

**Février 2017**

## **Rapport d'activité année 2016**

### **Registre des histiocytoses**

Registre des histiocytoses  
Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique  
Hopital Trousseau  
26 avenue du Dr Netter  
75012 Paris

Les travaux du registre ont été soutenus par

\* Inserm

Association HISTIOCYTOSE FRANCE



\* Association 111 les arts

\* Association RMHE

\* Fédération Enfants Cancers Santé et la SFCE

\* Association La petite Maison dans la Prairie

\* Le Laboratoire ROCHE

Centre de référence des histiocytoses  
[www.histiocytose.org](http://www.histiocytose.org)  
Euro Histo Net [www.eurohistio.net](http://www.eurohistio.net)  
Filière Maladies rares Immuno hématologiques  
MARIH

## Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses : .....	3
1.1	Evolution en 2016 .....	3
1.2	Rappel des objectifs du registre.....	4
1.3	Méthodes.....	4
1.3.1	Critères d'inclusion .....	4
1.3.2	Validation des cas.....	4
1.3.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente .....	5
1.3.4	Financement .....	5
1.3.5	Sources d'informations et réseaux de soins: Nombre de sources par cas:.....	6
1.4	Comité de pilotage.....	8
1.5	Panel anapath .....	9
2	Résultats.....	10
2.1	Répartition des cas par année, par sexe, par centre et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas.....	10
2.2	Détail par pathologie.....	11
2.2.1	Histiocytose langerhansienne: .....	11
2.2.2	Xantho granulome juvénile (forme systémique):.....	13
2.2.3	Maladie d'Erdheim Chester.....	14
2.2.4	Maladie de Rosai Dorfman .....	15
2.3	Nombre de patients par région et par centre.....	16
2.4	Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements .....	17
2.5	Evénements surveillés par le registre.....	18
2.6	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre.....	20
2.6.1	Travaux de recherche en cours .....	20
2.6.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture .....	25
2.6.3	Travaux en cours de rédaction .....	46
2.6.4	Participation et organisation de réunion.....	47
2.7	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique. ....	55
3	Correspondants du registre .....	56
4	Conclusion .....	60

## **1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :**

Les histiocytoses sont des maladies exceptionnelles, que de très nombreux praticiens et spécialistes sont amenés à voir, à diagnostiquer, à suivre. Elles donnent des difficultés importantes aux médecins impliqués dans le diagnostic et le soin. Pour les patients et leurs familles, l'extrême rareté de la maladie ajoute à la difficulté propre de la maladie, une errance et un manque d'informations validées sur le pronostic et des incertitudes sur le soin.

Comprendre et soigner les histiocytoses constituent la base des missions du centre de référence des histiocytoses.

Le registre national des histiocytoses apporte une contribution importante en fournissant des données sur l'incidence / prévalence de la maladie et le suivi des patients, puisque ce registre est aussi une cohorte, organisant le suivi prospectif des patients.

L'extrême rareté justifie pleinement qu'il puisse exister un centre ressource unique pour accumuler l'expérience et développer connaissance et expertise. Mais ce centre ressource n'a de sens que s'il s'appuie sur un large réseau de correspondants, que s'il produit des connaissances pour sortir ces maladies du flou qui les caractérisait et enfin que s'il contribue à améliorer l'état de santé des personnes concernées en permettant d'organiser des évaluations des pratiques, et au-delà d'envisager des nouvelles thérapeutiques parfois hors AMM pour des situations très bien définies. L'essai thérapeutique est l'étalon-or de l'évaluation des soins innovants. Mais la rareté des cas et leur dispersion limitent les possibilités dans les histiocytoses. Le registre est un outil qui permet de contre balancer cette rareté et la dispersion des cas.

Comme dans de nombreuses maladies rares, notre investissement est porté par des associations de patients, nationale comme *Histiocytose France*, ou locale comme *La petite maison dans la prairie* ou enfin plus généraliste comme *La Fédération Enfance et Santé*. Ces associations soutiennent notre projet et joignent leurs efforts à ceux des pouvoirs publics, l'Inserm, l'InVS qui, malgré une période économique difficile, nous permettent de continuer l'activité du registre.

Ce registre s'appuie sur le réseau des sociétés savantes, en particulier la SFCE (société française des cancers de l'enfant) et la SHIP (Société d'Hémo Immunologie Pédiatrique) et il contribue de facto au comité histiocytose de la SFCE.

### ***1.1 Evolution en 2016***

Il n'y a pas eu de modifications dans l'organisation du registre. Plusieurs travaux ce sont poursuivis et ont été publiés. Ils sont détaillés dans le chapitre sur les activités du registre.

## ***1.2 Rappel des objectifs du registre***

Les objectifs du registre sont:

- 1) Mesurer l'incidence et la prévalence de la maladie
- 2) Mesurer la mortalité spécifique en population
- 3) Déterminer les facteurs de risque d'apparition de la maladie et les moyens de prévention éventuels
- 4) Mesurer l'incidence et la prévalence des séquelles à long terme dans cette maladie (atteinte hypophysaire – cholangite sclérosante – insuffisance respiratoire – trouble neurologique et psychiatrique) et d'évaluer les méthodes de prévention
- 5) Mesurer l'impact des prises en charge thérapeutiques sur l'évolution à long terme de la maladie en particulier la mortalité, et les séquelles à long terme
- 6) Permettre la réalisation d'études biologiques fondamentales sur des échantillons larges de patients dont le profil évolutif est déterminé. Ces études visent 2 objectifs : la détermination des facteurs d'apparition de la maladie et l'amélioration des facteurs déterminants l'évolution de la maladie et en particulier les séquelles.

## ***1.3 Méthodes***

### **1.3.1 Critères d'inclusion**

Les pathologies qui font l'objet d'une surveillance par le registre sont

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique ou radio clinique),
- b) Le xantho granulome juvénile (forme systémique + d'un organe atteint),
- c) La maladie d'Erdheim Chester,
- d) La maladie de Rosai Dorfman. Les patients porteurs de mutations génétiques SLC29A3 sont associés à ce diagnostic et tous inclus.
- e) Le sarcome histiocytaire (dénomination nouvelle : Histiocytose Maligne)
- d) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elle présente des similarités dans sa présentation radiologique et est prise en charge par un réseau de soins similaires.

Il n'existe pas de critère d'âge, même si historiquement, le registre s'est développé à travers le réseau pédiatrique, en particulier celui de la SFCE et de la SHIP. Au sein du centre de référence, il s'appuie aussi sur les réseaux adultes de médecine interne, de pneumologie et de neurologie.

### **1.3.2 Validation des cas**

## Rapport 2016 du registre des histiocytoses

La validation des cas repose sur la validation du diagnostic. Celle-ci repose sur les critères usuels de la maladie et en cas de doute, sur un 2<sup>ème</sup> avis auprès du panel des anatomopathologistes coordonné par le Pr JF Emile, Hôpital A Paré, d'autant plus que celui fonctionne activement depuis 2014.

### **1.3.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente**

Le registre est localisé dans le centre de référence des histiocytoses langerhansiennes / Site hôpital Trousseau, 75012 Paris où le stockage, la sécurisation des copies papiers et de la base de données sont assurés. Le numéro d'accord du CCTIRS est 09 6 191 et le numéro CNIL est 909027.

La base de données est une base de données ACCESS 2003.

Le coordinateur du registre est Jean Donadieu, le moniteur d'études cliniques est Mohamed Barkaoui et Mr Jean Miron assure une fonction de contrôle de qualité. Depuis l'année 2013, l'équipe de l'Hôpital Saint Louis utilise la base de données et la monitrice d'étude Mme E Bugnet assure la saisie et la validation des cas adultes recrutés à l'hôpital St Louis. Depuis 2014, un effort notable s'est accompli pour inclure les patients adultes, à la fois à travers les signalements des RCP, l'adjonction à la cohorte des histiocytoses des cas d'Erdheim Chester suivi à la Pitié et d'une étude épidémiologique en cours sur Paris, menée par l'équipe du Pr Mahr, le Dr Maldini, le Dr De Menthon.

Les données sont recueillies sous la forme d'un cahier de recueil de données (CRF en anglais) dont il existe une version informatique et papier. Le monitoring des données se fait sur site. Il est encouragé d'avoir recours à une copie du dossier médical papier du patient et des principaux documents sources pour valider les données et permettre un contrôle de qualité. Les données recueillies et le CRF français correspondent aux données de la base de données européennes EURO HISTIO NET. **La base de données actuellement fonctionnelle sous Access 2003 qui reste l'outil du registre.**

En 2015, le registre a obtenu sa requalification pour 5 ans tacitement reconduit jusqu'en 2020.

### **1.3.4 Financement**

Avant sa création, le projet de registre a bénéficié de plusieurs années de travail de recherche clinique et de financement venant de plusieurs sources avant tout pour des essais thérapeutiques : PHRC (1996 puis 2001), programmes régionaux (Nantes 1999) et aussi des financements de l'Agence Nationale de la Recherche (Projet EPI LCH 2005) et enfin récemment, avec sa qualification, par le comité national des registres (InVS et Inserm). Depuis les années 1996, ces

Rapport 2016 du registre des histiocytoses

projets ont bénéficié de fond PHRC géré par la DRC Ile de France, la DRC des pays de Loire, et la DRC Languedoc Roussillon. L'usage des locaux sont offerts par l'hôpital Trousseau.

De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'Association Histiocytose France a financé le registre apportant entre 20% et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas, financement publics qui représentent environ 15% du budget des dernières années. Les financements de l'Association Histiocytose France ou les dons à destination du registre et des projets de recherche sur l'histiocytose, à l'exception des financements publics, transitent par le compte de l'association Groupe d'étude des histiocytoses. Le projet de recherche GENE HISTIO, étroitement associé au registre, a reçu un financement de la Société Française des cancers de l'enfant (SFCE) et de l'association 111 les arts et un don d'une association intitulée "La petite Maison dans la prairie".

### **1.3.5 Sources d'informations et réseaux de soins: Nombre de sources par cas:**

Le point de départ du registre est le réseau de soins des hémato onco-pédiatres. Sur ce réseau, qui comporte 35 centres et qui s'avère avoir un rôle pivot, d'autres sur-spécialités s'avèrent clés pour le diagnostic et la prise en charge des patients, elle-même organisée en réseau : dermato-pédiatres, endocrino-pédiatres, orthopédistes pédiatres et aussi neuro-pédiatres, pneumo-pédiatres, hépato-pédiatres. Au delà de ces sur- spécialités les pédiatres généralistes sont concernés soit en hospitalier, soit en ville. Enfin ce réseau s'appuie sur des expertises spécifiques présentes au sein du centre de référence ou associées, en particulier le Pr K Hoang Xuan, Dr A Idbaih sur les aspects neurologiques, le Dr N Martin-Duverneuil, le Dr F Chalard, le Pr H Ducou Le Pointe sur le plan radiologique, le Pr M Polak sur le plan endocrinologique.

L'organisation adulte apparaît comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les sur-spécialités pivots sont la médecine interne, la neurologie et la pneumologie, mais avec une fréquence de la maladie qui n'est pas connue. Les liens avec le centre de référence sont inscrits dans une charte de fonctionnement. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes ont continué à progresser en 2016.

### **Apports des bases de données institutionnelles :**

Nous ne sollicitons plus les bases de données du PMSI, car le codage apparaît très aléatoire et sa vérification demanderait un effort majeur, avec des résultats médiocres. Les données du PMSI national (année 2004 2007 puis 2008 2009 2010) et du CEPIDC (année 1978-2005) ont été transmises au registre. Le croisement entre ces sources, anonymes et les données nominatives du

## Rapport 2016 du registre des histiocytoses

registre, impliquent des contacts au niveau à la fois de chaque institution hospitalière et des médecins certificateurs, afin de valider les diagnostics. Les contrôles faits ont montré des discordances très importantes sur le codage du PMSI et moins d'un cas sur 10 ayant un diagnostic d'histiocytose dans le PMSI s'avère confirmé.

Concernant les certificats de décès, ceux-ci ne mentionnaient en clair le diagnostic que depuis l'année 2000, il existe une large confusion entre histiocytose langerhansienne, lymphohistiocytose et histiocytose non langerhansienne, alors même que les codes CIM sont distincts. De ce fait, il est très difficile au niveau du registre, de recoder ces diagnostics. Le codage ORPHANET n'apporte pas une clarification, le nombre de code par la CIM 10 étant de 4, le nombre de code ORPHANET atteint 9 ! (voir tableau 1). Un avis a été transmis, à ORPHANET en juin 2016, sans retour à ce jour.

## Rapport 2016 du registre des histiocytoses

Tableau 1: Code CIM10 et Orphanet des histiocytoses

Orpha code	Dénomination	CIM 10
389	Histiocytose langerhansienne	C96.0
264724	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'enfance	C96.5
99871	Granulome éosinophile des os	C96.6
99873	Maladie de Hand-Schüller-Christian	D76.0
99878	Syndrome de Hashimoto Prizker	
264955	Histiocytose langerhansienne de l'enfant et de l'adulte	
264750	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'adulte	
99870	Maladie de Letterer Siwe	
99874	Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte	J84.8
35687	Maladie d'Erdheim Chester	E88.89 ou C96.1 // non spécifique
158014	Maladie de Rosai Dorfmann / Destombes	D76.3
254707 254712 168569	Syndrome H ou Faisalab / SLC29A3	D76.3
158000	Xantho granulome Juvenile	D76.3
86896	Sarcome histiocytaire	C96.8
86897	Sarcome des cellules de Langerhans	C96.8
86900	Sarcome des cellules dendritiques interdigitées	C96.8
86903	Sarcome des cellules dendritiques sans autre spécification	C96.8

### 1.4 Comité de pilotage

Le comité d'orientation du centre de référence est l'entité qui fixe les orientations du registre et constitue le comité de pilotage du registre.

On rappelle sa composition:

- Equipe Saint-Louis, Pr A. TAZI, Dr G. LORILLON
- Equipe Trousseau et registre, Dr J. DONADIEU
- Equipe médecine interne Saint Louis, Dr A MAHR
- Equipe médecine Interne Pitié-Salpêtrière, Dr J. HAROCHE
- Equipe neurologie, Pitié-Salpêtrière, Pr K. HOANG-XUAN
- Association des parents: Mme L DEBAR et Mr J MIRON
- Enfin, 2 représentants de personnel non médical sont désignés : Mr Mohamed BARKAOU, Mr

Rapport 2016 du registre des histiocytoses

moniteur d'étude du registre et Mme Emmanuelle BUGNET coordinatrice d'études cliniques, service de pneumologie, hôpital Saint-Louis.

- Sont également membres de droit : le Dr C. THOMAS du CHU de Nantes et le Dr E. JEZIORSKI du CHU de Montpellier.

- Enfin, le Pr JF. EMILE représente le panel anatomo-pathologique au sein de ce Conseil d'Orientation"

### 1.5 Panel anapath

L'année 2014 a vu la mise en place d'un panel d'anatomo pathologiste dont la liste est la suivante (tableau 2). Les activités de ce panel se sont poursuivies en 2016.

Tableau: Constitution du panel anatomopathologique

<b>Institutions</b>	<b>Nom E mail des participants</b>
<i>Hôpital A Paré, Boulogne (coordination)</i>	<a href="mailto:jean-francois.emile@uvsq.fr">jean-francois.emile@uvsq.fr</a>
Hôpital Femme Mère Enfant Hospice civil de Lyon	<a href="mailto:frederique.dijoud@chu-lyon.fr">frederique.dijoud@chu-lyon.fr</a> ;
Centre Léon Bérard Lyon	<a href="mailto:catherine.chassagne-clement@lyon.unicancer.fr">catherine.chassagne-clement@lyon.unicancer.fr</a>
CHU Montpellier	<a href="mailto:v-rigau@chu-montpellier.fr">v-rigau@chu-montpellier.fr</a> ;
CHU Lille	<a href="mailto:Marie-Christine.COPIN@chru-lille.fr">Marie-Christine.COPIN@chru-lille.fr</a> ;
CHU Nantes	<a href="mailto:anne.moreau@chu-nantes.fr">anne.moreau@chu-nantes.fr</a> ;
Hôpital Trousseau Paris APHP	<a href="mailto:sabah.boudjemaa@trs.aphp.fr">sabah.boudjemaa@trs.aphp.fr</a> <a href="mailto:aurore.coulomb@trs.aphp.fr">aurore.coulomb@trs.aphp.fr</a> ;
Hôpital Robert Debré Paris APHP	<a href="mailto:michel.peuchmaur@rdb.aphp.fr">michel.peuchmaur@rdb.aphp.fr</a> ;
Hôpital Necker Enfants Malades Paris APHP	<a href="mailto:thierry.molina@nck.aphp.fr">thierry.molina@nck.aphp.fr</a> ; ; <a href="mailto:tjomolina@gmail.com">tjomolina@gmail.com</a> ; <a href="mailto:sylvie.fraitag@nck.aphp.fr">sylvie.fraitag@nck.aphp.fr</a> ; <a href="mailto:nicole.brousse@nck.aphp.fr">nicole.brousse@nck.aphp.fr</a>
Hôpital Pitié Salpêtrière Neuro Pathologie Paris APHP	<a href="mailto:karima.mokhtari@psl.aphp.fr">karima.mokhtari@psl.aphp.fr</a>
Hôpital Saint Louis Paris APHP	<a href="mailto:veronique.meignin@sls.aphp.fr">veronique.meignin@sls.aphp.fr</a>
Hôpital Pitié Salpêtrière Pathologie Paris APHP	<a href="mailto:frederic.charlotte@psl.aphp.fr">frederic.charlotte@psl.aphp.fr</a>

Deux réunions se sont déroulées en 2016 et l'intérêt de ce panel est de permettre une confrontation anatomo clinique concernant les cas difficiles à classer. Le panel peut être sollicité entre 2 réunions pour avis.

## 2 Résultats

### 2.1 Répartition des cas par année, par sexe, par centre et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas

Les données présentées ici sont les données accumulées depuis 1993 dans le registre des patients. L'origine de ces données vient de plusieurs sources. Le départ a été l'étude rétrospective publiée en 1996<sup>1</sup> et le travail de collecte s'est alors poursuivi à travers des essais thérapeutiques et des PHRC (LCH II : 27 patients, HL97 : 72 patients, LCH III groupe 1 : 27 patients groupe 2 : 78 patients, LCH S 2005 : 10 patients) et le registre depuis 2004. Les données pour l'enfant de moins de 15 ans, entre 2000 et 2005 ont été complétées par l'identification des cas par le RNHE. Enfin, la collection des données adultes faite par T Genereau jusqu'aux années 2006 a été ajoutée à la base de données.

**A ce jour, un total de 3229 patients (+ 215 en 2016) patients a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 2708 (+147 en 2016) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=146, données de signalement insuffisantes n=325 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi) et diagnostic non étudiés n=50.**

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 : répartition par diagnostic

Année (antériorité)	2013	2014	févr-15	févr-16	févr-17
Diagnostic	N	N	N	N	N
Histiocytose langerhansienne	1678	1828	2034	2211	2363
Isolé	1678	1818	2004	2182	2331
associée à Erdheim chester		7	24	20*	23
associé à Rosai Dorfman		1	3	2*	2
associé à Xantho granulome Juvénile		2	2	3	3
associé (suivi de ) d'une histiocytose maligne			2	4	4
Erdheim Chester	2	2	131	137	141
Rosai Dorfman	7	11	39	65	67
Syndrome SLC29A3			10	11	11
Xantho granulome Juvénile	31	31	37	40	44
Histiocytose maligne primitif			48**	40	55
Histiocytose maligne secondaire				9(+4 LCH / SH)	14(+4 LCH / SH)
Histiocytose non classé***				9	10
Gorham			36	38	39

\* les patients sans suivi ont été classés en "missing data"

\*\* en 2014, les Histiocytoses malignes primitives et secondaires n'étaient pas distinguées

\*\*\* Histiocytose non classé: après avis du panel anatomo pathologique.

<sup>1</sup> 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

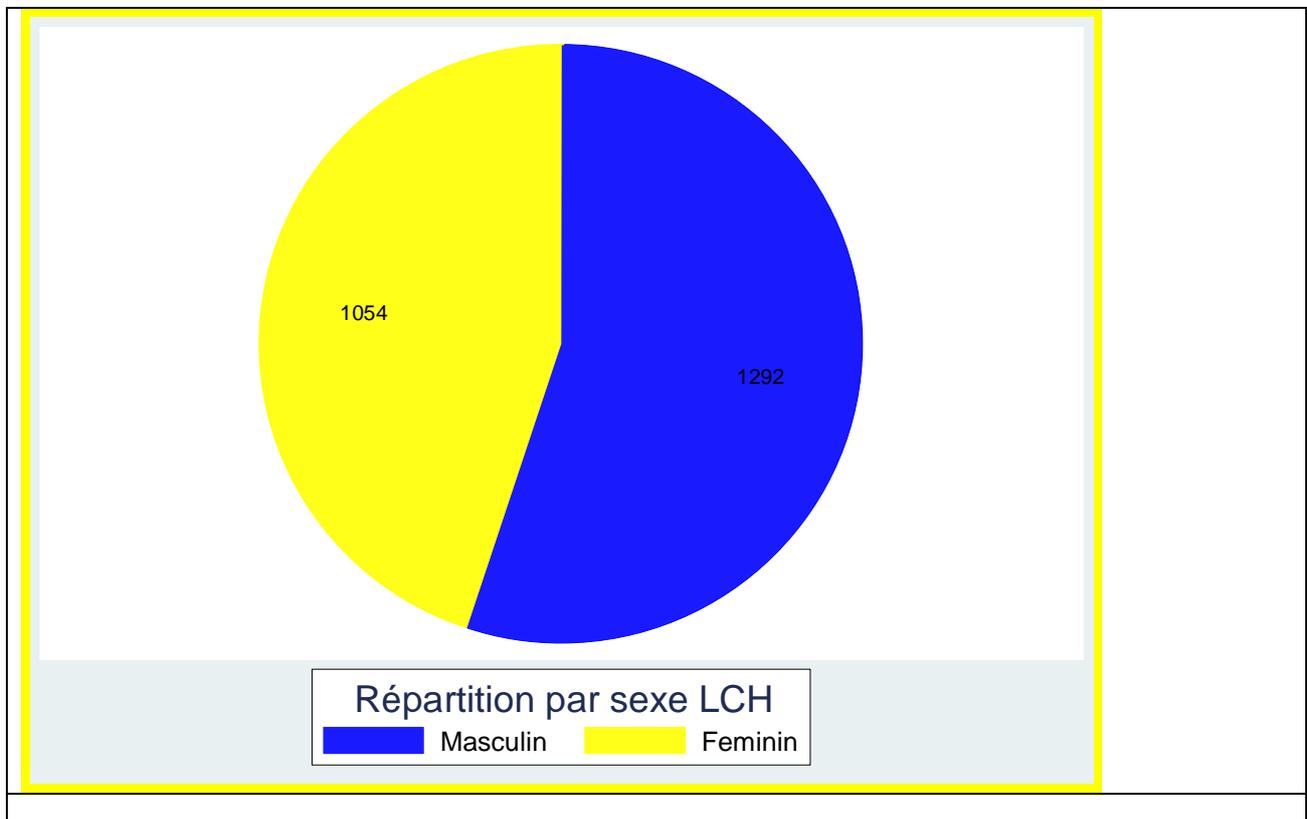
## 2.2 *Détail par pathologie*

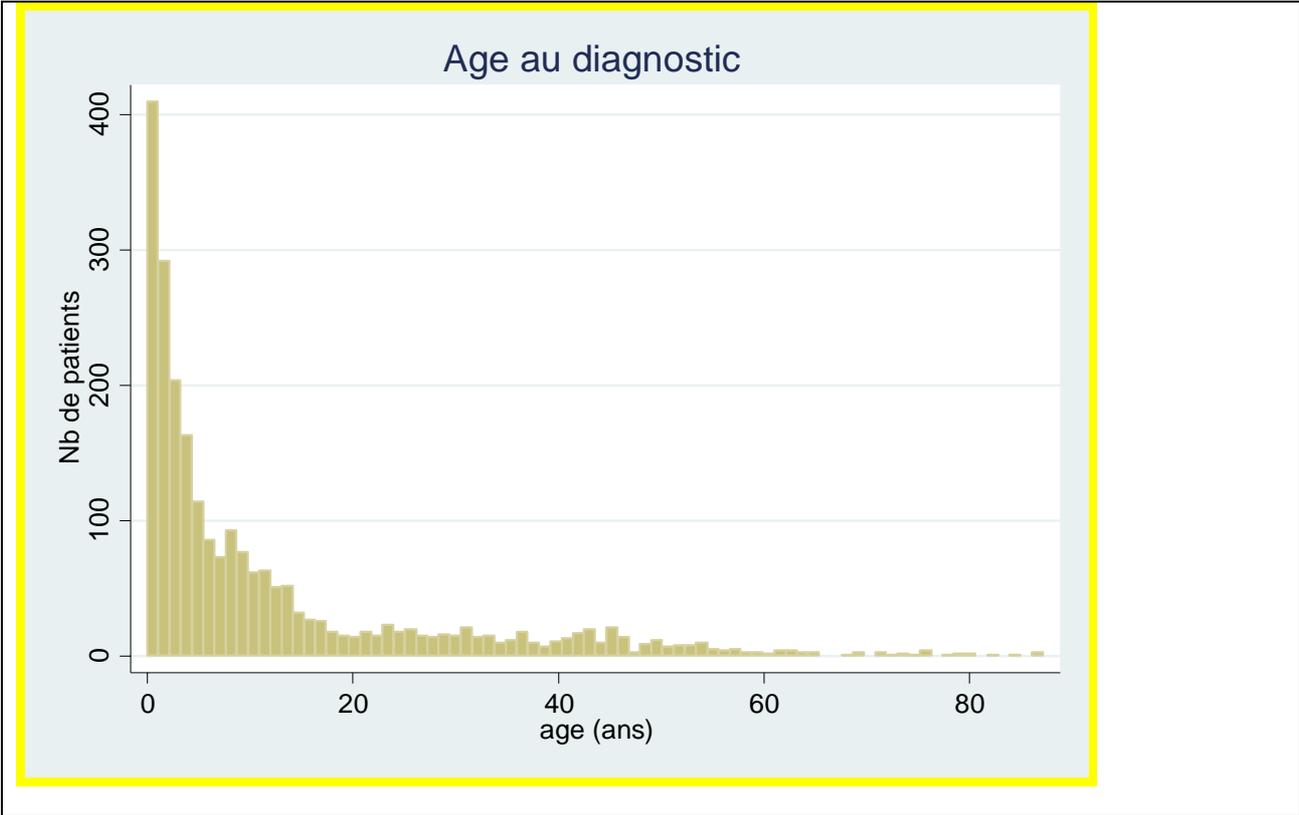
### 2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

Total	15/2/2013	10/2/2014	02/2015	02/2016	02/2017
Nb	1728	1824	2029	2211	2363
Suivi médian	3.5	3.59	3.8	4.05	4.15
Personnes années	9648	10451	12161	13770	15062
Age < 15 ans	1414	1494	1590	1673	1770
Age 15 - 30 ans	135	154	198	236	257
Age > 30 ans	133	176	238	302	336

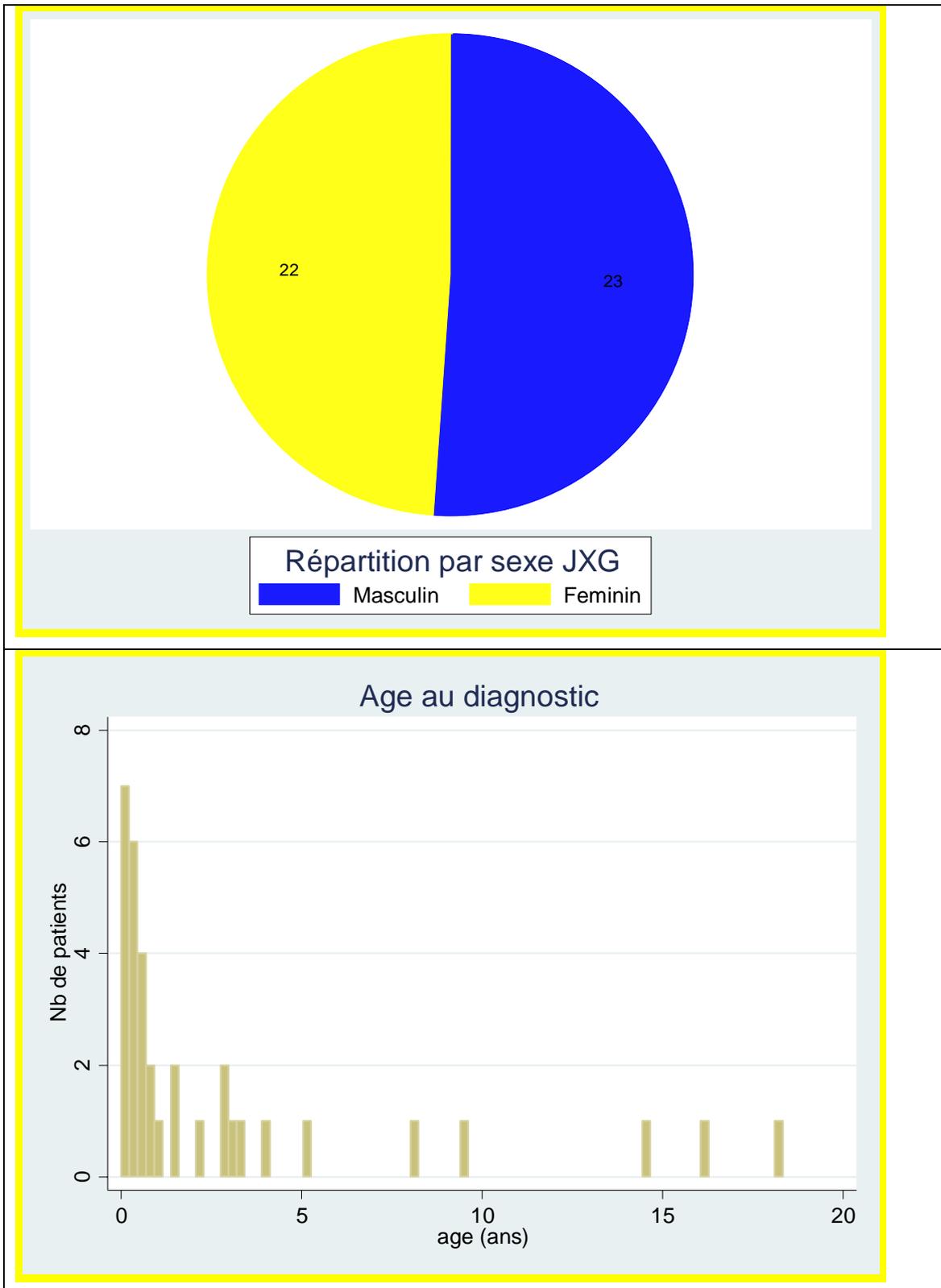
Figure 1: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes





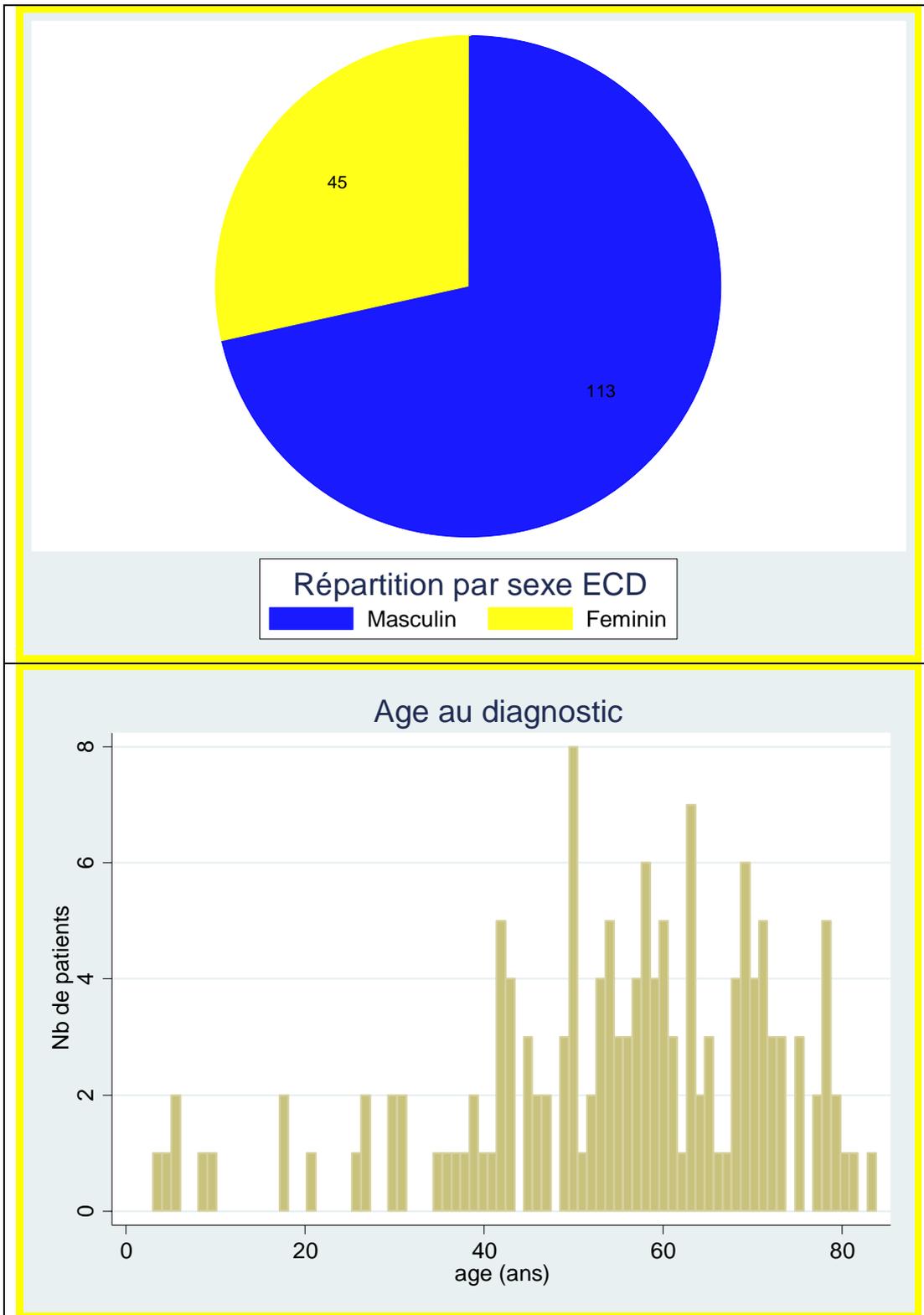
### 2.2.2 Xantho granulome juvénile (forme systémique):

Figure 2: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des Xantho granulomes juvéniles



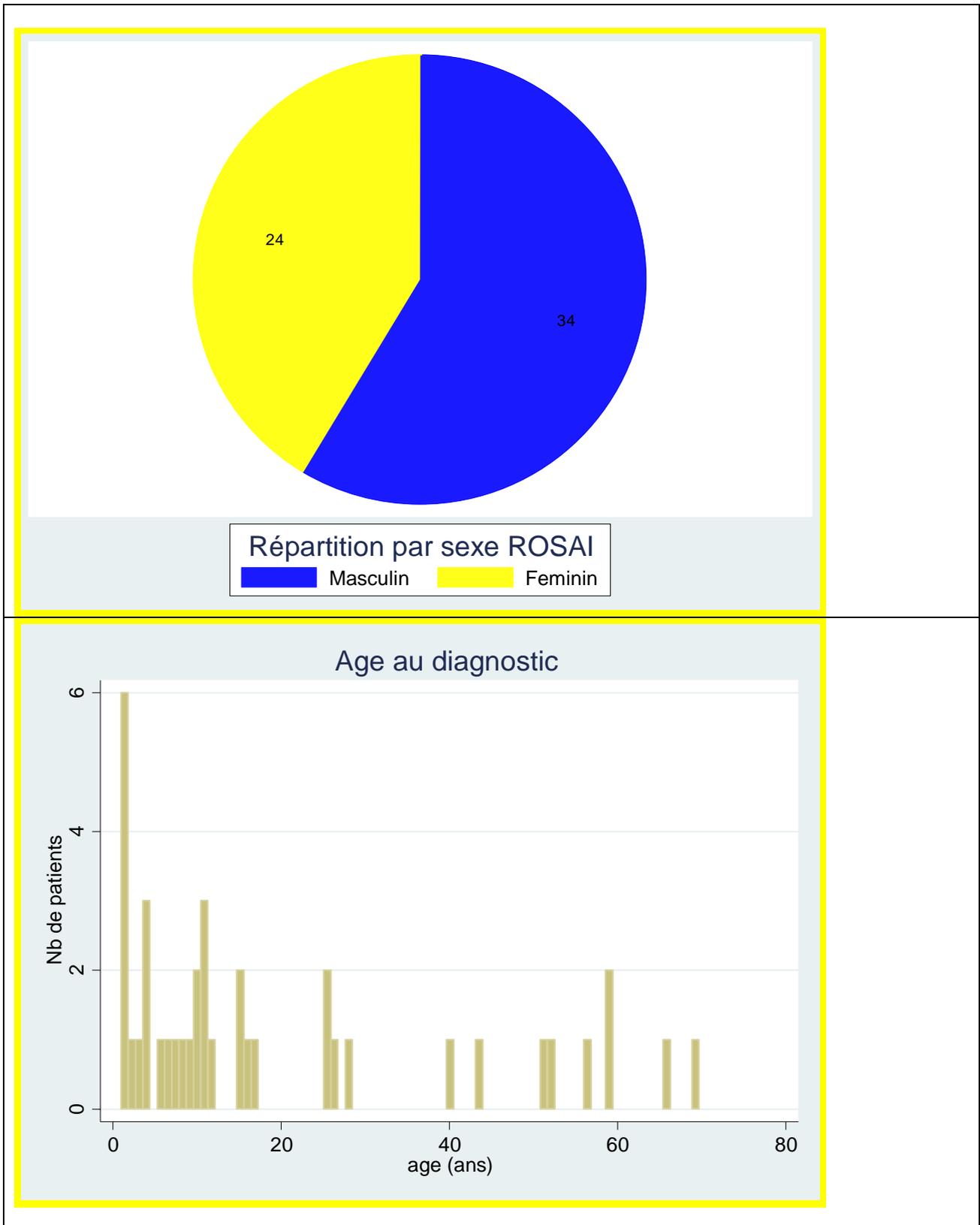
### 2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

Figure 3: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des patients avec maladie d'Erdheim chester



### 2.2.4 Maladie de Rosai Dorfman

Figure 4: Sex ratio et distribution des âges au diagnostic maladie de rosai dorfman



## 2.3 Nombre de patients par région et par centre

Les centres de suivi des patients sont toujours renseignés avec néanmoins la possibilité d'un suivi dans plusieurs centres simultanément. Ainsi le patient est suivi sur 2 centres, le patient peut être attribué aux 2 centres en question. Le cas de Paris apparait tout à fait complexe et les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement. Néanmoins, cette information étant renseignée, elle est mentionnée dans le tableau 4a et dans le tableau 4b. Nous avons aussi intégré sur ce tableau les histiocytoses langerhansiennes et NON langerhansiennes, en distinguant ces catégories en 2014.

Tableau 4a : Recrutement par centres pédiatriques / pour l'année 2016

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 LCH	2014 histio non LCH	2015 LCH	2015 Non LCH	2016 LCH	2016 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	12	6	2	1	3	1	1	0	2	0	1	0	3	0	32	0
Angers	2	6	0	2	1	2	2	0	2	0	1	0	3	0	21	2
Besançon	1	6	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0	0	10	1
Bordeaux	26	10	3	6	1	5	5	7	2	0	3	1	4	0	72	4
Brest	11	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	19	0
Caen	1	15	5	0	1	1	1	1	0	0	2	0	1	0	28	0
Clermont Ferrand	13	4	1	1	1	1	3	0	0	0	1	0	1	0	26	0
Dijon	4	2	0	1	3	0	0	1	0	1	0	0	0	0	11	1
Grenoble	13	14	2	1	3	3	1	1	2	0	1	0	5	2	46	6
Lille	26	31	8	3	8	6	4	4	6	0	1	1	2	0	99	6
Limoges	8	8	1	1	0	2	0	0	1	0	0	0	0	0	21	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	65	41	9	5	7	7	11	5	6	1	4	2	3	0	163	5
Marseille onco hémato	29	38	2	3	3	3	1	1	5	0	4	1	0	0	89	4
Montpellier	12	14	2	0	1	3	5	4	1	0	2	0	2	0	46	4
Nancy	20	21	4	4	1	3	2	3	1	0	0	1	3	1	62	3
Nantes	17	17	2	7	4	2	1	3	7	1	5	0	4	0	69	2
Nice	12	14	4	1	4	3	1	0	3	0	1	0	5		48	2
Paris Curie	24	17	2	0	3	3	1	6	2	0	3	0	1		62	1
Paris IGR	63	12	2	5	2	4	1	3	1	0	4	0	0		97	0
Paris Necker	80	47	7	5	5	7	6	8	5	0	5	1	1	0	176	1
Paris R Debré / st Louis	25	9	3	3	2	1	2	1	2	0	1	0	0	1	49	7
Paris Trousseau	57	91	13	6	11	14	15	16	18	1	13	4	17	2	272	26
Poitiers	0	1	4	0	1	0	0	1	2	1	0	0	1	0	10	1
Reims	15	8	0	1	3	1	3	1	2	0	0	0	0	0	35	0
Rennes	23	9	0	1	1	3	1	1	0	0	7	0	2	0	48	1
Rouen	5	8	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	1	1	16	1
Saint Etienne	4	3	0	2	2	0	1	2	1	0	1	0	0	0	16	0
Strasbourg	5	12	1	1	2	0	6	1	1	1	4	0	1	0	34	1
Toulouse	50	31	2	4	2	7	2	4	5	1	11	2	4	0	122	6
Tours	12	7	0	0	0	0	2	0	2	1	1	0	1	0	26	3
Ile de la Réunion	1	5	2	2	1	1	3	2	0	0	0	0	1	0	18	0

# Rapport 2016 du registre des histiocytoses

Tableau 4b : Recrutement par les centres adultes affiliés au centre de référence

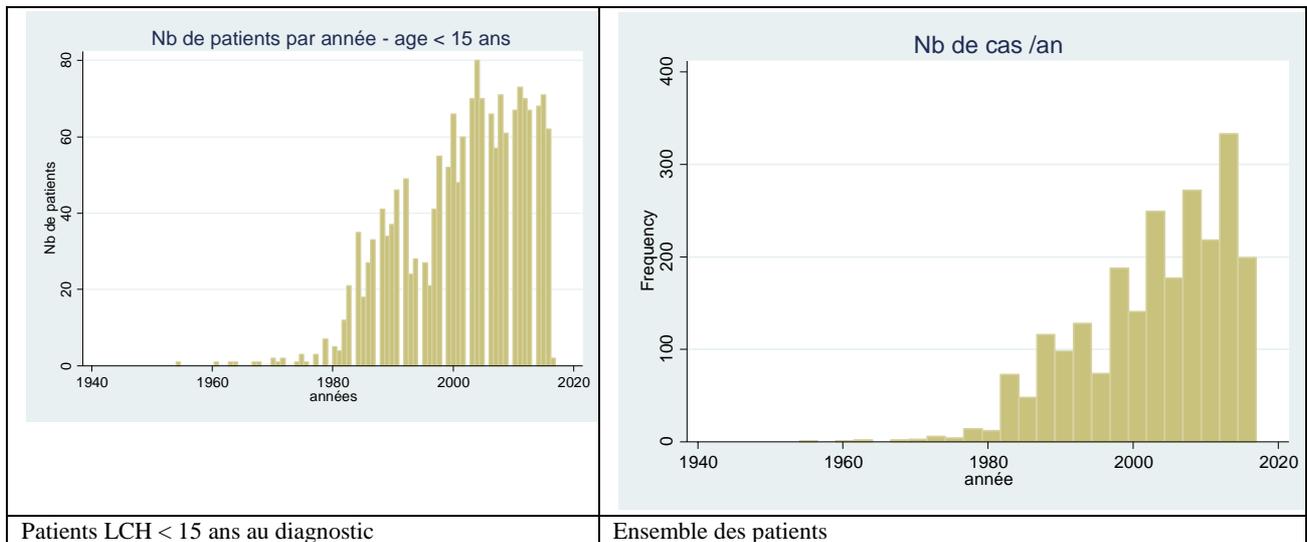
Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 Hors LCH	2015 LCH	2015 Non LCH			Total LCH	Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	31	58	14	15	11	26	23	33	23	1	22	0	11	0	267	2
Cochin médecine Interne	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
Pitié salpêtrière médecine interne	21	9	0	3	8	3	4	4	0	15	4	1	0	1	56	118
Pitié Neuro	22	5	1	1	1	1	1	0	2	-	1	0	0	0	34	1

## 2.4 Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements

Le délai médian entre 2 visites est de 0.88 ans (p25 0.28 ans p75 2.7 ans). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 4.15 années.

La comparaison des situations entre février 2016 et 2017 montre un effort continu de recrutement et de mise à jour de suivi

La figure 5 suivante montre le recrutement par année pour les patients de moins de 15 ans et pour l'ensemble des patients.



## Rapport 2016 du registre des histiocytoses

Tableau 5 : Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge au diagnostic) pour les Histiocytoses Langerhansiennes uniquement\*

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30
1954	1	1	0	0
1961	1	1	0	0
1962	0	0	0	0
1963	1	1	0	0
1964	1	1	0	0
1965	0	0	0	0
1966	1	1	0	0
1967	1	1	0	0
1968	1	1	0	0
1969	0	0	0	0
1970	2	2	0	0
1971	1	1	0	0
1972	5	2	3	0
1973	0	0	0	0
1974	1	1	0	0
1975	3	3	0	0
1976	1	1	0	0
1977	5	3	2	0
1978	2	0	0	2
1979	7	7	0	0
1980	7	5	2	0
1981	5	4	1	0
1982	13	12	1	0
1983	22	21	1	0
1984	38	38	3	0
1985	19	18	0	1
1986	29	27	2	0
1987	35	33	1	1
1988	46	41	4	1
1989	35	34	0	1
1990	43	37	3	3
1991	54	46	3	5
1992	55	49	2	4
1993	35	24	4	7
1994	38	28	7	3
1995	40	27	8	5
1996	34	21	6	7
1997	55	41	6	8
1998	72	55	5	12
1999	61	52	6	3
2000	75	66	3	6
2001	66	48	9	9
2002	72	60	4	8
2003	81	70	6	5
2004	96	80	8	8
2005	88	78	7	18
2006	89	70	6	12
2007	85	57	7	21
2008	99	71	16	12
2009	88	61	8	19
2010	100	67	15	18
2011	118	73	17	28
2012	113	73	17	28
2013	115	67	20	28
2014*	105	68	18	19
2015*	110	72	20	18
2016*	88	65	7	16
2017	5	3	2	0
total	2362	1770	257	325

\* au 28/2/2017 Les lignes surlignées correspondent à des chiffres indicatifs, car non validés par manque de recul.

### 2.5 Evénements surveillés par le registre

De façon routinière, le registre suit plusieurs événements de santé chez l'enfant de moins de 15 ans au diagnostic d'histiocytose langerhansienne et uniquement depuis 1983, les effectifs n'étant pas complets pour les années antérieures ou les autres tranches d'âge.

Ces indicateurs sont la survie, les séquelles et la thérapeutique.

Nous présentons ici des statistiques sur les événements liés à la maladie (Décès/ séquelles permanents (dont diabète insipide/ cholangite sclérosante/ atteintes neuro dégénératives) et 2 indicateurs de traitements: nombre de patients par an recevant des traitements de première ligne et de traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (2 Cda Arac). Nous avons ajouté en 2015 les thérapies ciblées.

Année du diagnostic	Nb total de cas	Décès* N (%)	Séquelles permanents* N (%)	Atteinte hypophysaire* N (%)	Cholangite sclérosante N (%)*	Atteinte neuro dégénérative* N (%)	Traitement de 1 ere ligne* N (%)	Traitement par 2 Cda Aracytine* N (%)	Traitement ciblée*
1983	21	2 (9.5)	6 (28.5)	6 (28.5)	0	1 (4.7)	16 (76)	0	0
1984	35	4 (11.43)	12 (34.2)	12(34.2)	2 (5.7)	3 (8.6)	21 (62)	0	0
1985	18	1 (5.56)	3 (16.6)	2 (11.1)	1 (5.5)	0	14 (78)	0	0
1986	27	2 (7.4)	4 (14.8)	4 (14.8)	0	1 (3.7)	14 (52)	0	0
1987	33	5 (15.1)	8 (24.2)	8 (24.2)	1 (3)	1 (3)	23 (69.7)	0	0
1988	41	6 (14.63)	10 (24.4)	9 (21.9)	1 (2.4)	0	29 (71)	0	0
1989	34	1 (2.9)	9 (26.5)	8 (23.5)	1 (2.94)	2(5.9)	18 (53)	0	0
1990	37	6 (16.22)	6 (16.2)	5 (13.5)	1(2.7)	0	23 (62)	0	0
1991	46	3 (6.5)	9 (19.6)	8 (17.4)	1 (2.2)	2 (4.3)	329(63)	0	0
1992	49	5(10.2)	10 (20.4)	9(18.3)	1(2.04)	3 (6.1)	30 (61)	0	0
1993	24	0	4 (16.6)	4 (16.6)	0	2 (8.3)	14 (58)	0	0
1994	28	0	10 (35.7)	10 (35.7)	1 (3.5)	2 (8.3)	10 (40)	0	0
1995	27	4 (15)	8 (29.6)	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	13 (46.1)	0	1 (3.8) <sup>ND</sup> 0
1996	21	1 (4.76)	6 (28.5)	6 (28.5)	0	1 (4.7)	14(52)	1 (4.8)	0
1997	41	1 (2.44)	6 (14.6)	5 (12.2)	1 (2.4)	1 (2.4)	23 (56)	0	1 (2.6) <sup>ND</sup>
1998	55	3 (5.4)	11 (20)	11 (20)	1(1.8)	1(1.8)	33 (60)	3 (5.4)	0
1999	52	0	9 (17.3)	8 (15.4)	1 (1.9)	1 (1.9)	31 (60)	0	0
2000	66	0	9 (13.6)	8 (12.1)	1 (1.5)	1. (1.5)	37 (56)	3(4.7)	0
2001	48	2 (4.2)	7 (14.6)	7 (14.6)	1 (2.1)	1(2)	22 (46)	1 (2.1)	0
2002	60	0	6 (10)	6 (10)	2 (3.3)	1(1.6)	25 (42)	2(3.2)	0
2003	70	0	10 (14.3)	10 (14.3)	0	2 (2.8)	29 (42)	1 (1.4)	1 (1.6) <sup>ND</sup>
2004	80	1 (1.2)	10 (12.5)	10 (12.5)	0	2(2.5)	50 (62.5)	2(2.5)	2(2.5) <sup>ND+MS</sup>
2005	70	0	10 (14.3)	10 (14.3)	0	2 (2.9)	31 (44.3)	1(1.45)	0
2006	66	0	8 (12.1)	7 (10.6)	1 (1.52)	1(1.52)	33 (50)	3(4.5)	0
2007	57	0	7 (12.3)	7(12.3)	0	0	29 (51)	4(7)	0
2008	71	3 (4.23)	9 (12.7)	7 (9.8)	3(4.3)	0	46(65)	3(4.3)	0
2009	61	0	8 (13.1)	8 (13.1)	0	1(1.6)	34(56)	7(11.5)	0
2010	67	0	10 (14.9)	8 (11.9)	2 (3)	0	33 (50)	1(1.56)	0
2011	73	2 (2.74)	9 (12.3)	9 (12.3)	0	1(1.4)	50(58)	7(9.6)	1(1.43) <sup>ND</sup>
2012	70	1 (1.43)	8 (11.4)	8 (11.4)	0	0	41(58)	4(5.7)	1(1.5) <sup>MS</sup>
2013	67	1 (1.5)	9 (13.4)	9 (13.4)	0	0	35 (52)	1(1.54)	1( 1.6) <sup>MS</sup>
2014	68	1 (1.47)	3 (4.4)	3 (4.4)	0	0	36(53)	1(1.52)	5(5.8) <sup>MS</sup>
2015	72	0	3 (4.2)	3 (4.2)	1(1.4)	0	30(41)	0	5(8.2) <sup>MS</sup>
2016	65	0	1 (1.5)	1 (1.5)	0	0	19(29.2)	0	4(10.2) <sup>MS</sup>

\*\* rapporté à l'année du diagnostic. Les cases surlignées ne peuvent pas être considérées comme validées car la situation des patients peut changer dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

Un nombre plus élevé de décès a été observé en 2011 -2014 et atteint 5 décès en 4 ans. Dans ces cas, il s'agissait de décès liés à une présentation systémique de la maladie, en cours de traitement intensif ou juste au décours d'un tel traitement. Cette dernière circonstance a motivé des modifications des recommandations HL 2010 et encourage à la mise en place d'essai thérapeutique avec des thérapies ciblées. On assiste à ce basculement depuis 2 ans et l'utilisation de 2 cda Arac est abandonnée au profit de thérapie ciblée, et sans que les chiffres et la tendance soient encore significatifs, statistiquement, on note l'amorçage d'une nouvelle approche thérapeutique plus efficace et moins toxique.

## **2.6 Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre**

### **2.6.1 Travaux de recherche en cours**

#### **2.6.1.1 Etude Gene histio :**

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP IdF3 et reste ouverte en 2016.

**Type d'étude :** Etude non interventionnelle Multicentrique / Recherche à partir d'une collection biologique

**Promoteur :** Groupe d'étude des histiocytoses Hôpital Trousseau Paris 12

**Assureur :** HDI Gerling

**Durée de l'étude :** 6 ans

**Effectifs prévus :** 400 patients

**Centres participants :** Ensemble des services d'hémo oncologiques pédiatriques en France et quelques centres adultes de médecine interne, de pneumologie ou d'hématologie.

**Contexte :** L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare multi systémique d'étiologie inconnue à ce jour. En lien avec le registre national de patients et le centre de référence, en utilisant les ressources des collections de ressources biologiques du Généthon, Evry et du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Trousseau, une étude est mise en place pour collecter des échantillons sanguins à l'occasion des prélèvements usuels de la maladie et pour effectuer, sur le tissu du diagnostic initial ; une étude biologique.

La prise en charge usuelle de la maladie fait l'objet de recommandations accessibles sur le site de la société française de pédiatrie.

**Objectifs :** Il s'agit d'étudier la valeur pronostique des mutations de l'oncogène B Raf et la voie d'activation de cet oncogène dans cette pathologie, pour rechercher des bio marqueurs biologiques de suivi de la maladie et pour explorer d'une façon systématique l'impact du polymorphisme génétique des récepteurs aux cytokines dans la survenue et le profil de la maladie, pour réaliser une étude génétique des familles présentant plusieurs cas de la maladie (familles multiplex) et en général dans les familles concernées. Les objectifs de l'étude GENE HISTIO sont donc les suivants : 1) Evaluer l'impact des mutations du gène BRAF sur la sévérité et le profil clinique de la maladie à partir d'une large série de patients afin de définir un groupe thérapeutique candidat pour une thérapie ciblée avec un inhibiteur de BRAF. 2) Rechercher des biomarqueurs sanguins 3) Rechercher un terrain de susceptibilité génétique à l'histiocytose langerhansienne en étudiant par puce haute densité SNP/CNV (puce Illumina), les familles multiplex existantes et en séquençant chez les patients les récepteurs aux cytokines impliqués dans les voies de différenciation des cellules dendritiques. Pour les formes non familiales, l'étude des fratries et parents est utile pour connaître la valeur causale éventuelle d'un polymorphisme 4) Etudier chez les patients LCH la voie métabolique de l'axe ras-braf.

**Critères d'inclusion:** 1) le diagnostic d'histiocytose langerhansienne doit être documenté sur le plan histologique. 2) le patient doit avoir fait l'objet d'un enregistrement au sein du registre des histiocytoses et faire l'objet d'un suivi régulier 3) Une note d'information et la signature d'un consentement express par le patient ou les parents pour l'étude GENE HISTIO doit être réalisée.

Cette étude inclut les **cas prévalents** = les patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne diagnostiquée avant le début de l'étude et pour lesquels la recherche de marqueurs biologiques sanguins ne peut être organisée d'une façon prospective, et les **cas incidents**, = les cas qui surviennent à partir du début de l'étude et pour lesquels un suivi biologique peut être organisé.

#### **Résultats attendus :**

- 1) Définition du profil des patients éligibles pour un essai thérapeutique par des inhibiteurs de BRAF
- 2) Définition de biomarqueurs pour surveiller l'activité de la maladie Histiocytose langerhansienne
- 3) Détermination de mutation supplémentaire de la voie BRAF associée à l'Histiocytose langerhansienne
- 4) Identification des gènes de susceptibilité génétique pour l'histiocytose langerhansienne
- 5) Compréhension des conséquences moléculaires de mutations du gène BRAF dans l'Histiocytose langerhansienne au moyen de modèles animaux

**Organisation :** L'étude GENE HISTIO est une étude globale qui comporte plusieurs modules différents qui peuvent être implémentés à des temps différents ou pour certains non réalisés par exemple si le patient est un cas 'prévalent', inclus après la période de traitement initial. Dans un tel cas, le patient peut participer à la partie de l'étude concernant soit les caractéristiques B Raf de sa tumeur et ou l'étude de ses caractéristiques génétiques, mais pas à la partie suivie / biomarqueurs. Cette étude prévoit : A) **Pour les cas prévalents:** une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion d'une consultation de suivi, le prélèvement d'un échantillon

de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. B) **Pour les cas incidents:** une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion des consultations de suivi, le prélèvement d'échantillon de sang pour recherche de biomarqueurs et à une reprise un prélèvement de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. C) **Pour les parents et les fratries des cas :** une consultation pour prélèvement sanguin et prélèvement de muqueuse buccale

## **2.6.1.2 Avancement des travaux**

### ***2.6.1.2.1 Corrélation entre la présentation clinique de la maladie et le statut mutationnel BRAFV600E***

Cette étude de corrélation a pu être réalisée à ce jour pour 360 cas pédiatriques d'histiocytose langerhansienne. L'étude des blocs tumoraux par pyroséquençage a permis de mettre en évidence la mutation BRAFV600E pour 52% patients. Ce travail a été présenté à l'ASCO en juin 2015 et est en cours de révision dans le Journal of Clinical Oncology.

### ***2.6.1.2.2 Etude de biomarqueurs sanguins***

Une collaboration avec l'équipe de Valéry Taly, PhD, Université Paris Descartes-INSERM UMRS1147, va rechercher à partir de plasma ou sérum des patients au diagnostic, si de l'ADN issu des cellules de langerhans anormales peut être détecté et servir comme marqueur de la maladie. Si cela est validé, alors nous testerons des plasmas ou sérums de ces patients au cours de l'évolution de la maladie (mise en rémission, ou maladie résistante au traitement, voir récurrence) afin de tester la valeur prédictive de la quantification de ces marqueurs et leur corrélation avec l'évolution des malades.

### ***2.6.1.2.3 Détermination de mutations somatiques supplémentaires autre que BRAFV600E dans l'histiocytose langerhansienne.***

\* A partir de 86 ADN issus des lésions biopsiées de patients ayant une histiocytose langerhansienne, une étude par génotypage par spectrométrie de masse a recherché les Hot-spot de mutation des oncogènes BRAF, NRAS, KRAS et PIK3CA. Les résultats de cette étude sont en cours de publication dans le journal « Blood ».

\* 6 échantillons d'ADN issus des lésions biopsiées congelées, riches en cellules de langerhans tumorale, négatives pour la mutation *BRAFV600E* ont été étudiés en séquençage Sanger à la recherche de mutations récemment décrites sur le gène *MAP2K1*. Dans un cas, l'analyse a révélé une mutation dans l'exon 2 du gène.

Les 5 autres échantillons ont été étudiés par Whole Exome Sequencing, en comparant avec l'ADN sanguin constitutionnel du malade afin de mettre en évidence des mutations somatiques. Des mutations ont été mises en évidence et sont en cours d'analyse.

#### ***2.6.1.2.4 Corrélation génotype phénotype: Genotype phenotype correlation***

Ce travail est en cours de publication dans la revue Journal of Clinical Oncology. Elle a été soumise en décembre 2015, après un abstract en présentation orale.

#### ***2.6.1.2.5 BRAF minimal residual diseases***

A travers 2 travaux publiés en 2015, il a été montré que chez un nombre limité de patients (n = 10), la mutation BRAF V600E pouvait être détectée et amener une information importante pour le suivi des patients Mutés, qui sont les patients les plus sévères.

A travers la cohorte française, nous avons étendu ce travail en multipliant les points de suivies pour disposer de courbe de décroissance de la Brafémie.

Ce travail est en cours d'analyse (écriture juin 2016).

#### ***2.6.1.2.6 Vemurafenib: une thérapie ciblée dans l'histiocytose langerhansienne***

##### **2.6.1.2.6.1 Approche réglementaire**

Un "orphan designation" est en cours d'étude auprès de l'EMA. Le dossier complet est validé et la réunion du COMP est prévue dans le courant mars. Nous espérons obtenir le statut d'"orphan designation" pour le mois d'avril 2016, sous réserve de l'accord rapide du COMP. Le dossier de l'ODD est disponible [ici](#).

Un PIP (plan d'investigation pédiatrique) est planifié.

##### **2.6.1.2.6.2 Etude pharmacocinétique Pharmacokinetics study**

##### **2.6.1.2.6.3 Etude pilote du vemurafenib dans l'histiocytose langerhansienne de l'enfant / Pilot phase in refractory children LCH**

Les bases rationnelles de cette étude sont:

\* étude de la cohorte française des patients avec histiocytose langerhansienne montrant l'importance des séquelles et des formes sévères encore aujourd'hui {Rigaud, 2016 6848 /id}

\* la présence d'un traitement des formes sévères possibles par une chimiothérapie très intensive mais très toxiques (étude LCH S 2005)(Donadieu *et al.*, 2015)

\* un cas clinique d'efficacité sur un cas clinique exemplaire (Heritier *et al.*, 2015)

\* le synopsis de l'étude pilote est disponible [ici](#)

La phase pilote est en cours d'achèvement avec 34 patients inclus,

##### **2.6.1.2.6.4 Other targeted therapies in Histiocytic syndrome**

A ce jour, le dogme est l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapie. Mais nous voyons déjà arrivée l'association d'anti B Raf avec un anti MEK

**2.6.1.2.7 Etat des inclusions dans l'étude GENE HISTIO**

Un total de 347 patients ont été inclus en jusqu'au 31/12/2016 (date inclusion communiquée)

Centres SFCE / SHIP	2011-2012	2013	2014	2015	2016
Amiens	1	3	3	1	1
Angers	2	1	4	2	2
Besançon	0	0	0	1	0
Bordeaux	1	2	0	3	2
Brest	0	0	0	1	1
Caen	1	1	0	1	1
Clermont Ferrand	1	0	0	0	2
Dijon	1	0	0	0	0
Grenoble	1	0	5	0	1
Lille	2	5	4	2	2
Limoges	3	0	0	0	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	2	1	8	4	2
Marseille onco hémato	2	2	4	5	0
Montpellier	9	4	0	3	0
Nancy	2	13	4	0	0
Nantes	5	5	1	1	0
Nice	1	0	4	6	2
Paris Curie	0	1	1	1	0
Paris IGR	3	2	0	1	0
Paris Necker	10	2	11	4	1
Paris R Debré / st Louis	3	2	0	1	0
Paris Trousseau	71	13	20	10	8
Poitiers	0	1	3	1	0
Reims	2	1	2	0	0
Rennes	2	0	9	6	1
Rouen	0	0	1	0	1
Saint Etienne	0	1	1	1	0
Strasbourg	8	1	1	3	1
Toulouse	2	14	5	12	3
Tours	2	0	2	1	1
Ile de la Réunion	0	0	2	0	1
<b>Total</b>	<b>129</b>	<b>64</b>	<b>87</b>	<b>67</b>	<b>33</b>

## 2.6.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

### 2.6.2.1 Publications publiées depuis février 2015 dans des revues à comité de lectures

Ces publications concernent les différents aspects auquel le registre et le centre de référence contribuent.

Chasset F, Barete S, Charlotte F, Cohen-Aubart F, Arnaud L, Le PF, Emile JF, Frances C, Amoura Z, Haroche J (2016) Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients. *J Am Acad Dermatol* **74** (3): 513-520

---

## Cutaneous manifestations of Erdheim-Chester disease (ECD): Clinical, pathological, and molecular features in a monocentric series of 40 patients

François Chasset, MD,<sup>a,b,d</sup> Stéphane Barete, MD, PhD,<sup>b,d,e</sup> Frédéric Charlotte, MD,<sup>c,e</sup>  
Fleur Cohen-Aubart, MD, PhD,<sup>a,c</sup> Laurent Arnaud, MD, PhD,<sup>a,c</sup> François Le Pelletier, MD,<sup>c,f</sup>  
Jean-François Emile, MD, PhD,<sup>g,h</sup> Camille Francès, MD,<sup>d,e</sup>  
Zahir Amoura, MD, MSc,<sup>a,c</sup> and Julien Haroche, MD, PhD<sup>a,c</sup>  
*Paris and Versailles, France*

**Background:** Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare form of non-Langerhans cell histiocytosis with possible cutaneous-specific involvement.

**Objectives:** We sought to describe the clinical, pathological, and molecular features of the cutaneous manifestations of 40 patients with ECD identified from a cohort of 123 patients.

**Methods:** Confirmed cases of patients with ECD were included in a single-center retrospective observational study. Clinical and pathological cutaneous features were analyzed and *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was determined.

**Results:** The most frequent ECD cutaneous manifestations were xanthelasma-like lesions (XLL), which occurred in 31 (25%) patients. Other ECD cutaneous lesions were patches or papulonodular lesions. Mixed form of ECD and cutaneous Langerhans cell histiocytosis presented with crusty papules of the folds in some patients. Compared with classic xanthelasma palpebrarum, ECD XLL pathology more frequently involved the reticular dermis, displayed more multinucleated or Touton cells, and showed less extensive fibrosis. *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was more frequently detected in patients with cutaneous involvement than in those without (76% vs 52%; *P* = .005) and constantly found in 10 XLL.

**Limitations:** Some clinical data were not available because of the retrospective design of the study.

**Conclusions:** XLL are the most frequent cutaneous ECD manifestations and might be targeted both for pathology and determination of *BRAF* mutational status. (*J Am Acad Dermatol* 2016;74:513-20.)

**Key words:** *BRAF*<sup>V600E</sup>; cutaneous manifestations; Erdheim-Chester disease; Langerhans cell histiocytosis; skin biopsy; xanthelasma palpebrarum.

Cohen AF, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Cluzel P, Benameur N, Aumaitre O, Amoura Z, Haroche J (2016) Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol*

**bjh** correspondence

## Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type *BRAF* Erdheim-Chester disease

Approximately 60% of patients with Erdheim-Chester disease (ECD), a rare non-Langerhans cell histiocytic disorder, harbour the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, leading to constitutive activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway (Haroche *et al.*, 2012). The *BRAF* inhibitor vemurafenib has shown a dramatic efficacy in histiocytoses harbouring the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation (Haroche *et al.*, 2013, 2015; Hyman *et al.*, 2015). Whole-exome sequencing studies led to the discovery of several other somatic mutations in histiocytic disorders, in particular ECD, supporting the hypothesis

that the extracellular signal-regulated kinases (ERKs) activation is the universal end point arising from pathological activation of upstream signalling proteins (Chakraborty *et al.*, 2014; Diamond *et al.*, 2016). The MEK inhibitor cobimetinib has been evaluated in association with vemurafenib in metastatic melanoma (Larkin *et al.*, 2014; Ribas *et al.*, 2014). The efficacy of MEK inhibitors has been previously reported in two ECD patients with *MAP2K1* mutations who were treated with trametinib and cobimetinib (Diamond *et al.*, 2016). Here we report the efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib

**Table 1.** Clinical and radiological presentation of three patients with Erdheim-Chester disease (ECD).

	Patient 1	Patient 2	Patient 3
Sex, age (years)	Male, 51	Male, 42	Male, 66
ECD manifestations	Perirenal infiltration (IJ stents, renal failure) Sinus hypermetabolism Retro-orbital masses Coated aorta	Perirenal infiltration Long bones hypermetabolism Sinus hypermetabolism Coated aorta Spinal dorsal compressive lesions Hypopituitarism	Perirenal infiltration (IJ stents) Long bones infiltration (MRI) Coated aorta (non hypermetabolic) Pericardial thickening and effusion
Previous treatments	Pegylated interferon- $\alpha$ : stopped because of progression Infliximab (1 perfusion followed by septic shock) Vemurafenib: stopped due to disease progression Corticosteroids and a midline: stopped due to progression Chadribic: stopped after 3 cycles due to acute renal failure and septic shock	Vemurafenib stopped because of disease progression and squamous cell cutaneous carcinoma	Pegylated interferon- $\alpha$ : stopped because of progression
Time since ECD (diagnosis) (months)	22 months (June 2013)	5 months (February 2015)	20 months (March 2014)
Mutations	Wild type <i>BRAF</i> <i>MAP2K1</i>	Wild type <i>BRAF</i> <i>MAP2K1</i>	Wild type <i>BRAF</i>
Date of cobimetinib initiation	25 April 2015	17 July 2015	10 November 2015
Date of last visit	14 December 2015	12 February 2016	10 December 2015
Treatment duration	8 months	7 months	1 month
Initial/final C-reactive protein values, mg/l	24/<5	<5/<5	18/<5
Cobimetinib efficacy on histiocytic infiltrations	Improvement of perirenal infiltration and creatinine level (337 to 171 $\mu$ mol/l), stabilization of the retro-orbital masses	Improvement of dorsal lesions with radiological improvement (modified Rankin scale: initial 5/final 2)	Regression of pericardial thickening and effusion
Side effects	Acneliform rash, vomiting	Acneliform rash	Acneliform rash

Cohen-Aubart F, Maksud P, Saadoun D, Drier A, Charlotte F, Cluzel P, Amoura Z, Haroche J (2016) Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease. *Blood* **127** (11): 1509-1512

To the editor:

### Variability in the efficacy of the IL1 receptor antagonist anakinra for treating Erdheim-Chester disease

Fleur Cohen-Aubart,<sup>1,2</sup> Philippe Maksud,<sup>2,3</sup> David Saadoun,<sup>2,4</sup> Aurélie Drier,<sup>5</sup> Frédéric Charlotte,<sup>2,6</sup> Philippe Cluzel,<sup>7</sup> Zahir Amoura,<sup>1,2,\*</sup> and Julien Haroche<sup>1,2,\*</sup>

<sup>1</sup>Service de Médecine Interne 2, Centre National de Référence Maladies Auto-immunes Systémiques Rares, Institut E3M, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Paris, France; <sup>2</sup>Université Pierre et Marie Curie, Université Paris VI, Paris, France; and <sup>3</sup>Service de Médecine Nucléaire, <sup>4</sup>Service de Médecine Interne 1, <sup>5</sup>Service de Neuroradiologie Diagnostique et Fonctionnelle, <sup>6</sup>Service d'Anatomo-Pathologie, and <sup>7</sup>Service de Radiologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterized by foamy histiocytes, sometimes associated with central nervous system (CNS) and cardiac infiltration.<sup>1</sup> Several reports have suggested that an interleukin (IL)1 receptor antagonist, anakinra, is effective in treating ECD.<sup>2-8</sup>

Twelve patients (7 men and 5 women; median age, 70 years; range, 22-80 years) with biopsy-proven ECD<sup>9</sup> and previous failure (cases 2, 3, 4, 9, and 11), poor tolerance, or contraindication (cases 1, 2, 5, 6, 7, 8, 10, and 12) to interferon- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ) therapy received alternative treatment with daily subcutaneous injection of 100 mg anakinra. Data collection and analysis were performed retrospectively. Three patients rapidly stopped the treatment (2 for failure and 1 for pain at the injection site). Table 1 shows the characteristics of the 12 initial and the 9 remaining patients at baseline. Eight patients had long bone involvement, 8 had cardiac disease (4 with a pericardial effusion or thickening and 8 with a pseudomass in the right atrium), 3 had retro-orbital infiltration, 1 had a pseudo-meningioma of the spine, and 1 had pachymeningitis. The median duration of ECD disease when anakinra was started was 5 years (range, 1-12 years). Ten of the 12 patients were treated prior to inclusion with IFN- $\alpha$  (pegylated or not). For 5 of them, anakinra was given just after IFN- $\alpha$  treatment.

The median duration of anakinra treatment (always given as a monotherapy) among the 9 patients was 22 months (range, 3-34 months). Clinical symptoms improved in 50% of the patients (3 of 7 for fatigue, among them 2 stopped IFN- $\alpha$  just before, 1 of 1 for fever, 2 of 6 for bone pain, 1 of 2 for sinus disturbance). The median C-reactive protein (CRP) value at baseline was 10 mg/L (range, 4-30 mg/L) and at the end of the treatment was 10 mg/L (range, 4-43 mg/L), which was not significantly different. All patients had a positron emission tomography (PET) evaluation at baseline and at the end of follow-up. Five had progression of the disease, 2 had stable disease, 1 had a partial response, and 1 had a complete metabolic response. Among the 6 patients who had cardiac involvement, 5 underwent baseline and final cardiac magnetic resonance imaging (MRI), which displayed stability in 3 and progression in 2 (among them, 1 had tamponade). Retro-orbital infiltration evaluated by cerebral MRI was stable in 1 of 1 patients and CNS infiltration appeared in 1 patient free of CNS involvement at the beginning of the treatment.

Tolerance was variable. Four of the 9 patients included in the long-term analysis had side effects, including pain at the injection site (n = 4), edema (n = 1), severe sepsis (n = 1), and headache (n = 1). Overall, anakinra was stopped in 11 of 12 patients because of poor tolerance (n = 4) or progression of disease (n = 7).

Proinflammatory cytokines, such as IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$ , are strongly increased in ECD lesions. Whether IL-1 blood levels are increased is still controversial; this finding has been reported in isolated cases but not in a larger series of 37 patients.<sup>10</sup> Altogether, these findings suggested that inhibition of the IL-1 pathway could be a promising therapeutic area for ECD treatment.

Here, we report a series of 12 patients with ECD exhibiting multisystem histiocyte infiltration treated with anakinra. Tolerance was variable and led to discontinuation of the treatment in 33% of patients. In contrast with 6 of 8 previous case reports, we did not observe an improvement in CRP levels. This may be due to IFN- $\alpha$  therapy, which may have lowered basal CRP levels in 4 patients who received this treatment just before receiving anakinra. The efficacy of anakinra assessed by fluorodeoxyglucose (FDG)-PET was variable. The extent of the disease evaluated by computed tomography or MRI imaging was not improved in our patients receiving anakinra, regardless of the site (retro-orbital, cardiac, spine, brain, pleura, or retroperitoneal). Conversely, CNS infiltration and tamponade occurred during treatment in 1 patient each.

Aouba et al<sup>2</sup> first reported the dramatic efficacy of anakinra in 2 ECD patients with a dramatic improvement in retroperitoneal infiltration and regression of hydronephrosis. Since then, the use of IL-1 blockade in ECD has been reported in 6 additional reports<sup>3-8</sup> (Table 2), which did not mention any changes in bone lesions or retroperitoneal infiltration. Killu et al<sup>5</sup> described a patient with a right atrial mass in which FDG uptake decreased under anakinra treatment, although there was no MRI evaluation of the cardiac infiltration. Some of our patients, conversely to several previous reports including the one by Aouba et al, were refractory to IFN- $\alpha$  therapy, which could be the hallmark of more severe disease and can explain the different responses to treatment.

Altogether, these results show that anakinra displays a variable efficacy in ECD sometimes, with progression of cardiac or CNS involvement.

In conclusion, anakinra is possibly effective for treating constitutional symptoms, has variable efficacy in organs as measured by FDG-PET scan, and did not lead to measurable regression of tumors. For ECD patients with cardiac or CNS infiltration, other treatments, such as IFN- $\alpha$  or B-Raf inhibitors, should be considered first. Increasing the anakinra dose should also be considered in the future, as has been proposed in other inflammatory conditions.

Courtilot C, Laugier RS, Cohen AF, Leban M, Renard-Penna R, Drier A, Charlotte F, Amoura Z, Touraine P, Haroche J (2016) Endocrine Manifestations in a Monocentric Cohort of 64 Patients With Erdheim-Chester Disease. *J Clin Endocrinol Metab* **101** (1): 305-313

ORIGINAL ARTICLE

## Endocrine Manifestations in a Monocentric Cohort of 64 Patients With Erdheim-Chester Disease

C. Courtilot, S. Laugier Robiollé, F. Cohen Aubart, M. Leban, R. Renard-Penna, A. Drier, F. Charlotte, Z. Amoura, P. Touraine,\* and J. Haroche\*

Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance (C.C., P.T.), Endocrinologie et Maladies Métaboliques (S.L.R.), Médecine Interne, Centre de Référence des Maladies Auto Immunes et Systémiques Rares, Lupus et Syndrome des Anticorps Antiphospholipides (F.C.A., Z.A., J.H.), Biochimie Hormonale (M.L.), Radiologie (R.R.-P.), Neuroradiologie (A.D.), and Anatomie Pathologique (F.C.), Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière-Charles Foix, 75013 Paris, France; and Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers (S.L.R.), 86021 Poitiers, France

**Context:** Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis, characterized by infiltration of foamy histiocytes in multiple organs. Endocrine involvement has mostly been described in case reports.

**Objective:** We performed systematic endocrine evaluation in a large cohort of patients with ECD.

**Design:** This was a single-center observational study conducted between October 2007 and May 2013.

**Setting:** The evaluation was conducted in Pitié-Salpêtrière Hospital (Paris, France), a tertiary care hospital.

**Patients:** Sixty-four consecutive patients with ECD (sex ratio, 3.6; mean age, 57.6 years [range, 20–80 years]). Thirty-six patients had follow-up assessments.

**Interventions:** There were no interventions.

**Main Outcome Measures:** Clinical, biological, and morphological evaluations of pituitary, gonadal, adrenal, and thyroid functions, as well as metabolic evaluation, were performed.

**Results:** Diabetes insipidus was found in 33.3% of patients, frequently as the first manifestation of ECD. Anterior pituitary dysfunction was found in 91.3% of patients with full anterior pituitary evaluation, including somatotrophic deficiency (78.6%), hyperprolactinemia (44.1%), gonadotrophic deficiency (22.2%), thyrotrophic deficiency (9.5%), and corticotrophic deficiency (3.1%). Thirty-five patients (54.7%) had  $\geq 2$  anterior pituitary dysfunctional axes, rising to 69.6% (16 of 23) when only patients with complete evaluations were considered. Two patients had panhypopituitarism. Infiltration of the pituitary and stalk was found with magnetic resonance imaging in 24.4% of patients. Testicular insufficiency was found in 53.1% of patients, with sonographic testicular infiltration in 29% of men, mostly bilateral. Computed tomography adrenal infiltration was found in 39.1% of patients, and 1 case of adrenal insufficiency was observed. No patient was free of endocrine hormonal or morphological involvement. Endocrine dysfunctions were most often permanent, and new deficits appeared during follow-up.

**Conclusion:** Endocrine involvement is very frequent in ECD and should be evaluated carefully at diagnosis and during follow-up. (*J Clin Endocrinol Metab* **101**: 305–313, 2016)

ISSN Print 0021-972X; ISSN Online 1944-7197

Printed in USA

Copyright © 2016 by the Endocrine Society

Received September 4, 2015; Accepted November 4, 2015

First Published Online November 13, 2015

\* P.T. and J.H. contributed equally to the study.

Abbreviations: AIG, anti-thyroglobulin; BMD, bone mineral density; BMI, body mass index; CT, computed tomography; DEXA, dual-energy X-ray absorptiometry; E2, estradiol; ECD, Erdheim-Chester disease; GH-D, GH deficiency; FN, interferon; ITT, insulin tolerance test; LCH, Langerhans cell histiocytosis; MRI, magnetic resonance imaging; TPO, thyroid peroxidase; US, ultrasonography.

doi: 10.1210/aj.2015-3357

*J Clin Endocrinol Metab*, January 2016, 101(1):305–313 [press.endocrine.org/journal/jcem](http://press.endocrine.org/journal/jcem) 305

de Menthon M, Meignin V, Mahr A, Tazi A (2017) [Adult Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Med* **46** (1): 55-69

Presse Med. 2017; 46: 55-69  
en ligne sur / on line on  
www.em-consulte.com/revue/jpm  
www.sciencedirect.com

HISTIOCYTOSE

Dossier thématique

Mise au point



## Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte

Mathilde de Menthon<sup>1</sup>, Véronique Meignin<sup>2</sup>, Alfred Mahr<sup>1,3</sup>, Abdellatif Tazi<sup>3,4</sup>

Disponible sur internet le :  
2 novembre 2016

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, département de médecine interne, 75010 Paris, France
2. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, Inserm UMR\_S1165, service de pathologie, 75010 Paris, France
3. Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR 1153 CRESS, équipe de recherche en biostatistiques et épidémiologie clinique, 75010 Paris, France
4. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose langerhansienne, service de pneumologie, 75010 Paris, France

### Correspondance :

**Mathilde de Menthon**, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, département de médecine interne, 75010 Paris, France.  
mathilde.de-menthon@aphp.fr

### ■ Points essentiels

L'histiocytose à cellules de Langerhans (HL) est une maladie rare évoluant par poussées pouvant toucher les 2 sexes à n'importe quel âge de la vie. Sa gravité est variable pouvant aller de formes bénignes spontanément régressives à des formes mettant en jeu le pronostic vital. Certaines formes ont un retentissement fonctionnel et psychosocial important.

Les atteintes peuvent être mono-tissulaires uni ou multifocales, ou systémiques et les organes les plus fréquemment touchés sont l'os, le poumon, la peau et le système endocrinien. L'atteinte pulmonaire est très fréquemment associée au tabagisme.

Des formes associées à d'autres maladies histiocytaires ont été décrites.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique des biopsies où l'on met en évidence un infiltrat de cellules à noyau réniforme plicaturé et à cytoplasme clair abondant marquées par le CD1a et la Langerine (CD207) en immunohistochimie.

La mise en évidence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> au sein des prélèvements chez environ la moitié des patients et de l'activation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK a permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie.

Le traitement doit être adapté à la gravité de la maladie. Il peut aller de l'abstention thérapeutique à la chimiothérapie. Les thérapies ciblant la régulation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK sont prometteuses pour les formes progressives sévères d'HL.

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

## RESEARCH BRIEF

## Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms <sup>AC</sup>

Eli L. Diamond<sup>1</sup>, Benjamin H. Durham<sup>2</sup>, Julien Haroche<sup>3</sup>, Zhan Yao<sup>4</sup>, Jing Ma<sup>5</sup>, Sameer A. Parikh<sup>6</sup>, Zhaoming Wang<sup>7</sup>, John Choi<sup>5</sup>, Eunhee Kim<sup>8</sup>, Fleur Cohen-Aubart<sup>3</sup>, Stanley Chun-Wei Lee<sup>9</sup>, Yijun Gao<sup>4</sup>, Jean-Baptiste Micol<sup>9</sup>, Patrick Campbell<sup>9</sup>, Michael P. Walsh<sup>5</sup>, Brooke Sylvester<sup>8</sup>, Igor Dolgalev<sup>10</sup>, Olga Aminova<sup>10</sup>, Adriana Heguy<sup>10</sup>, Paul Zappile<sup>10</sup>, Joy Nakitandwe<sup>5</sup>, Chezi Ganzel<sup>11</sup>, James D. Dalton<sup>5</sup>, David W. Ellison<sup>5</sup>, Juviane Estrada-Veras<sup>12</sup>, Mario Lacouture<sup>13</sup>, William A. Gahl<sup>12</sup>, Philip J. Stephens<sup>14</sup>, Vincent A. Miller<sup>14</sup>, Jeffrey S. Ross<sup>14</sup>, Siraj M. Ali<sup>14</sup>, Samuel R. Briggs<sup>1</sup>, Omotayo Fasan<sup>15</sup>, Jared Block<sup>16</sup>, Sebastien Heritier<sup>17,18</sup>, Jean Donadieu<sup>17,18</sup>, David B. Solit<sup>8</sup>, David M. Hyman<sup>19</sup>, José Baselga<sup>19</sup>, Filip Janku<sup>20</sup>, Barry S. Taylor<sup>8</sup>, Christopher Y. Park<sup>2,8</sup>, Zahir Amoura<sup>3</sup>, Ahmet Dogan<sup>2</sup>, Jean-Francois Emile<sup>16,21</sup>, Neal Rosen<sup>4</sup>, Tanja A. Gruber<sup>5,9</sup>, and Omar Abdel-Wahab<sup>8,22</sup>

## ABSTRACT

Histiocytic neoplasms are clonal, hematopoietic disorders characterized by an accumulation of abnormal, monocyte-derived dendritic cells or macrophages in Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-Langerhans cell histiocytosis (non-LCH), respectively. The discovery of *BRAF*<sup>V600E</sup> mutations in approximately 50% of these patients provided the first molecular therapeutic target in histiocytosis. However, recurrent driving mutations in the majority of patients with *BRAF*<sup>V600E</sup>-wild-type non-LCH are unknown, and recurrent cooperating mutations in non-MAP kinase pathways are undefined for the histiocytic neoplasms. Through combined whole-exome and transcriptome sequencing, we identified recurrent kinase fusions involving *BRAF*, *ALK*, and *NTRK1*, as well as recurrent, activating *MAP2K1* and *ARAF* mutations in patients with *BRAF*<sup>V600E</sup>-wild-type non-LCH. In addition to MAP kinase pathway lesions, recurrently altered genes involving diverse cellular pathways were identified. Treatment of patients with *MAP2K1*- and *ARAF*-mutated non-LCH using MEK and RAF inhibitors, respectively, resulted in clinical efficacy, demonstrating the importance of detecting and targeting diverse kinase alterations in these disorders.

**SIGNIFICANCE:** We provide the first description of kinase fusions in systemic histiocytic neoplasms and activating *ARAF* and *MAP2K1* mutations in non-Langerhans histiocytic neoplasms. Refractory patients with *MAP2K1*- and *ARAF*-mutant histiocytoses had clinical responses to MEK inhibition and sorafenib, respectively, highlighting the importance of comprehensive genomic analysis of these disorders. *Cancer Discov*; 6(2): 154-65. ©2015 AACR.

<sup>1</sup>Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>2</sup>Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>3</sup>Internal Medicine Service, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. <sup>4</sup>Molecular Pharmacology and Chemistry Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>5</sup>Department of Pathology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee. <sup>6</sup>Division of Hematology, Department of Medicine, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota. <sup>7</sup>Department of Computational Biology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee. <sup>8</sup>Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>9</sup>Department of Oncology, St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee. <sup>10</sup>Genome Technology Center, NYU Langone Medical Center, New York, New York. <sup>11</sup>Department of Hematology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel. <sup>12</sup>National Human Genome Research Institute, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. <sup>13</sup>Dermatology Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>14</sup>Foundation Medicine, Cambridge, Massachusetts. <sup>15</sup>Department of Hematologic Oncology and Blood Disorders, Levine Cancer Institute, Charlotte, North Carolina. <sup>16</sup>Hematopathology, Carolinas Pathology Group, Charlotte, North Carolina.

<sup>17</sup>French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Paris, France. <sup>18</sup>EA4340, Versailles University, Boulogne-Billancourt, France. <sup>19</sup>Developmental Therapeutics, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York. <sup>20</sup>Department of Medicine, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, Texas. <sup>21</sup>Pathology Service, Hôpital universitaire Ambroise Paré, APHP, Boulogne, France. <sup>22</sup>Leukemia Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, New York.

**Note:** Supplementary data for this article are available at Cancer Discovery Online (<http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/>).

E.L. Diamond, B.H. Durham, and J. Haroche contributed equally to this article and are listed alphabetically by last name.

**Corresponding Author:** Omar Abdel-Wahab, Zuckerman 802, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 802 Zuckerman Research Building, 415 East 68th Street, New York, NY 10065. Phone: 347-821-1769; Fax: 646-422-0856; E-mail: [abdelwao@mskcc.org](mailto:abdelwao@mskcc.org)

doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0913

©2015 American Association for Cancer Research.



## Histiocytose langerhansienne de l'enfant

Jean Donadieu, Sébastien Héritier

Disponible sur internet le :  
10 janvier 2017

Hôpital Trousseau, centre de référence des histiocytoses, service d'hématologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France

### Correspondance :

Jean Donadieu, hôpital Trousseau, centre de référence des histiocytoses, service d'hématologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Netter, 75012 Paris, France.  
jean.donadieu@trs.aphp.fr

### ■ Points essentiels

**Définition :** L'histiocytose langerhansienne (HL) est définie par l'association d'une atteinte clinique et radiologique et d'une biopsie d'un tissu pathologique.

**Extension :** L'HL peut affecter n'importe quel organe ou d'un système du corps, mais les plus fréquemment touchés sont l'os (80 % des cas), la peau (33 %) et l'hypophyse (25 %). D'autres organes sont concernés comme le foie, la rate, le système hématopoïétique et les poumons (15 % chacun), les ganglions lymphatiques (5-10 %) et le système nerveux central (SNC) excluant l'hypophyse (2-4 %).

**Histoire naturelle :** L'histoire naturelle de la maladie est très hétérogène, allant de lésions auto-régressives à une maladie touchant plusieurs organes avec des conséquences mortelles, tandis que certaines lésions peuvent être responsables de séquelles permanentes.

**Nécessité d'une approche multidisciplinaire :** la perception de la maladie par les médecins varie considérablement en fonction de leur spécialité et de leur expérience, ainsi que de la présentation de la maladie ou de la réponse au traitement à court terme mais quel que soit le point de vue initial du médecin traitant, une approche globale de l'HL est recommandée. Cette approche multidisciplinaire permet dans tous les cas de coordonner les soins nécessaires à cette maladie systémique et à la morbidité qui y est associée.

**Thérapeutique :** les protocoles thérapeutiques actuels, adaptés à la situation de chaque patient, permettent d'obtenir une survie de près de 98 % chez l'enfant. Les séquelles, comme le diabète insipide, les déficits hormonaux, la surdité, voire plus rarement l'insuffisance respiratoire et la cholangite sclérosante, sont observées chez près de 30 % des enfants.

### ■ Key points

#### Child Langerhans cell histiocytosis

*Definition: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is defined by the association of a clinical and radiological involvement and a biopsy of a pathological tissue.*

*Extension: it can affect any organ or system of the body but most commonly the bone (80% of cases), the skin (33%) and the pituitary (25%). Other organs are concerned such as liver, spleen,*

Donadieu J, Tazi A (2017) [Histiocytosis: Better understanding for better care]. *Presse Med* **46** (1): 43-45

## Histiocytoses : mieux comprendre pour mieux soigner

Jean Donadieu<sup>1,2</sup>, Abdellatif Tazi<sup>3</sup>

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, hôpital Trousseau, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France
2. Hôpital Trousseau, centre de référence des histiocytoses, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France
3. AP-HP, université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, hôpital Saint-Louis, Inserm UMR 1153 CRESS, équipe de recherche en biostatistiques et épidémiologie clinique, service de pneumologie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75010 Paris, France

### Correspondance :

Jean Donadieu, AP-HP, hôpital Trousseau, service d'hémo-oncologie pédiatrique, 26, avenue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France.  
jean.donadieu@trs.aphp.fr

**Histiocytosis: Better understanding for better care**

Emile JF, Abla O, Fraitag S, Horne A, Haroche J, Donadieu J, Requena-Caballero L, Jordan MB, bdel-Wahab O, Allen CE, Charlotte F, Diamond EL, Egeler RM, Fischer A, Herrera JG, Henter JI, Janku F, Merad M, Picarsic J, Rodriguez-Galindo C, Rollins BJ, Tazi A, Vassallo R, Weiss LM (2016) Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* **127** (22): 2672-2681

## Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Jean-François Emile,<sup>1,2</sup> Oussama Abla,<sup>3</sup> Sylvie Fraitag,<sup>4</sup> Annacarin Horne,<sup>5</sup> Julien Haroche,<sup>6,7</sup> Jean Donadieu,<sup>1,8</sup> Luis Requena-Caballero,<sup>9</sup> Michael B. Jordan,<sup>10</sup> Omar Abdel-Wahab,<sup>11</sup> Carl E. Allen,<sup>12</sup> Frédéric Charlotte,<sup>7,13</sup> Eli L. Diamond,<sup>14</sup> R. Maarten Egeler,<sup>3</sup> Alain Fischer,<sup>15,16</sup> Juana Gil Herrera,<sup>17</sup> Jan-Inge Henter,<sup>18</sup> Filip Janku,<sup>19</sup> Miriam Merad,<sup>20</sup> Jennifer Picarsic,<sup>21</sup> Carlos Rodriguez-Galindo,<sup>22</sup> Barret J. Rollins,<sup>23,24</sup> Abdellatif Tazi,<sup>25</sup> Robert Vassallo,<sup>26</sup> and Lawrence M. Weiss,<sup>27</sup> for the Histiocyte Society

<sup>1</sup>Research Unit EA4340, Versailles University, Paris-Saclay University, Boulogne, France; <sup>2</sup>Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Boulogne, France; <sup>3</sup>Division of Hematology/Oncology, Department of Pediatrics, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; <sup>4</sup>Pathology Department, Necker Hospital, Paris, France; <sup>5</sup>Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>6</sup>Department of Internal Medicine and French Reference Center for Rare Auto-immune and Systemic Diseases, Institut E3M, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; <sup>7</sup>Université Pierre et Marie Curie University Paris 6, Paris, France; <sup>8</sup>Pediatric Hematology, Trousseau Hospital, APHP, Paris, France; <sup>9</sup>Fundación Jiménez Díaz, Universidad Autónoma, Madrid, Spain; <sup>10</sup>Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center and the University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, OH; <sup>11</sup>Leukemia Service, Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>12</sup>Feigin Center, Texas Children's Cancer Center, Houston, TX; <sup>13</sup>Pathology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; <sup>14</sup>Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; <sup>15</sup>Necker Enfants Malades Hospital, AP-HP, Paris, France; <sup>16</sup>Institut Imagine, Sorbonne Paris Cité, Université Paris Descartes, Paris, France; <sup>17</sup>Division of Clinical Immunology, Hospital General Universitario and Health Research Institute "Gregorio Marañón," Madrid, Spain; <sup>18</sup>Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden; <sup>19</sup>Department of Investigational Cancer Therapeutics (Phase I Clinical Trials Program), The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; <sup>20</sup>Mount Sinai School of Medicine, New York, NY; <sup>21</sup>Pathology Department, University of Pittsburgh School of Medicine, Children's Hospital of Pittsburgh of University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA; <sup>22</sup>Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>23</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>24</sup>Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>25</sup>Division of Pulmonary, Saint Louis Hospital, Paris, France; <sup>26</sup>Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, Mayo Clinic College of Medicine, Rochester, MN; and <sup>27</sup>Clariant Pathology Services, Aliso Viejo, CA

The histiocytoses are rare disorders characterized by the accumulation of macrophage, dendritic cell, or monocyte-derived cells in various tissues and organs of children and adults. More than 100 different subtypes have been described, with a wide range of clinical manifestations, presentations, and histologies. Since the first classification in 1987, a number of new findings

regarding the cellular origins, molecular pathology, and clinical features of histiocytic disorders have been identified. We propose herein a revision of the classification of histiocytoses based on histology, phenotype, molecular alterations, and clinical and imaging characteristics. This revised classification system consists of 5 groups of diseases: (1) Langerhans-related,

(2) cutaneous and mucocutaneous, and (3) malignant histiocytoses as well as (4) Rosai-Dorfman disease and (5) hemophagocytic lymphohistiocytosis and macrophage activation syndrome. Herein, we provide guidelines and recommendations for diagnoses of these disorders. (*Blood*. 2016;127(22): 2672-2681)

Ferrero E, Corti A, Haroche J, Belloni D, Colombo B, Berti A, Cavalli G, Campochiaro C, Villa A, Cohen-Aubart F, Amoura Z, Doglioni C, Dagna L, Ferrarini M (2016) Plasma Chromogranin A as a marker of cardiovascular involvement in Erdheim-Chester disease. *Oncoimmunology* **5** (7): e1181244

Haroche J, Cohen-Aubart F, Rollins BJ, Donadieu J, Charlotte F, Idbaih A, Vaglio A, bdel-Wahab O, Emile JF, Amoura Z (2017) Histiocytoses: emerging neoplasia behind inflammation. *Lancet Oncol* **18** (2): e113-e125



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

Julien Haroche<sup>1</sup>, Matthias Papo<sup>1</sup>, Fleur Cohen-Aubart<sup>1</sup>, Frédéric Charlotte<sup>2</sup>, Philippe Maksud<sup>3</sup>, Philippe A. Grenier<sup>4</sup>, Philippe Cluzel<sup>4</sup>, Alexis Mathian<sup>1</sup>, Jean-François Emile<sup>5</sup>, Zahir Amoura<sup>1</sup>

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 <sup>99</sup>Tc 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  $\alpha$  (et/ou l'interféron  $\alpha$  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 $\alpha$ , 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*<sup>V600E</sup>, 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*<sup>V600E</sup>, ont été traités 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

Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA, Thomas C, Fraitag S, Boudjemaa S, Renaud F, Moreau A, Peuchmaur M, Chassagne-Clement C, Dijoud F, Rigau V, Moshous D, Lambilliotte A, Mazingue F, Kebaili K, Miron J, Jeziorski E, Plat G, Aladjidi N, Ferster A, Pacquement H, Galambrun C, Brugieres L, Leverger G, Mansuy L, Paillard C, Deville A, Armari-Alla C, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Stephan JL, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pellier I, Millot F, Lescoeur B, Gandemer V, Bodemer C, Lacave R, Helias-Rodzewicz Z, Taly V, Geissmann F, Donadieu J (2016) BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. *J Clin Oncol* **34** (25): 3023-3030

Published Ahead of Print on July 5, 2016 as 10.1200/JCO.2015.65.9508  
The latest version is at <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2015.65.9508>

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy

Sébastien Héritier, Jean-François Emile, Mohamed-Aziz Barkaoui, Caroline Thomas, Sylvie Fraitag, Sabah Boudjemaa, Florence Renaud, Anne Moreau, Michel Peuchmaur, Catherine Chassagne-Clement, Frédérique Dijoud, Valérie Rigau, Despina Moshous, Anne Lambilliotte, Françoise Mazingue, Kamila Kebaili, Jean Miron, Eric Jeziorski, Geneviève Plat, Nathalie Aladjidi, Alina Ferster, Héléne Pacquement, Claire Galambrun, Laurence Brugières, Guy Leverger, Ludovic Mansuy, Catherine Paillard, Anne Deville, Corinne Armari-Alla, Anne Lutun, Marion Gillibert-Yvert, Jean-Louis Stephan, Fleur Cohen-Aubart, Julien Haroche, Isabelle Pellier, Frédéric Millot, Brigitte Lescoeur, Virginie Gandemer, Christine Bodemer, Roger Lacave, Zofia Hélias-Rodzewicz, Valérie Taly, Frédéric Geissmann, and Jean Donadieu

Author affiliations appear at the end of this article.

Published online ahead of print at [www.jco.org](http://www.jco.org) on July 5, 2016.

Written on behalf of the GENEHISTIO Study Group.

Supported by a grant from INVS and Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale for the rare disease registry; this project received constant, unlimited support from the Association Histiocytose France; a grant from the Association Recherche et Maladie Hématologiques de l'Enfant; a grant from the Association Les 111 des Arts de Paris; a grant from the Association la Petite Maison dans la Prairie; a grant from the Gardrat family; and a grant from the Société Française de lutte contre les Cancères de l'Enfant et de l'Adolescent, the Fédération Enfants et Santé.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Sébastien Héritier, MD, French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, 26 Ave du Dr Netter, 75012 Paris, France; e-mail: [sebastien.heritier@trs.aphp.fr](mailto:sebastien.heritier@trs.aphp.fr).

© 2016 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/16/3499-1/320.00

DOI: 10.1200/JCO.2015.65.9508

### A B S T R A C T

#### Purpose

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is an inflammatory myeloid neoplasia with a broad spectrum of clinical manifestations and outcomes in children. The somatic *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation occurs frequently, but clinical significance remains to be determined.

#### Patients and Methods

*BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was investigated in a French LCH cohort. We analyzed associations between mutation status and clinical presentation, extent of disease, reactivation rate, response to therapy, and long-term permanent sequelae.

#### Results

Among 315 patients with successfully determined *BRAF* status, 173 (54.6%) carried a *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation. Patients with *BRAF*<sup>V600E</sup> manifested more severe disease than did those with wild-type *BRAF*. Patients with *BRAF*<sup>V600E</sup> comprised 87.8% of patients (43 of 49) with multisystem LCH with risk organ involvement (liver, spleen, hematology), 68.6% of patients (35 of 51) with multisystem LCH without risk organ involvement, 43.9% of patients (86 of 196) with single-system LCH, and 42.1% of patients (8 of 19) with lung-involved LCH ( $P < .001$ ). *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was also associated with organ involvement that could lead to permanent, irreversible damage, such as neurologic (75%) and pituitary (72.9%) injuries. Compared with patients with wild-type *BRAF*, patients with *BRAF*<sup>V600E</sup> more commonly displayed resistance to combined vinblastine and corticosteroid therapy (21.9% v 3.3%;  $P = .001$ ), showed a higher reactivation rate (5-year reactivation rate, 42.8% v 28.1%;  $P = .006$ ), and had more permanent, long-term consequences from disease or treatment (27.9% v 12.6%;  $P = .001$ ).

#### Conclusion

In children with LCH, *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was associated with high-risk features, permanent injury, and poor short-term response to chemotherapy. Further population-based studies should be undertaken to confirm our observations and to assess the impact of BRAF inhibitors for this subgroup of patients who may benefit from targeted therapy.

*J Clin Oncol* **34**. © 2016 by American Society of Clinical Oncology

### INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is the most common type of histiocytosis and is characterized by inflammatory lesions with abundant CD1a<sup>+</sup>CD207<sup>+</sup> histiocytes, which provoke the destruction of affected tissues. This disease most commonly affects children.<sup>1,2</sup>

Clinical behavior of LCH is remarkably heterogeneous; some cases are limited, indolent, and self-regressive, whereas others recur sequentially, are refractory to conventional therapy, and exhibit systemic and sometimes life-threatening multiorgan involvement. The severe clinical form of the disease principally affects young children (age < 2 years) and tends to involve risk organs (RO), including the hematopoietic system, spleen,

Le Guennec L., Martin-Duverneuil N, Mokhtari K, Santiago-Ribeiro M, Bayen E, Del CA, Delgado D, Kas A, Courtilot C, Haroche J, Cohen F, Donadieu J, Hoang-Xuan K, Idbaih A (2017) [Neuro-Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Med* **46** (1): 79-84

Presse Med. 2016; 00: 000  
en ligne sur / on line on  
www.esr-consulter.com/revue/p/m  
www.sciencedirect.com

HISTIOCYTOSE

Dossier thématique

Mise au point

## Neurohistiocytose langerhansienne

Loïc Le Guennec<sup>1</sup>, Nadine Martin-Duverneuil<sup>2</sup>, Karima Mokhtari<sup>3</sup>, Maria Santiago-Ribeiro<sup>4</sup>, Eléonore Bayen<sup>5</sup>, Antoine Del Cul<sup>6</sup>, Daniel Delgado<sup>1</sup>, Aurélie Kas<sup>7</sup>, Carine Courtilot<sup>8</sup>, Julien Haroche<sup>9</sup>, Fleur Cohen<sup>9</sup>, Jean Donadieu<sup>10</sup>, Khê Hoang-Xuan<sup>1,11,12,13</sup>, Ahmed Idbaih<sup>1,11,12,13</sup>

Disponible sur internet le :

1. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France
2. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neuroradiologie, Paris, France
3. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neuropathologie, Paris, France
4. CHU de Tours, service de médecine nucléaire, Tours, France
5. UGECAM-IdF, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de médecine physique et de réadaptation, Paris, France
6. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de psychiatrie adulte, Paris, France
7. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de médecine nucléaire, Paris, France
8. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service d'endocrinologie et médecine de la reproduction, Paris, France
9. AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, institut E3M, service de médecine Interne 2, Paris, France
10. AP-HP, hôpital Trousseau, service d'oncologie hématologie pédiatrique, Paris, France
11. Université Pierre-et-Marie-Curie – Paris 6, centre de recherche de l'institut du cerveau et de la moelle épinière (CRICM), UMR5 975, Paris, France
12. Inserm U 975, Paris, France
13. CNRS, UMR 7225, Paris, France

### Correspondance :

Ahmed Idbaih, AP-HP, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, service de neurologie 2-Mazarin, Paris, France.  
ahmed.idbah@gmail.com, ahmed.idbah@aphp.fr

### ■ Résumé

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une maladie multisystémique rare. L'HL est correspond à une prolifération de cellules myéloïdes progénitrices au programme de différenciation altéré et au phénotype proche de celui des cellules dendritiques épidermiques, les cellules de Langerhans. Les cellules de l'HL sont caractérisées par l'expression de CD1a et de la langerin et par la présence (~ 50 %) de mutation du gène *BRAF*. L'atteinte neurologique ou neuro-HL est observée dans 5 à 10 % des cas. Trois formes de neuro-HL sont individualisées. La forme tumorale, représentant 45 % des neuro-HL, touche l'adulte jeune. Elle se caractérise un ou (des processus) expansif(s) intracrânien(s) prenant le contraste à l'IRM. Les manifestations neurologiques sont en rapport avec la (ou les) localisation(s) lésionnelle(s). L'analyse histologique des lésions neurologiques retrouve les caractéristiques de l'HL. Le traitement repose sur la chirurgie et/ou la chimiothérapie. La forme dégénérative, représentant 45 % des cas, se manifeste, principalement chez l'enfant, par un syndrome cérébello-spasmodique, un syndrome pseudobulbaire et/ou des troubles

Lorillon G, Meignin V, Tazi A (2017) [Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis]. *Presse Med* **46** (1): 70-78



## Histiocytose Langerhansienne pulmonaire de l'adulte

Gwenaël Lorillon <sup>1</sup>, Véronique Meignin <sup>2</sup>, Abdellatif Tazi <sup>1,3</sup>

Disponible sur internet le :  
2 novembre 2016

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose Langerhansienne, service de pneumologie, 75475 Paris cedex 10, France
2. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, service de pathologie, Inserm UMR\_S1165, 75475 Paris cedex 10, France
3. Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR 1153 GRESS, équipe de recherche en biostatistiques et épidémiologie clinique, 75013 Paris, France

### Correspondance :

**Abdellatif Tazi**, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose Langerhansienne, service de pneumologie, 1, avenue Claude-Vellefaux, 75475 Paris cedex 10, France.  
abdellatif.tazi@aphp.fr

### ■ Points essentiels

Le lien entre le tabagisme et l'HL pulmonaire de l'adulte est très étroit.

Le diagnostic de certitude est histologique. Dans un certain nombre de cas, il peut être retenu sur des critères radio-cliniques devant un aspect nodulo-kystique typique à la tomographie de haute résolution (TDM-HR) et un tableau clinique compatible.

Les principaux diagnostics différentiels à envisager varient selon l'aspect nodulo-kystique ou kystique isolé et le contexte clinique.

L'histoire naturelle de la maladie est mieux connue et l'évaluation régulière de la fonction respiratoire est essentielle pour le suivi des patients.

La maladie peut régresser ou demeurer stable et peu sévère sans traitement dans un nombre significatif de cas. Le sevrage tabagique est la première mesure essentielle car il diminue le risque de progression précoce de la maladie.

La cladribine est le seul traitement qui a montré une amélioration de la fonction respiratoire. Son efficacité et sa tolérance seront précisées prochainement.

Les thérapies ciblées des mutations de la voie des MAPK constituent une nouvelle arme thérapeutique qui reste à évaluer de façon rigoureuse dans l'atteinte pulmonaire de l'HL.

### ■ Key points

#### Adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis

*There is a strong relationship between tobacco smoking and pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) in adults.*

Lorillon G, Mourah S, Vercellino L, de Margerie-Mellon C, Pages C, Goldwirt L, Lebbe C, Tost J, Tazi A (2016) Sustained response to salvage therapy for dabrafenib-resistant metastatic Langerhans cell sarcoma. *Ann Oncol* **27** (12): 2305-2307

Annals of Oncology

letters to the editor

However, our experience combined with a number of other case reports indicate that ipilimumab, albeit with appropriate coordination with a transplant team (and in a heart transplant case, cardiology), should be considered acceptable for all organ transplant patients with metastatic melanoma.

B. R. Gastman<sup>1,2,3\*</sup> & M. S. Ernstoff<sup>2</sup>

Departments of <sup>1</sup>Plastic Surgery; <sup>2</sup>Immunology, Cleveland Clinic Foundation, Cleveland; <sup>3</sup>Cleveland Clinic Foundation, Taussig Cancer Center, Cleveland, USA

(\*E-mail: gastman@ccf.org)

### funding

No external funding was used for the contents of this manuscript.

### disclosure

The authors have declared no conflicts of interest.

### references

1. Lipson EJ, Bodell MA, Kraus ES, Sharfman WH. Successful administration of ipilimumab to two kidney transplantation patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 32: e69–e71.
2. Morales RE, Shoustari AN, Walsh MM et al. Safety and efficacy of ipilimumab to treat advanced melanoma in the setting of liver transplantation. *J Immunother Cancer* 3: 22.
3. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306: 1891–1901.
4. Swaika A, Hammond WA, Joseph RW. Current state of anti-PD-L1 and anti-PD-1 agents in cancer therapy. *Mol Immunol* 2015; 67: 4–17.
5. Krynitz B, Edgren G, Lindelof B et al. Risk of skin cancer and other malignancies in kidney, liver, heart and lung transplant recipients 1970 to 2008—a Swedish population-based study. *Int J Cancer* 2013; 132: 1429–1438.
6. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 711–723.
7. Lipson EJ, Bagnasco SM, Moore J, Jr. et al. Tumor regression and allograft rejection after administration of anti-PD-1. *N Engl J Med* 2016; 374: 896–898.
8. Spain L, Higgins R, Gopalakrishnan K et al. Acute renal allograft rejection after immune checkpoint inhibitor therapy for metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2016; 27: 1135–1137.
9. Cecchini M, Szoln M, Seropian S. Immune therapy of metastatic melanoma developing after allogeneic bone marrow transplant. *J Immunother Cancer* 3: 10.

doi: 10.1093/annonc/mdw293

Published online 8 August 2016

## Sustained response to salvage therapy for dabrafenib-resistant metastatic Langerhans cell sarcoma

Langerhans cell sarcoma (LCS) is a rare high-grade malignancy of Langerhans cells involving the lymphatic system and

extranodal sites [1]. Patients with multiorgan involvement have a poor prognosis and a high mortality rate despite treatment with several chemotherapeutic regimens [1]. LCS tumor cells may harbor the *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation [2], which suggests that these patients may benefit from BRAF inhibitors (BRAFi). We recently reported the marked improvement of a 58-year-old male patient with metastatic *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutated LCS following treatment with the BRAFi dabrafenib, but unfortunately the disease recurred after 6 months of treatment [3]. Here, we describe the subsequent impressive and sustained response achieved using a combination of the BRAFi vemurafenib and the MAPK kinase inhibitor (MEKi) cobimetinib.

The general condition of this patient had deteriorated at the time of LCS recurrence. The patient had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 4, a 39°C fever and intense biological inflammatory syndrome (CRP: 328 mg/l). At this time, lung computed tomography (CT) showed progression of LCS as a large left mediastinal and pulmonary tumor with lymphangitic carcinomatosis and concurrent left axillary adenopathy (Figure 1A). We obtained informed consent before initiating vemurafenib (960 mg twice daily) and cobimetinib (60 mg once daily for 21 days per 28-day cycle). The patient dramatically improved and became afebrile on day 3 of treatment. After 3 months, the patient's ECOG performance status was 1. The mediastinal tumor completely resolved, and the pulmonary and axillary lesions decreased by 80% compared with baseline (Figure 1A). The patient had a partial response according to the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST) 1.1. After 12 months of treatment, he was stable and maintained a radiological response. There was minimal fluorodeoxyglucose (<sup>18</sup>F-FDG) uptake, as observed by positron emission tomography (PET)-CT, in the pulmonary and axillary lesions, confirming the persistent control of the disease (Figure 1A). The treatment was well tolerated, with the exception of a cutaneous rash that spontaneously resolved. The plasma concentrations of cobimetinib and vemurafenib were measured monthly at steady state (day 15 of each cycle) and reached the median values (range) of 72.7 ng/ml (47–95.4) and 39.8 µg/ml (32.1–49.8), respectively, which are consistent with the results of previous pharmacokinetic studies. The *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation levels were monitored in the patient's plasma before and after treatment using the Enhanced-Ice-Cold-PCR technique, as previously described [4]. The *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation level (percent mutant allele fraction) decreased from 2.3% at the time of LCS recurrence to values below the sensitivity threshold (0.5%) at day 60, which was maintained throughout treatment (Figure 1B).

As observed in the present case, *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutated LCS appears to behave similarly to metastatic melanoma, in which secondary BRAFi resistance occurs within a median time of 6–7 months after treatment and mainly involves MAPK pathway reactivation [5]. The impressive and sustained response of this disseminated *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutated LCS to the combined BRAFi and MEKi treatment after secondary resistance to BRAFi suggests the existence of therapeutic options for patients with this rare intractable and aggressive malignancy.

G. Lorillon<sup>1</sup>, S. Mourah<sup>2,3</sup>, L. Vercellino<sup>4</sup>, C. de Margerie-Mellon<sup>5</sup>, C. Pagès<sup>6</sup>, L. Goldwirt<sup>2</sup>, C. Lebbe<sup>3,6</sup>, J. Tost<sup>7</sup> & A. Tazi<sup>1,8\*</sup>

Mathis S, Godeneche G, Haroche J, Milin S, Julian A, Berthomet A, Baron C, Palazzo P, Neau JP (2016) Long-term outcome of basilar stenosis in Erdheim-Chester disease: A case report. *Medicine (Baltimore)* **95** (36): e4813

Clinical Case Report

Medicine®

OPEN

## Long-term outcome of basilar stenosis in Erdheim-Chester disease

### A case report

Stéphane Mathis, MD, PhD<sup>a</sup>, Gaëlle Godenèche, MD<sup>a</sup>, Julien Haroche, MD, PhD<sup>b,c</sup>, Serge Milin, MD<sup>d</sup>, Adrien Julian, MD<sup>a</sup>, Aline Berthomet, MD<sup>a</sup>, Clément Baron, MD<sup>a</sup>, Paola Palazzo, MD, PhD<sup>a</sup>, Jean-Philippe Neau, MD<sup>a,\*</sup>

#### Abstract

**Background:** Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare form of non-Langerhans cell histiocytosis. This inflammatory myeloid neoplasm is frequently complicated by neurological symptoms, but stroke is an exceptional manifestation of this disease.

**Methods:** We report the case of a 59-year-old woman who presented a vertebrobasilar stroke secondary to infiltration and severe stenosis of the basilar artery, improved after interferon-alpha therapy. We performed a review of the relevant literature and reported the few other cases described.

**Results:** With our patient, we have found only 7 observations of cerebrovascular disorder in ECD. Most of them had supravascular arteries involvement.

**Conclusion:** Stroke is a rare treatable and potentially reversible complication of ECD. The pathophysiological processes explaining stroke in this disease are uncertain, but periarterial stenosis of cerebral arteries may be a mechanism.

**Abbreviations:** CNS = central nervous system, CT = computerized tomography, DSA = digital subtraction angiography, ECD = Erdheim-Chester disease, FDG = fluorodeoxyglucose, IU = international unit, MR-angiography = magnetic resonance angiography, MRI = magnetic resonance imaging, PET = positron emission tomography.

**Keywords:** basilar, Erdheim-Chester disease, histiocytosis, infiltration, stroke

### 1. Introduction

Histiocytosis is defined as a nonmalignant disorder due to abnormal accumulation and behavior of cells of the mononuclear phagocytic system (or "histiocytes"). Histiocytes were first described in the skin by Paul Langerhans (Langerhans cells) who initially thought that these dendritic processes were part of the nervous system.<sup>[1]</sup> However, as other histiocytes, these mononuclear phagocytes (arising from the myeloid hematopoietic lineage) are antigen-presenting cells ingesting foreign

material, processing their protein antigens and presenting them to lymphocytes to initiate the immune response: they normally participate in wound and tissue repair, and have key roles in initiation as well as in the regulation of inflammation.<sup>[2]</sup> Histiocytic disorders are usually defined by their constitutive cell types, with 4 subtypes ("Langerhans cells histiocytosis," "non-Langerhans cells histiocytosis," "hemophagocytic lymphohistiocytoses," and "histiocyte lineage-related malignancies").<sup>[3]</sup> Some authors have proposed to classify these disorders as "inflammatory myeloid neoplasms."<sup>[4]</sup>

Erdheim-Chester disease (ECD), first described by Jakob Erdheim and William Chester in 1930 as "lipoid granulomatosis,"<sup>[5]</sup> is a rare (up to 600 cases reported in the medical literature) non-Langerhans form of histiocytosis.<sup>[6]</sup> Diagnostic criteria for ECD are based on characteristic pathological findings (foamy histiocytes infiltration of polymorphic granuloma and fibrosis and xanthogranulomatosis, with CD68<sup>+</sup>CD1a<sup>-</sup> immunostaining), but also skeletal abnormalities ("bilateral and symmetric cortical osteosclerosis of the diaphyseal and metaphyseal parts of the long bones on X-ray" and/or "symmetric and abnormally intense labeling of the distal ends of the long bones of the legs, and in some cases of the arms, as revealed by <sup>99m</sup>TcTechnetium bone scintigraphy"), whereas this last criteria is not strictly required for the diagnosis.<sup>[7]</sup> If bone infiltration by foamy histiocytes is important for the diagnosis of ECD, numerous other tissues may be involved such as skin, kidneys, lungs, pleura, liver, peritoneum, spleen, and small bowel, but also the central nervous system (CNS).<sup>[8]</sup> CNS may be a target of histiocytes,<sup>[9]</sup> but among all neurological manifestations of ECD, stroke has been exceptionally described.<sup>[10-14]</sup> Herein we report the observation of a patient who developed stroke which contributed in making the diagnosis

Editor: Shizhang Ling.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

The authors have no conflicts of interest to declare.

<sup>a</sup> Department of Neurology, CHU of Poitiers, University of Poitiers, Poitiers, <sup>b</sup> Department of Internal Medicine and French reference Center for Rare Auto-immune and Systemic Diseases, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, <sup>c</sup> Université Pierre et Marie Curie, UPMC University Paris 6, Paris, <sup>d</sup> Department of Pathology, CHU of Poitiers, University of Poitiers, Poitiers, France.

\* Correspondence: Jean-Philippe Neau, Department of Neurology, CHU, Poitiers, University of Poitiers, 2 rue de la Milétrie, 86021 Poitiers, France (e-mail: jean-philippe.neau@chu-poitiers.fr).

Copyright © 2016 the Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License 4.0 (CCBY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*Medicine* (2016) 95:36(e4813)

Received: 3 May 2016 / Received in final form: 16 August 2016 / Accepted: 16 August 2016

<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000004813>

Mourah S, How-Kit A, Meignin V, Gossot D, Lorillon G, Bugnet E, Mauger F, Lebbe C, Chevret S, Tost J, Tazi A (2016) Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur Respir J* **47** (6): 1785-1796

ORIGINAL ARTICLE  
ORPHAN LUNG DISEASE

## Recurrent *NRAS* mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Samia Mourah<sup>1</sup>, Alexandre How-Kit<sup>2</sup>, Véronique Meignin<sup>3</sup>, Dominique Gossot<sup>4</sup>, Gwenaél Lorillon<sup>5</sup>, Emmanuelle Bugnet<sup>5</sup>, Florence Mauger<sup>6</sup>, Celeste Lebbe<sup>7</sup>, Sylvie Chevret<sup>8,9</sup>, Jörg Tost<sup>6</sup> and Abdellatif Tazi<sup>5,9</sup>

**Affiliations:** <sup>1</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Laboratoire de Pharmacologie Biologique, Hôpital Saint-Louis; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité; INSERM U976, Paris, France. <sup>2</sup>Laboratoire de Génomique fonctionnelle, Fondation Jean Dausset – CEPH, Paris, France. <sup>3</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis; INSERM UMR\_S1165, Paris, France. <sup>4</sup>Département Thoracique, Institut Mutualiste Montsouris, Paris, France. <sup>5</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Centre National de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France. <sup>6</sup>Laboratoire Epigénétique et Environnement, Centre National de Génotypage, CEA-Institut de Génomique, Evry, France. <sup>7</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, Département de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis; Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité; INSERM U976, Paris, France. <sup>8</sup>Assistance Publique – Hôpitaux de Paris; Service de Biostatistique et Information Médicale, Hôpital Saint-Louis, Paris, France. <sup>9</sup>Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité; INSERM UMR 1153 CRESS, Equipe de Recherche en Biostatistiques et Epidémiologie Clinique, Paris, France.

**Correspondence:** Abdellatif Tazi, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75475, Paris cedex 10, France. E-mail: abdelatif.tazi@sls.aphp.fr

**ABSTRACT** The mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway is constantly activated in Langerhans cell histiocytosis (LCH). Mutations of the downstream kinases *BRAF* and *MAP2K1* mediate this activation in a subset of LCH lesions. In this study, we attempted to identify other mutations which may explain the MAPK activation in nonmutated *BRAF* and *MAP2K1* LCH lesions.

We analysed 26 pulmonary and 37 nonpulmonary LCH lesions for the presence of *BRAF*, *MAP2K1*, *NRAS* and *KRAS* mutations. Grossly normal lung tissue from 10 smoker patients was used as control. Patient spontaneous outcomes were concurrently assessed.

*BRAF*<sup>V600E</sup> mutations were observed in 50% and 38% of the pulmonary and nonpulmonary LCH lesions, respectively. 40% of pulmonary LCH lesions harboured *NRAS*<sup>Q61K/R</sup> mutations, whereas no *NRAS* mutations were identified in nonpulmonary LCH biopsies or in lung tissue control. In seven out of 11 *NRAS*<sup>Q61K/R</sup>-mutated pulmonary LCH lesions, *BRAF*<sup>V600E</sup> mutations were also present. Separately genotyping each CD1a-positive area from the same pulmonary LCH lesion demonstrated that these concurrent *BRAF* and *NRAS* mutations were carried by different cell clones. *NRAS*<sup>Q61K/R</sup> mutations activated both the MAPK and AKT (protein kinase B) pathways. In the univariate analysis, the presence of concurrent *BRAF*<sup>V600E</sup> and *NRAS*<sup>Q61K/R</sup> mutations was significantly associated with patient outcome.

These findings highlight the importance of *NRAS* genotyping of pulmonary LCH lesions because the use of *BRAF* inhibitors in this context may lead to paradoxical disease progression. These patients might benefit from MAPK kinase inhibitor-based treatments.

Obert J, Vercellino L, Van Der GA, de Margerie-Mellon C, Bugnet E, Chevret S, Lorillon G, Tazi A (2017)  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **44** (4): 598-610

Eur J Nucl Med Mol Imaging (2017) 44:598–610  
DOI 10.1007/s00259-016-3523-3



ORIGINAL ARTICLE

## $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography in the management of adult multisystem Langerhans cell histiocytosis

Julie Obert<sup>1,2</sup> · Laetitia Vercellino<sup>3</sup> · Axel Van Der Gucht<sup>1,3</sup> · Constance de Margerie-Mellon<sup>1,4</sup> · Emmanuelle Bugnet<sup>2</sup> · Sylvie Chevret<sup>1,5,6</sup> · Gwenaél Lorillon<sup>2</sup> · Abdellatif Tazi<sup>1,2,6</sup>

Received: 26 July 2016 / Accepted: 7 September 2016 / Published online: 20 September 2016  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

### Abstract

**Purpose** The standard evaluation of multisystem Langerhans cell histiocytosis (LCH) includes a clinical evaluation, laboratory tests and a skeleton/skull X-ray survey, with chest high-resolution computed tomography (HRCT) in the case of pulmonary involvement. Preliminary reports suggest that  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose positron emission tomography-computed tomography ( $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT) may be useful for evaluating patients with LCH.

**Methods** Fourteen consecutive adult patients with multisystem LCH were included in this retrospective study, and were evaluated using standard procedures and  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT. The two sets of findings were compared both at baseline and during follow-up. Serial HRCT and pulmonary function tests were used to evaluate outcome in patients with lung involvement.

**Results** At the baseline evaluation, PET-CT identified every LCH localization found with the standard evaluation (except a mild cecum infiltration). PET-CT showed additional lesions in seven patients, mostly involving bones, and differentiated inactive from active lesions. Thyroid  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake was identified in three cases. No pituitary stalk  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake was observed in patients with pituitary LCH. Only 3/12 (25 %) patients with pulmonary LCH displayed moderate pulmonary  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake. During follow-up, variations ( $\geq 50$  % of maximum standardized uptake) in bone  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake intensity were correlated with disease state and response to treatment. The absence of lung  $^{18}\text{F}$ -FDG uptake did not preclude lung function improvement after treatment.

**Conclusions** Except for cases with pulmonary and pituitary involvement,  $^{18}\text{F}$ -FDG PET-CT could replace the standard evaluation for staging of adult patients with multisystem LCH. Serial PET-CT scans are useful for evaluating treatment responses, particularly in cases with bone LCH involvement.

**Keywords** Langerhans cell histiocytosis · PET-CT · Management · Response to treatment

✉ Abdellatif Tazi  
abdellatif.tazi@aplp.fr

<sup>1</sup> Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France

<sup>2</sup> Centre National de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>3</sup> Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>4</sup> Service de Radiologie, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>5</sup> Service de Biostatistique et Information Médicale, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France

<sup>6</sup> U1157 CRESS, Biostatistics and Clinical Epidemiology Research Team, Paris, France

### Introduction

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease of unknown etiology that is characterized by the accumulation of CD1a-positive Langerhans-like cells in involved tissues, which are often organized in granulomas [1–4]. LCH may occur in patients of all ages, from neonates to the elderly, with peak incidence occurring in adults between 20 and 40 years of age [3, 4]. While LCH may affect virtually any organ, it most frequently affects the bones, pituitary stalk and skin. Lung involvement is also frequent in adults; it can be present as part

Parreau S, Haroche J, Pommepuy I, Emile JF, Bourras JC, Archambeaud F (2016)  
[Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease, a continuity?]. *Rev Med Interne*

La Revue de médecine interne xxx (2016) xxx-xxx



Disponible en ligne sur  
**ScienceDirect**  
www.sciencedirect.com

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



Communication brève

## Histiocytose langerhansienne et maladie d'Erdheim-Chester, une continuité ?

*Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease, a continuity?*

S. Parreau<sup>a,\*</sup>, J. Haroche<sup>b</sup>, I. Pommepuy<sup>c</sup>, J.F. Emile<sup>d,e</sup>, J.C. Bourras<sup>f</sup>, F. Archambeaud<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service d'endocrinologie, hôpital du Cluzeau, 23, avenue Dominique-Larrey, 87042 Limoges cedex, France

<sup>b</sup> Service de pathologie, hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 75013 Paris, France

<sup>c</sup> Service d'anatomopathologie, hôpital universitaire de Limoges, 2, avenue Martin-Luther-King, 87000 Limoges, France

<sup>d</sup> EA4340, « biomarqueurs en cancérologie et 7 onco-hématologie », université de Versailles, université Paris-Saclay, 78035 Versailles, France

<sup>e</sup> Service de médecine interne 2, Centre national de référence maladies systémiques rares, groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, AP-HP, UMPC, université Paris-6, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris, France

<sup>f</sup> Service de radiologie, clinique François-Chénieux, 18, rue du Général-Catroux, 87039 Limoges, France

### INFO ARTICLE

Historique de l'article :  
Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :  
Maladie d'Erdheim-Chester  
Histiocytose langerhansienne  
BRAF  
Vemurafenib

Keywords:  
Erdheim-Chester disease  
Langerhans cell histiocytosis  
BRAF  
Vemurafenib

### RÉSUMÉ

**Introduction.** – La maladie d'Erdheim-Chester et l'histiocytose langerhansienne sont deux maladies rares a priori bien distinctes cliniquement, radiologiquement et histologiquement. Cependant, plusieurs cas associant ces deux entités ont été décrits.

**Observation.** – Un homme de 70 ans présentait un diabète insipide central, des xanthélasmas, une fibrose rétro-péritonéale et une ostéosclérose des membres inférieurs évoquant une maladie d'Erdheim-Chester. La biopsie osseuse montrait une histiocytose langerhansienne CD1a positive avec la présence de la mutation BRAF V600E. Le patient a été traité par vemurafenib avec une bonne évolution clinique.

**Conclusion.** – La revue de la littérature retrouve une quarantaine d'observations associant les deux maladies, pouvant évoquer un lien physiopathologique, notamment au niveau de la cellule souche hématopoïétique myéloïde CD34+. Le terme de néoplasie myéloïde inflammatoire a été avancé.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

### ABSTRACT

**Introduction.** – Erdheim-Chester disease and langerhans cell histiocytosis are two rare diseases separate on clinical, radiological and histological aspects. However, several cases involving both entities have been described.

**Observation.** – A 70-year-old man had a central diabetes insipidus, xanthelasmas, retroperitoneal fibrosis and osteosclerosis of the legs suggestive of Erdheim-Chester disease. Bone biopsy showed langerhans cell histiocytosis CD1a positive with the presence of BRAF V600E mutation. The patient was treated with vemurafenib with a good clinical course.

**Conclusion.** – The literature review finds forty observations linking the two diseases that may suggest a pathophysiological link, especially with the hematopoietic myeloid stem cell CD34+. The term inflammatory myeloid neoplasm was advanced.

© 2016 Société Nationale Française de Médecine Interne (SNFMI). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

\* Auteur correspondant.  
Adresse e-mail : [simon.parreau@hotmail.com](mailto:simon.parreau@hotmail.com) (S. Parreau).

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* **174** (6): 887-898

## Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age

Charlotte Rigaud,<sup>1,2</sup> Mohamed A. Barkaoui,<sup>1</sup> Caroline Thomas,<sup>3</sup> Yves Bertrand,<sup>4</sup> Anne Lambilliotte,<sup>5</sup> Jean Miron,<sup>1</sup> Nathalie Aladjidi,<sup>6</sup> Geneviève Plat,<sup>7</sup> Eric Jeziorski,<sup>8</sup> Claire Galambrun,<sup>9</sup> Ludovic Mansuy,<sup>10</sup> Patrick Lutz,<sup>11</sup> Anne Deville,<sup>12</sup> Corinne Armari-Alla,<sup>13</sup> Yves Reguerre,<sup>14</sup> Sylvie Fraitag,<sup>15</sup> Auréole Coulomb,<sup>16</sup> Virginie Gandemer,<sup>17</sup> Nicolas Leboulanger,<sup>18</sup> Despina Moshous,<sup>19</sup> Khe Hoang-Xuan,<sup>20</sup> Abdelatif Tazi,<sup>21</sup> Sébastien Heritier,<sup>1</sup> Jean-François Emile<sup>22</sup> and Jean Donadieu<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Registre français des histiocytoses, Service d'Hématologie Pédiatrique Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, France, <sup>2</sup>Service de Pédiatrie Institut Gustave Roussy, IIR, Villejuif, <sup>3</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Université de Nantes, Nantes, <sup>4</sup>Unité d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Eyon, <sup>5</sup>Unité d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Lille, Lille, <sup>6</sup>CIC 1401, Inserm CICP, Hôpital Pellegrin-enfant, CEFEVANCE, CHU de Bordeaux, Bordeaux, <sup>7</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Toulouse, Toulouse, <sup>8</sup>Service d'Hématologie et d'Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Montpellier, Montpellier, <sup>9</sup>Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Marseille, Marseille, <sup>10</sup>Médecine Infantile 2, Centre Hospitalier-Universitaire de Nancy, Nancy, <sup>11</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Strasbourg, Strasbourg, <sup>12</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Nice, Nice, <sup>13</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de Grenoble, La Tronche, <sup>14</sup>Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre Hospitalier-Universitaire de la Réunion Hôpital Félix Guyon, Saint Denis, La Réunion, <sup>15</sup>Service d'Anatomopathologie, Hôpital Necker Enfants, AP-HP, <sup>16</sup>Service d'Anatomopathologie, Hôpital Tenon, Paris, <sup>17</sup>Service d'Hématologie

### Summary

The French national cohort of children with Langerhans cell histiocytosis (LCH) has included 1478 patients since it was established in 1983. LCH therapeutic strategies substantially changed in 1998, so we have divided the cohort into two 15-year periods. Starting in 1998, therapy duration increased from 6 to 12 months, repeated induction therapy was performed in cases showing a poor response to the first induction with vinblastine and steroids, and refractory disease in a risk organ (RO+) was treated with cladribine and cytarabine. A total of 483 (33%) patients were enrolled before 1998, and 995 (67%) after 1998. Five-year survival was 96.6% (95% confidence interval: 95.4–97.5%) overall, improving from 92% pre-1998 to 99% post-1998 ( $P < 0.001$  adjusted to disease extent). This change was supported by an increase in 5-year survival from 60% to 92% in the RO+ group. Survival was particularly associated with cladribine and cytarabine among refractory RO+ patients. Disease reactivation was slightly less frequent after 1998, due to better enrolment of single-system patients, extended therapy duration, and more efficient second-line therapy. The crude rates of endocrine and neurological sequelae (the most frequent sequelae) appeared to improve over time, but this difference was not observed when the analysis was stratified by disease extent.

**Keywords:** langerhans cell histiocytosis, cohort study, historical comparisons.

Rolland-Debord C, Fry S, Giovannelli J, Langlois C, Bricout N, Aguilaniu B, Bellocq A, Le RO, Dominique S, Delobbe A, Francois G, Tazi A, Wallaert B, Chenivresse C (2017) Physiologic Determinants of Exercise Capacity in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Multidimensional Analysis. *PLoS One* **12** (1): e0170035



RESEARCH ARTICLE

## Physiologic Determinants of Exercise Capacity in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis: A Multidimensional Analysis

Camille Rolland-Debord<sup>1,2,3\*</sup>, Stephanie Fry<sup>1</sup>, Jonathan Giovannelli<sup>4</sup>, Carole Langlois<sup>5</sup>, Nicolas Bricout<sup>6</sup>, Bernard Aguilaniu<sup>7</sup>, Agnes Bellocq<sup>3,8</sup>, Olivier Le Rouzic<sup>1</sup>, Stephane Dominique<sup>9</sup>, Alain Delobbe<sup>10</sup>, Geraldine François<sup>11</sup>, Abdellatif Tazi<sup>12</sup>, Benoit Wallaert<sup>1</sup>, Cecile Chenivresse<sup>1</sup>

1 Service de Pneumologie et ImmunoAllergologie, Centre de Compétence des Maladies Pulmonaires Rares, CHU Lille, Univ. Lille, Lille, France, 2 Service de Pneumologie et Réanimation médicale, AHP-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris, France, 3 UMRS 1158 Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, INSERM, Paris, France, 4 Pôle de Santé Publique, Pharmacie et Pharmacologie, CHU Lille, Univ. Lille, Lille, France, 5 Service de Biostatistiques, CHU Lille, Univ. Lille, Lille, France, 6 Service de Radiologie, CHU Lille, Univ. Lille, Lille, France, 7 Université Joseph-Fourrier, Faculté de médecine, La Tronche, France, 8 Service d'Explorations Fonctionnelles de la Respiration, de l'Exercice et de la Dyspnée, AHP-Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles Foix, Paris, France, 9 Clinique Pneumologique, Hôpital Charles Nicolle, Université de Rouen, Centre Hospitalier Universitaire de Rouen, Rouen, France, 10 Service de Pneumologie, Centre Hospitalier Régional de la citadelle, Liège, Belgique, 11 Service de Pneumologie et Réanimation, Centre Hospitalier Universitaire d'Amiens, Université de Picardie Jules Verne, Amiens, France, 12 Service de Pneumologie, Centre de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, AHP - Hôpital Saint-Louis, Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité; INSERM UMR 1153 CRESS, Equipe de Recherche en Biostatistiques et Epidémiologie Clinique, Paris, France



OPEN ACCESS

Citation: Rolland-Debord C, Fry S, Giovannelli J, Langlois C, Bricout N, Aguilaniu B, et al. (2017)

\* [camille.rolland-debord@aphp.fr](mailto:camille.rolland-debord@aphp.fr)

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** 11

Tazi et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2016) 11:11  
DOI 10.1186/s13023-016-0387-1

Orphanet Journal of  
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

## Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis



Abdellatif Tazi<sup>1,2\*</sup>, Constance de Margerie-Mellon<sup>3</sup>, Laetitia Vercellino<sup>4</sup>, Jean Marc Naccache<sup>5</sup>, Stéphanie Fry<sup>6</sup>, Stéphane Dominique<sup>7</sup>, Stéphane Jouneau<sup>8</sup>, Gwenaél Lorillon<sup>1</sup>, Emmanuelle Bugnet<sup>1</sup>, Raphaël Chiron<sup>9</sup>, Benoit Wallaert<sup>10</sup>, Dominique Valeyre<sup>11</sup> and Sylvie Chevret<sup>1,12</sup>

### Abstract

**Background:** An important objective on diagnosis of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) is to determine the extent of disease. However, whether systematic extrathoracic investigation is needed in adult patients with clinically isolated pulmonary LCH (PLCH) has not been evaluated.

**Methods:** In this prospective, multicentre study, 54 consecutive patients with newly diagnosed clinically isolated PLCH were systematically evaluated at inclusion by bone imaging and blood laboratory testing to search for subclinical extrapulmonary LCH involvement. The patients were followed over a 2-year period. At each visit, they were asked about the presence of extrapulmonary manifestations of LCH.

**Results:** In the absence of bone symptoms, the skeletal X-ray survey results were normal for all but two patients who had a localised bone lesion consistent with possible LCH involvement, that remained unchanged over 2 years of follow-up. Whole-body bone scintigraphy did not add information to the plain radiography findings for the detection of asymptomatic bone involvement in isolated PLCH. Conversely, it showed nonspecific focal bone uptake in 18 % of the patients, mainly corresponding to post-traumatic or degenerative abnormalities unrelated to LCH. Mild leucocytosis due to neutrophilia was observed in 22 % of the patients and was not related to their smoking habits. Three patients had mild isolated lymphocytosis without haematological disease, whereas two patients had mild lymphopenia. A mild inflammatory biological syndrome was observed in a minority of patients without infection or constitutional symptoms and was not associated with progressive disease. A substantial proportion (24.5 %) of the patients had abnormal biological liver test results, including elevated liver enzymes and/or cholestasis, which were not linked to LCH involvement in this cohort.

(Continued on next page)

### 2.6.3 Travaux en cours de rédaction

- Description clinique et moléculaire d'une cohorte de sarcome histiocyttaire
- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Atteinte pulmonaire chez l'enfant.
- Histiocytose langerhansienne secondaire à un vaccin.
- TDM poumon de l'enfant/établissement d'un score d'activité.
- Effet dose et toxicité de la cladribine.
- Etude rétrospective française des xanthogranulomatoses systémiques.

- Description d'une cohorte de patients avec sarcome histiocytaire
- Description d'une cohorte de patients avec maladie de Rosai Dorfman

## 2.6.4 Participation et organisation de réunion

### 2.6.4.1 Organisation de la réunion annuelle le 4 novembre 2016

**Réunion du groupe d'étude des Histiocytoses** Registre / centre de référence des Histiocytoses  
Le vendredi 4 novembre 2016 : 9 h 30 -17 h 30  
Lieu: Salle de réunion 7 ème étage BâtimentsE3M  
Hôpital Pitié Salpêtrière  
<http://institut-e3m.aphp.fr> Métro Chevaleret Ou Saint Marcel Paris

#### ○ Aspect fondamental / Matin 9 h 30

- **S Héritier (Trs)** Braf et l'ontogénèse des cancers 20'
- **JF Emile (A Paré)** Spectre mutationnel des histiocytoses 20'
- **F Geissmann (NY MSKCC)**: Sac vitellin, ontogénèse du monocyte et modèle murin de l'histiocytose Lang. 30'
- **J F Emile (A Paré)** Maladie d'Erdheim chester: origine myéloïdes 20'
- **S Héritier (Trs)** Braf en pratique clinique: Inflammation et suivi quantitatif de la maladie résiduelle 20'
- Pause 15'
- **A Tazi (St Louis)** Profil moléculaire de l'Histiocytose pulmonaire. Rôle du tabac 20'
- **G Damadj (Caen)** Sarcome histiocytaire : 20'
- **N Hoog Labouret (Inca)** : Mise à disposition précoce et sécurisée des thérapies ciblées. 25'

#### ○ Aspect Clinique /après midi 13H30

- **J Donadieu (Trs)** Registre / organisation / recrutement 15'
- **W Le Goff (Pitié)** Lipide Macrophage et maladie d'Erdheim chester 20'
- **J Haroche Fleur Cohen (Pitié)** Vemurafenib : The love study 20'
- **J Donadieu (Trs)** Vemurafenib  
Résultat de l'étude pilote EU 15'
- **A Aouba (Caen)** Os et LCH de l'adulte : 20'
- **G Lorillon (St Louis)** VLB chez l'adulte 20'
- **J Kabla (Trs CHIC) et V Delavalle (Trs)** Poumon lors de l'histio Langerh. de l'enfant 25'
- **E Pappa, K Hoang-Xuan, A Idbaih (Pitié)** LCH du tronc cérébral et 2 CDA. 20'
- Pause 15'
- **J Donadieu et la Salle.** Mise à jour des recommandations HL 2010 20'
- **Association Histiocytose France**

### 2.6.4.2 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 13 14 octobre 2016

### 2.6.4.3 Participation au congrès de la société histiocytaire le 15 18 octobre 2016 Dublin

## CHEST CT IMAGING FEATURES IN PEDIATRIC PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: ALVEOLAR CONDENSATION AS A POSSIBLE MANIFESTATION OF THE DISEASE

Valeria Della Valle<sup>1</sup>, Chiara Sileo<sup>1</sup>, Jessica Kabla<sup>2</sup>, Mohamed Aziz Barkaoui<sup>2</sup>, Ralph Epaud<sup>3</sup>, Hubert Ducou Le Pointe<sup>1</sup>, Jean Donadieu<sup>2</sup>.

1 Radiology department, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

2 Centre de référence des Histiocytoses, Registre des histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

3 Service de Pédiatrie Générale Hôpital Inter communal de Créteil, Créteil France

### **Purpose**

The aim of this study was to describe a peculiar aspect observed on chest computed tomography (CT) in pediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH).

### **Methods**

Among 1763 pediatric patients with LCH diagnosis enrolled in the French National database for langerhans cell histiocytosis, until April 2016, 167 patients have been diagnosed with PLCH. 146 chest CT scans, collected at various time of disease course, of 48 patients could be retrospectively and independently reviewed by a panel of 4 observers composed by 3 pediatric radiologists and 1 pediatric hemato-oncologist.

### **Results**

In addition to well known radiological aspect of PLCH, such as cyst and nodules, we found alveolar condensation in 12 patients (25%), 5 (17%) of them were presented at diagnosis and 7 on subsequent scans. 5/12 (45%) of these patients presented a pre-existing, concomitant or subsequent nodular or cystic lesion. None of them showed signs of infection at BAL examination or any improvement after a treatment with a standard antibiotic therapy while they did show regression under the LCH regimen of chemotherapy. All patients with such lesions exhibited a disseminated LCH profile with involvement of risks organs and the diagnosis confirmation was established on skin or lung, while in most of the cases, thrombocytopenia contradicts a lung biopsy.

### **Conclusion**

In addition to the well known aspects of PLCH (nodules and cysts), alveolar condensation was found in 25% of our patients. It was considered as LCH related since it was not associated with infections and because of its favorable outcome under standard LCH chemotherapy and thus could be considered as a possible manifestation of PLCH in children with RO+ involvement.

## PULMONARY LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN CHILDREN: CT IMAGING FEATURES IN A COHORT OF 48 PATIENTS WITH LUNG INVOLVEMENT AND PROPOSAL OF SCORING.

Valeria Della Valle<sup>1</sup>, Chiara Sileo<sup>1</sup>, Jessica Kabla<sup>2</sup>, Mohamed Aziz Barkaoui<sup>2</sup>, Ralph Epaud<sup>3</sup>, Hubert Ducou Le Pointe<sup>1</sup>, Jean Donadieu<sup>2</sup>.

1 Radiology department, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

2 Centre de référence des Histiocytoses, Registre des histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

3 Service de Pédiatrie Générale Hôpital Inter communal de Créteil, Créteil France

**Purpose:** To describe the chest Computed tomography (CT) scan findings of pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) in childhood.

### Methods

We have reviewed 146 chest CT scan of 48 patients. The CT scans were collected at various time of disease course and were independently reviewed by a panel of 4 observers. For each CT scan a semiquantitative analysis was performed for nodular opacities and cystic abnormalities.

### Results

Among the 48 patients, CT scan was performed at diagnosis in 29 . Of 29 patient evaluated at diagnosis, 18 patients (62%) presented with nodules, 13 patients (45%) presented with cysts and 6 patients (21%) presented a combination of both nodular and cystic lesions. On the initial CT scan, median nodules total score was 1 (range 0-12) and median cysts total score was 0 (range 0-20). If we consider the "worst" CT scan observed at any time of the follow up in the 48 patients, almost the same proportion of patients with nodules (30 patients, 62 %) was found but we observed an increase proportion of patients with cysts (30 patients, 62 %) and median nodules total score was 1 (range 1-12) and median cysts total score was 2 (range 0.-24). The distribution of the scores was very asymmetric for a total number of patients with nodule score and cyst score >5 (the severe form) of 14 patients (29%) and 19 patients (40%) respectively. The distribution of nodules and cysts was symmetric in the upper, medium and lower fields with an involvement of costo-phrenic angles in 68% of the cases.

### Conclusion

A semiquantitative score for nodular and cystic lesions on chest CT scans is a useful tool in pediatric PLCH, otherwise extremely difficult to objectively assess. Lung bases were frequently involved in children contrary to adult PLCH.

## PHARMACOKINETICS STUDY OF VEMURAFENIB IN A PEDIATRIC POPULATION: PRELIMINARY RESULTS

FABRESSE Nicolas<sup>1,2</sup>, LARABI Islam Amine<sup>1</sup>, ABE Emuri<sup>1</sup>, HERITIER Sébastien<sup>3</sup>, ALVAREZ Jean-Claude<sup>1,2</sup>  
DONADIEU Jean<sup>3</sup>,

<sup>1</sup>Laboratory of Pharmacology-Toxicology, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

<sup>2</sup>Université Versailles Saint Quentin en Yvelines, UFR Sciences de la Santé, 2 avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, AP-HP, Centre de Référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, Paris, France

**PURPOSE:** Vemurafenib (VMF) appeared as a potential useful drug in refractory LCH. However, dosage regimen is generally empirically decided, based on the similarity of the body weight related adult reference dose used in melanoma, since no pharmacokinetics data exist for VMF in pediatric populations.

**METHODS** We evaluate the main pharmacokinetics parameters using an LC-MS/MS method in this population. A total of 11 patients were studied and preliminary analysis of 7 children aged from 1 to 8-years-old were enrolled in this prospective study.

**RESULTS** ∴. Patients received 14 to 43 mg.kg<sup>-1</sup>/Day of oral VMF in two administrations. Pills are crushed and dissolved in water. Plasmatic concentrations were evaluated at the D1 and D14 after starting the treatment (T0<sup>H</sup>, T2<sup>H</sup>, T3<sup>H</sup>, T4<sup>H</sup>, T5<sup>H</sup>, T6<sup>H</sup>, T8<sup>H</sup>, T10<sup>H</sup> and T12<sup>H</sup>). AUC at D<sub>1</sub> was 61 ± 41 µg.ml<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> (mean ± SD) with a C<sub>max</sub> (T5<sup>H</sup>) of 6.5 ± 5.4 µg.ml<sup>-1</sup> and C<sub>min</sub> 4.3 ± 2.6 µg.ml<sup>-1</sup>. AUC at D<sub>14</sub> was 164.8 ± 90 µg.ml<sup>-1</sup>.h<sup>-1</sup> with a C<sub>max</sub> of 13.0 ± 8.8 µg.ml<sup>-1</sup> and C<sub>min</sub> 11.3 ± 8.5 µg.ml<sup>-1</sup>. T<sub>max</sub> observed at D<sub>1</sub> was equivalent to adult (4.5<sup>H</sup> Vs. 5<sup>H</sup>). AUC increase 2.6 fold from D<sub>1</sub> to D<sub>14</sub> Vs. 15 to 17 fold among adults. AUC, C<sub>max</sub> and C<sub>min</sub> SD underline an important inter-individual variability. Looking intra-patient variability at D<sub>14</sub> (mean D<sub>14</sub>-SD: 2.2 µg.ml<sup>-1</sup>), kinetics presents few variation according to steady state achievement. Although C<sub>min</sub> observed differs from adult studies (54 and 57 µg.ml<sup>-1</sup>) with a 4 to 5 fold factor, good clinical response was observed among patients, except for one of them with the lower concentration (3 ng/mL).

**Conclusion:** Therapeutic VMF concentrations observed in children Langerhans cell histiocytosis are lower than those noted in adults melanoma treatment.

## **VEMURAFENIB HAD OBTAINED THE ORPHAN DRUG DESIGNATION STATUS IN EUROPE FOR LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS IN APRIL 2016**

Jean Donadieu<sup>1</sup>, Marine Berro<sup>2</sup>, Sébastien Héritier<sup>1</sup>

1 Centre de référence des Histiocytoses, Registre des histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France.

2 OrphanDev Aix-Marseille Université, Marseille France.

**Purpose:** To inform the "Histiocyte Society" that the VEMURAFENIB had recently obtained the orphan drug designation status for Langerhans cell histiocytosis.

**Methods:** Orphan designation allows a pharmaceutical company to benefit from incentives from the European Medicines Agency to develop a medicine for a rare disease, such as reduced fees and market exclusivity. Applications for orphan designation are evaluated by the Committee for orphan medical products (COMP). If the COMP issues a positive opinion, the European Commission may then grant the medicine orphan status. To be designed as a orphan drug, two major conditions should be ascertained: 1 epidemiological data should be validated that the condition is rare i.e. prevalence should be below 5/10000 in population. 2 Preliminary biological and/or clinical should support the plausibility of the efficacy of the drug in the condition.

**Results:** In order to foster the commitment of Pharma company in the field of such a rare disease as Langerhans cell Histiocytosis, the non profit association GROUPE d'ETUDE des HISTIOCYTOSES, Paris, France, had taken the initiative to apply for an Orphan designation status for VEMURAFENIB for Langerhans cell Histiocytosis. The file was completed in December 2015 with the help of the OrphanDev, an academic platform. The COMP give a positive opinion mid april 2016 and EC adopted the orphan status.

**Conclusion:** Vemurafenib is now the first drug with an orphan drug status in Langerhans cell histiocytosis. With regards to the promising effect of Vemurafenib in refractory LCH, this status will help 1) to develop clinical trials 2) to apply for EU grants like H2020 3) to foster the commitment of Pharma company in the field of LCH 4) orphan status in EU can easily be extended to USA, according to FDA regulation.

## **VEMURAFENIB IN CHILDREN WITH REFRACTORY LCH: 21 PATIENTS TREATED IN FRANCE, UK, ITALY AND LEBANON.**

Jean Donadieu<sup>1</sup>, Johannes Visser<sup>2</sup>, Elena Sieni<sup>3</sup>, Nabil Kabbara<sup>4</sup>, Mathilde Jehanne<sup>5</sup>, Anne Pagnier<sup>6</sup>, Nathalie Aladjidi<sup>7</sup>, Anne Deville<sup>8</sup>, Geneviève Plat<sup>9</sup>, Anne Lutun<sup>10</sup>, Laurence Blanc<sup>11</sup>, James Nicholson<sup>12</sup>, Alain Lefevre-Utile<sup>13</sup>, Ahmed Idbaih<sup>14</sup>, Olga Slater<sup>15</sup>, Jean François Emile<sup>16</sup>,. Sebastien Héritier<sup>1,16</sup>

1 Centre de référence des Histiocytoses, Registre des histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France. 2 Department of Paediatric Oncology and Haematology, Leicester Children's Hospital, Leicester, UK. 3 Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria A.Meyer Firenze Italy

4 Division Pediatric Hematology Oncology Rafic Hariri University Hospital Beirut Lebanon 5 CHU Félix Guyon Saint Denis, La Réunion France 6 CHU Grenoble, France 7 CHU Bordeaux, France 8 CHU Nice, France 9 CHU Toulouse France 10 CHU Amiens, France 11 CHU Poitiers, France 12 Department of paediatric Oncology and Haematology, Cambridge University Hospitals, UK 13 Unité D'Immuno Hématologie pédiatrique, Hopital Necker Enfants Malades APHP Paris, France 14 AP-HP, Service de Neurologie 2, Hôpital Universitaire La Pitié Salpêtrière, Paris, France 15 Department of pediatric hemato oncology, Great Ormond Street Hospital London, UK 16 Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France

**Purpose:** To present a survey of 21 children with LCH bearing *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation treated with Vemurafenib (Cutoff date: May 24th 2016).

**Methods:** Two groups of patients were considered. Group 1: Multisystem disease, Risk Organ + (n=14) or RO - (n=2) *refractory* to at least one induction of vinblastine and steroid and for 9 patients refractory to 2 CdA (n=5) or 2 CdA Arac (n=4). Group 2: Symptomatic neurodegenerative (ND) CNS LCH (n=5) which had all previously received vinblastine + steroid (> 24 months) and retinoic acid and one intravenous immunoglobulin. After informed consent, Vemurafenib was provided off label at a dose of 20 mg/kg/day orally for at least 8 weeks.

**Results:** Group 1 included of 16 patients with a median age 0.9 years at diagnosis and Vemurafenib was initiated at median age of 1.9 years. Median follow-up was 6 months. The indication was disease progression in RO+ in 14 and in bone and soft tissue both after 2 CdA. At week 6, evaluation could be done in 13 while 3 are ongoing. 12 evaluable patients have a complete response and one a partial response. No grade 3 or 4 side effect was observed. Group 2 (CNS ND LCH) was composed of 5 patients, with a median age of 12 years at therapy start with a median follow-up of 14 months. One patient experienced weakness at therapy onset and a one skin rash resulting in withdrawal of therapy. In the three others, 3-month therapy resulted in a limited subjective improvement, but ataxia rating scale score remains stable.

**Conclusion:** Vemurafenib appears to be a very active in systemic RO+ refractory LCH with *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation, but has a limited impact on CNS ND LCH. The indications, dosage, optimal duration of therapy and long term outcomes warrant further investigation.

**Relevance of *BRAF*<sup>V600E</sup> allele detection in circulating cfDNA as a biomarker in pediatric LCH**

Sebastien Héritier, Valery Taly, Sonia Garrigou, Corinne Normand, Philippe Nizard, Zofia Hélias-Rodzewicz, Jean-François Emile, Jean Donadieu\*

\* presenting author

**300/300 words**

**Purpose:** *BRAF*<sup>V600E</sup> mutation was reported in half of the patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). Detection of oncogenic mutations in circulating cell-free DNA (cfDNA) has been largely reported in patient with cancer and plasma cfDNA *BRAF*<sup>V600E</sup> detection was reported in adults with Erdheim-Chester disease. The present study investigated the *BRAF*<sup>V600E</sup> allele detection in circulating cfDNA in a pediatric LCH cohort.

**Methods:** *BRAF*<sup>V600E</sup> positives LCH cases were investigated at diagnosis and during follow up (week 7, month 6, and if applicable at recurrence and additionally at day 15 after onset of vemurafenib therapy). *BRAF*<sup>V600E</sup> allele was detected using droplet digital PCR assay with a Raindrop system (Raindance Technologies). Quantitative *BRAF*<sup>V600E</sup> load was expressed as the percentage of mutant alleles relative to the total number of *BRAF* alleles detected.

**Results:** Mean *BRAF* allele detection was 71445 alleles (range, 551-751 093) per samples. At diagnosis (n=30), circulating cfDNA *BRAF*<sup>V600E</sup> positive detection was found in 9/9 (100%) of risk organ positive multisystem (RO+ MS) LCH cases, 2/4 (50%) of RO- MS LCH cases and 0/14 (0%) single system (SS) LCH cases (12 bone SS LCH and 2 skin SS LCH) ( $P < 0.001$ , Fisher's Exact test). *BRAF*<sup>V600E</sup> load was higher in RO+ cases (mean, 2.78% range 0.07-6.66%) than in RO- cases (mean, 0.08% range 0.06-0.11) ( $P = 0.099$ , Mann-Whitney test).

Follow up is already complete for 9 patients. For 4 cases negative at diagnosis without reactivation, no further detection of cfDNA *BRAF*<sup>V600E</sup> allele was observed. For positive cases at diagnosis, persistent cfDNA *BRAF*<sup>V600E</sup> allele detection concerned 3/3 patients with persistent active disease after vinblastine/steroid therapy, but was not detected in cases for whom remission was obtained after 2 courses of cladribine/cytarabine therapy (n=1) and after 15 days of vemurafenib therapy (n=1).

**Conclusion:** *BRAF*<sup>V600E</sup> quantification in circulating cfDNA may be a pertinent biomarker to monitor disease, especially for MS RO+ LCH children.

#### **2.6.4.4 Congrès de la SHIP 15 - 16 octobre 2016**

Une présentation des travaux du registre a eu lieu à l'occasion de ce congrès.

#### **2.7 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.**

Le travail du registre tient à la fois à un travail de surveillance épidémiologique, à l'évaluation des pratiques de soins et à une base de données pour des travaux de recherche.

Pour cette petite population, il permet l'adaptation des recommandations de prise en charge grâce à une évaluation d'indicateur aussi que la mortalité, le taux de séquelles graves sont fournis par le registre. Ces indicateurs correspondent à ceux développés au niveau européen pour les maladies rares, et le registre français anime le projet européen euro histio net [www.eurohistio.net](http://www.eurohistio.net) qui constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

### 3 Correspondants du registre

CENTRE	INVESTIGATEURS
<b>CHU AMIENS</b> <b>HOPITAL NORD</b> Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Victor Pauchet 80054 AMIENS	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN Dr Antoine GOURMEL
<b>CHU ANGERS</b> Service d'Oncologie Pédiatrique 4 avenue Larrey 49033 ANGERS CEDEX	Dr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST Dr Jean-François BRASME
<b>CHU BESANÇON</b> <b>HOPITAL SAINT JACQUES</b> Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Dr Emmanuel PLOUVIER Dr Sarah BEAUSSANT COHEN
<b>CHU BORDEAUX</b> <b>HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN</b> Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Pr Yves PEREL Dr Nathalie ALADJIDI Dr Céline ICHER Dr Cécile VERITE
<b>CHU BREST</b> <b>HOPITAL MORVAN</b> 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Philippe LEMOINE Dr Liana CARAUSU Pr Pascale MARCORELLES Pr Cédric LE MARECHAL
<b>CHRU CAEN</b> Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Odile MINCKES Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET
<b>CHU CLERMONT-FERRAND</b> <b>HOTEL DIEU</b> Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Eric DORE Pr Justyna KANOLD
<b>CHU DIJON</b> <b>HOPITAL D'ENFANT</b> Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Gérard COUILLAULT Dr Claire BRIANDET
<b>CHU GRENOBLE</b> <b>HOPITAL A. MICHALLON</b> Département de Pédiatrie BP 217 38045 GRENOBLE CEDEX	Pr Dominique PLANTAZ Dr Anne PAGNIER Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Dalila ADJAOUD Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT Dr Pauline GIRARD

CENTRE	INVESTIGATEURS
<b>CHRU LILLE</b> <b>HOPITAL JEANNE DE FLANDRE</b> Unité d' Hématologie Oncologie 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX	Dr Anne LAMBILLIOTTE Dr Françoise MAZINGUE
<b>CHU LIMOGES</b> Service de Pédiatrie Médicale 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX	Dr Caroline OUDOT Dr Christophe PIGUET
<b>INSITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (IHOP)</b> 1 place du Pr Joseph Renault 69008 LYON	Dr Kamila KEBAILI Dr Perrine MAREC-BERARD Dr Arthur DONY
<b>CHU MARSEILLE</b> <b>HOPITAL D' ENFANTS LA TIMONE</b> Service d' Hémato -Oncologie Pédiatrique Boulevard Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 05	Dr Carole COZE Dr Claire GALAMBRUN Dr Jean Claude GENTET Dr Iris HERRMANN
<b>CHU MONTPELLIER</b> <b>HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE</b> UAM Hématologie et Oncologie Pédiatrique et Service de Pédiatrie 3 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 5	Dr Eric JEZIORSKI Pr Nicolas SIRVENT Dr Renaud TICHIT
<b>CHU NANCY</b> <b>HOPITAL D' ENFANTS</b> Médecine Infantile 2 Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY	Pr Pascal CHASTAGNER Dr Ludovic MANSUY Dr Claudine SCHMITT
<b>CHRU NANTES</b> <b>HOPITAL MERE-ENFANT</b> Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique Quai Moncoust 44035 NANTES CEDEX 01	Dr Caroline THOMAS
<b>CHU NICE</b> <b>HOPITAL DE L'ARCHER 2</b> Pédiatrie 151 route de St Antoine de Ginestière 06 202 NICE	Dr Françoise BELLMANN Dr Anne DEVILLE Dr Marion LE MEIGNEN Dr Marilyne POIREE Dr Christine SOLER
<b>APHP</b> <b>HOPITAL D'ENFANTS ARMAND TROUSSEAU</b> Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12	Dr Anne AUVRIGNON Dr Jean DONADIEU Dr Sylvie FASOLA Dr Sébastien HERITIER Pr Judith LANDMAN-PARKER Pr Guy LEVERGER Dr Arnaud PETIT Dr Marie-Dominique TABONE
<b>APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES</b> Unité d' Immunologie Hématologie Rhumatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Dr Brigitte BADER-MEUNIER Pr Stéphane BLANCHE Pr Pierre QUARTIER Dr Despina MOSHOUS Dr Bénédicte NEVEN

<b>CENTRE</b>	<b>INVESTIGATEURS</b>
<b>APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES</b> Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER
<b>APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ</b> Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr Aurélie Cuienet
<b>INSTITUT CURIE</b> Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Dr Franck BOURDEAUT Pr François DOZ Dr Dominique LEVY Dr Jean MICHON Dr Daniel ORBACH Dr Hélène PACQUEMENT Dr Gudrun SCHLEIERMACHER
<b>INSTITUT GUSTAVE ROUSSY</b> Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Dr Laurence BRUGIERES Dr Véronique MINARD Dr Dominique VALTEAU-COUANET
<b>CHU POITIERS</b> <b>HOPITAL JEAN BERNARD</b> Service d' Oncologie Pédiatrique 2 rue de la Milétrie BP 577 86021 POITIERS CEDEX	Dr Laurence BLANC Dr Frédéric MILLOT
<b>CHU REIMS</b> <b>HOPITAL MAISON BLANCHE</b> Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 51000 REIMS	Dr Stéphanie GORDE Dr Martine MUNZER
<b>CHU RENNES</b> <b>HOPITAL SUD</b> Service d'Hématologie Pédiatrique 16 boulevard de Bulgarie 35056 RENNES CEDEX	Dr Jacinthe BONNEAU Dr Céline CHAPPE Dr Virginie GANDEMER Dr Phaktra Fedele SOKE Dr Sophie TAQUE Dr Fabienne TOUTAIN
<b>CHU ROUEN</b> <b>HOPITAL CHARLES NICOLLE</b> Service d' Immunologie, Hématologie Oncologie Pédiatrique 1 rue de Germont 76000 ROUEN	Dr Nimrod BUCHBINDER Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Sophie GATINEAU SAILLIANT Dr Aude MARIE-CARDINE Dr Pascale SCHNEIDER Pr Jean-Pierre VANNIER
<b>CHU SAINT ETIENNE</b> <b>HOPITAL NORD</b> Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Avenue Albert Raimond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Dr Claire BERGER Dr Audrey DAVID Pr Jean-Louis STEPHAN Dr Sandrine THOUVENIN-DOULET
<b>CHU STRASBOURG</b> <b>HOPITAL DE HAUTEPIERRE</b> Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	Pr Patrick LUTZ Dr Alexandra SPIEGEL

CENTRE	INVESTIGATEURS
<b>CHU TOULOUSE</b> <b>HOPITAL DES ENFANTS</b> Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 330 avenue de Grande Bretagne 31026 TOULOUSE CEDEX	Dr Anne Isabelle BERTOZZI Dr Marie-Pierre CASTEIX Dr Marion GAMBARD Dr Marlène PASQUET Dr Geneviève PLAT Dr Hervé RUBIE
<b>CHU TOURS</b> <b>HOPITAL CLOCHEVILLE</b> Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Cécile AUVIN Dr Pascale BLOUIN Pr Philippe COLOMBAT Dr Anne JOURDAIN Dr Marion YVERT
<b>CHU de Saint Denis</b> <b>Hopital Felix GUYON</b> Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique La Réunion	Dr Yves REGUERRE Dr Mathilde JEHANNE
<b>APHP</b> <b>HOPITAL PITIE SALPETRIERE</b> Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Dr Julien HAROCHE Dr Fleur AUBART COHEN
<b>APHP</b> <b>HOPITAL PITIE SALPETRIERE</b> Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Khé HOANG XUAN Dr Ahmed iDBAIH
<b>APHP</b> <b>HOPITAL SAINT LOUIS</b> Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON
<b>APHP</b> <b>HOPITAL SAINT LOUIS</b> Service de Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Mathilde DE MENTHON Pr Alfred MAHR

## 4 Conclusion

Le registre national offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie des histiocytoses et des indicateurs sur le devenir des patients et il constitue un outil épidémiologique pour le centre de référence des histiocytoses.

C'est aussi un retour d'expérience sur les approches thérapeutiques réalisées, les essais thérapeutiques étant difficiles à mettre en place vu la rareté et le polymorphisme de la maladie.

Le recueil des données est exhaustif pour l'âge pédiatrique et n'atteint pas cette qualité pour la période adulte. Ce recueil a permis la mise en place de l'étude GENE HISITIO qui a produit cette année une étude montrant la corrélation très nette entre la présence d'une mutation  $Braf^{V600E}$  et la sévérité de cette maladie. Nous pouvons aussi mesurer par ce registre le début de l'arrivée des thérapies ciblées et leur impact.

A partir de 1998, le pronostic vital des formes multi viscérales, réfractaires d'Histiocytose langerhansienne était amélioré par une association de 2 chimiothérapies (Cladribine et Aracytine), au prix d'une toxicité résiduelle. Des décès, dans la suite de ce schéma thérapeutique, ont été observé jusqu'en 2014.

Depuis cette période, une thérapie ciblée anti Braf hors AMM mais correspondant à une molécule disposant d'une désignation orpheline dans cette indication (Vemurafenib / Zelboraf ®) a été proposé dans ces situations et la poly chimiothérapie par Cladribine et Aracytine abandonnée. Aucun décès n'a plus été observé et contrairement à l'adulte aucune tumeur cutanée secondaire n'a été observé. Il est important de suivre cette tendance, mais ce premier élément apparaît très encourageant et pose bien sur de nombreuses autres questions sur l'utilisation de ces thérapeutiques.