



La maladie d'Erdheim-Chester, une néoplasie myéloïde inflammatoire

Julien Haroche¹, Matthias Papo¹, Fleur Cohen-Aubart¹, Frédéric Charlotte², Philippe Maksud³, Philippe A. Grenier⁴, Philippe Cluzel⁴, Alexis Mathian¹, Jean-François Emile⁵, Zahir Amoura¹

Disponible sur internet le :
24 mai 2016

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, institut E3M, centre de référence des maladies rares auto-immunes et systémiques, service de médecine interne 2, Paris, France
2. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, service d'anatomopathologie, Paris, France
3. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, service de médecine nucléaire, Paris, France
4. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, département de radiologie, Paris, France
5. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Ambroise-Paré, université Saint-Quentin-en-Yvelines, service d'anatomopathologie, Boulogne, France

Correspondance :

Julien Haroche, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Pitié-Salpêtrière, université Pierre-et-Marie-Curie Paris 6, institut E3M, centre de référence des maladies rares auto-immunes et systémiques, service de médecine interne 2, Paris, France.
julien.haroche@aphp.fr

Points essentiels

Dans un contexte clinique évocateur, le diagnostic de maladie d'Erdheim-Chester (MEC) repose sur l'analyse des histiocytes tissulaires : ils sont volontiers spumeux, CD68+ CD1a-, alors que dans l'histiocytose langerhansienne (HL), l'immunomarquage est CD68+ CD1a+. Les formes de chevauchement sont fréquentes. La fixation intense des os longs sur la scintigraphie osseuse au ⁹⁹Tc est très évocatrice de MEC ; l'aspect de « reins chevelus » est retrouvé dans plus de la moitié des cas sur le scanner abdominal. L'atteinte du système nerveux central dans la MEC est un facteur pronostique indépendant prédictif de mortalité. Le traitement de première intention de la MEC est l'interféron α (et/ou l'interféron α pégylé), dont l'administration prolongée augmente significativement la survie ; sa tolérance est cependant médiocre. L'anakinra, l'infliximab et le sirolimus ont une efficacité possible, et sont principalement efficaces pour des formes modérées de la maladie. La MEC est associée à une réaction systémique inflammatoire, intéressant principalement les voies de l'IFN α , IL-1/IL1-RA, IL-6, IL-12, et MCP-1, en rapport avec une réponse immunitaire de type Th1. Cinquante-sept à 75 % des patients avec une MEC sont porteurs de la mutation *BRAF*^{V600E}, une mutation activatrice du proto-oncogène BRAF. Une cinquantaine de patients ayant une atteinte réfractaire et multisystémique de MEC (parfois associée à une HL), mutés *BRAF*^{V600E}, ont été traité avec succès par le vemurafenib, un inhibiteur de BRAF. D'autres mutations fréquentes de la voie des MAP kinases (*NRAS*, *MAP2K1*) et de *PIK3CA* ont été identifiées chez des patients ayant une MEC. Des mutations récurrentes de la voie des MAP kinases étant fréquemment

retrouvées dans la MEC et l'HL, nous pensons que ces deux pathologies pourraient être « reclassifiées » comme des néoplasies myéloïdes inflammatoires.

■ Key points

Erdheim-Chester disease (ECD), an inflammatory myeloid neoplasia

In a compatible clinico-radiological setting, the diagnosis of Erdheim-Chester disease (ECD) involves the analysis of histiocytes in tissue biopsies: they are typically foamy and CD68+ CD1a, whereas in Langerhans cell histiocytosis (LCH) they are CD68+ CD1a+. Overlap forms of histiocytoses are frequent. Technetium bone scintigraphy showing nearly constant tracer uptake by the long bones is highly suggestive of ECD and a 'hairy kidney' appearance on abdominal CT scan is observed in more than half ECD cases. CNS involvement is a strong prognostic factor and an independent predictor of death in cases of ECD. Optimal initial therapy for ECD appears to be administration of IFN- α (and/or pegylated IFN- α) and prolonged treatment significantly improves survival; however, tolerance may be poor. Best alternative therapies are anakinra, mainly effective for mild forms of the disease, infliximab, and sirolimus. Cases of ECD present with strong systemic immune activation, involving IFN- α , IL-1/IL1-RA, IL-6, IL-12, and MCP-1, consistent with the systemic immune Th-1-oriented disturbance associated with the disease. Between 57 and 75% of ECD patients carry the BRAF^{V600E} mutation, an activating mutation of the proto-oncogene BRAF. More than 50 cases harboring BRAF mutation and with severe multisystemic and refractory ECD (sometimes associated with LCH) have been treated worldwide with vemurafenib, a BRAF inhibitor that proved to be very beneficial. Other recurrent mutations of the MAPK (NRAS, MAP2K1) and PIK3 pathways (PIK3CA) have been found among ECD patients. As recurrent mutations in the MAPK pathway are found in ECD and LCH on a background of chronic inflammation, we believe that both conditions should be redefined as an inflammatory myeloid neoplasia.

Introduction

La maladie d'Erdheim-Chester (MEC) a été décrite pour la première fois sous le terme de « lipide granulomateuse » en 1930 par Jakob Erdheim et son élève William Chester [1]. Cette histiocytose non-langerhansienne d'étiologie indéterminée est rare, avec de 650 à 1000 cas décrits jusqu'en novembre 2014 [2-5]. Le premier symposium mondial sur la MEC s'est tenu en octobre 2013, avec le soutien de l'ECD Global Alliance, une association américaine de patients ; cette réunion est depuis organisée annuellement, améliorant nettement la connaissance et la prise en charge de cette pathologie [5].

La MEC est caractérisée par l'infiltration xanthomateuse ou xanthogranulomateuse des tissus par des histiocytes spumeux, des macrophages ou des histiocytes « chargés de lipides », entourés d'une couronne de fibrose [6,7]. La MEC se distingue de l'histiocytose langerhansienne (HL) de part les caractéristiques immunohistochimiques des histiocytes tissulaires, qui sont positifs pour le CD68 et négatifs pour le CD1a, alors que le marquage pour la protéine S-100 est négatif dans 80 % des cas.

La MEC est une vraie maladie multi-systémique : virtuellement tous les organes et systèmes peuvent être infiltrés ; les patients peuvent présenter des atteintes du squelette avec des douleurs

osseuses, un diabète insipide, une exophtalmie, des xanthélasmas, une pneumopathie interstitielle, une infiltration surrénale, une fibrose rétro-péritonéale avec ou sans obstruction des uretères, une atteinte rénale, une infiltration testiculaire, et une atteinte du système nerveux central (SNC) et/ou du système cardiovasculaire [4,6].

L'extension et les localisations de la maladie déterminent son pronostic clinique. Dans certains cas il existe uniquement une atteinte osseuse asymptomatique, alors que d'autres cas sont associés à une atteinte multi-systémique pouvant engager rapidement le pronostic vital. Cette revue s'appuie essentiellement sur les 122 cas rapportés lors du second symposium mondial sur la MEC, qui a eu lieu en septembre 2014 à Bethesda (tableau 1). Il s'agit de la plus grande série monocentrique mondiale. Tous ces patients ont été hospitalisés dans notre service au moins une fois depuis 1991, et nous avons suivi la plupart d'entre eux régulièrement. La majorité de ces patients vivent en France (80 %), 25 viennent de l'étranger, principalement d'Europe, mais aussi d'Israël, d'Afrique du Sud, du Kazakhstan. Vingt-sept patients sont décédés (22 %).

Les histiocytoses sont des maladies très hétérogènes, dont les différents types peuvent parfois s'associer et coexister chez un même patient (formes mixtes ou de chevauchement, figure 1).

TABLEAU I

Fréquence des principales manifestations cliniques et radiologiques de la maladie d'Erdheim-Chester (MEC). Expérience personnelle (droite) concernant 122 patients vus dans notre centre en septembre 2014

	Données de la littérature, %	Expérience personnelle, % ¹
Douleurs osseuses	50	39
Infiltration péri-aortique	60	55
« Coated aorta » (engainement de toute l'aorte thoraco-abdominale)	30	43
Atteinte péricardique	45	30
Infiltration « pseudo-tumorale » de l'oreillette droite	ND	31
Exophtalmie	27	21
Diabète insipide	27	26
Xanthélasma	19	25
Aspect de « rein chevelu »	ND	57
Atteinte du SNC	15-25	40
Atteinte pulmonaire	22	34
Mort	60	22

ND : pas de données disponibles.

¹Cent vingt-deux patients avec une MEC vus à au moins une reprise en hospitalisation dans le service de médecine interne de l'hôpital Pitié-Salpêtrière jusqu'en septembre 2014.

Cette association est plus fréquemment observée pour la MEC et l'HL, mais la maladie de Rosai-Dorfman (MRD), une histiocytose non langerhansienne classiquement associé à un meilleur pronostic que la MEC, peut aussi s'y associer [8-10]. Sur les 122 patients suivis dans notre centre en octobre 2014, 13 % avaient une « forme mixte » : MEC et HL dans 14 cas, MEC et MRD dans un cas, MEC et HL et MRD dans un cas. La prévalence de ces formes mixtes semble trop élevée pour être le simple fruit du hasard, et pourrait impliquer une cause commune avec un progéniteur commun à l'ensemble des histiocytoses. Cette prévalence élevée d'histiocytoses de chevauchement à récemment été décrite par Hervier et al. [11] : les patients ayant une HL devraient de ce fait être explorés à la recherche de MEC s'ils présentent des caractéristiques cliniques évocatrices de cette histiocytose et/ou s'ils échappent à un traitement spécifique de leur HL.

Critères diagnostiques

Le diagnostic de MEC repose principalement sur des données histologiques (figure 1) dans un contexte clinico-radiologique évocateur. L'aspect typique est un granulome polymorphe infiltré par des histiocytes spumeux CD68+ CD1a- avec fibrose ou xanthogranulome [6,7]. Ces histiocytes peuvent être retrouvés dans tous les tissus des patients ayant une MEC.

Une fixation des os longs se voit sur la scintigraphie osseuse au ⁹⁹Tc (figure 2) chez presque tous les patients (96 % d'une série

de 53 patients en 2011) [12,13]. Le scanner abdominal révèle un aspect de « reins chevelus » (figure 3) chez 69 (57 %) des 122 patients de notre série [14,15]. Pour le diagnostic de certitude de MEC, des biopsies sont indispensables (tous les tissus pouvant être biopsiés) ; la biopsie scanno-guidée de l'infiltration périrénale – qui est présente chez près de deux tiers des patients – est la manière la plus élégante et la plus facile d'obtenir une preuve histologique [16]. Le xanthélasma, lorsqu'il est présent, est aussi un site aisé à biopsier.

Les critères diagnostiques utilisés pour le diagnostic de MEC dans notre centre sont :

- analyse histologique (figure 1), révélant une infiltration d'histiocytes spumeux au sein d'un granulome polymorphe avec fibrose, avec un immuno-marquage CD68+ CD1a- ;
- anomalies squelettiques définies par
 - une ostéosclérose diaphysaire et métaphysaire corticale des os longs bilatérale et symétrique sur les radiographies,
 - et/ou une fixation intense de la partie distale des os longs des membres inférieurs, et parfois des membres supérieurs sur la scintigraphie au ⁹⁹Tc.

Nous avons utilisé ces critères diagnostiques dans nos revues de la littérature en 1996, 2004 et 2011. Tous les cas suivis dans notre centre répondaient au premier critère. Cinq de nos patients ne présentaient toutefois pas d'atteinte des os longs, et par conséquent ne remplissaient pas le second critère, souvent considéré comme une signature de cette maladie. Pour ces

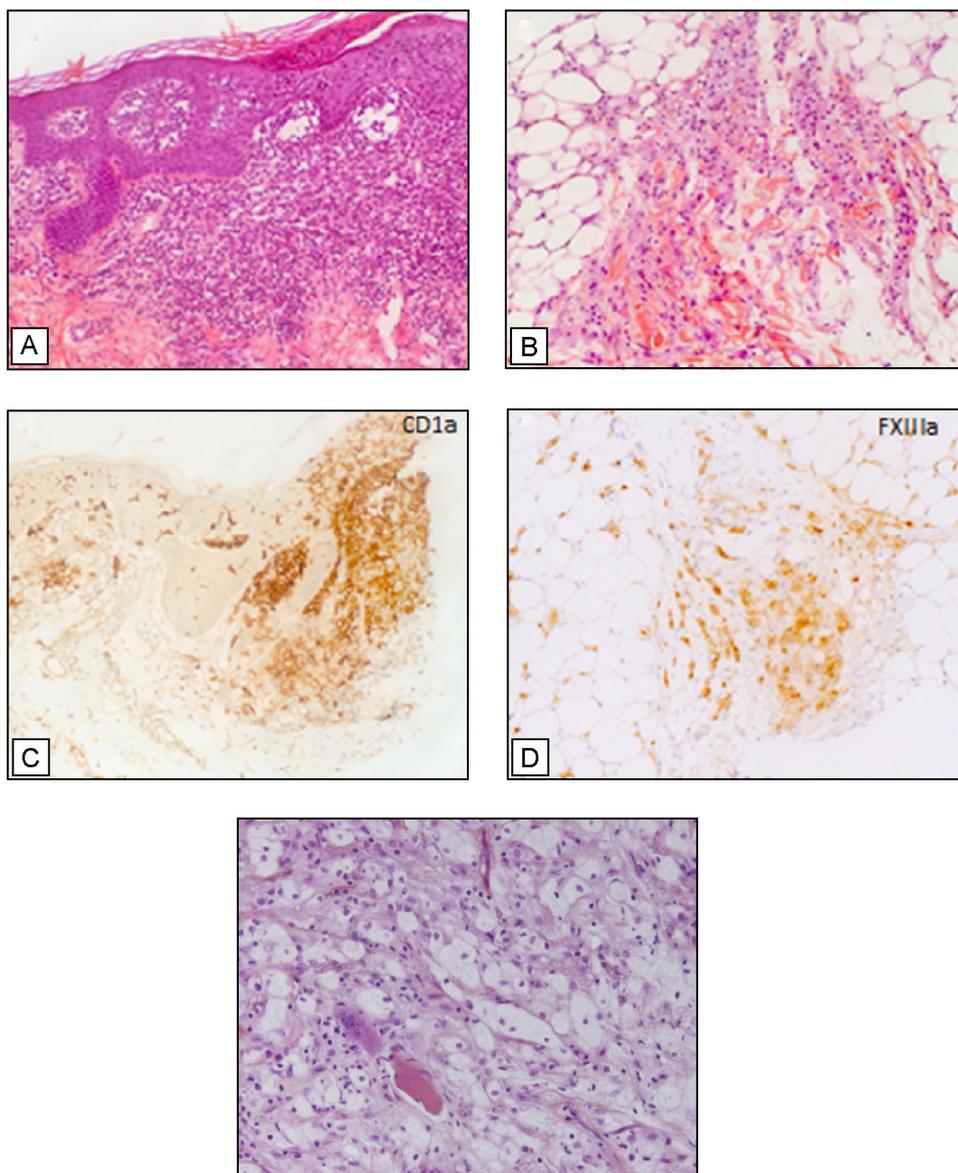


FIGURE 1

Haut : biopsie cutanée d'un cas associant HL et MEC. A. HL, cellules de Langerhans infiltrant le derme superficiel et l'épiderme (H&E, × 100). B. MEC, histiocytes à cytoplasme spumeux infiltrant le tissu adipeux de l'hypoderme, associés à de la fibrose (H&E, × 100). C. HL, expression typique de CD1a par les cellules de Langerhans (immunopéroxydase, × 100). D. MEC, les histiocytes spumeux sont positifs pour FXIIIa, un marqueur fréquemment exprimé dans la MEC (immunopéroxydase, × 100). Bas : biopsie fémorale d'un cas de MEC : les espaces médullaires de l'os spongieux sont infiltrés par des histiocytes spumeux, avec quelques petits lymphocytes sur un fond de fibrose modérée. Un os trabéculaire résiduel avec un ostéoclaste multinucléé adjacent est également observé (H&E, × 200)

cinq cas, la scintigraphie osseuse, les radiographies des os longs, l'IRM et le TEP-scanner au ¹⁸fluorodeoxy glucose (¹⁸FDG) n'avaient pas révélés d'atteinte osseuse.

Épidémiologie

La majorité des 122 patients suivis dans notre centre sont des hommes (75 % vs 25 % de femmes), comme cela été rapporté précédemment [4]. L'âge moyen au diagnostic n'a pas changé (56,1 ± 14,7 ; 5-80 ans) avec l'augmentation de l'effectif de notre série, en comparaison avec des travaux plus anciens [4,6]. Plus de dix cas pédiatriques ont été rapportés, tant dans notre expérience que dans la littérature : aucun d'entre eux ne présentait d'atteinte cardiaque [17,18].

Dans une étude de 2006, le délai entre le début des symptômes et le diagnostic de la maladie pouvait aller de quelques mois à plusieurs années (jusqu'à 25 ans). Ce délai a depuis beaucoup diminué, avant tout grâce à la meilleure connaissance de la maladie [13]. Dans notre série, la plus récente, le délai avant le diagnostic était de 48 mois.

Signes cliniques

Atteinte osseuse

L'atteinte du squelette est quasiment constante (96 % des 53 patients inclus dans la série de 2011), mais seuls 39 % des patients ont des douleurs osseuses qui sont le signe clinique le plus fréquent de la MEC [13] (tableau 1). Ces douleurs sont

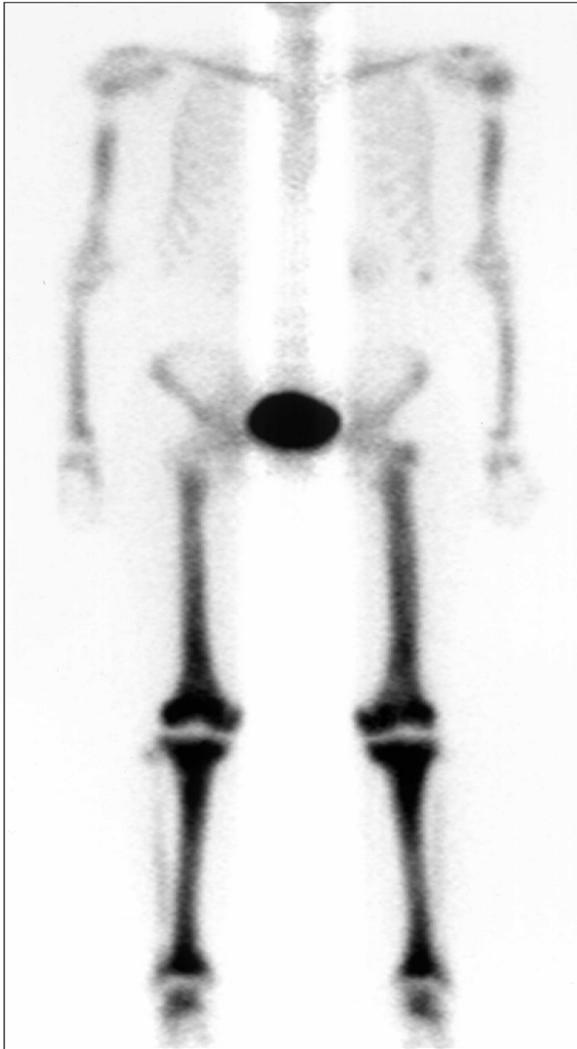


FIGURE 2
Fixation symétrique et anormale métaphyso-diaphysaire des os longs, prédominante aux membres inférieurs, sur la scintigraphie osseuse au ⁹⁹Tc

souvent d'intensité modérée, pouvant débiter quel que soit le stade d'évolution de la maladie, et concernent principalement les membres inférieurs. La mise en évidence sur les radiographies d'une ostéosclérose corticale bilatérale et symétrique, intéressant les régions diaphysaires et métaphysaires des os longs est une caractéristique idiosyncrasique de la MEC. Une fixation intense et symétrique de la partie distale des os longs des membres inférieurs – et parfois supérieurs – objectivée sur la scintigraphie au ⁹⁹Tc [6,7] est aussi une des « marques de fabrique » de cette maladie. Le squelette axial et la mandibule qui sont souvent touchés dans l'HL sont plutôt épargnés dans la MEC. Au cours des dernières années, la tomographie par émission de positrons (TEP) marquée au ¹⁸FDG couplée au scanner

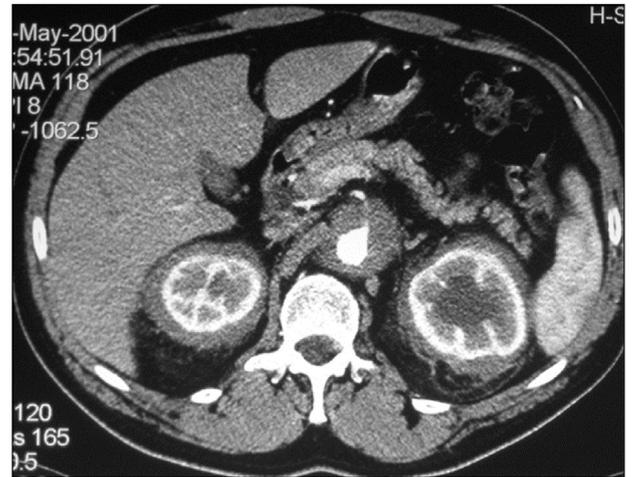


FIGURE 3
Scanner injecté en coupe axiale montrant une sténose de l'origine de l'artère mésentérique supérieure. À noter l'engainement de l'aorte, l'infiltration de la graisse périrénale et des fascias périrénaux prenant l'aspect de « rein chevelu »

(TEP-scanner) a progressivement remplacé la scintigraphie osseuse [19,20]. L'IRM osseuse peut s'avérer utile dans certains cas, mettant en évidence une atteinte épiphysaire des os longs et une périostite, non visible sur les radiographies [21]. L'IRM permet aussi de détecter des anomalies non visibles en scintigraphie.

Atteinte cardiovasculaire

Les progrès de l'imagerie ont permis de faciliter le diagnostic d'atteinte cardiovasculaire. L'atteinte la plus fréquente est l'infiltration péri-aortique, engainant l'aorte thoracique ou abdominale (55 et 57 % des cas, respectivement) [4,6]. Serratrice et al. ont les premiers mis l'accent sur l'infiltration qui engaine la totalité de l'aorte, décrivant l'une des atteintes les plus typiques de la MEC (43 % des cas) [13,22] (manchon péri-aortique, ou « coated aorta »). Cette infiltration péri-aortique peut s'étendre aux principales branches de l'aorte. Les conséquences cliniques sont en général peu sévères, exceptée pour l'hypertension artérielle rénovasculaire qui est assez fréquente (16 % des cas) ; celle-ci sera au mieux traitée par angioplastie avec pose de stent lors d'une procédure de radiologie interventionnelle [6].

Les atteintes péricardiques sont parmi les plus fréquentes des atteintes cardiaques (30 %), mais l'endocarde et le myocarde peuvent également être atteints. Des cas de tamponnades parfois mortels ont notamment été décrits [6,23]. Des anomalies morphologiques ont été rapportées en 2009 chez 70 % des 37 patients qui ont bénéficié d'une exploration systématique en IRM ou avec un scanner cardiaque (avec gating), témoignant d'une infiltration du cœur droit dans 49 % des cas (classique

infiltration pseudo-tumorale de l'oreillette droite dans 30 % des cas, et du sillon auriculo-ventriculaire dans 19 % des cas) [24]. Actuellement, 31 % des patients ont une infiltration pseudo-tumorale de l'oreillette droite, confirmant le caractère hautement évocateur de cette atteinte pour le diagnostic de MEC. Plus de 20 patients présentant un infarctus du myocarde secondaire à une infiltration péri-coronaire ont été décrits, conduisant parfois au décès [6,25,26]. Dans la série de 53 patients, 17 % avait une pathologie valvulaire symptomatique (insuffisances aortique et mitrale) [4]. Un remplacement valvulaire a été décidé chez au moins 3 patients [6,27] : celui-ci est particulièrement difficile dans la MEC, en raison de l'infiltration des différentes tuniques cardiaques, et ne devrait être réalisé que dans des centres entraînés et spécialisés.

Infiltration rétro-orbitaire

Un patient sur quatre développe une exophtalmie, volontiers bilatérale, secondaire à une infiltration des tissus rétro-orbitaires [28,29]. Cette infiltration peut être importante dans un petit nombre de cas, réfractaire aux thérapeutiques usuelles, justifiant alors une prise en charge chirurgicale.

Atteinte endocrine

Le diabète insipide, secondaire à une infiltration de l'hypophyse, est l'atteinte endocrine la plus fréquente de la MEC (26 % de nos patients). Il précède parfois les autres signes de MEC plusieurs années avant le diagnostic. De rares cas d'atteinte antéhypophysaire ou hypothalamique avec d'autres conséquences endocrines ont été rapportés, notamment une hyperprolactinémie, une insuffisance gonadotrope et un déficit en IGF-1 [30,31]. Nous avons rapporté que sept patients appartenant à une série de 22 MEC avaient une hyperplasie bilatérale des surrénales, dont un avec insuffisance surrénale [32]. Le diagnostic était radiologique pour les sept cas décrits, et confirmé par autopsie chez un patient. L'infiltration des surrénales n'est donc pas si rare dans la MEC et peut être associée à une insuffisance surrénale. Une atteinte surrénale est actuellement présente chez 16 % des patients de notre cohorte.

Atteinte cutanéomuqueuse

Des xanthélasmas, principalement localisés aux paupières ou dans la région en péri-orbitaire, sont retrouvés chez 25 % de nos patients. Des lésions papulo-nodulaires [33] et des infiltrations vulvaires et clitoridiennes sont également décrites, mais moins fréquentes [1].

Atteintes urologique et néphrologique

Environ un tiers des patients présentent une pseudo « fibrose rétropéritonéale », dans certains cas compliquée d'hydronéphrose, justifiant une dérivation urétérale [34]. Une hydronéphrose est observée chez 25 % des cas de notre série. L'atteinte des uretères pelviens n'a jamais été décrite dans la MEC, et la veine cave inférieure y est très rarement atteinte. La « fibrose » observée chez les patients ayant une MEC engage les parois de

l'aorte de manière circonférentielle, contrairement à la fibrose rétropéritonéale idiopathique ou la paroi postérieure de l'aorte est souvent épargnée [6].

Atteinte pulmonaire

En 2008, nous avons réalisé une étude rétrospective des atteintes pulmonaires chez 34 patients suivis à cette époque dans notre centre [35]. Le scanner thoracique haute résolution avait objectivé une atteinte parenchymateuse dans 53 % des cas, et pleurale dans 41 % des cas [36]. Les atteintes intéressaient principalement les septas interlobulaires. L'atteinte pulmonaire ne constituait pas un facteur pronostic significatif dans cette série, contrairement à ce qui avait été rapporté précédemment. Une recherche sur MEDLINE a permis d'identifier une atteinte pulmonaire chez 70 (22 %) des 319 cas de MEC publiés avant novembre 2008, mais la plupart des descriptions étaient incomplètes. L'atteinte pulmonaire est actuellement observée dans 34 % de nos patients.

Atteinte du SNC

L'atteinte du SNC est fréquente chez les patients ayant une MEC (15-25 %) [13], et a été rapportée dans la plus grande série décrite à ce jour [37] : il s'agit d'une étude française rétrospective multicentrique publiée en 2006, qui a décrit 66 patients avec une atteinte neurologique. Les syndromes cérébelleux et pyramidaux étaient les manifestations cliniques les plus fréquentes (41 % et 45 % des cas, respectivement). Les autres présentations cliniques étaient des crises convulsives, des céphalées, des atteintes des paires crâniennes, et des lésions asymptomatiques. L'atteinte neurologique entraînait un handicap important dans la quasi-totalité des cas. L'atteinte du SNC est un facteur pronostic indépendant de la MEC, fortement prédictif de mortalité en analyse de survie (*hazard ratio* = 2,51 ; intervalle de confiance 95 : 1,28-5,52 ; $p = 0,006$) [4]. La localisation la plus sévère (et la plus difficile à traiter) est l'atteinte pseudodégénérative du cervelet, présente chez 17 % de nos patients. La fréquence des atteintes du SNC est de 40 %. Nous avons étudié les IRM encéphaliques de 33 patients avec une MEC suivis à la Pitié-Salpêtrière jusqu'en 2009. Seuls trois de ces patients avaient une imagerie cérébrale considérée comme normale [38], alors que deux sites anatomiques ou plus étaient atteints chez la plupart des patients. Les atteintes encéphaliques, des méninges, des os du massif facial et des orbites sont fréquentes dans la MEC. L'IRM encéphalique et le scanner du massif facial devraient de ce fait être réalisés systématiquement, y compris en l'absence de symptômes, dans la mesure où une atteinte du SNC conditionne le pronostic de la maladie.

Autres atteintes

Des infiltrations de nombreux organes ont été décrites dans la MEC. L'autopsie peut parfois révéler une infiltration testiculaire, thyroïdienne et ganglionnaire [39]. Des cas d'infiltration mammaire [40-42] et des syndromes d'activation macrophagique ont aussi été décrits.

Comment déterminer l'activité de la maladie ?

L'évolution de la MEC est typiquement celle d'une pathologie chronique, bien qu'elle n'ait été que très peu décrite. Les taux sériques de protéine C-réactive (CRP) sont élevés dans plus de 80 % des cas [13], mais n'ont que peu d'impact sur la décision de traitement. L'activité de la MEC est régulièrement évaluée grâce à l'examen clinique et aux investigations radiologiques (répétées tous les 6 mois). À ce jour, il n'existe pas de score d'activité de la maladie.

Nous avons montré que le TEP-scanner au ¹⁸FDG était particulièrement informatif pour évaluer l'activité de la MEC [19]. Le suivi par TEP-scanner permet notamment de détecter une atteinte du SNC, pouvant parfois montrer des réponses thérapeutiques précoces des atteintes du SNC, alors qu'aucune amélioration n'est encore visible sur l'IRM. Le TEP-scanner peut aussi être utile pour explorer les atteintes cardiovasculaires, le cœur et les gros vaisseaux pouvant être analysés lors d'un seul et même examen. Nous recommandons un suivi régulier par TEP-scanner, car aucune autre modalité d'imagerie n'apporte autant d'information sur les différents organes ou systèmes touchés par la MEC. Notre étude pilote sur les bénéfices de l'utilisation des inhibiteurs de BRAF dans la MEC illustre pleinement l'importance du TEP-scanner [43].

L'interféron alpha (IFN α) est le meilleur traitement de première ligne de la MEC

Avant 2005, le traitement « classique » de la MEC reposait sur les corticoïdes, les agents cytotoxiques [44], et l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques [45,46]. L'efficacité de ces traitements était difficile à établir, la plupart ayant été administré dans de tout petits effectifs, souvent en association avec d'autres médicaments. Braiteh et al. avaient rapporté une diminution rapide, significative et persistante des infiltrations rétro-orbitaires et une amélioration des douleurs osseuses et du diabète insipide chez 3 patients traités par IFN α [47]. Nous avons tempérés ces résultats chez huit patients traités par de petites doses d'IFN α (3 MU \times 3/semaine) pour lesquels nous avons trouvé que l'efficacité différait en fonction de la localisation des atteintes [16]. Parfois, les faibles doses d'IFN α ne suffisent pas à améliorer les symptômes ; ceci est surtout vrai chez les patients ayant une atteinte sévère multi-systémique (intéressant notamment le SNC et le système cardiovasculaire) [4]. Nous recommandons donc des doses plus fortes, allant si possible jusqu'à 9 MUI \times 3/semaine, cette posologie permettant une meilleure efficacité sur les infiltrations méningées, les masses rétosellaires, les infiltrations péricardiques et les pseudo-tumeurs de l'oreille. L'IFN α est ici donné au long cours et peut entraîner de nombreux effets indésirables, comprenant syndromes dépressifs et asthénie marquée. Le

traitement par IFN α est en revanche décevant lorsqu'il y a l'atteinte cérébelleuse pseudo-dégénérative.

Néanmoins, l'IFN α semble être le meilleur choix de traitement en première ligne pour la MEC. Une analyse de survie sur une série de 53 patients a montré que le traitement par IFN α et/ou IFN α pégylé était un facteur prédictif indépendant de survie (HR = 0,32 ; 95 % IC : 0,14–0,70 ; $p = 0,006$) [4]. Nous recommandons généralement de débiter par l'IFN α pégylé, ce dernier étant mieux toléré à long terme.

L'imatinib mesylate a été rapporté en 2010 comme étant efficace dans certains cas d'histiocytoses [48]. Notre expérience personnelle avec ce traitement pour six patients ayant une MEC était décevante [49]. Le traitement de deux patients avec une MEC (toutefois sans atteinte du SNC ni cardiovasculaire), avec un récepteur humanisé recombinant de l'interleukine-1 (anakinra) a été décrit comme prometteur [50]. Nous avons par la suite traité 12 patients dans notre service avec l'anakinra. L'efficacité était médiocre, notamment pour les patients ayant une forme sévère (atteinte cardiovasculaire ou du SNC). L'étude en sous-groupe permet toutefois d'objectiver une efficacité du traitement pour les formes modérées (principalement avec douleurs osseuses). La cladribine peut s'avérer utile pour le traitement de certaines atteintes du SNC réfractaires à l'IFN α [44]. Dans notre expérience, ce traitement a été prescrit chez un petit nombre de patients, sans efficacité notable. L'infliximab s'est révélé efficace après 12 à 18 mois chez deux patients avec une atteinte cardiaque [51]. Récemment, une étude ouverte chez 10 patients a montré que le sirolimus en association à la prednisonne entraînait des stabilisations ou des réponses objectives [52]. Cependant, la nouveauté thérapeutique encore plus prometteuse est venue en 2012 de l'efficacité remarquable d'un inhibiteur de BRAF, le vemurafenib, chez trois patients [43].

Les inhibiteurs de BRAF, une alternative à l'IFN α chez les patients porteurs de la mutation BRAF^{V600E}

La voie RAS-RAF-MEK-ERK est une voie de signalisation fortement impliquée dans de nombreux processus tumoraux [53]. De nombreuses tumeurs humaines (mélanomes, cancers coliques notamment) sont porteuses de la mutation BRAF^{V600E} [54], une mutation activatrice du proto-oncogène BRAF, entraînant l'activation de la voie RAS-ERK, indépendamment de l'activation de RAS. L'inhibition de l'activation de BRAF par le vemurafenib améliore la survie chez les patients atteints de mélanome métastatique porteurs de la mutation BRAF^{V600E} [55]. Cette même mutation a été retrouvée dans des cas d'HL en 2010 [56], nous amenant à la rechercher chez les patients avec d'autres types d'histiocytoses. Nous avons testé les échantillons inclus en paraffine de 127 patients avec une histiocytose par pyroséquençage à la recherche de la mutation BRAF^{V600E}, avec une relecture histologique centralisée [57]. Les échantillons provenaient de patients avec une MEC ($n = 46$), une HL

($n = 39$), une MRD ($n = 23$), un xanthogranulome juvénile ($n = 12$), un sarcome histiocyttaire ($n = 3$), un xanthome disséminé ($n = 2$), un sarcome à cellules dendritiques interdigitées ($n = 1$) et un xanthogranulome nécrobiotique ($n = 1$). Le statut BRAF a pu être déterminé avec succès dans 93 cas : la mutation BRAF^{V600E} a été mise en évidence chez 13 des 24 (54 %) patients avec une MEC, et chez 11 des 29 (38 %) patients avec une HL, mais n'a pas été retrouvée dans les autres formes d'histiocytose [58]. Des travaux plus récents montrent que, selon les méthodes utilisées, la fréquence de la mutation de BRAF^{V600E} est estimée entre 57 et 75 %.

Outre le mélanome métastatique, le vemurafenib, qui inhibe la protéine mutée BRAF, s'est avéré particulièrement efficace dans la leucémie à tricholeucocytes chez les patients porteurs de la mutation BRAF^{V600E} [59]. En 2012, nous avons conduit une étude pilote chez trois patients avec une atteinte sévère, réfractaire et multisystémique de MEC qui présentaient la mutation BRAF^{V600E}. Deux des patients avaient également une atteinte cutanée et ganglionnaire d'HL [43]. Le traitement par vemurafenib chez ces trois patients s'est révélé d'une efficacité remarquable, tant sur la clinique, que sur la biologie (CRP), l'histologie (biopsie cutanée) et les examens morphologiques (TEP-scanner, scanner et IRM) au cours du suivi. La réponse tumorale était confirmée par TEP-scanner, scanner ou IRM dès le premier mois de traitement. Pour un patient, l'évaluation par TEP-scanner montrait une réponse soutenue à quatre mois.

Nous avons par la suite traité cinq autres patients avec le vemurafenib, et avons confirmé pour ces 8 premiers patients l'efficacité à long terme [60,61]. Un patient a développé un carcinome épidermoïde à six mois de traitement, mais aucun autre effet indésirable grave n'a été signalé dans les autres cas. Nous recommandons le vemurafenib chez les patients ayant une histiocytose sévère et réfractaire présentant la mutation BRAF^{V600E}, surtout lorsque le pronostic vital est engagé. L'impact des inhibiteurs de BRAF a par la suite été confirmé puis étendu à une cinquantaine de patients à travers le monde, principalement dans notre centre et au Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC) à New York.

En 2013, Diamond et al. ont décrit le cas d'un patient avec une MEC porteur d'une mutation NRAS [62]. Il est probable que les patients avec une MEC porteurs de cette mutation puissent bénéficier d'une thérapie ciblée par inhibiteurs de MEK, par analogie avec certains patients ayant un mélanome métastatique muté NRAS. À l'instar des patients ayant un mélanome, les bénéfices escomptés d'un traitement combiné (anti-MEK et anti-BRAF) dans les histiocytoses semblent prometteurs, cette association pouvant se révéler plus puissante et moins toxique que les traitements par inhibiteurs de BRAF.

Suivi

Nous avons rapportés deux séries avant « l'ère de l'IFN α », qui révélaient le pronostic réservé de la MEC [6,7]. En 2004, 35

(60 %) des 58 patients pour lesquels nous disposons de données récentes étaient décédés, et la survie moyenne après le diagnostic était de 19,2 mois (de 0 à 120 mois). En comparaison, une analyse de survie de 122 patients en 2014, montrait que la mortalité globale sous traitement par IFN α , et plus récemment vemurafenib, était de 22 % à 5 ans, avec une survie à 5 ans de 82,8 % (communication personnelle lors du second symposium mondial sur la MEC, Bethesda, États-Unis 2014).

Physiopathologie

La pathogénie de la MEC n'était que très peu étudiée avant 2006, ceci étant probablement lié aux effectifs réduits de patients inclus dans les études. Stoppacciaro et al. ont rapporté une étude immunohistochimique chez trois patients, montrant qu'une régulation complexe de cytokines et de chimiokines induisait le recrutement et l'accumulation d'histiocytes dans les tissus [63]. Dagna et al. ont étudié la production spontanée et induite de cytokines, dans les cellules mononucléées provenant des biopsies d'un patient [64] : la *tumor necrosis factor* α (TNF α) était produit après stimulation, alors que l'IL-6 et l'IL-8 étaient produites spontanément, l'IL-8 agissant comme agent chimiotactique pour les polynucléaires neutrophiles et les monocytes. Aouba et al. ont montré que cibler la voie de l'IL-1 pouvait aussi s'avérer bénéfique [50]. En 2011, nous avons étudié 37 sérums provenant de patients ayant une MEC en analysant 23 cytokines [65], et avons objectivé des taux élevés d'IFN α , d'IL-1/IL-1-RA, d'IL-6, d'IL-12 et de MCP-1, témoignant d'une forte activation immunitaire systémique. Ces éléments suggèrent que la MEC est associée à une réponse immunitaire orientée de type Th1. De futurs travaux pourront mieux étudier cet aspect immunologique, pouvant amener à de nouvelles thérapies ciblées.

La découverte récente que 57 à 75 % des patients avec une MEC sont porteurs de la mutation BRAF^{V600E} montre que la physiopathologie est encore plus complexe que ne le laissaient suspecter les études précédentes. Cette découverte apporte des arguments en faveur d'une prolifération clonale (associé à la mutation BRAF^{V600E}), probablement surajoutée à une accumulation non clonale d'histiocytes dans les tissus (en rapport avec des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines circulantes). D'autres mutations de la voie des MAP-kinases ont récemment été identifiées chez les patients avec une MEC. Grâce à une collaboration étroite entre la Pitié-Salpêtrière et le MSKCC [66], des mutations de PIK3CA et de NRAS ont été retrouvées de manière récurrente chez des patients qui ne sont pas porteurs de la mutation BRAF^{V600E} : 57,5 % (46/80) des patients avec une MEC sont porteurs de la mutation BRAF^{V600E}, alors que 10,9 % et 3,7 % des patients ont des mutations de PIK3CA et de NRAS, respectivement.

Les histiocytes sont de cellules douées d'une grande plasticité. En 2014, Hervier et al. ont rapporté l'association fréquente d'HL

et de MEC, avec la description de 23 cas dans une étude multicentrique [11] : le diagnostic de MEC était postérieur ($n = 12$), ou concomitant ($n = 11$), mais ne précédait jamais le diagnostic d'HL. Le phénotype des patients avec ces formes mixtes était hétérogène, mais ressemblait globalement davantage à celui d'une MEC que d'une HL. La mutation $BRAF^{V600E}$ était présente dans 11/16 biopsies (69 %) d'HL et 9/11 biopsies (82 %) des MEC. Pour 8 patients la mutation $BRAF^{V600E}$ était présente au sein des deux composantes histiocytaires (MEC et HL). Ces travaux mettent l'accent sur le fait que l'association entre HL et MEC n'est probablement pas fortuite, suggérant un lien entre ces deux pathologies via la mutation $BRAF^{V600E}$.

Berres et al. ont récemment proposé que l'HL fasse partie du spectre des néoplasies myéloïdes inflammatoires [67]. Il existe en effet des données génétiques, moléculaires et fonctionnelles pour penser que la physiopathologie de l'HL implique l'activation de la voie de signalisation ERK à des stades critiques de différenciation de la lignée myéloïde. Au vu des fréquentes associations entre HL et MEC et de la similitude des mutations intéressant la voie des MAP kinases pour ces deux histiocytoses, nous pensons que la MEC devrait également être reclassifiée dans les néoplasies myéloïdes inflammatoires.

Conclusions

La MEC est une maladie rare et orpheline. Longtemps méconnue, de nombreux cas ont récemment été diagnostiqués, et plus de 400 nouveaux cas ont été publiés au cours de la dernière décennie. L'augmentation du nombre des cas est en grande partie liée à une meilleure connaissance des phénotypes très variés de la maladie par les différents praticiens (anatomopathologistes, radiologues, cliniciens) impliqués. Les avancées majeures ont été importantes ces dernières années, avec l'IFN α qui s'est imposé comme traitement de première intention, la description d'une signature cytokinique pro-inflammatoire, et plus récemment la démonstration que les inhibiteurs de BRAF sont très efficaces dans les cas sévères de MEC porteurs de la mutation $BRAF^{V600E}$. Chez plus de la moitié des patients testés, la mutation BRAF est mise en évidence. D'autres mutations de la voie des MAP kinases ont été également retrouvées, comme les mutations de *NRAS* ou de *PIK3CA*. Les travaux en cours et futurs sur cette pathologie et l'élargissement de notre connaissance sur sa physiopathologie devraient mener au développement de nouvelles thérapeutiques ciblées encore plus efficaces. À la lumière des travaux récents, nous pensons que la MEC devrait faire partie du spectre des néoplasies myéloïdes inflammatoires, comme cela a récemment été proposé pour l'HL.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs n'ont pas précisé leurs éventuels liens d'intérêts.

Références

- [1] Chester W. Über Lipoidgranulomatose. *Virchows Arch Pathol Anat* 1930;279:561-602.
- [2] Adam Z, Koukalová R, Sprláková A, Reháč Z, Cervinek L, Szturc P, et al. [Successful treatment of Erdheim-Chester disease by 2-chlorodeoxyadenosine-based chemotherapy. Two case studies and a literature review]. *Vnitr Lek* 2011;57:576-89.
- [3] Haroche J, Arnaud L, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Curr Opin Rheumatol* 2012;24:53-9.
- [4] Arnaud L, Hervier B, Néel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778-82.
- [5] Diamond EL, Dagna L, Hyman DM, Cavalli G, Janku F, Estrada-Veras J, et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124:483-92.
- [6] Haroche J, Amoura Z, Dion E, Wechsler B, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, et al. Cardiovascular involvement, an overlooked feature of Erdheim-Chester disease: report of 6 new cases and a literature review. *Medicine (Baltimore)* 2004;83:371-92.
- [7] Veyssier-Belot C, Cacoub P, Caparros-Lefebvre D, Wechsler J, Brun B, Remy M, et al. Erdheim-Chester disease. Clinical and radiologic characteristics of 59 cases. *Medicine (Baltimore)* 1996;75:157-69.
- [8] Brower AC, Worsham GF, Dudley AH. Erdheim-Chester disease: a distinct lipoidosis or part of the spectrum of histiocytosis? *Radiology* 1984;151:35-8.
- [9] Tsai JW, Tsou JH, Hung LY, Wu HB, Chang KC. Combined Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis of skin are both monoclonal: a rare case with human androgen-receptor gene analysis. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:284-91.
- [10] Wang KH, Cheng CJ, Hu CH, Lee WR. Coexistence of localized Langerhans cell histiocytosis and cutaneous Rosai-Dorfman disease. *Br J Dermatol* 2002;147:770-4.
- [11] Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Néel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the $BRAF^{V600E}$ mutation. *Blood* 2014;124:1119-26.
- [12] Balink H, Hemmeler MH, de Graaf W, Grond J. Scintigraphic diagnosis of Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2011;29:e470-2.
- [13] Haroche J, Amoura Z, Wechsler B, Veyssier-Belot C, Charlotte F, Piette JC. [Erdheim-Chester disease]. *Presse Med* 2007;36:1663-8.
- [14] Andre M, Delevaux I, de Fraissinette B, Ponsonnaille J, Costes Chalret N, Wechsler B, et al. Two enlarged kidneys: a manifestation of Erdheim-Chester disease. *Am J Nephrol* 2001;21:315-7.
- [15] Dion E, Graef C, Haroche J, Renard-Penna R, Cluzel P, Wechsler B, et al. Imaging of thoracoabdominal involvement in Erdheim-Chester disease. *AJR Am J Roentgenol* 2004;183:1253-60.
- [16] Haroche J, Amoura Z, Trad SG, Wechsler B, Cluzel P, Grenier PA, et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum* 2006;54:3330-6.
- [17] Jeon IS, Lee SS, Lee MK. Chemotherapy and interferon-alpha treatment of Erdheim-Chester disease. *Pediatr Blood Cancer* 2010;55:745-7.
- [18] Tran TA, Fabre M, Pariente D, Craiu I, Haroche J, Charlotte F, et al. Erdheim-Chester

- disease in childhood: a challenging diagnosis and treatment. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:782-6.
- [19] Arnaud L, Malek Z, Archambaud F, Kas A, Toledano D, Drier A, et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum* 2009;60:3128-38.
- [20] Steňová E, Steňo B, Povinec P, Ondriáš F, Rampalová J. FDG-PET in the Erdheim-Chester disease: its diagnostic and follow-up role. *Rheumatol Int* 2012;32:675-8.
- [21] Dion E, Graef C, Miquel A, Haroche J, Wechsler B, Amoura Z, et al. Bone involvement in Erdheim-Chester disease: imaging findings including periostitis and partial epiphyseal involvement. *Radiology* 2006;238:632-9.
- [22] Serratrice J, Granel B, De Roux C, Pellissier JF, Swiader L, Bartoli JM, et al. "Coated aorta": a new sign of Erdheim-Chester disease. *J Rheumatol* 2000;27:1550-3.
- [23] Gupta A, Kelly B, McGuigan JE. Erdheim-Chester disease with prominent pericardial involvement: clinical, radiologic, and histologic findings. *Am J Med Sci* 2002;324:96-100.
- [24] Haroche J, Cluzel P, Toledano D, Montalescot G, Touitou D, Grenier PA, et al. Images in cardiovascular medicine. Cardiac involvement in Erdheim-Chester disease: magnetic resonance and computed tomographic scan imaging in a monocentric series of 37 patients. *Circulation* 2009;119:e597-8.
- [25] Fink MG, Levinson DJ, Brown NL, Skreekanth S, Sobel GW. Erdheim-Chester disease. Case report with autopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 1991;115:619-23.
- [26] Loeffler AG, Memoli VA. Myocardial involvement in Erdheim-Chester disease. *Arch Pathol Lab Med* 2004;128:682-5.
- [27] Kenn W, Stabler A, Zachoval R, Zietz C, Raum W, Wittenberg G. Erdheim-Chester disease: a case report and literature overview. *Eur Radiol* 1999;9:153-8.
- [28] Alper MG, Zimmerman LE, Piana FG. Orbital manifestations of Erdheim-Chester disease. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1983;81:64-85.
- [29] Sheidow TG, Nicolle DA, Heathcote JG. Erdheim-Chester disease: two cases of orbital involvement. *Eye (Lond)* 2000;14:606-12.
- [30] Khamseh ME, Mollanai S, Hashemi F, Rezaizadeh A, Azizi F. Erdheim-Chester syndrome, presenting as hypogonadotropic hypogonadism and diabetes insipidus. *J Endocrinol Invest* 2002;25:727-9.
- [31] Tritos NA, Weinrib S, Kaye TB. Endocrine manifestations of Erdheim-Chester disease (a distinct form of histiocytosis). *J Intern Med* 1998;244:529-35.
- [32] Haroche J, Amoura Z, Touraine P, Seilhean D, Graef C, Birmelé B, et al. Bilateral adrenal infiltration in Erdheim-Chester disease. Report of seven cases and literature review. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:2007-12.
- [33] Opie KM, Kaye J, Vinciullo C. Erdheim-Chester disease. *Australas J Dermatol* 2003;44:194-8.
- [34] Droupy S, Attias D, Eschwege P, Hammoudi Y, Benoit G, Jardin A. Bilateral hydronephrosis in a patient with Erdheim-Chester disease. *J Urol* 1999;162:2084-5.
- [35] Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C, Capron F, Brun AL, Rigolet A, et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum* 2010;62:3504-12.
- [36] Brun AL, Touitou-Gottenberg D, Haroche J, Toledano D, Cluzel P, Beigelman-Aubry C, et al. Erdheim-Chester disease: CT findings of thoracic involvement. *Eur Radiol* 2010;20:2579-87.
- [37] Lachenal F, Cotton F, Desmurs-Clavel H, Haroche J, Taillia H, Magy N, et al. Neurological manifestations and neuroradiological presentation of Erdheim-Chester disease: report of 6 cases and systematic review of the literature. *J Neurol* 2006;253:1267-77.
- [38] Drier A, Haroche J, Savatovsky J, Godenèche G, Dormont D, Chiras J, et al. Cerebral, facial, and orbital involvement in Erdheim-Chester disease: CT and MR imaging findings. *Radiology* 2010;255:586-94.
- [39] Sheu SY, Wenzel RR, Kersting C, Merten R, Otterbach F, Schmid KW. Erdheim-Chester disease: case report with multisystemic manifestations including testes, thyroid, and lymph nodes, and a review of literature. *J Clin Pathol* 2004;57:1225-8.
- [40] Provenzano E, Barter SJ, Wright PA, Forouhi P, Allibone R, Ellis IO. Erdheim-Chester disease presenting as bilateral clinically malignant breast masses. *Am J Surg Pathol* 2010;34:584-8.
- [41] Johnson TR, Lenhard MS, Weidinger M, Nicolaus M, Mayr D, Reiser MF, et al. An unusual breast tumor. *Radiologe* 2009;49:942-5.
- [42] Guo S, Yan Q, Rohr J, Wang Y, Fan L, Wang Z. Erdheim-Chester disease involving the breast: a rare but important differential diagnosis. *Hum Pathol* 2015;46:159-64.
- [43] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harbouring the BRAF V600E mutation. *Blood* 2013;121:1495-500.
- [44] Myra C, Sloper L, Tighe PJ, McIntosh RS, Stevens SE, Gregson RH, et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with cladribine: a rational approach. *Br J Ophthalmol* 2004;88:844-7.
- [45] Boissel N, Wechsler B, Leblond V. Treatment of refractory Erdheim-Chester disease with double autologous hematopoietic stem-cell transplantation. *Ann Intern Med* 2001;135:844-5.
- [46] Gaspar N, Boudou P, Haroche J, Wechsler B, Van Den Neste E, Hoang-Xuan K, et al. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic stem cell transplantation for adult histiocytic disorders with central nervous system involvement. *Haematologica* 2006;91:1121-5.
- [47] Braithe F, Boxrud C, Esmaeli B, Kurzrock R. Successful treatment of Erdheim-Chester disease, a non-Langerhans-cell histiocytosis, with interferon-alpha. *Blood* 2005;106:2992-4.
- [48] Janku F, Amin HM, Yang D, Garrido-Laguna I, Trent JC, Kurzrock R. Response of histiocytoses to imatinib mesylate: fire to ashes. *J Clin Oncol* 2010;28:e633-6.
- [49] Haroche J, Amoura Z, Charlotte F, Salvatierra J, Wechsler B, Graux C, et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111:5413-5.
- [50] Aouba A, Georgin-Lavialle S, Pagnoux C, Martin Silva N, Renand A, Galateau-Salle F, et al. Rationale and efficacy of interleukin-1 targeting in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2010;116:4070-6.
- [51] Dagna L, Corti A, Langheim S, Guglielmi B, De Cobelli F, Doglioni C, et al. Tumor necrosis factor alpha as a master regulator of inflammation in Erdheim-Chester disease: rationale for the treatment of patients with infliximab. *J Clin Oncol* 2012;30:e286-90.
- [52] Gianfreda D, Nicastro M, Galetti M, Alberici, Corradi F, Becchi D, et al. Sirolimus plus prednisone for Erdheim-Chester disease: an open-label trial. *Blood* 2015;126:1163-71.
- [53] Beeram M, Patnaik A, Rowinsky EK. Raf: a strategic target for therapeutic development against cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:6771-90.
- [54] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- [55] Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507-16.
- [56] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-23.
- [57] Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, von Deimling A, Hélias-Rodzewicz Z, Hervier B, et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* 2012;120:2700-3.
- [58] Emile JF, Charlotte F, Amoura Z, Haroche J. BRAF mutations in Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2013;31:398.
- [59] Dietrich S, Glimm H, Andrulis M, von Kalle C, Ho AD, Zenz T. BRAF inhibition in refractory hairy-cell leukemia. *N Engl J Med* 2012;366:2038-40.
- [60] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Tolédano D, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with

J. Haroche, M. Papo, F. Cohen-Aubart, F. Charlotte, P. Maksud, P.A. Grenier, et al.

- BRAFV600E-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015;33:411-8.
- [61] Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Idbah A, Chauvet D, et al. Marked efficacy of vemurafenib in suprasellar Erdheim-Chester disease. *Neurology* 2014;83:1294-6.
- [62] Diamond EL, Abdel-Wahab O, Pentsova E, Borsu L, Chiu A, Teruya-Feldstein J, et al. Detection of an NRAS mutation in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2013;122:1089-91.
- [63] Stoppacciaro A, Ferrarini M, Salmaggi C, Colarossi C, Praderio L, Tresoldi M, et al. Immunohistochemical evidence of a cytokine and chemokine network in three patients with Erdheim-Chester disease: implications for pathogenesis. *Arthritis Rheum* 2006;54:4018-22.
- [64] Dagna L, Girlanda S, Langheim S, Rizzo N, Bozzolo EP, Sabbadini MG, et al. Erdheim-Chester disease: report on a case and new insights on its immunopathogenesis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1203-6.
- [65] Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783-90.
- [66] Emile JF, Diamond EL, Hélias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Hyman DM, et al. Recurrent RAS and PIK3CA mutations in Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124:3016-9.
- [67] Berres ML, Merad M, Allen CE. Progress in understanding the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis: back to Histiocytosis X? *Br J Haematol* 2015;169:3-13.