

**JOURNÉE
DES HISTIOCYTOSES:
PATIENTS - PARENTS
ET PROFESSIONNELS
MIEUX COMPRENDRE
& MIEUX SOIGNER**



Mieux comprendre les histiocytoses : La biologie moléculaire au service des patients



**TROUSSEAU
LA ROCHE-GUYON**



**UNIVERSITÉ DE
VERSAILLES
ST-QUENTIN-EN-YVELINES**

université PARIS-SACLAY

Dr Sébastien Héritier

Pédiatre
Hôpital Armand Trousseau
EA4340

**Samedi 30 juin 2018
10h - 17h**

Cité Universitaire Internationale
Salon Honoré
Bd Jourdan Paris 14^{ème}
Métro: Cité universitaire

Les histiocytoses

DEFINITION : maladie des cellules du système des **phagocytes mononucléés**

➤ Cellules dendritiques



➤ Monocytes



➤ Macrophages

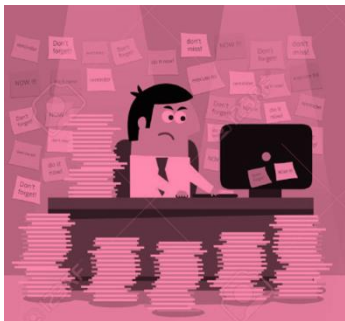


✓ programmés pour **défendre le corps des microbes et nettoyer**

✓ cellules pivots : 1/ digèrent les microbes



2/ initient la coopération des autres cellules de l'immunité



Les histiocytes malades travaillent trop et continuellement !

« même quand ils ont fini leur nettoyage,

ils grignotent aussi ce qui se trouve autour d'eux »

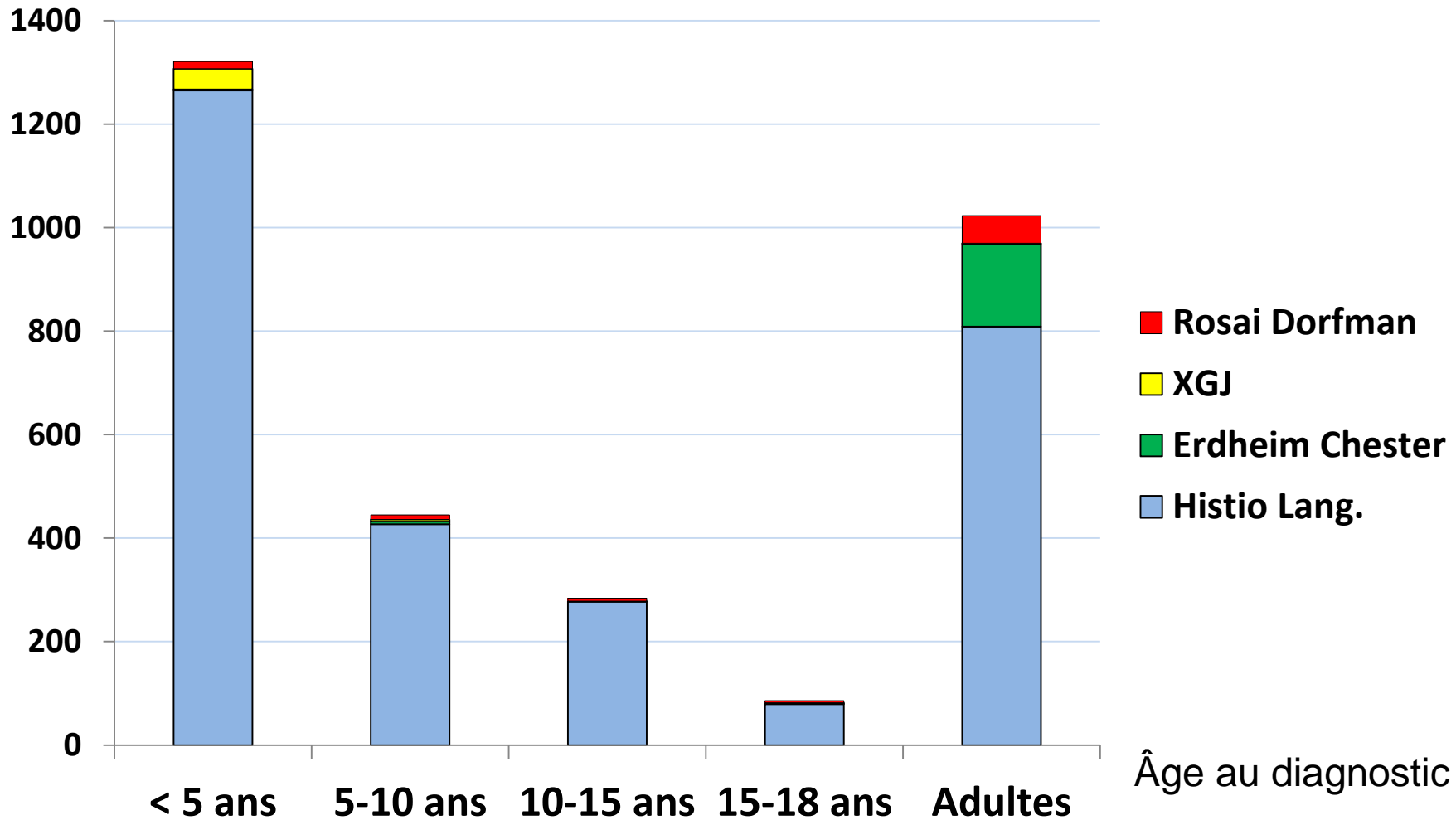


lésions tissulaires

Histiocytoses – Représentativité en fonction de l'âge

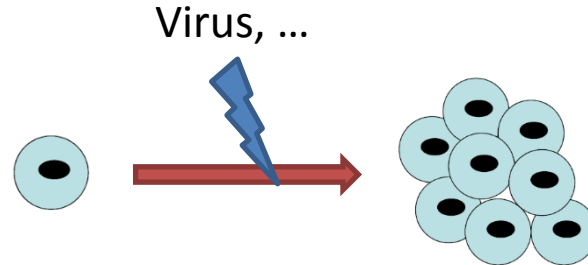
Nb de cas dans registre

Registre Français (Mars 2018)



Cause de l'histiocytose : Théorie néoplasie vs. réactive

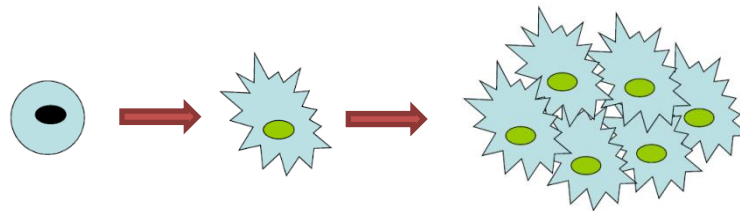
Théorie immunoréactive



Cellules "intrinsèquement normales"
mais désorganisée /déstabilisée par un facteur environnemental



Théorie néoplasique



Cellules "intrinsèquement anormales"
défaut dans la machinerie cellulaire



Analyse moléculaire des histiocytes pathologiques : Mise en évidence de PROTEINES ANORMALES (mutées)

(histiocytose langerhansienne pédiatriques)



2010

2011

2012

2013

2014

2015

2016

2017

2018

BRAF^{V600E}

ARAF

MAP3K1

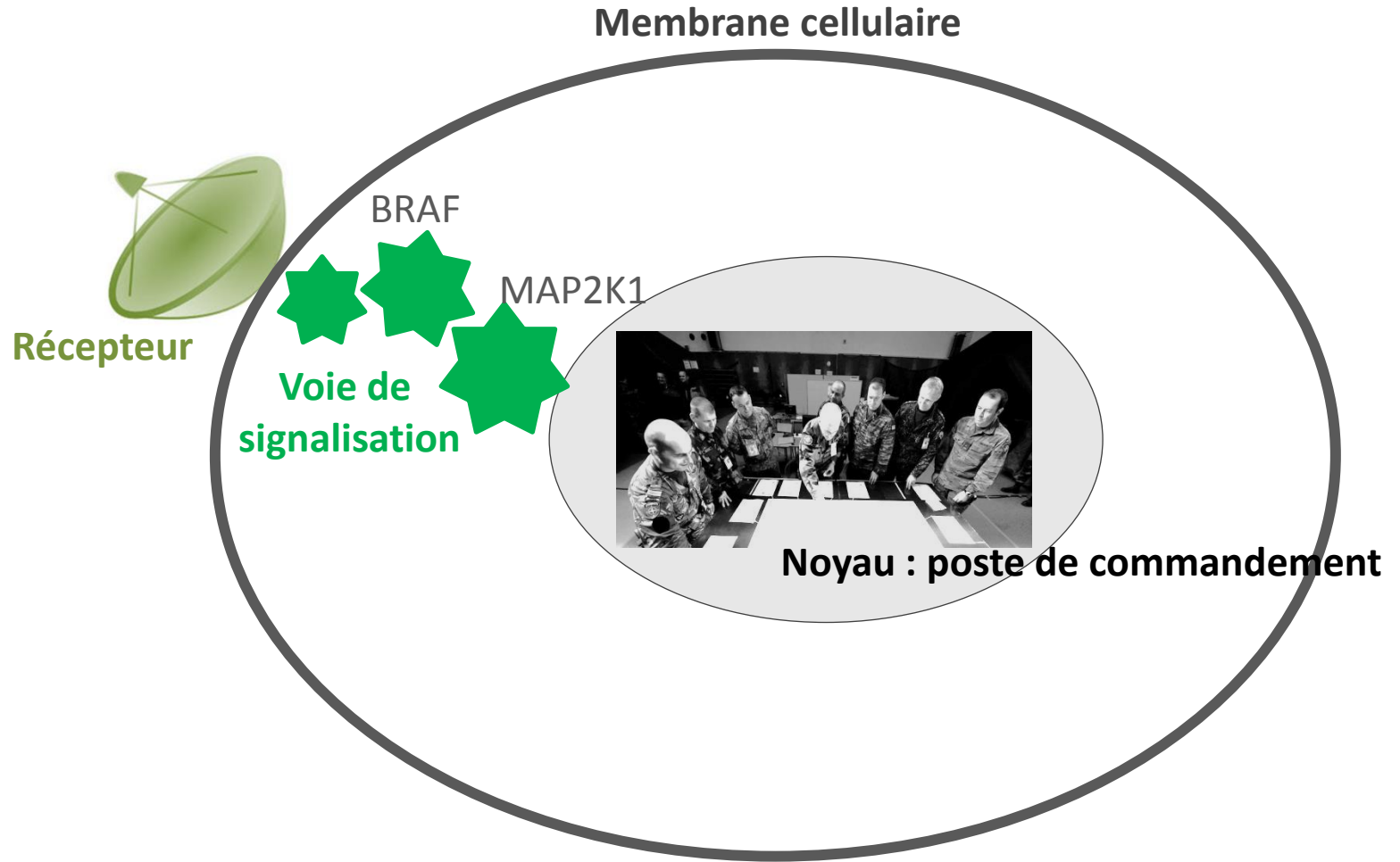
PI3KCA

MAP2K1

*Autres mutations de BRAF
(Indel exon 12)*

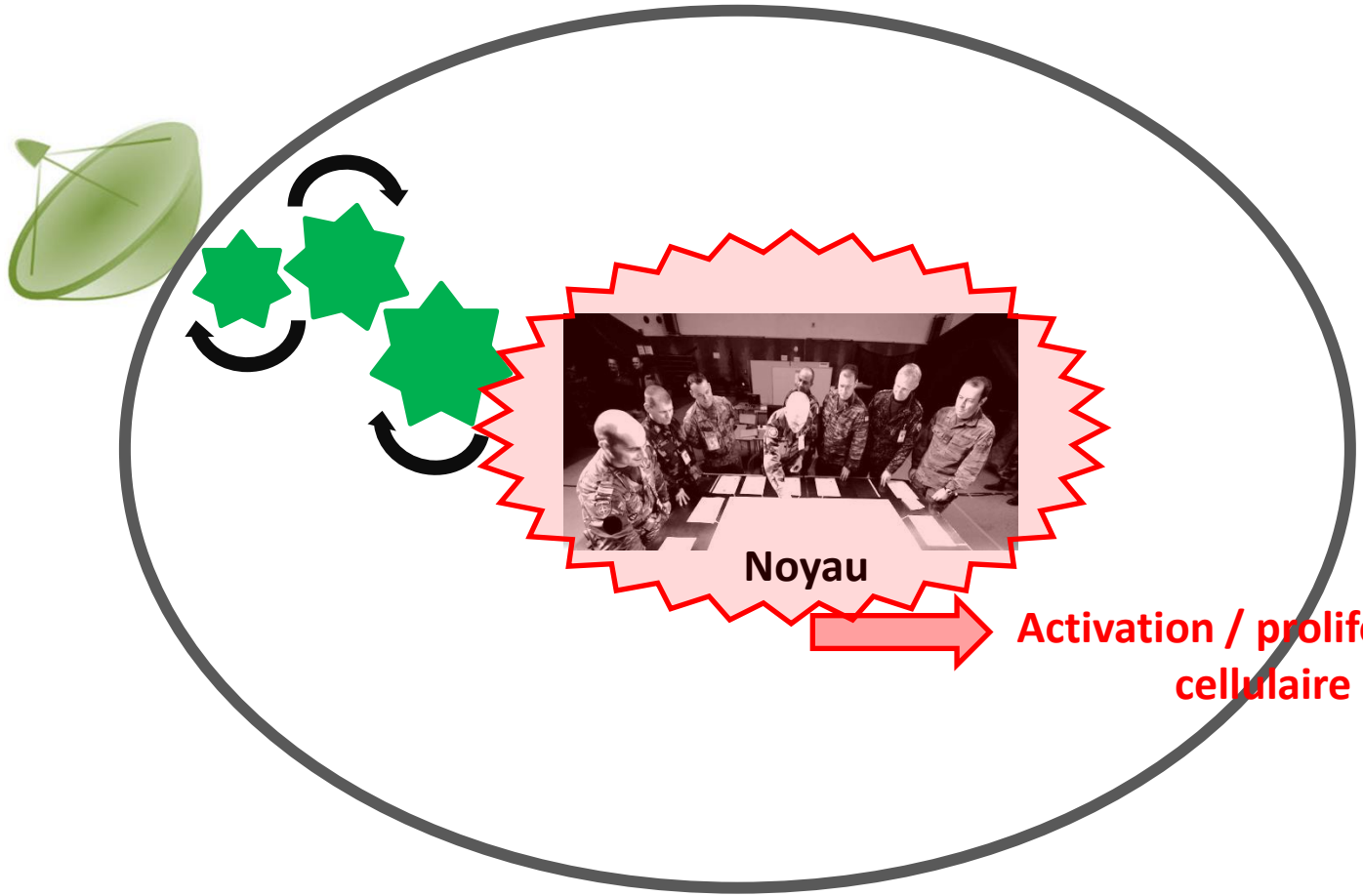
**Problème dans la voie de signalisation de
BRAF et MAP2K1**

Cellule normale au repos



Cellule normale activée

Signal activateur

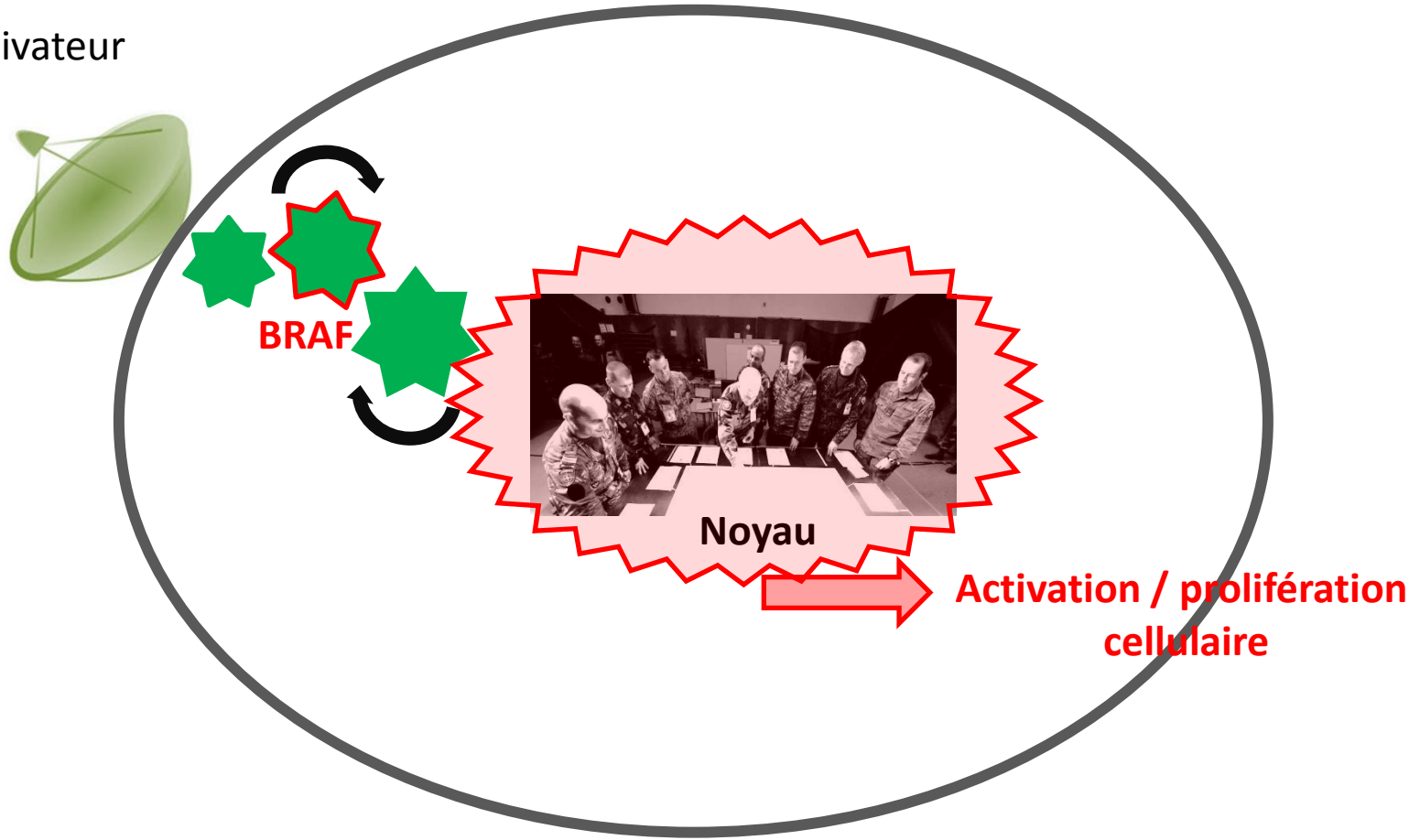


Noyau

Activation / prolifération
cellulaire

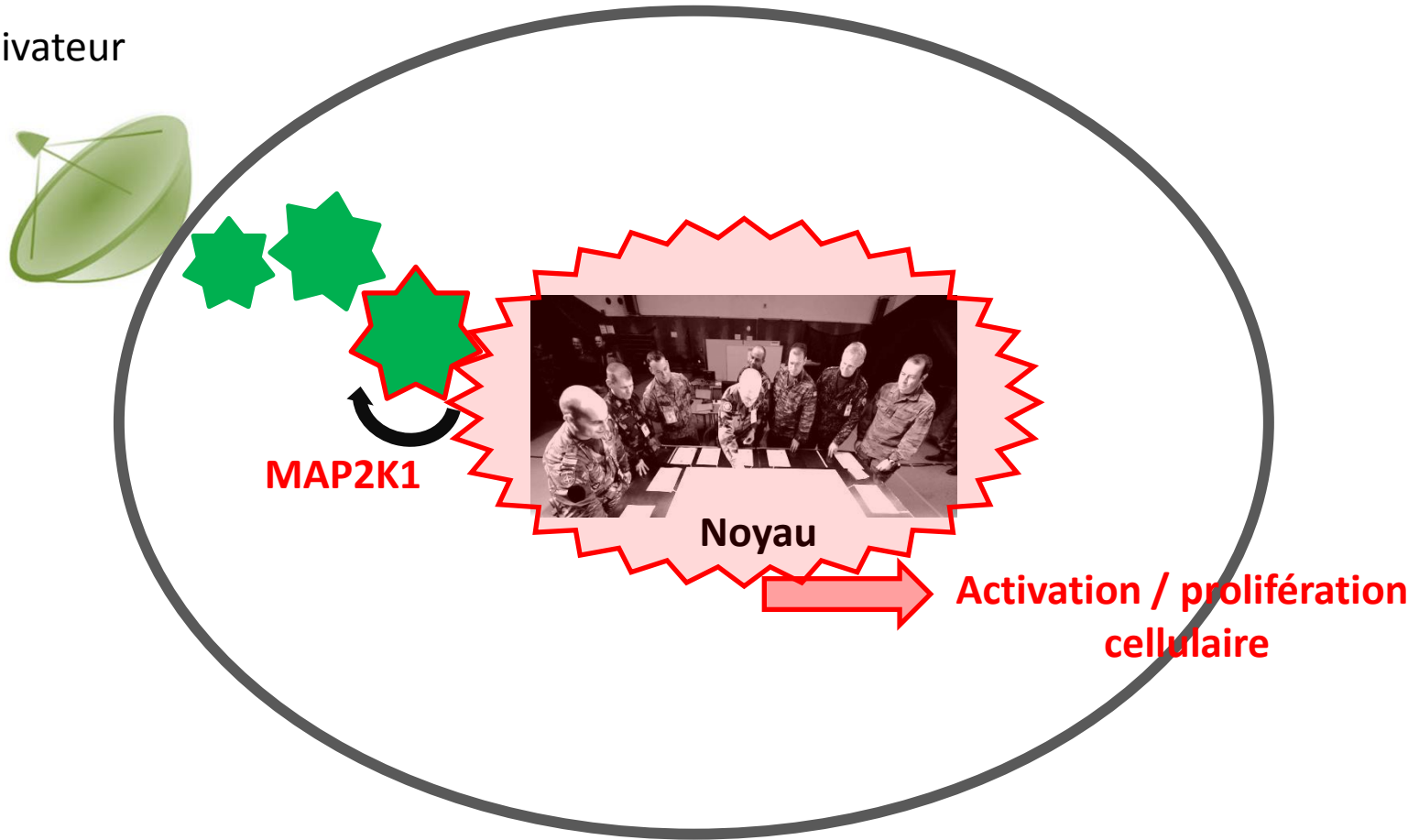
Cellule avec anomalie de BRAF

Pas de signal activateur



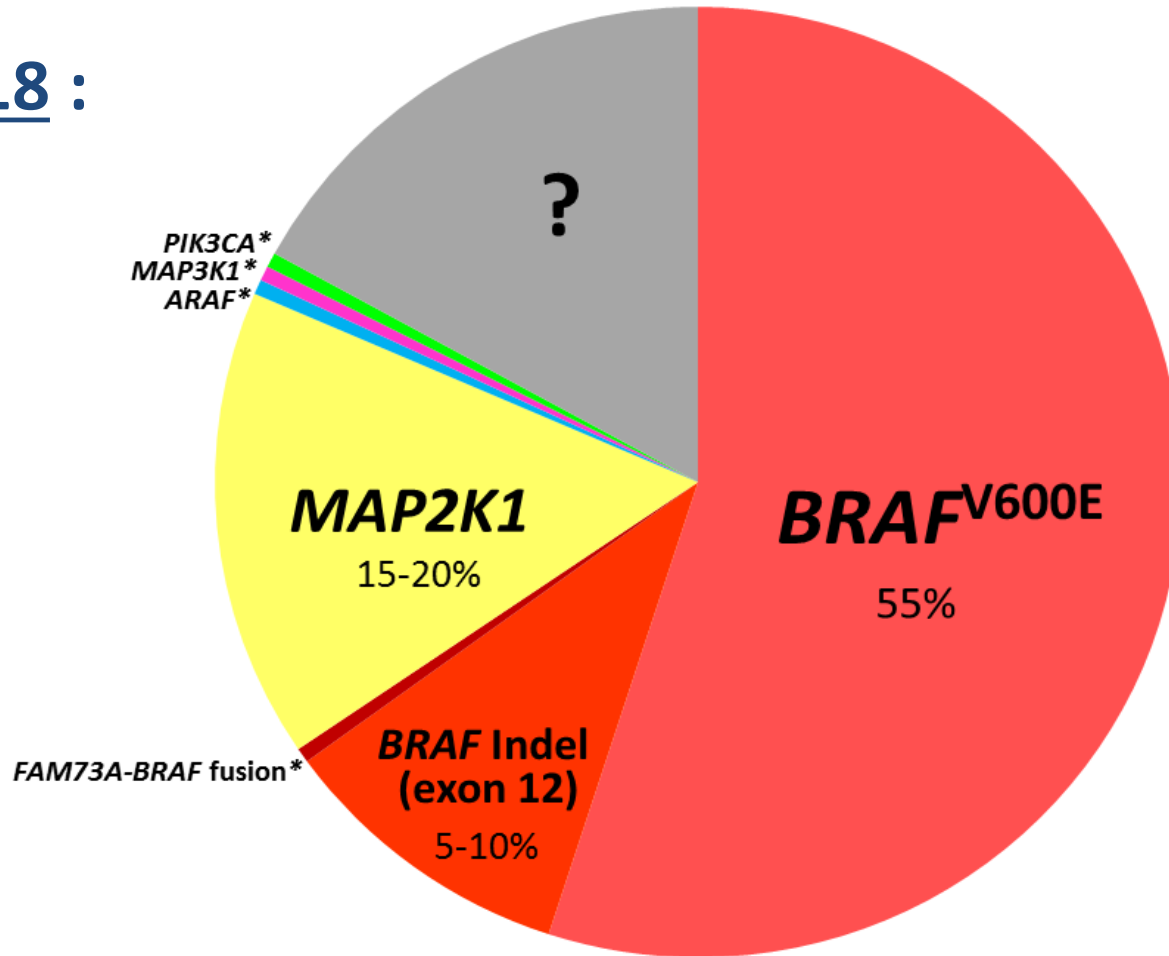
Cellule avec anomalie de MAP2K1

Pas de signal activateur

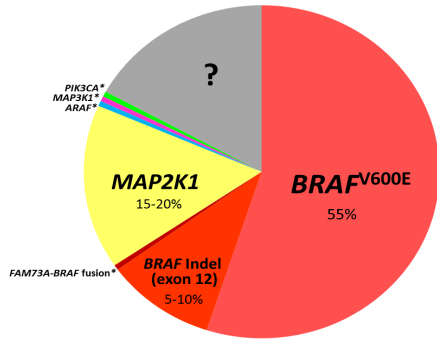


Représentativité des mutations connues dans les histiocytoses langerhansiennes pédiatriques

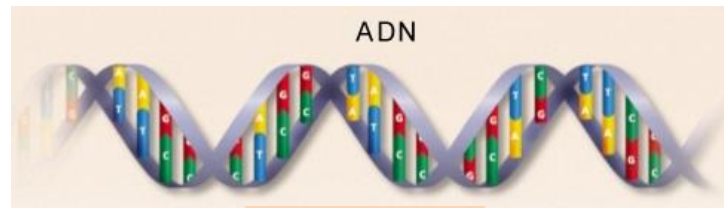
En 2018 :



Survenue de ces mutations ?

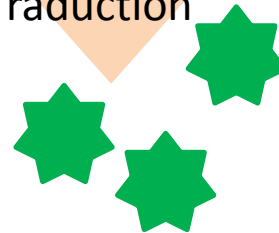


- Anomalie acquise dans le code génétique de la cellule malade



transcription

Traduction



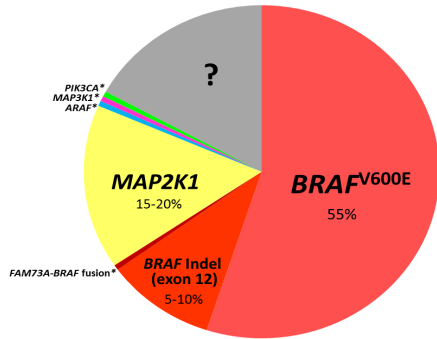
Protéines

Génome humain =
3 milliards de paires de bases

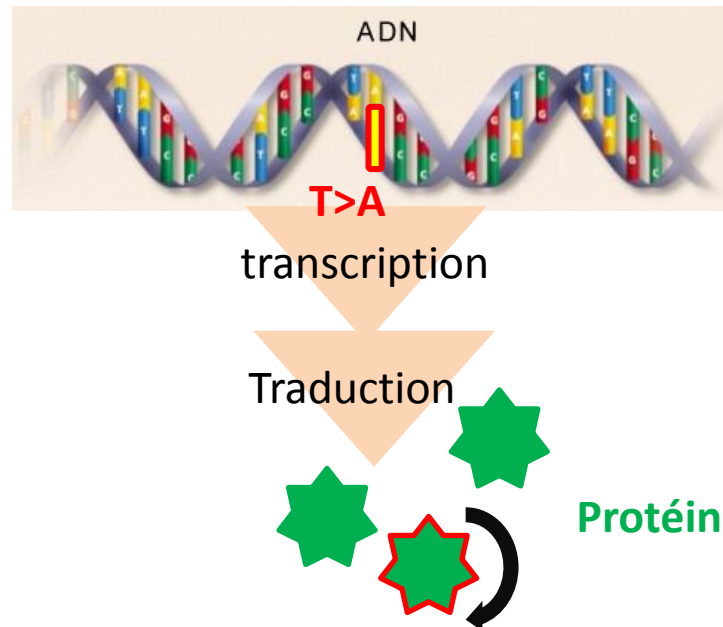
1% de génome est codant (exome)
20 000 gènes

20 000 protéines

Survenue de ces mutations ?



- **Anomalie acquise dans le code génétique de la cellule malade**



Génome humain =
3 milliards de paires de bases
1% de génome est codant (exome)
20 000 gènes
20 000 protéines

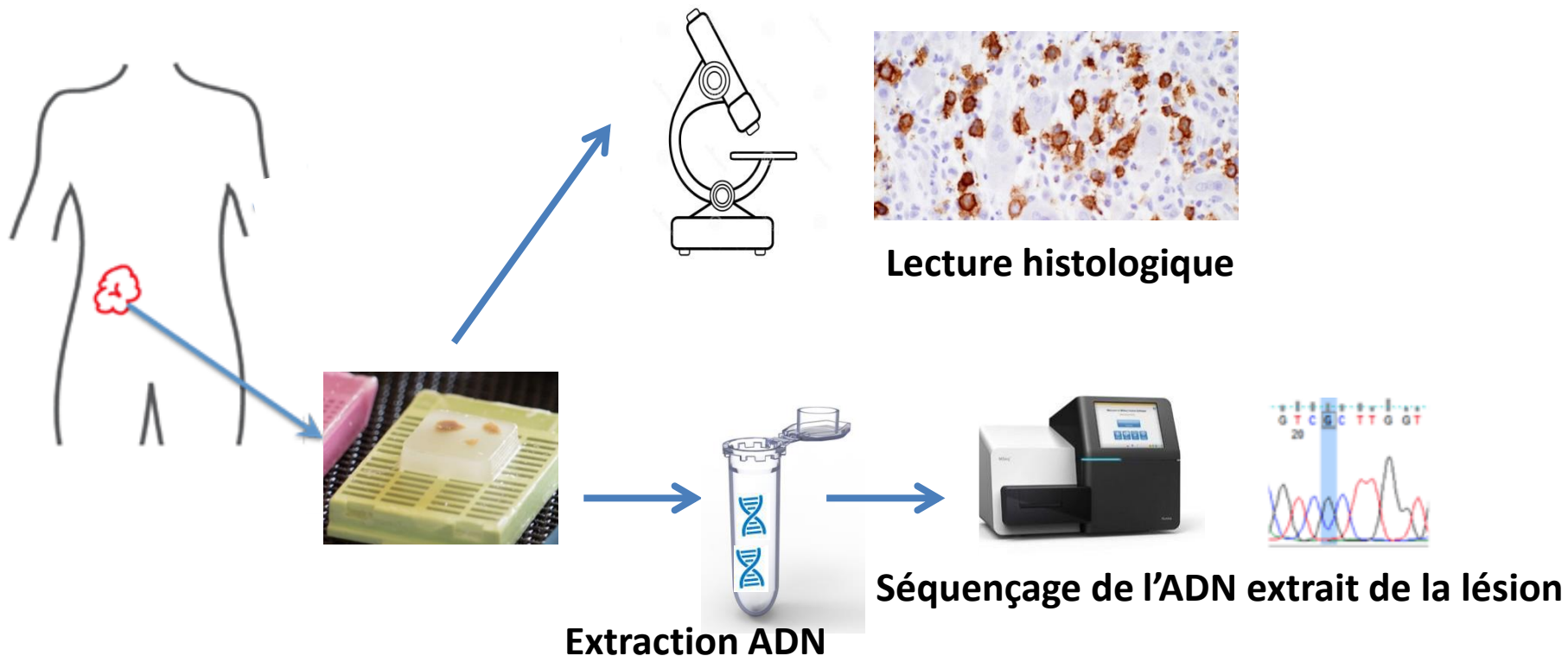
- **Comment est acquise cette anomalie ??? INCONU**

Hypothèse : Erreur dans la copie de l'ADN au cours des divisions cellulaires successives

(estimée par certains à environ 3 mutation à chaque division cellulaire)

Comment connaitre la mutation responsable de l'histiocytose d'un patient ?

- A partir de l'échantillon biopsie



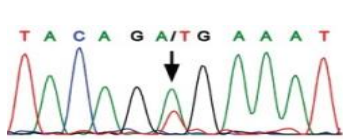
= l'étude moléculaire de la biopsie

Etude moléculaire : techniques et limites

- Techniques : toutes ne se valent pas !

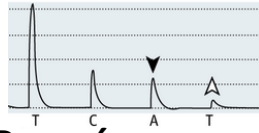
Sensibilité

++++



Sanger

Sensibilité 15-20%



Pyroséquence

Sensibilité 5-10%



Séquence massif parallèle ciblé
(Targeted NGS)

Sensibilité 1 % (1000X)
Nombreux gènes



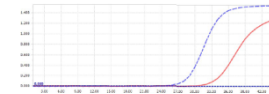
PCR digitale en
gouttelette

Sensibilité 0,1-0,01 %



Spectrométrie masse

Sensibilité 5-10%
Nombreux hotspots



PCR en temps réel

Sensibilité 1-0,1%



- **Limites :**

- Biopsie avec très peu d'histiocytes pathologiques
- Biopsie très petite
- Difficulté technique dans l'analyse de l'ADN (conservation de la biopsie)



Intérêt de la connaissance moléculaire pour chaque histiocytose

1/ Adapter la prise en charge : **médecine de précision**

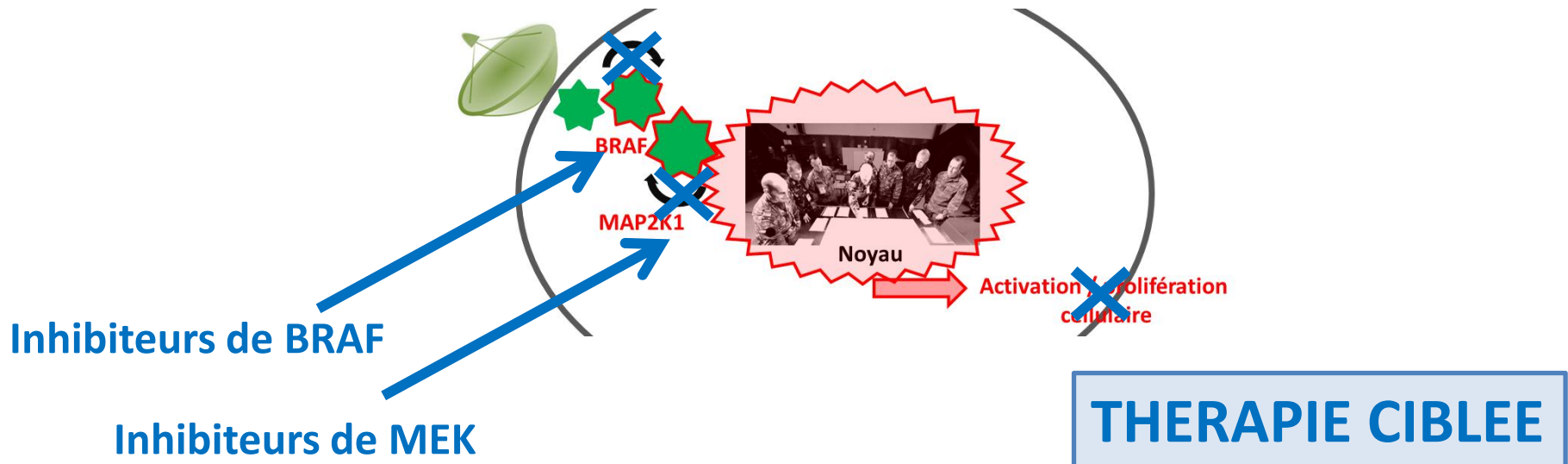
2/ **Marqueur de suivi** de l'activité de la maladie

Adapter la prise en charge : **médecine de précision**

- Enjeux actuels dans le traitement des histiocytoses langerhansiennes pédiatriques :
 - Trouver une alternative **thérapeutique** aux chimiothérapies hautement toxiques (2CDA-AraC) dans les histiocytoses réfractaires
 - Prédire et traiter les complications et séquelles : **Atteintes neuro dégénératives +++**
 - Diminuer le taux de **récidive**

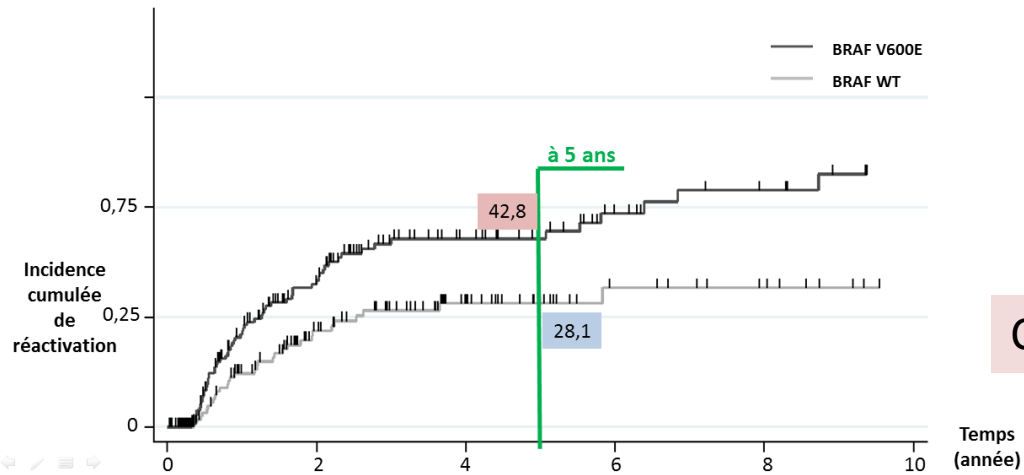
Adapter la prise en charge : **médecine de précision**

- Enjeux actuels dans le traitement des histiocytoses langerhansiennes pédiatriques :
 - Trouver une alternative **thérapeutiques** aux chimiothérapies hautement toxiques (2CDA-AraC) dans les histiocytoses réfractaires



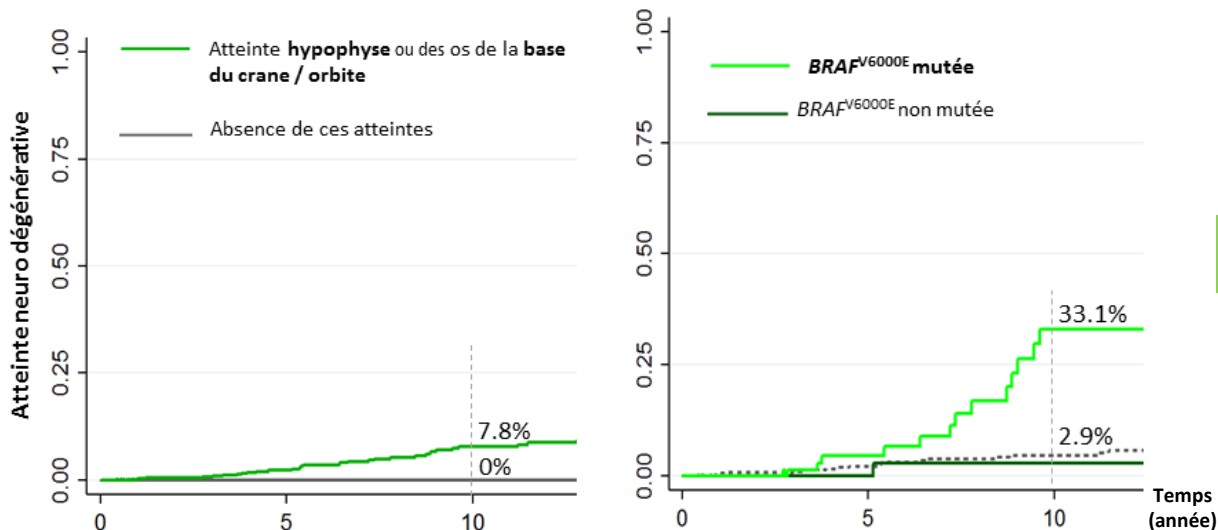
Adapter la prise en charge : médecine de précision

➤ Récidive



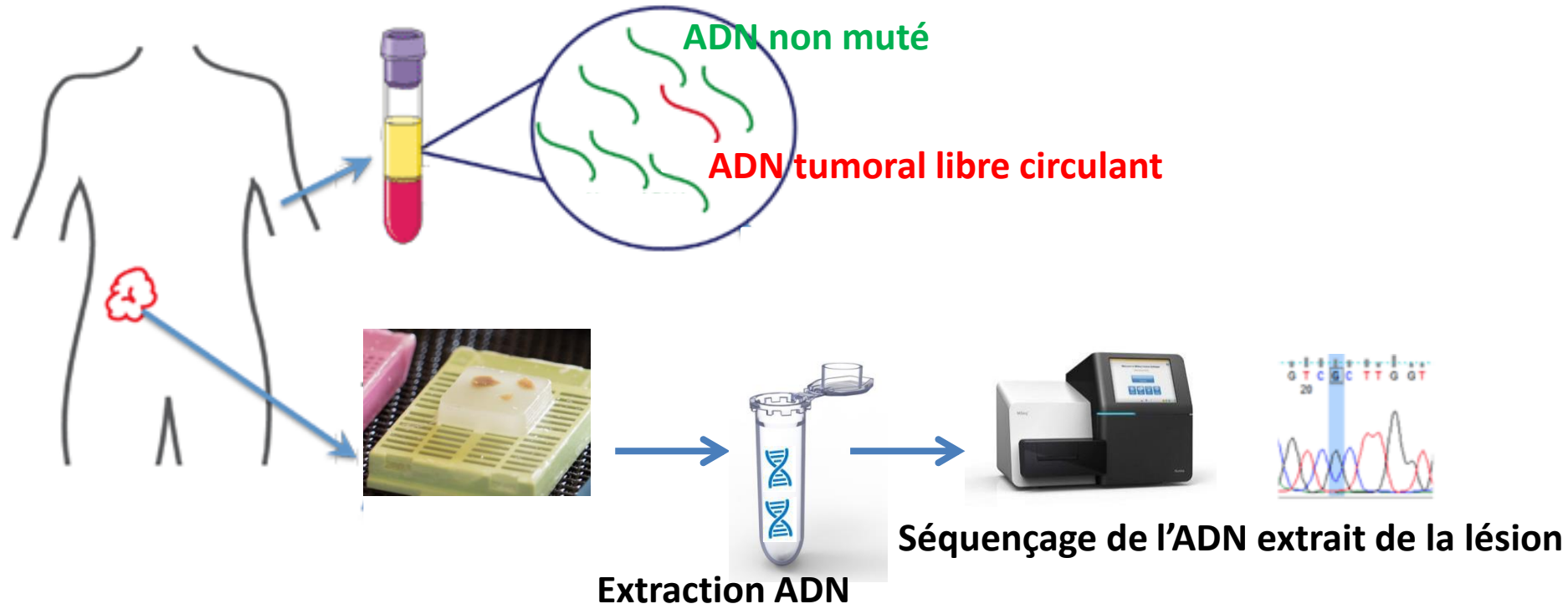
Corrélée à $BRAF^{V600E}$

➤ Atteinte neuro dégénérative

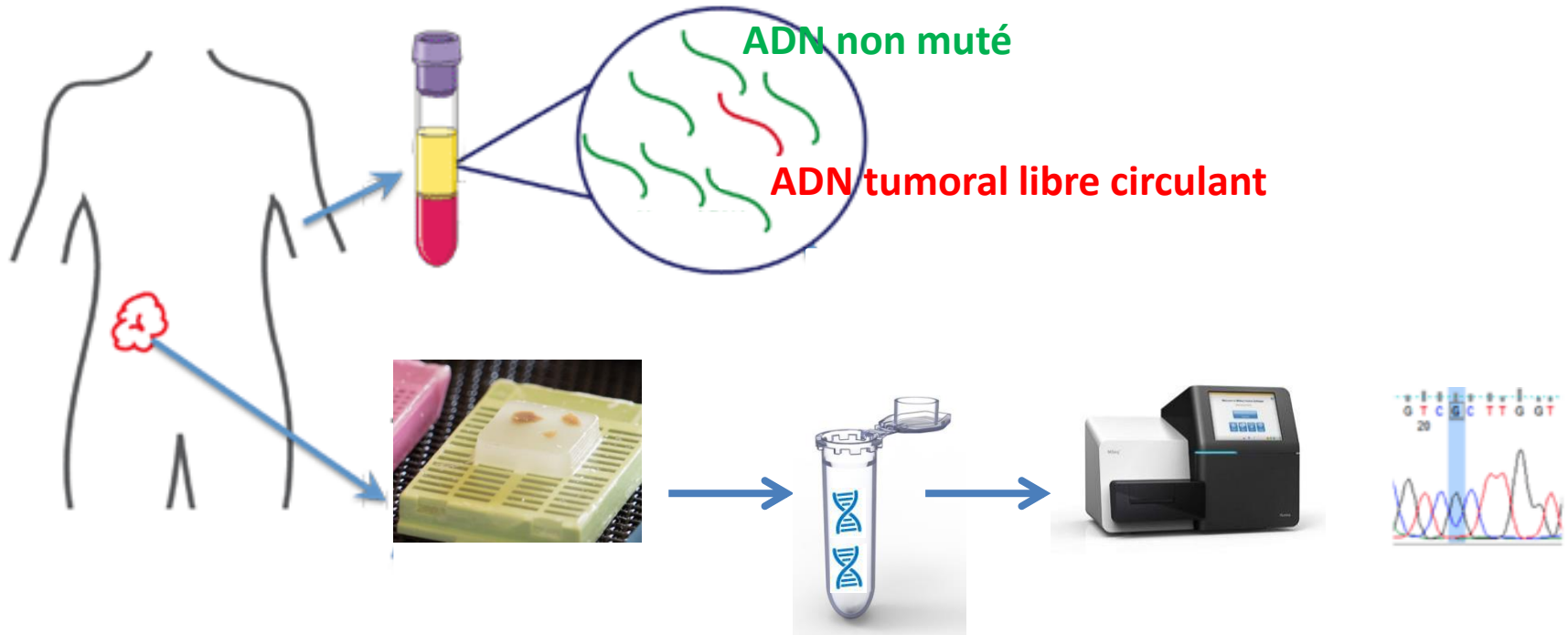


Corrélée à $BRAF^{V600E}$

Marqueur de suivi de l'activité de la maladie

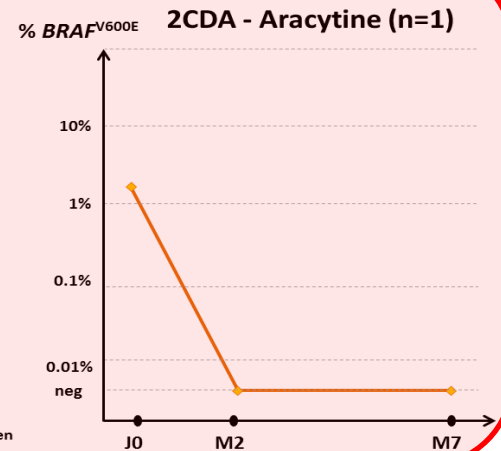
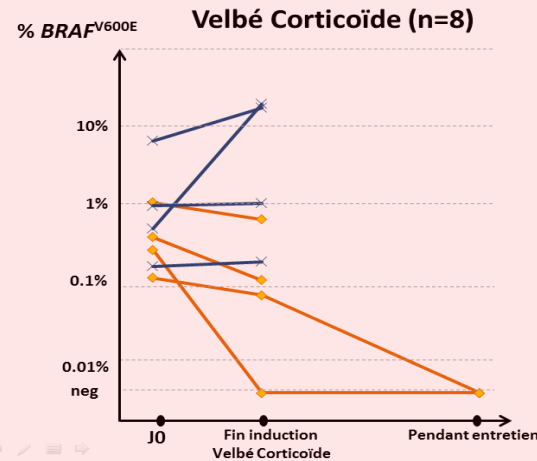


Marqueur de suivi de l'activité de la maladie



Charge allélique $BRAF^{V600E}$ circulante = "Brafémie"

- Corrélée à la réponse au traitement par chimiothérapies



La biologie moléculaire au service des patients

ENJEUX PROCHAINS

- Affiner la corrélation génotype-phénotype
 - ➔ Intégrer ces données de corrélation dans la stratification thérapeutique des patients
- Poursuivre l'étude de la Brafémie des patients avec atteinte sévère ou réfractaire
 - ➔ meilleure adaptation thérapeutique
- Thérapie ciblée : tournant thérapeutique
mais : ★ Comment devenir mieux curatif ?
★ Place dans les atteintes neurodégénératives ?
(préventif vs. préemptif vs. curatif précoce)

Merci de votre attention

sebastien.heritier@aphp.fr

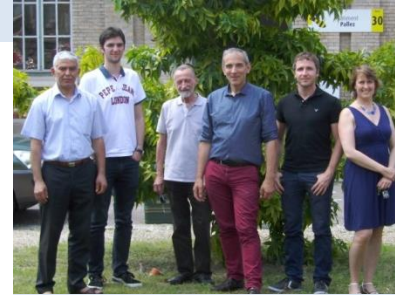
Les patients et leur famille

Groupe d'Etude des Histiocytoses

Jean Donadieu

Mohamed Barkaoui

Jean Miron



EA4340

Jean-François Emile

Zofia Hélias-Rodzewicz

Equipe des techniciennes



UMRS1147

Valérie Taly

Equipes ADULTES



Association RMHE

Association Les 111 des Arts de Paris

Association la Petite Maison dans la Prairie

Famille Gardrat

Association Histiocytose France



SFCE



CONQUER
CANCER
FOUNDATION®
of the American Society of Clinical Oncology