale positive pour la mutation BRAF V600E et étaient donc considérés comme mutés BRAF.

## 3- Comparaison des données cliniques

Les caractéristiques cliniques sont présentées dans le tableau 2.

Il est mis en évidence une augmentation significative de la fréquence des pneumothorax dans le groupe non muté (moyenne 0,47 vs 0,08, p=0,046).

Tous les patients présentaient un tabagisme actif au diagnostic.

Il n'a pas été retrouvé d'autre différence significative concernant les caractéristiques cliniques.

**Tableau 2 :** Comparaison des données cliniques selon le statut mutationnel BRAF

	Non Muté (n=19)	Muté (n=12)	p
Age médian (Q1, Q3)	36 (21,55)	50 (41,54)	0,18
Tabagisme au diagnostic : n ; moyenne ; (Q1, Q3)	19 ; 1 ; (1,1)	12 ; 1 ; (1,1)	xx
Paquet Année au diagnostic : médiane ; (Q1, Q3)	20 ; (6,40)	25 ; (20,47)	0,39
Absence de symptômes : n, moyenne, (Q1, Q3)	3 ; 0,16 ; (0,0)	5 ; 0,43 ; (0,1)	0,21
Toux : n ; moyenne, (Q1, Q3)	7 ; 0,37 ; (0,1)	2 ; 0,17 ; (0,0)	0,42
Dyspnée : n ; moyenne ; (Q1, Q3)	14 ; 0,74 ; (0,1)	4 ; 0,33 ; (0,1)	0,06
Antécédent de Pneumothorax : n ; moyenne ; (Q1, Q3)	9 ; 0,47 ; (0,1)	1 ; 0,08 ; (0,0)	0,046
Atteinte extra respiratoire associée : n ; moyenne ; (Q1, Q3)	4 ; 0,21 ; (0,0)	1 ; 0,08 ; (0,0)	0,62
Antécédent de Cancer : n ; moyenne ; (Q1, Q3)	2 ; 0,11 ; (0,0)	4 ; 0,36 ; (0,1)	0,17

#### 4- Comparaison des données fonctionnelles

Les caractéristiques fonctionnelles sont présentées dans le tableau 3.

Les données dans le suivi étaient disponibles pour 25 patients. Dans la majorité des cas, il s'agissait d'EFR à 6 mois du diagnostic.

Le VEMS en % dans le suivi est significativement plus faible dans le groupe non Muté que dans le groupe présentant la mutation (55 vs 82%, p=0,04).

Il n'est pas mis en évidence d'autre différence significative concernant les données fonctionnelles.

**Tableau 3 :** Comparaison des données fonctionnelles au diagnostic selon le statut mutationnel BRAF

	Non Muté (n=19)	Muté (n=12)	p
CPT en L : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	5,69 (4,69 ; 6,35)	4,48 (3,74 ; 6,59)	0,19
CPT en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	94 ; (85 ; 114)	91 ; (74 ; 103)	0,4
CVF en L : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	2,89 (2,29 ; 3,59)	2,92 (2,19 ; 3,9)	0,95
CVF en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	82 ; (57 ; 92)	88 ; (66 ; 107)	0,34
Tiffeneau : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	64 ; (56 ; 81)	68 ; (61 ; 83)	0,28
VEMS en L : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	2,08 ; (1,43 ; 2,57)	2 ; (1,8 ; 2,5)	0,96
VEMS en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	62 ; (43 ; 70)	69 ; (63 ; 82)	0,13
DEMM 25-75 en L/s : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	1,38 ; (0,82 ; 2,55)	1,82 ; (1,03 ; 2,42)	0,6
DEMM 25-75 en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	33 ; (26 ; 66)	47 ; (32 ; 69)	0,27
TLCO en % médiane ; (IQ25 ; IQ75)	49 ; (40 ; 67)	62 ; (46 ; 75)	0,24

**Tableau 4 :** Comparaison des données fonctionnelles au suivi selon le statut mutationnel BRAF

	Non muté (n=13)	Muté (n=12)	p
CPT en L i : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	5,63 ; (4,77 ; 6,42)	5,3 ; (4,74 ; 6,2)	0,38
CPT en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	100 ; (88 ; 117)	95 ; (88 ; 115)	0,66
Delta CPT en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	0,02 ; (-0,06 ; 0,19)	0,09 ; (0,01 ; 0,29)	0,19
CVF en L : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	2,82 ; (2,55 ; 3,83)	3,36 ; (2,71 ; 3,82)	0,45
CVF en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	84 ; (71 ; 95)	96 ; (83 ; 104)	0,15
Delta CVF en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	-0,02 ; (-0,04 ; 0,15)	0,08 ; (-0,07 ; 0,33)	0,7
Tiffeneau : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	57 ; (44 ; 77)	71 ; (62 ; 80)	0,12

VEMS en L : médiane ; (IQ25 ; IQ 75)	1,86 ; (1,31 ; 2,51)	2,32 ; (1,91 ; 2,88)	0,14
VEMS en % : médiane ; (IQ25 ; IQ 75)	55 ; (38 ; 93)	82 ; (67 ; 106)	0,04
Delta VEMS en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	-0,04 ; (-0,15 ; 0,1)	0,19 ; (-0,05 ; 0,46)	0,29
DEMM 25-75 en L/s : médiane ; (IQ25 ; IQ 75)	0,91 ; (0,59 ; 2,83)	1,5 ; (1,1 ; 2,89)	0,16
DEMM 25-75 en % : médiane ; (IQ25 ; IQ 75)	23 ; (13 ; 70)	42 ; (28 ; 77)	0,08
Delta DEMM 25-75 en % : médiane ; (IQ25 ; IQ75)	-0,1 ; (-0,21 ; 0,11)	0,11 ; (-0,07 ; 0,3)	0,17
TLCO en % médiane ; (IQ25 ; IQ75)	44 ; (28 ; 48)	50 ; (43 ; 58)	0,13
Delta TLCO en % médiane ; (IQ25 ; IQ75)	-0,14 ; (-0,27 ; 0,11)	-0,06 ; (-0,21 ; 0,08)	0,45

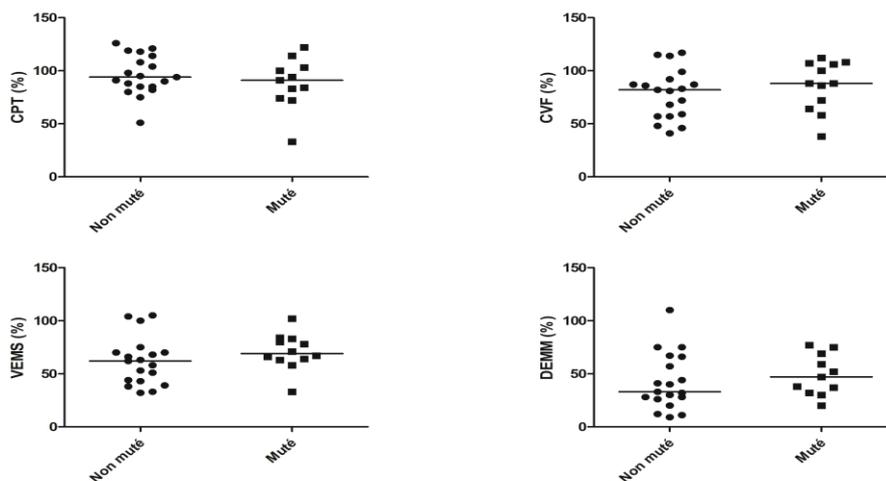


Figure 5 : Données fonctionnelles au diagnostic

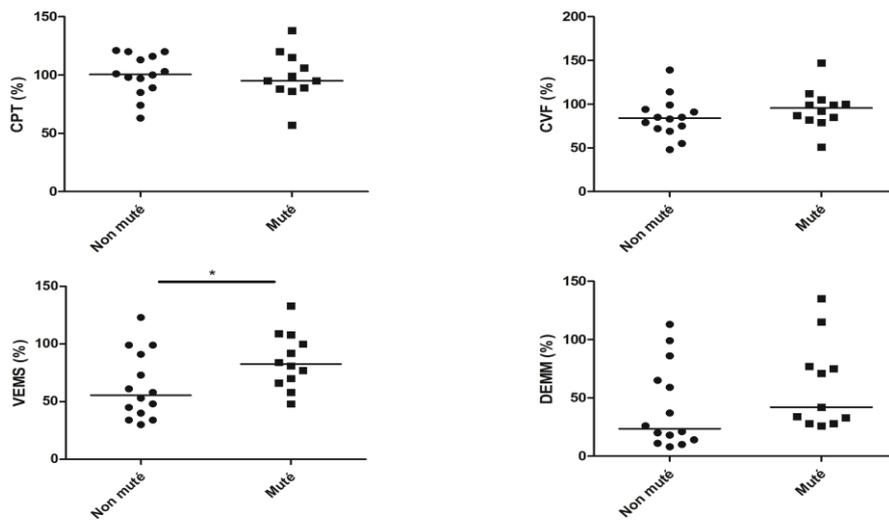


Figure 6 : Données fonctionnelles au suivi

## 5- Comparaison des données scanographiques

Vingt TDM ont été analysées, 12 de patients non mutés et 8 de patients mutés. Les caractéristiques scanographiques sont présentées dans le tableau 5.

Il existe significativement plus de kystes uniques par champ de lecture et de micronodules en arbre en bourgeon dans le groupe muté que dans le groupe non muté (14 vs 8,  $p=0,03$ ).

Un nodule calcifié était retrouvé chez un patient non muté, aucun nodule troué unique par champ de lecture ni aucun kyste à paroi épaisse n'était retrouvé.

Il n'a pas été mis en évidence d'autre différence significative concernant les données scanographiques.

**Tableau 5 :** Comparaison des données scanographiques selon le statut mutationnel BRAF

	Non Muté (n=12)	Muté (n=8)	p
Nodule pleins : somme ; médiane ; (IQ 25 ; IQ75)	75 ; 0 ; (0 ; 16,5)	13 ; 0 ; (0 ; 1,5)	0,3
Nodule plein unique par champ de lecture : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	5 ; 0 ; (0 ; 0)	2 ; 0 ; (0 ; 0)	0,91
Nodules pleins multiples par champ de lecture : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	144 ; 0 ; (0 ; 36)	36 ; 0 ; (0 ; 0)	0,43
Taille maximale des nodules pleins : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	9 ; 0 ; (0 ; 1,25)	2 ; 0 ; (0 ; 0,75)	0,32
Tailles des nodules pleins : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	116 ; 0 ; (0 ; 18)	20 ; 0 ; (0 ; 1,5)	0,34
Nodules calcifiés : somme ; médiane : (IQ25 ; IQ75)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	1 ; 0 ; (0 ; 0)	XX
Nodules troués : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	54 ; 0 ; (0 ; 4,5)	5 ; 0 ; (0 ; 0)	0,54
Nodule troué unique par champ de lecture : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	XX
Nodules troués multiples par champ de lecture : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	108 ; 0 ; (0 ; 9)	10 ; 0 ; (0 ; 0)	0,54
Taille maximale des nodules troués : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	4 ; 0 ; (0 ; 0,25)	1 ; 0 ; (0 ; 0)	0,61
Taille des nodules troués : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	72 ; 0 ; (0 ; 4,5)	5 ; 0 ; (0 ; 0)	0,54
Micronodules centraux : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	XX
Micronodules en arbre en bourgeon : somme ; médiane : (IQ25 ; IQ75)	18 ; 0 ; 50 ; 0)	42 ; 3,5 ; (0 ; 9,75)	<b>0,013</b>
Kystes : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	168 ; 18 ; (0,75 ; 18)	50 ; 5 ; (1 ; 10,5)	0,18
Kyste unique par champ de lecture : somme ; médiane ;	8 ; 0 ; (0 ; 0)	14 ; 1 ; (0 ; 2,75)	<b>0,03</b>

(IQ25 ; IQ75)			
Kyste multiples par champ de lecture : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	320 ; 36 ; (0 ; 36)	72 ; 0 ; (0 ; 20)	0,07
Taille maximale des kystes : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	22 ; 2 ; (0,75 ; 2)	11 ; 1 ; (1 ; 2)	0,57
Taille des kystes : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	366 ; 36 ; (0,75 ; 36)	71 ; 6 ; (1,25 ; 11)	0,12
Confluence des kystes : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	469 ; 47 ; (0 ; 54)	128 ; 9 ; (0 ; 28,5)	0,11
Kystes à paroi épaisse : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	0 ; 0 ; (0 ; 0)	XX
Kystes à paroi fine : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	168 ; 18 ; (0,75 ; 18)	50 ; 5 ; (1 ; 10,5)	0,18
Emphysème : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	110 ; 4,5 ; (0 ; 18)	15 ; 0 ; (0 ; 3)	0,14
Densité : somme ; médiane ; (IQ25 ; IQ75)	15 ; 13,2 ; (2,3 ; 13,6)	6 ; 4,2 ; (0,6 ; 7,5)	0,14

## DISCUSSION

### 1- Objectifs principal et secondaire

Notre étude a mis en évidence une augmentation significative de la fréquence des pneumothorax dans le groupe ne présentant pas la mutation BRAFV600E.

Nous avons également retrouvé une fréquence significativement plus importante des micronodules en arbres en bourgeon, témoin d'une atteinte des petites voies aériennes, et des kystes uniques par champ de lecture chez les patients mutés.

Aucune différence significative n'a été observée sur les critères fonctionnels

au diagnostic et sur l'étendue des lésions élémentaires scanographiques. Concernant l'objectif secondaire, les patients non mutés présentent dans le suivi un VEMS (en %) significativement plus faible que les patients mutés.

## 2-Méthode

Il s'agit à notre connaissance, de la première étude comparant les profils cliniques, fonctionnels et scanographiques dans l'Histiocytose Pulmonaire, des patients présentant la mutation BRAF V600E sur prélèvement pulmonaire *versus* les patients non mutés. Sur le plan clinique et fonctionnel, nous avons choisi les critères en fonction des caractéristiques de la pathologie et en nous basant sur les données de la littérature<sup>36 37</sup>.

Sur le plan scanographique, la lecture des images thoraciques en divisant les poumons en 18 segments nous est apparue plus précise et reproductible pour le décompte des lésions élémentaires. Nous avons également choisi de comparer les densités parenchymateuses dans les deux groupes, afin d'apporter une donnée objective à la comparaison, approche originale dans l'Histiocytose.

Notre population a été définie par l'analyse anatomopathologique de prélèvements pulmonaires sur lesquelles une recherche de mutations BRAF a été préalablement réalisée avec différentes techniques ayant fait l'objet d'une publication <sup>68</sup>. La technique utilisée était la PCR digitale qui s'est avérée plus sensible et plus spécifique que les autres techniques à savoir l'immunohistochimie, la PCR high resolution melting et le next generation sequencing, avec une sensibilité et une spécificité de 100 %.

### 3- Intérêt de la recherche de différence selon le statut mutationnel BRAF V600E

Comme souligné précédemment, l'évolution et la sévérité de l'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire sont très variables, parfois indépendantes du sevrage tabagique. De plus, il a été identifié des profils de patients présentant un déclin rapide de la fonction respiratoire<sup>37</sup>. Il apparaissait donc intéressant de rechercher des facteurs associés à une évolution rapide de la maladie et/ou une évolution indépendante de l'arrêt du tabac. La mise en évidence, dans certains cas, d'une mutation BRAF V600E pose la question de l'implication de cette mutation dans le pronostic et l'évolution de la maladie. Nous ne mettons pas en évidence de différence sur le retentissement fonctionnel de l'atteinte au diagnostic dans les deux groupes, cependant nous notons une tendance à une évolution plus rapide de l'obstruction dans le groupe non muté, avec une différence significative du VEMS en % au suivi. Cette donnée est appuyée par une différence à la limite de la significativité dans les valeurs du DEMM en % dans le suivi ( $p=0,08$ ). D'autres études apparaissent nécessaires sur le sujet, sur de plus grands échantillons.

Les atteintes extra respiratoires n'étaient, dans notre étude, pas plus fréquentes dans le groupe de patient présentant la mutation BRAF V600E. Dans le but d'identifier des phénotypes d'atteinte histiocyttaire plus rapidement évolutive ou plus sévère, la comparaison des atteintes respiratoires isolées et associées à d'autres atteintes apparaît intéressante et pourrait faire l'objet de travaux futurs.

## 4-Population

Notre étude étant monocentrique, rétrospective et portant sur une pathologie rare, l'effectif était relativement faible. Nous n'avons également pas eu de donnée clinique fonctionnelle ni scanographique à intervalle de temps régulier (tous les 3, 6 mois) suffisantes pour évaluer l'évolutivité des patients selon le statut mutationnel, ce qui reste une question majeure tant sur le plan du pronostic que sur d'éventuelles indications thérapeutiques..

Nous n'avons également pas pu comparer la fréquence des poussées de la maladie dans les deux groupes (se manifestant par une augmentation de la symptomatologie, associée à l'apparition de nodule au TDM<sup>35</sup>) et la mortalité, par manque de données.

Comparativement aux données de la littérature, les patients de notre étude apparaissent plus âgés, plus dyspnéiques et sur le plan fonctionnel avec une obstruction plus marquée et une TLCO plus basse <sup>31374345</sup>. Dans notre cohorte, le diagnostic d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire est uniquement établi sur des données anatomopathologiques par biopsies pulmonaires chirurgicales, ce qui a l'inconvénient de restreindre l'échantillon mais d'éviter un biais de sélection majeur. Dans les études publiées, le diagnostic a été établi par biopsie pulmonaire chirurgicale ou sur biopsie d'un autre organe atteint avec images scanographiques pulmonaires compatibles ou sur un faisceau d'argument cliniques, fonctionnels et scanographiques sans preuve anatomopathologique.

## 5- Implication de l'activation constante de MAPKinase dans l'Histiocytose langerhansienne pulmonaire

Comme montré dans plusieurs études<sup>16 66 67</sup>, la voie MAPKinase est constamment suractivée dans l'Histiocytose langerhansienne pulmonaire. L'activation de BRAF<sup>16</sup> représente une des premières étapes d'activation de cette voie de signalisation<sup>16</sup>. Cependant cette suractivation passe par des mutations, qui sont possibles à chaque étape, (mutation de MAPK , de ERK...<sup>16</sup>). Il apparaît donc vraisemblable que chaque patient atteint d'Histiocytose langerhansienne présente une mutation activatrice de la voie MAPKinase. Par conséquent les patients pour lesquelles la mutation BRAF n'a pas été mise en évidence ont donc pu présenter une mutation encore non identifiée sur la voie de signalisation.

## 6- Application en pratique courante

La recherche de mutation, à l'heure actuelle, ne peut s'effectuer uniquement sur un matériel issu d'une biopsie pulmonaire chirurgicale, les recherches sur LBA étant encore à l'étude. Il apparaît donc en pratique courante difficile d'établir pour chaque patient, son statut mutationnel, car leur fonction respiratoire limite fréquemment la réalisation d'une biopsie pulmonaire chirurgicale. De plus la recherche de mutation nécessite un équipement qui n'est pour l'heure disponible qu'au CHU, limitant également la possibilité de déterminer pour chaque patient son statut mutationnel. Grâce à la découverte récente de cette mutation BRAF et de la suractivation

constante de la voie MAPKinase, la physiopathologie apparaît mieux comprise, et de nouvelles perspectives thérapeutiques s'ouvrent. Ce qui renforce l'intérêt d'identifier différents profils de patients, notamment ceux qui pourraient répondre à des traitements anti-BRAF.

## CONCLUSION

Dans notre étude considérant des patients atteints d'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire, nous avons mis en évidence des différences significatives cliniques et scanographiques selon la présence ou non de la mutation BRAF V600E. En effet, les patients non mutés ont présenté plus de pneumothorax au diagnostic sans différence de retentissement fonctionnel chez les patients mutés et non mutés. Sur le plan scanographique, nous avons mis en évidence une fréquence plus importante des micronodules en arbres en bourgeon, témoignant d'une atteinte des petites voies aériennes, et des kystes uniques chez les patients présentant la mutation BRAF V600E. Des études comportant un échantillon plus grand avec un suivi longitudinal des patients tant sur le plan clinique que fonctionnel ou scanographique sont nécessaires pour identifier des phénotypes évolutifs d'Histiocytose Langerhansienne mais ce travail a d'ores et déjà permis de mettre en évidence des différences selon la présence ou non de cette mutation. A terme, l'identification fine de ces profils de patients pourrait permettre de guider des décisions thérapeutiques avec notamment l'utilisation d'agent anti-BRAF comme le Vémurafénib.

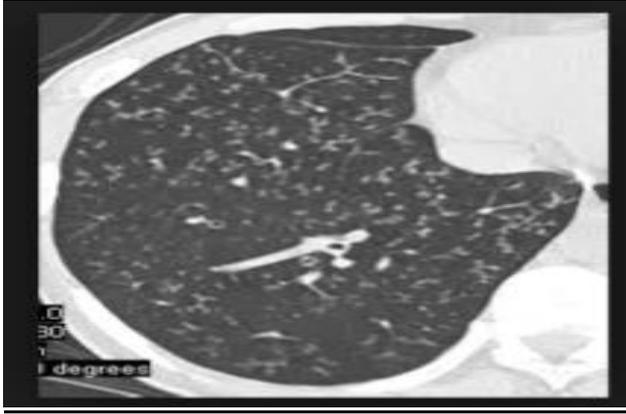


Figure 7 : Micronodules en arbre en bourgeon, témoins d'une bronchiolite, plus fréquemment observé en cas de mutation BRAF V600E

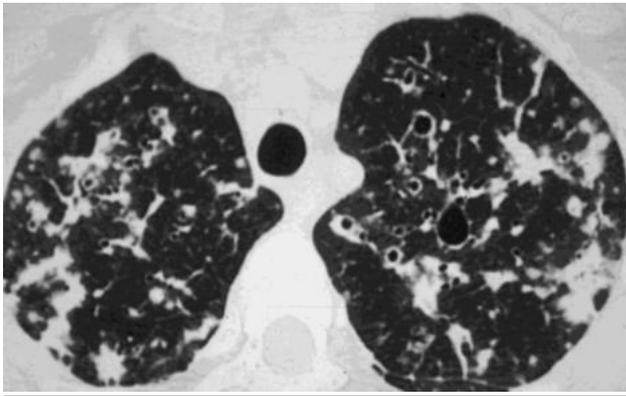


Figure 8 : Kyste unique par champ de lecture plus fréquemment observé en cas de mutation BRAF V600E

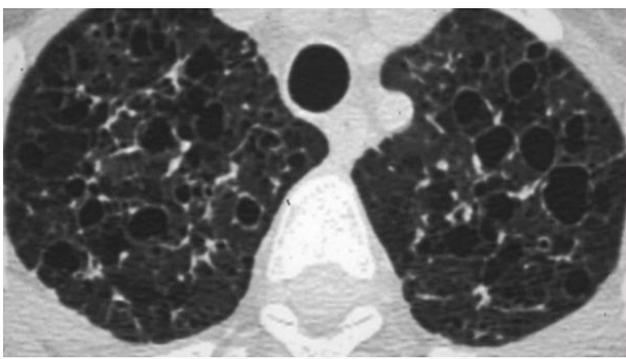


Figure 9 : Kyste multiples par champ de lecture

## Bibliographie

1. Janeway CA, Murphy K, Travers P, Walport M. *Immunobiologie*. De Boeck Supérieur; 2009.
2. Merad M, Ginhoux F, Collin M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells. *Nat Rev Immunol*. 2008;8(12):935-947. doi:10.1038/nri2455
3. Emile J-F, Abla O, Fraitag S, et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681. doi:10.1182/blood-2016-01-690636
4. 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(2):175-184. doi:10.1002/pbc.24367
5. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) - Children. [https://www.eurohistio.net/e1623/e1554/e1856/index\\_eng.html](https://www.eurohistio.net/e1623/e1554/e1856/index_eng.html). Accessed January 9, 2018.
6. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) - Adults. [https://www.eurohistio.net/e1623/e1554/e3219/index\\_eng.html](https://www.eurohistio.net/e1623/e1554/e3219/index_eng.html). Accessed January 9, 2018.
7. Ginhoux F, Tacke F, Angeli V, et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat Immunol*. 2006;7(3):265-273. doi:10.1038/ni1307
8. Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2012;7:16. doi:10.1186/1750-1172-7-16
9. Collin M, Bigley V, McClain KL, Allen CE. Cell(s) of Origin of LCH. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2015;29(5):825-838. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.003
10. Willman CL, Busque L, Griffith BB, et al. Langerhans' -Cell Histiocytosis (Histiocytosis X) – A Clonal Proliferative Disease. *N Engl J Med*. 1994;331(3):154-160. doi:10.1056/NEJM199407213310303
11. Allen CE, Li L, Peters TL, et al. Cell-Specific Gene Expression in Langerhans Cell Histiocytosis Lesions Reveals a Distinct Profile Compared to Epidermal Langerhans Cells. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2010;184(8):4557-4567. doi:10.4049/jimmunol.0902336
12. Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I, et al. Notch is active in Langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood*. 2012;120(26):5199-5208. doi:10.1182/blood-2012-02-410241
13. Langerhans' cell histiocytosis: expression of leukocyte cellular adhesion molecules suggests abnormal homing and differentiation. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC1887087/>. Accessed January 7, 2018.
14. Laman JD, Leenen PJM, Annels NE, Hogendoorn PCW, Egeler RM. Langerhans-cell histiocytosis “insight into DC biology.” *Trends Immunol*. 2003;24(4):190-196.
15. Dorard C, Vucak G, Baccarini M. Deciphering the RAS/ERK pathway in vivo. *Biochem Soc Trans*. 2017;45(1):27-36. doi:10.1042/BST20160135
16. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis | European Respiratory Society. <http://erj.ersjournals.com.gate2.inist.fr/content/47/6/1785>. Accessed January 7, 2018.
17. Badalian-Very G, Vergilio J-A, MacConaill LE, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2010;116(11):1919-1923. doi:10.1182/blood-2010-04-279083
18. Sahm F, Capper D, Preusser M, et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2012;120(12):e28-34. doi:10.1182/blood-2012-06-429597
19. Badalian-Very G, Vergilio J-A, Degar BA, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ. Recent advances in the understanding of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol*.

- 2012;156(2):163-172. doi:10.1111/j.1365-2141.2011.08915.x
20. Rollins BJ. Genomic Alterations in Langerhans Cell Histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2015;29(5):839-851. doi:10.1016/j.hoc.2015.06.004
  21. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood.* 2014;124(19):3007-3015. doi:10.1182/blood-2014-05-577825
  22. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis | Blood Journal. <http://www.bloodjournal.org.gate2.inist.fr/content/123/20/3152.long?sso-checked=true>. Accessed January 7, 2018.
  23. Brown NA, Furtado LV, Betz BL, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood.* 2014;124(10):1655-1658. doi:10.1182/blood-2014-05-577361
  24. Berres M-L, Lim KPH, Peters T, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med.* 2015;212(2):281. doi:10.1084/jem.2013097701202015c
  25. Abla O, Weitzman S. Treatment of Langerhans cell histiocytosis: role of BRAF/MAPK inhibition. *ASH Educ Program Book.* 2015;2015(1):565-570. doi:10.1182/asheducation-2015.1.565
  26. Arceci RJ. Biological and therapeutic implications of the BRAF pathway in histiocytic disorders. *Am Soc Clin Oncol Educ Book Am Soc Clin Oncol Meet.* 2014:e441-445. doi:10.14694/EdBook\_AM.2014.34.e441
  27. Héritier S, Jehanne M, Leverger G, et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol.* 2015;1(6):836-838. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0736
  28. Gandolfi L, Adamo S, Pileri A, Broccoli A, Argnani L, Zinzani PL. Multisystemic and Multiresistant Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Treated With BRAF Inhibitor. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2015;13(6):715-718.
  29. Meeting Library | Biological and Therapeutic Implications of the BRAF Pathway in Histiocytic Disorders. <https://meetinglibrary.asco.org/record/89040/edbook>. Accessed January 9, 2018.
  30. Tazi A, Moreau J, Bergeron A, Dominique S, Hance AJ, Soler P. Evidence That Langerhans Cells in Adult Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Are Mature Dendritic Cells: Importance of the Cytokine Microenvironment. *J Immunol.* 1999;163(6):3511-3515.
  31. Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, Decker PA, Limper AH. Clinical Outcomes of Pulmonary Langerhans' -Cell Histiocytosis in Adults. *N Engl J Med.* 2002;346(7):484-490. doi:10.1056/NEJMoa012087
  32. Asilsoy S, Yazici N, Demir S, Erbay A, Koçer E, Sarıalioğlu F. A different cause for respiratory disorder in children: cases with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Clin Respir J.* 2017;11(2):193-199. doi:10.1111/crj.12324
  33. Feuillet S, Giroux-Leprieur B, Tazi A. [Pulmonary Langerhans cell histiocytosis in adults]. *Presse Medicale Paris Fr 1983.* 2010;39(1):107-115. doi:10.1016/j.lpm.2009.10.008
  34. Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol.* 2001;25(5):630-636.
  35. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(6 Pt 1):2007-2010. doi:10.1164/ajrccm.157.6.9709026
  36. Lorillon G, Meignin V, Tazi A. [Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Medicale Paris Fr 1983.* 2017;46(1):70-78. doi:10.1016/j.lpm.2016.09.016
  37. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis.* 2015;10.

doi:10.1186/s13023-015-0249-2

38. Wei P, Lu H-W, Jiang S, Fan L-C, Li H-P, Xu J-F. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: Case Series and Literature Review. *Medicine (Baltimore)*. 2014;93(23). doi:10.1097/MD.0000000000000141
39. Crausman RS, Jennings CA, Tuder RM, Ackerson LM, Irvin CG, King TE. Pulmonary histiocytosis X: pulmonary function and exercise pathophysiology. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):426-435. doi:10.1164/ajrccm.153.1.8542154
40. Mogulkoc N, Veral A, Bishop PW, Bayindir U, Pickering CA, Egan JJ. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: radiologic resolution following smoking cessation. *Chest*. 1999;115(5):1452-1455.
41. Mendez JL, Nadrous HF, Vassallo R, Decker PA, Ryu JH. Pneumothorax in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Chest*. 2004;125(3):1028-1032.
42. Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L, et al. Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2016;11. doi:10.1186/s13023-016-0387-1
43. Tazi A, Marc K, Dominique S, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J*. 2012;40(4):905-912. doi:10.1183/09031936.00210711
44. Lacronique J, Roth C, Battesti JP, Basset F, Chretien J. Chest radiological features of pulmonary histiocytosis X: a report based on 50 adult cases. *Thorax*. 1982;37(2):104-109.
45. Westerlaan HE, van der Valk PDLPM. Clinical and radiological evolution in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Neth J Med*. 2002;60(8):320-326.
46. Soler P, Bergeron A, Kambouchner M, et al. Is High-Resolution Computed Tomography a Reliable Tool to Predict the Histopathological Activity of Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis? *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(1):264-270. doi:10.1164/ajrccm.162.1.9906010
47. Abbritti M, Mazzei MA, Bargagli E, et al. Utility of spiral CAT scan in the follow-up of patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Radiol*. 2012;81(8):1907-1912. doi:10.1016/j.ejrad.2011.04.018
48. Baqir M, Vassallo R, Maldonado F, Yi ES, Ryu JH. Utility of bronchoscopy in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *J Bronchol Interv Pulmonol*. 2013;20(4):309-312. doi:10.1097/LBR.0000000000000021
49. Harari S, Torre O, Cassandro R, Taveira-DaSilva AM, Moss J. Bronchoscopic Diagnosis of Langerhans Cell Histiocytosis and Lymphangiomyomatosis. *Respir Med*. 2012;106(9):1286-1292. doi:10.1016/j.rmed.2012.06.012
50. Dauriat G, Mal H, Thabut G, et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation*. 2006;81(5):746-750. doi:10.1097/01.tp.0000200304.64613.af
51. Chaowalit N, Pellikka PA, Decker PA, et al. Echocardiographic and Clinical Characteristics of Pulmonary Hypertension Complicating Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(10):1269-1275. doi:10.4065/79.10.1269
52. Le Pavec J, Lorillon G, Jaïs X, et al. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis-Associated Pulmonary Hypertension: Clinical Characteristics and Impact of Pulmonary Arterial Hypertension Therapies. *Chest*. 2012;142(5):1150-1157. doi:10.1378/chest.11-2490
53. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part I. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191(12):1354-1366. doi:10.1164/rccm.201411-2094CI
54. Gupta N, Vassallo R, Wikenheiser-Brokamp KA, McCormack FX. Diffuse Cystic Lung Disease. Part II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;192(1):17-29. doi:10.1164/rccm.201411-2096CI

55. Krajicek BJ, Ryu JH, Hartman TE, Lowe VJ, Vassallo R. Abnormal Fluorodeoxyglucose PET in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Chest*. 2009;135(6):1542-1549. doi:10.1378/chest.08-1899
56. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir Rev*. 2017;26(145):170070. doi:10.1183/16000617.0070-2017
57. Lorillon G, Bergeron A, Detournignies L, et al. Cladribine Is Effective against Cystic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):930-932. doi:10.1164/ajrcm.186.9.930
58. Grobost V, Khouatra C, Lazor R, Cordier J-F, Cottin V. Effectiveness of cladribine therapy in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9. doi:10.1186/s13023-014-0191-8
59. Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy | Thorax. <http://thorax.bmj.com.gate2.inist.fr/content/64/3/274.2>. Accessed December 19, 2017.
60. Delobbe A, Durieu J, Duhamel A, Wallaert B. Determinants of survival in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X). Groupe d'Etude en Pathologie Interstitielle de la Societe de Pathologie Thoracique du Nord. *Eur Respir J*. 1996;9(10):2002-2006.
61. Brabencova E, Tazi A, Lorenzato M, et al. Langerhans cells in Langerhans cell granulomatosis are not actively proliferating cells. *Am J Pathol*. 1998;152(5):1143-1149.
62. Senechal B, Elain G, Jeziorski E, et al. Expansion of Regulatory T Cells in Patients with Langerhans Cell Histiocytosis. *PLoS Med*. 2007;4(8). doi:10.1371/journal.pmed.0040253
63. Marchal J, Kambouchner M, Tazi A, Valeyre D, Soler P. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Histopathology*. 2004;45(1):20-28. doi:10.1111/j.1365-2559.2004.01875.x
64. Hayashi T, Rush WL, Travis WD, Liotta LA, Stetler-Stevenson WG, Ferrans VJ. Immunohistochemical study of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in pulmonary Langerhans' cell granulomatosis. *Arch Pathol Lab Med*. 1997;121(9):930-937.
65. Prasse A, Stahl M, Schulz G, et al. Essential Role of Osteopontin in Smoking-Related Interstitial Lung Diseases. *Am J Pathol*. 2009;174(5):1683-1691. doi:10.2353/ajpath.2009.080689
66. Yousem SA, Dacic S, Nikiforov YE, Nikiforova M. Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: Profiling of Multifocal Tumors Using Next-Generation Sequencing Identifies Concordant Occurrence of BRAF V600E Mutations. *Chest*. 2013;143(6):1679-1684. doi:10.1378/chest.12-1917
67. Roden AC, Hu X, Kip S, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol*. 2014;38(4):548-551. doi:10.1097/PAS.0000000000000129
68. Pierry C, Caumont C, Blanchard E, et al. Assessment of BRAF<sup>V600E</sup> mutation in pulmonary Langerhans cell histiocytosis in tissue biopsies and bronchoalveolar lavages by droplet digital polymerase chain reaction. *Virchows Arch*. July 2017:1-12. doi:10.1007/s00428-017-2185-0
69. Berres M-L, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol*. 2015;169(1):3-13. doi:10.1111/bjh.13247

## RESUME

### Introduction

L'Histiocytose Langerhansienne pulmonaire présente une évolution et une sévérité variable, parfois indépendante de la poursuite ou du sevrage tabagique, avec des patients présentant un déclin rapide de la fonction respiratoire ou une atteinte sévère. La mise en évidence récente de la mutation BRAF V600E chez certains patients conduit à s'interroger sur l'association entre cette mutation et l'évolution ou la sévérité de la maladie. L'objectif principal de cette étude était de comparer les profils cliniques, fonctionnels et scanographiques des patients mutés et non mutés. L'objectif secondaire était de comparer l'évolutivité fonctionnelle de ces patients.

### Méthode

Nous nous sommes basés sur la cohorte de Pierry *et al.* Les patients étaient considérés comme mutés si la PCR digitale revenait positive. Les données cliniques, fonctionnelles et scanographiques étaient recueillies rétrospectivement. Les TDM thoraciques ont été relus par le Dr DOURNES (radiologue) : les poumons étaient divisés en 18 segments, avec une analyse des lésions élémentaires réalisées par segment.

### Résultats

L'étude portait sur 31 patients, 12 présentaient la mutation BRAF V600E. Les données scanographiques étaient disponibles pour 20 patients. Les patients non mutés présentaient significativement plus de pneumothorax. Sur les TDM des patients mutés, on observait significativement plus de micronodules en arbre en bourgeon et plus de kystes uniques par champ de lecture. Le VEMS au suivi en % était significativement plus bas chez les patients non mutés que chez les patients mutés.

### Conclusion

Les patients non mutés BRAF V600E ont présenté plus de pneumothorax que les patients non mutés. Il n'y avait pas de différence fonctionnelle au diagnostic chez les patients mutés et non mutés. Cependant il semblait exister une tendance à l'évolution plus sévère de l'obstruction chez les patients ne présentant pas la mutation. Sur le plan scanographique, la présence de la mutation BRAF V600E était associée à une augmentation des micronodules en arbre en bourgeon et des kystes uniques.