

LA RECHERCHE SUR LES HISTIOCYTOSES

Il faut continuer à collecter les données cliniques, à conserver des tissus de patients, à rassembler des spécialistes en France... pour des objectifs à moyen et à long terme,

Préambule :

Ce texte résume les travaux de recherche menés dans le domaine des histiocytoses, avec une attention particulière pour les travaux de l'équipe française.

Pour que cette recherche progresse dans le monde, nous nous donnons les moyens d'une communication efficace.

Les travaux scientifiques peuvent être publiés sous forme de résumé à un congrès (c'est une forme assez sommaire) ou d'articles dans des revues à comité de lecture. Cette dernière forme est la forme la plus achevée de la publication scientifique. Parmi les revues, il y a un classement -certes un peu artificiel- par facteur d'impact (impact factor ou IF en anglais) ; ce critère de réputation nous importe pour rejoindre efficacement les autres chercheurs. Il est possible de le trouver sur internet (impact factor/ titre de la revue).

Nos travaux de recherche médicale et scientifique se publient tous aujourd'hui dans des revues de langue anglaise. Les textes en sont référencés en annexe en version anglaise (format normalisé).

Contexte historique :

La maladie histiocytose langerhansienne a été décrite -avec de très nombreuses facettes- à la fin du XIXème siècle jusque dans les années 1950. La littérature médicale comporte alors uniquement des cas cliniques, des 'histoires' de patients, des anecdotes, et la cohérence de cette maladie apparaît difficilement. On parle de maladie de Hand Schuller et Christian, de maladie de Letterer et de Siwe...

Une première unification de ces maladies est faite en 1953 par un anatomo-pathologiste (médecin établissant un diagnostic sur l'aspect des tissus) Mr Lichtenstein (USA) qui rassemble ces maladies sous le terme Histiocytose X.

Dans le début des années 1960, le X est enlevé par une équipe française (Mme Basset et Mr Nezelof) et cette accumulation d'histiocytes est alors définie comme histiocytose à cellules de Langerhans.

Dans les années 1960, des traitements sont mis en place, proposés sans schéma vraiment précis, utilisant des corticoïdes et de la vinblastine (1963) en particulier.

Des protocoles de traitement commencent à émerger dans la fin des années 1980, mais la standardisation des traitements apparaît difficile. L'Histiocytose Langerhansienne (HCL) est vraiment une maladie exceptionnelle et les données cliniques disséminées ne permettaient pas un travail de recherche rationnel. Car les bonnes

solutions ne vont plus de soi dès que la situation se complique...

Création du réseau français

1994, Le Groupe d'Etude des Histiocytoses est fondé et rassemble des médecins français et bientôt étrangers. Ils mettent en commun leurs travaux, ceux de Jean-François Emile, Anatomopathologiste, par exemple. Un Registre des patients atteints par la HCL est créé par Jean Donadieu. Jean Donadieu est pédiatre à l'Hl Trousseau Paris, animateur du Centre de Référence pédiatrique des Histiocytoses. Membre de l'Histiocyte Society -société savante internationale- il participe aux études et à des Protocoles.

Ce travail a d'abord consisté en la mise en place d'un réseau national, s'appuyant sur des réseaux existants comme la Société Française des Cancers de l'Enfant, la Société d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique, les réseaux d'endocrinologues, d'orthopédistes... pour pallier l'extrême dispersion des patients, vus par de nombreux spécialistes et dans tous les centres français.

Un effort concerté et constant depuis 1994

Un premier travail de synthèse est publié en 1996 (The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group, 1996). Ce travail peut alors couvrir une série de patients plus nombreux (348 patients) et surtout, il est une approche globale de toutes les formes de la maladie. On peut retenir que la mortalité par histiocytose est alors d'environ 10%.

Ce travail sera poursuivi, approfondi. Les nombreux travaux qui s'ensuivront concernent les divers aspects de la HCL et ses approches :

- * Les différentes formes cliniques de la maladie sont décrites
 - neurologique (Barthez *et al.*, 2000; Martin-Duverneuil *et al.*, 2006; LeGuennec L. *et al.*, 2014)
 - digestive (Geissmann *et al.*, 1996)
 - endocrinienne (Donadieu *et al.*, 2004c; Donadieu *et al.*, 2004b; Marchand *et al.*, 2011)
 - thymus (Ducassou *et al.*, 2013)
- * Un score d'activité global de la maladie a été développé et ce score est encore utilisé en 2016 (Donadieu *et al.*, 2004a)
- * Le groupe français participe alors aux essais thérapeutiques mis en place au niveau international et développe aussi plusieurs essais thérapeutiques en France
 - * essai LCH II (Gadner *et al.*, 2007)
 - * essai LCH III (Gadner *et al.*, 2013)
 - * essai de l'Atra dans les atteintes neurologiques (Idbaih *et al.*, 2004)
 - * essai LCH S 98 (Weitzman *et al.*, 2009)
 - * essai LCH S 2005 (Donadieu *et al.*, 2015)
 - * Evaluation de la greffe de moelle dans les formes sévères de la HCL (Akkari *et al.*, 2003)
- * Dans le groupe français, des chercheurs fondamentaux

s'investissent pour améliorer la connaissance scientifique, en particulier JF Emile et F Geissmann.

* rôle du GMCSF (une cytokine) (Emile *et al.*, 1994b;Emile *et al.*, 1995a;Emile *et al.*, 1993;Emile *et al.*, 1995b;Emile *et al.*, 1994a)

* mesure du rôle des infections virales dans la survenue de l'HCL (Jeziorski *et al.*, 2008)

* détail sur la physiologie de la maladie : la maladie n'est pas due à une prolifération de cellules de Langerhans(Geissmann *et al.*, 1997;Geissmann *et al.*, 1998;Geissmann *et al.*, 2001;Senechal *et al.*, 2007).

L'atteinte pulmonaire pour des raisons historiques, parce qu'elle touchait un organe précis et chez des adultes principalement, a été longtemps séparée du reste du Réseau et a été réunie dans le centre de référence, coordonné par son représentant A Tazi.

Ce groupe a également produit de nombreux travaux concernant cette atteinte. (Le Pavec J. *et al.*, 2012;Lorillon *et al.*, 2012;Tazi *et al.*, 1991;Tazi *et al.*, 1993;Tazi *et al.*, 1996;Tazi *et al.*, 1998;Tazi *et al.*, 2012;Tazi *et al.*, 2015;Tazi *et al.*, 2016)

Des dates clés

1998 est une date charnière concernant la thérapeutique car à partir de cette date, il est proposé pour les patients ayant une maladie agressive, impliquant des organes vitaux, une association de 2 chimiothérapies (2 Cda et Aracytine). Cette thérapeutique permet de passer le taux de décès global par histiocytose, chez l'enfant, de 10% à moins de 1%. Les résultats préliminaires de ce traitement aboutiront à la mise en place d'un essai thérapeutique international qui sera publié en 2015.

2005, Ouverture de l'essai thérapeutique international LCH S 2005 évaluant l'utilisation de la combinaison 2CdA-Aracytine comme traitement de rattrapage lorsque le traitement Vinblastine et Corticoïde s'avère inefficace.

2006, Le Centre de référence pour les Histiocytoses, coordonné par Abdellatif Tazi, Pneumologue, pour les atteintes des adultes a été labellisé et associe les équipes pédiatriques et adultes. A ce moment un poste de médecin temps plein est dédié pour la pédiatrie (Dr J Donadieu à Trousseau) tandis qu'un poste à temps partiel est ouvert à l'hôpital St Louis (Dr Lorillon).

Certaines parties importantes de l'activité histiocytose ne sont pour l'instant pas officiellement reconnues, comme la médecine interne (Pr J Haroche Méd.Int Pitié) et la neurologie (Pr K Hoang Xuan, Dr A Idbaih Pitié Salpétriére) et, de plus, le Centre de référence ne prend en charge aucun aspect de la recherche.

2008, Euro-Histio-Net -Centre de référence européen est créé sous la coordination de Jean Donadieu. Il formalise un consensus entre les médecins de tous les pays de l'UE pour le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients HCL (Girschikofsky *et al.*, 2013;Haupt *et al.*, 2013).

Cette année là, le Registre français des patients obtient le statut

officiel de Registre labellisé par le Comité national des Registres. Le financement obtenu de ce fait est limité (13 000 € par an) mais récurrent.

2010 UN BOND EN AVANT : preuve que l'histiocytose langerhansienne est en lien avec une mutation acquise de BRAF

2010, Une équipe de chercheurs du Dana-Farber Cancer Institute (USA) découvre que la mutation V600E du gène BRAF est observable chez plus de la moitié des patients HCL sur une série de 61 patients, plutôt adultes. (Badalian-Very *et al.*, 2010)

Cette découverte a été rendue possible par l'abaissement récent, très rapide, du coût des moyens d'étude de l'ADN et l'utilisation plus facile de puces à ADN qui permettent de chercher des mutations de l'ADN sur un tissu.

Il s'agit d'une mutation somatique du gène, donc non transmissible. Le gène muté modifie la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules histiocytaires.

2010, Les recommandations HL 2010 sont éditées et diffusées auprès des médecins français. Elles restent applicables en 2016 pour les HCL pédiatriques

2010, Mise sur le marché, par le Laboratoire Roche de l'inhibiteur de BRAF V600E, le Vemurafenib. Il est utilisé pour le traitement du Mélanome avec une efficacité spectaculaire sur ce cancer.

2011, Ouverture de l'Etude Gène Histo qui vise à évaluer la corrélation entre la mutation V600E et le profil de la maladie, mais aussi à trouver de nouvelles mutations et à évaluer le dosage des mutations dans le sang circulant.

2012 Confirmation de la présence des mutations BRAF V600E dans l'histiocytose langerhansienne dans 2 études françaises (Haroche *et al.*, 2012; Satoh *et al.*, 2012). Dans la première étude, des patients avec la maladie d'Erdheim Chester, plus rare que la HCL, sont aussi étudiés ; ils présentent le même taux de mutations.

2013: Début des traitements ciblés dans les histiocytoses: une nouvelle ère thérapeutique apparaît

2013, Traitement par le Vemurafenib, de 4 puis 8 adultes atteints de la maladie d'Erdheim Chester (EC) à l'initiative de Julien Haroche, spécialiste de l'EC à l'Hl de la Pitié -les maladies EC et HCL sont parentes-. Les patients évoluent très vite vers la disparition des symptômes. Article dans la revue BLOOD Journal (Haroche *et al.*, 2013).

2015, Le premier cas d'un jeune enfant HCL, BRAF V600E traité par le Vemurafenib. Cet article du groupe français publié dans la revue JAMA Oncology décrit la disparition rapide de tous les symptômes de la maladie alors que les chimiothérapies avaient échoué. (Heritier et al., 2015a)

La même année l'American Association for Cancer Research édite un article auquel Julien Haroche, Jean Donadieu et Sébastien Héritier ont participé. Parmi des patients non BRAF V600E on a observé les mutations des gènes ALK, NTRK1, MAP2K1 ou ARAF. Pour ces 2 dernières des inhibiteurs du gène muté existent et 3 patients ayant une histiocytose non Langerhansienne ont été traités avec un certain succès par un inhibiteur MEK ou RAF (Diamond et al., 2016).

2015, Etude d'autres mutations. Publication d'un article par Sébastien Héritier dans BLOOD Journal. La mutation PIK3CA, connue dans des cancers, a été identifiée pour un cas de HCL (Heritier et al., 2015b).

2016, Jean-François Emile, avec la participation étroite de l'équipe française et de chercheurs pour le compte de l'Histiocyte Society publie un article dans BLOOD Journal. Il définit pour les diverses formes des histiocytoses les caractéristiques communes apparues aux analyses pathologiques des tissus et à l'étude des mutations somatiques. Il fait valoir une classification basée sur les observations cliniques et les altérations moléculaires des cellules. Il s'agit donc de progrès pour le diagnostic.

2016 PLEINE EXPLOITATION DES DONNEES DU REGISTRE ET DES PRELEVEMENTS DES TISSUS

2016, Publication d'un article par dans la revue British Journal of Haematology : 30 ans d'expérience par le suivi d'une cohorte de 1478 patients atteints par l'Histiocytose Langerhansienne (Rigaud et al., 2016).

Avant 1998, les médecins de tous pays ont communiqué pour tester les meilleurs traitements de la HCL. Il en est résulté à cette époque l'extension des mesures suivantes : 1) prescription d'un second traitement d'induction avec Vinblastine et corticoïdes lorsque les 6 premières cures n'ont pas apporté une amélioration décisive, 2) prescription systématique d'un traitement d'entretien Vinblastine Corticoïde de 15 cures espacées de 3 semaines, 3) un traitement de rattrapage par 2CdA et la combinaison 2CdA-Aracytine lorsqu'un organe à risque est atteint et que l'évolution de la maladie est défavorable.

Les effets de ces mesures se sont fait sentir pour les patients diagnostiqués après 1998. Le taux de survie est passé de 92,0 % à 98,7 %, et c'est ce taux global qu'il faut retenir en 2016. Bien entendu, ce progrès paraît beaucoup plus sensible lorsqu'on ne considère que les malades ayant un organe à risque atteint. L'étude montre qu'il n'y a pas eu d'améliorations concernant le

nombre de séquelles permanentes après 1998, atteintes endocriniennes et atteintes du système nerveux central en particulier. Cette observation, à elle seule, justifierait un accroissement des efforts de recherche.

Notons que depuis 1998, pratiquement tous les patients atteints de HCL sont inclus chaque année dans le Registre français. Les études atteignent un niveau de crédibilité élevé. Les résultats des patients diagnostiqués après 1998 resteront longtemps des références.

2016, Publication d'un article dans la revue Journal of Clinical Oncology : Valeur pronostique de la mutation BRAF V600E dans l'Histiocytose Langerhansienne (Heritier et al., 2016).

173 patients étaient BRAF V600E sur une cohorte de 315 patients. Les données précises du Registre ont permis de corréliser avec la présence de la mutation le nombre d'organes et systèmes atteints, leur nature, la résistance à la chimiothérapie par Vinblastine et Corticoïdes, la survenue de plusieurs poussées de la maladie, les atteintes séquellaires permanentes.

La gravité de la maladie, pour tous ces critères, est nettement supérieure chez les patients BRAF V600E.

Tous les patients BRAF V600E n'ont pas, cependant, des atteintes graves.

Notons que seuls les patients BRAF V600E peuvent bénéficier des propriétés du Vemurafenib.

Vers des essais thérapeutiques de thérapies ciblées

2016, Afin de stimuler l'intérêt du Laboratoire ROCHE pour aller vers un essai thérapeutique tout à fait officiel et pour étendre l'autorisation de mise sur le marché aux histiocytoses pour le Vemurafenib, un dossier de médicament orphelin est déposé auprès de l'agence Européenne des médicaments. Ce dossier est déposé par le Groupe d'étude des Histiocytoses et a reçu l'accord officiel le 21 avril 2016.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2016/06/human_orphan_001767.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

2016, 22 jeunes patients HCL sont traités par le Vemurafenib en France, dans l'UE et dans des pays de la Méditerranée.

L'observation des réactions au traitement doit permettre de progresser dans son usage (doses et durée, effets secondaires).

Le laboratoire Roche s'investit dans l'exploitation de ces données.

Au-delà...

- Des méthodes d'anatomopathologie sont testées qui pourraient être substituées aux moyens d'étude de l'ADN encore coûteux.

- Des mutations sont recherchées lorsque la mutation BRAF V600E n'a pas été détectée.

- Le dialogue s'intensifie avec les oncologues qui font développer des inhibiteurs de gènes mutés en vue d'une thérapie ciblée. Leurs travaux seront utiles pour le traitement des HCL présentant de telles mutations génétiques.

Financements et recherche en 2016

La recherche dans le domaine de l'histiocytose s'est mise en place à partir d'un réseau de cliniciens. C'est un réseau collaboratif et il a toujours existé au moins 2 aspects conjoints : approche biologique et approche clinique.

La coordination de ce réseau tient depuis près de 23 ans par le Registre de patients, qui fait le lien, et qui porte cette mémoire. Au-delà d'avancées appréciables, il reste sans aucun doute des progrès à faire, pour limiter et améliorer les séquelles, pour simplifier les traitements.

Ce réseau a su s'appuyer à la fois sur des fonds publics pour la recherche (les Programmes de recherche hospitaliers en 1996, 2002, 2005) et un programme ANR en 2007.

L'INSERM participe par une subvention de 13 000 € par an pour le Registre.

Mais, globalement, dans les 10 dernières années, les fonds publics sont plutôt en régression. Les fonds associatifs, de l'Association Histiocytose France, mais aussi de l'association Enfance et Santé auxquels s'ajoutent des dons individuels ou de petites associations représentent environ 75% du financement de la recherche, soit près de 70 000 € par an.

Nous espérons peut être cette année mettre en place un partenariat avec l'industriel Roche, mais la pérennité de notre projet tient essentiellement à la générosité et à la confiance des patients et de leurs familles.

Jean Donadieu, Jean Miron - Juillet 2016

Publications du Réseau histiocytose français (ou en lien avec ce réseau - tous les articles peuvent être transmis sur demande: registre.histiocytoses@trs.aphp.fr

Akkari V, Donadieu J, Piguet C, Bordigoni P, Michel G, Blanche S, Casanova JL, Thomas C, Vilmer E, Fischer A, Bertrand Y (2003) Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: Experience of the French Langerhans Cell Study Group. *Bone Marrow Transplant* **31** (12): 1097-1103

Barthez MA, Araujo E, Donadieu J (2000) Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol* **15** (3): 150-156

Diamond EL, Durham BH, Haroche J, Yao Z, Ma J, Parikh SA, Wang Z, Choi J,

Kim E, Cohen-Aubart F, Lee SC, Gao Y, Micol JB, Campbell P, Walsh MP, Sylvester B, Dolgalev I, Aminova O, Heguy A, Zappile P, Nakitandwe J, Ganzel C, Dalton JD, Ellison DW, Estrada-Veras J, Lacouture M, Gahl WA, Stephens PJ, Miller VA, Ross JS, Ali SM, Briggs SR, Fasan O, Block J, Heritier S, Donadieu J, Solit DB, Hyman DM, Baselga J, Janku F, Taylor BS, Park CY, Amoura Z, Dogan A, Emile JF, Rosen N, Gruber TA, bdel-Wahab O (2016) Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov* **6** (2): 154-165

Donadieu J, Bernard F, van NM, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, Arico M, Piguet C, Gandemer V, Armari AC, Clausen N, Jeziorski E, Lambilliotte A, Weitzman S, Henter JI, van den BC (2015) Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. *Blood* **126** (12): 1415-1423

Donadieu J, Piguet C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, Ibrahim H, Emile JF, Hermine O, Tazi A, Genereau T, Thomas C (2004a) A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* **43** (7): 770-776

Donadieu J, Rolon MA, Pion I, Thomas C, Doz F, Barkaoui M, Robert A, Deville A, Mazingue F, David M, Brauner R, Cabrol S, Garel C, Polak M (2004b) Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* **89** (2): 604-609

Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, Brugieres L, Plantaz D, Francois EJ, Frappaz D, David M, Brauner R, Genereau T, Debray D, Cabrol S, Barthez MA, Hoang-Xuan K, Polak M (2004c) Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* **144** (3): 344-350

Ducassou S, Seyrig F, Thomas C, Lambilliotte A, Marec-Berard P, Berger C, Plat G, Brugiere L, Ouache M, Barkaoui M, Armari-Alla C, Lutz P, Leverger G, Rialland X, Mansuy L, Pacquement H, Jeziorski E, Gandemer V, Chalard F, Chateil JF, Tazi A, Emile JF, Donadieu J (2013) Thymus and mediastinal node involvement in childhood langerhans cell histiocytosis: Long-term follow-up from the French national cohort. *Pediatr Blood Cancer* **60** (11): 1759-1765

Emile JF, Fraitag S, Andry P, Leborgne M, Lellouch-Tubiana A, Brousse N (1995a) Expression of GM-CSF receptor by Langerhans' cell histiocytosis cells. *Virchows Arch* **427** (2): 125-129

Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N (1994a) Langerhans' cell histiocytosis cells are activated Langerhans' cells. *J Pathol* **174** (2): 71-76

Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N (1995b) In situ expression of activation markers by Langerhans' cells containing GM-CSF. *Adv Exp Med Biol* **378:101-3**. 101-103

Emile JF, Peuchmaur M, Fraitag S, Bodemer C, Brousse N (1993) Immunohistochemical detection of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in Langerhans' cell histiocytosis. *Histopathology* **23** (4): 327-332

Emile JF, Tartour E, Brugieres L, Donadieu J, Le Deist F, Charnoz I, Fischer A, Fridman WH, Brousse N (1994b) Detection of GM-CSF in the sera of children with Langerhans' cell histiocytosis. *Pediatr Allergy Immunol* **5** (3): 162-163

Gadner H, Grois N, Potschger U, Minkov M, Arico M, Braier J, Broadbent V, Donadieu J, Henter JI, McCarter R, Ladisch S (2007) Improved outcome in

multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* **111** (5): 2556-2562

Gadner H, Minkov M, Grois N, Potschger U, Thiem E, Arico M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Janka-Schaub G, McClain KL, Weitzman S, Windebank K, Ladisch S (2013) Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* **121** (25): 5006-5014

Geissmann F, Emile JF, Andry P, Thomas C, Fraitag S, De Prost Y, Brousse N (1997) Lack of expression of E-cadherin is associated with dissemination of Langerhans' cell histiocytosis and poor outcome. *J Pathol* **181** (3): 301-304

Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S, Valladeau J, Bodemer C, Debre M, Leborgne M, Saeland S, Brousse N (2001) Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* **97** (5): 1241-1248

Geissmann F, Prost C, Monnet JP, Dy M, Brousse N, Hermine O (1998) Transforming growth factor beta1, in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic Langerhans cells. *J Exp Med* **187** (6): 961-966

Geissmann F, Thomas C, Emile JF, Micheau M, Canioni D, Cerf-Bensussan N, Lazarovits AI, Brousse N (1996) Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr* **129** (6): 836-845

Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, Haroche J, Kaltsas GA, Makras P, Marzano AV, de MM, Micke O, Passoni E, Seegenschmiedt HM, Tazi A, McClain KL (2013) Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* **8** 72

Haroche J, Charlotte F, Arnaud L, Von DA, Helias-Rodzewicz Z, Hervier B, Cohen-Aubart F, Launay D, Lesot A, Mokhtari K, Canioni D, Galmiche L, Rose C, Schmalzing M, Croockewit S, Kambouchner M, Copin MC, Fraitag S, Sahm F, Brousse N, Amoura Z, Donadieu J, Emile JF (2012) High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. *Blood* **120** (13): 2700-2703

Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, Cluzel P, Drier A, Hervier B, Benameur N, Besnard S, Donadieu J, Amoura Z (2013) Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. *Blood* **121** (9): 1495-1500

Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schafer E, Nanduri V, Jubran R, Egeler RM, Janka G, Micic D, Rodriguez-Galindo C, Van GS, Visser J, Weitzman S, Donadieu J (2013) Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. *Pediatr Blood Cancer* **60** (2): 175-184

Heritier S, Emile JF, Barkaoui M, Thomas C, Fraitag S, Donadieu J (2016) BRAF mutation correlates with High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and increased resistance to first-line therapy. *J Clin Oncol* **in press**

Heritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J, Donadieu J (2015a) Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol* **1** 836-838

Heritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N, Pothin Y, Pacquement H, Peuchmaur M, Lemoine A, Haroche J, Donadieu J, Emile JF (2015b) Common

cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* **125** (15): 2448-2449

Idbaih A, Donadieu J, Barthez MA, Geissmann F, Bertrand Y, Hermine O, Brugieres L, Genereau T, Thomas C, Hoang-Xuan K (2004) Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. *Pediatr Blood Cancer* **43** (1): 55-58

Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ, Devez F, Leruez-Ville M, Morand P, Glorion C, Mansuy L, Gaudelus J, Debre M, Jaubert F, Seigneurin JM, Thomas C, Joab I, Donadieu J, Geissmann F (2008) Herpes-virus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One* **3** (9): e3262

Le Pavec J., Lorillon G, Jais X, Tcherakian C, Feuillet S, Dorfmuller P, Simonneau G, Humbert M, Tazi A (2012) Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest*

LeGuennec L., Decaix C, Donadieu J, Santiago-Ribeiro M, Martin-Duverneuil N, Levy R, Delgadillo D, Kas A, Drier A, Magy L, Bayen E, Hoang-Xuan K, Idbaih A (2014) The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *J Neurol*

Lorillon G, Bergeron A, Detourmignies L, Jouneau S, Wallaert B, Frija J, Tazi A (2012) Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis
3. *Am J Respir Crit Care Med* **186** (9): 930-932

Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J (2011) Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* **96** (9): E1352-E1360

Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K, Donadieu J, Genereau T, Guillevin R, Chiras J (2006) MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* **16** (9): 2074-2082

Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C, Bertrand Y, Lambilliotte A, Miron J, Aladjidi N, Plat G, Jeziorski E, Galambrun C, Mansuy L, Lutz P, Deville A, rmari-Alla C, Reguerre Y, Fraitag S, Coulomb A, Gandemer V, Leboulanger N, Moshous D, Hoang-Xuan K, Tazi A, Heritier S, Emile JF, Donadieu J (2016) Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol*

Satoh T, Smith A, Sarde A, Lu HC, Mian S, Trouillet C, Mufti G, Emile JF, Fraternali F, Donadieu J, Geissmann F (2012) B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease. *PLoS One* **7** (4): e33891

Senechal B, Elain G, Jeziorski E, Grondin V, Patey-Mariaud de SN, Jaubert F, Beldjord K, Lellouch A, Glorion C, Zerah M, Mary P, Barkaoui M, Emile JF, Boccon-Gibod L, Josset P, Debre M, Fischer A, Donadieu J, Geissmann F (2007) Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med* **4** (8): e253

Tazi A, Bonay M, Bergeron A, Grandsaigne M, Hance AJ, Soler P (1996) Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X
1034. *Thorax* **51** (6): 611-614

Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M, Battesti JP, Hance AJ, Soler P (1993)

Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am Rev Respir Dis* **147** (6 Pt 1): 1531-1536

Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, Lorillon G, Bugnet E, Chiron R, Wallaert B, Valeyre D, Chevret S (2016) Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* **11** (1): 11

Tazi A, de MC, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, Lorillon G, Bugnet E, Chiron R, Wallaert B, Valeyre D, Chevret S (2015) The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* **10** 30

Tazi A, Marc K, Dominique S, de BC, Crestani B, Chinet T, Israel-Biet D, Cadranel J, Frija J, Lorillon G, Valeyre D, Chevret S (2012) Serial CT and lung function testing in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* **in press**

Tazi A, Montcelly L, Bergeron A, Valeyre D, Battesti JP, Hance AJ (1998) Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am J Respir Crit Care Med* **157** (6 Pt 1): 2007-2010

Tazi A, Nioche S, Chastre J, Smiejan JM, Hance AJ (1991) Spontaneous release of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) by alveolar macrophages in the course of bacterial pneumonia and sarcoidosis: endotoxin-dependent and endotoxin-independent G-CSF release by cells recovered by bronchoalveolar lavage. *Am J Respir Cell Mol Biol* **4** (2): 140-147

The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group (1996) A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* **75** 17-24

Weitzman S, Braier J, Donadieu J, Egeler RM, Grois N, Ladisch S, Potschger U, Webb D, Whitlock J, Arceci RJ (2009) 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. *Pediatr Blood Cancer* **53** (7): 1271-1276