

Avril 2019

Rapport d'activité année 2018

Registre des histiocytoses

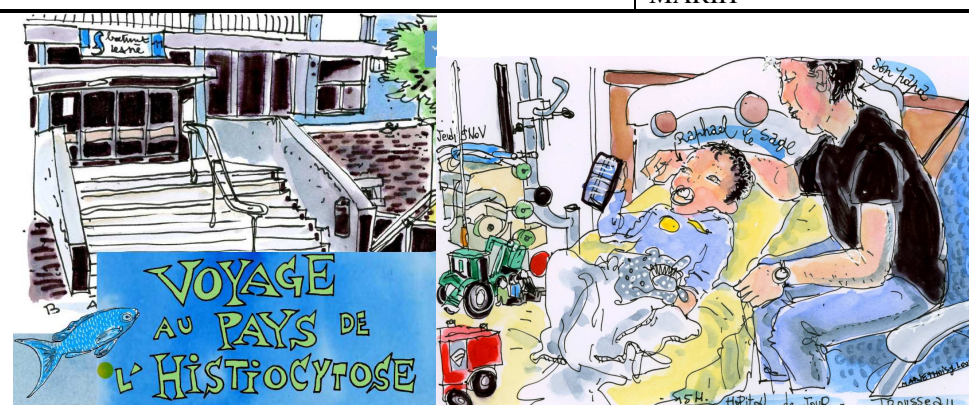
	Registre des histiocytoses Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris
Les travaux du registre ont été soutenus par	
* Inserm	
* l'Association HISTIOCYTOSE FRANCE	
	
* l'Association 111 les arts	
* l'Association RMHE	
* La Fédération Enfants Cancers Santé et la SFCE	
* l'Association La petite Maison dans la Prairie	Centre de référence des histiocytoses www.histiocytose.org
* Le Laboratoire ROCHE	Euro Histio Net www.eurohistio.net
	Filière Maladies rares Immuno hématologiques MARIH
	

Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :.....	3
1.1	Evolution en 2018	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.....	5
1.3.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente	5
1.3.4	Financement	6
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
1.6	Date d'analyse.....	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	Xanthogranulome 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	Connaissance du statut moléculaire.....	21
2.7	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre.....	22
2.7.1	Travaux de recherche en cours	22
2.7.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	28
2.7.3	Travaux en cours de rédaction	36
2.7.4	Participation et organisation de réunion.....	36
2.8	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.	46
3	Correspondants du registre	47
4	Bibliographie	51
5	Conclusion	53

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :

Les histiocytoses sont des maladies rares, que de très nombreux praticiens et spécialistes sont amenés à voir, à diagnostiquer et, 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 2018

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. Le registre reste un outil épidémiologique à la disposition du centre de référence relabélisé en 2017,

dans le cadre du plan maladies rares numéro 3. Dans cette logique, ce rapport et les données du registre peuvent être transférables à la BAMARA. Plusieurs propositions ont été faites dans ce sens aux responsables de BAMARA, y compris lors d'une rencontre en septembre 2018, qui n'ont pas à ce jour abouti.

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 – troubles 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 de grands échantillons 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 et/ou radio clinique),
- b) Le xanthogranulome 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

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^{ème} 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 toujours 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 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". Enfin, depuis 2015, le laboratoire ROCHE a offert une aide substantielle.

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 Idhah 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 et Pr P Touraine 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 2018.

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 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 fin 2018.

Rapport du registre des histiocytoses année 2018

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	Xanthogranulome Juvénile	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 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 BARKAOUI,

Rapport du registre des histiocytoses année 2018

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'anatomopathologistes dont la liste est la suivante (tableau 2). Les activités de ce panel se sont poursuivies en 2018.

Tableau: Constitution du panel anatomopathologique

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

Une réunion s'est déroulée en 2018 et l'intérêt de ce panel est de permettre une confrontation anatomoclinique concernant les cas difficiles à classer. Le panel peut être sollicité entre 2 réunions pour avis.

1.6 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 15/4/2019

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 1996¹ 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 3628 patients (3229 en 02/2018 soit + 399 patients) a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 3039 (2708 en 02/2018 soit +331) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=168, données de [Abla et al., 2018;Amoura et al., 2019;Cohen-Aubart et al., 2018b;Cohen-Aubart et al., 2018a;Cohen et al., 2018b;Cohen et al., 2018a;Heritier et al., 2018;Lorillon et al., 2018;Melloul et al., 2019]signalement insuffisantes n= 368 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi) et diagnostic non étudiés n=53.

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 : répartition par diagnostic

Année (antériorité)	2013	févr-15	févr-16	févr-17	févr-18	Avril 2019
Diagnostic	N	N	N	N	N	
Histiocytose langerhansienne	1678	2034	2211	2363	2503	2646
Isolé	1678	Dont 2004	Dont 2182	Dont 2331	2470	dont 2613
associée à Erdheim chester		24	20*	23	24	24
associée à Rosai Dorfman		3	2*	2	2	2
associée à Xantho granulome Juvénile		2	3	3	3	3
associé (suivi de) d'une histiocytose maligne		2	4	4	4	4
Erdheim Chester	2	131	137	141	142	164
Rosai Dorfman	7	39	65	67	68	74
Syndrome SLC29A3		10	11	11	11	12
Xantho granulome Juvénile	31	37	40	44	23	37
Histiocytose maligne primitive		48**	40	55	56	66

¹ 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

Rapport du registre des histiocytoses année 2018

Histiocytose maligne secondaire			9(+4 LCH / SH)	14(+4 LCH / SH)		16
Histiocytose non classée***			9	10	6	6
Gorham		36	38	39	40	42

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

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

*** Histiocytose non classée: après avis du panel anatomopathologique.

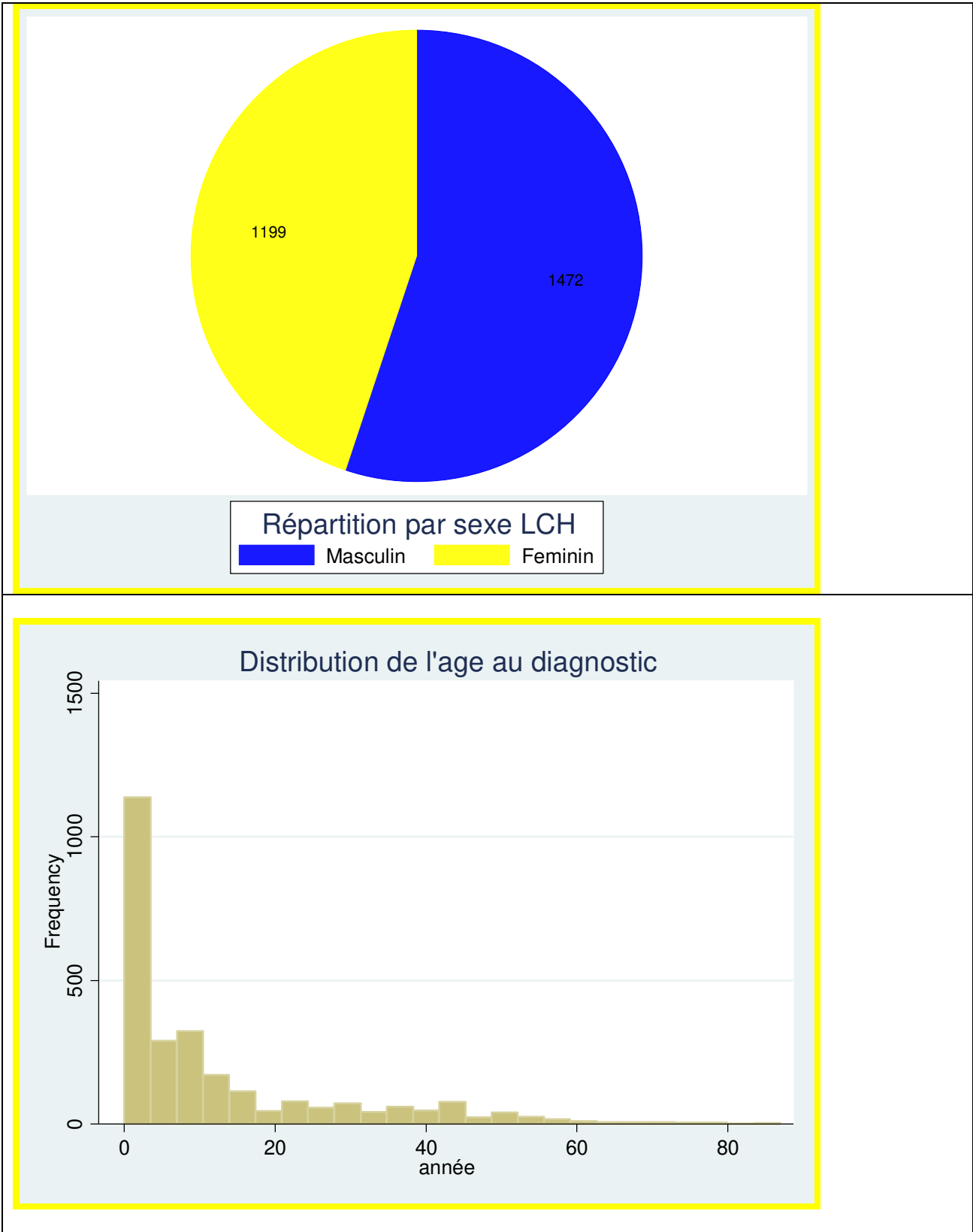
2.2 *Détail par pathologie*

2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

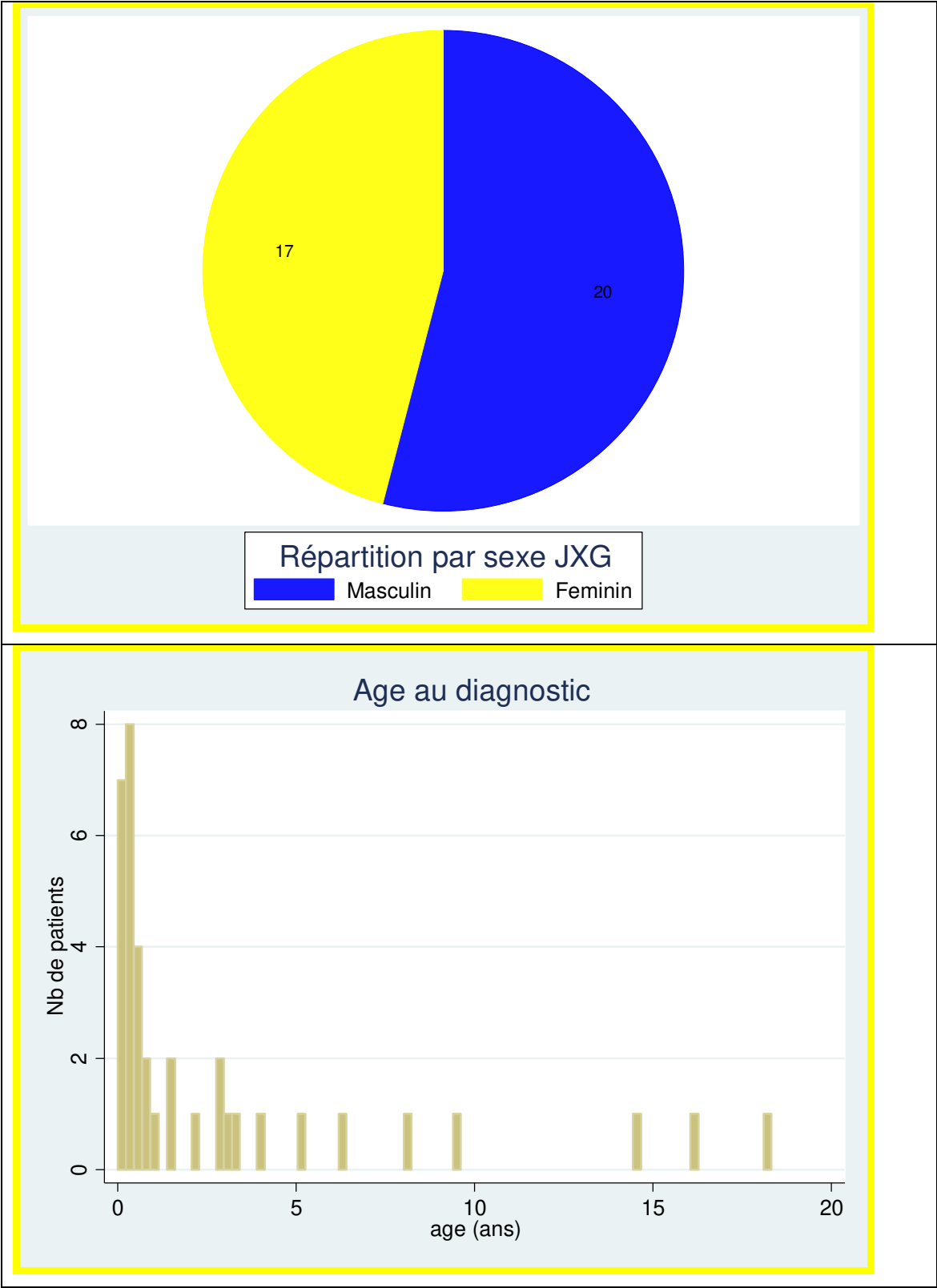
Total	15/2/2013	10/2/2014	02/2015	02/2016	02/2017	02/2018	04/2019
Nb	1728	1824	2029	2211	2363	2503	2646
Suivi médian	3.5	3.59	3.8	4.05	4.15	4.1	4.1
Personnes années	9648	10451	12161	13770	15062	16616	17166
Age < 15 ans	1414	1494	1590	1673	1770	1835	1956
Age 15 - 30 ans	135	154	198	236	257	283	294
Age > 30 ans	133	176	238	302	336	385	396

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



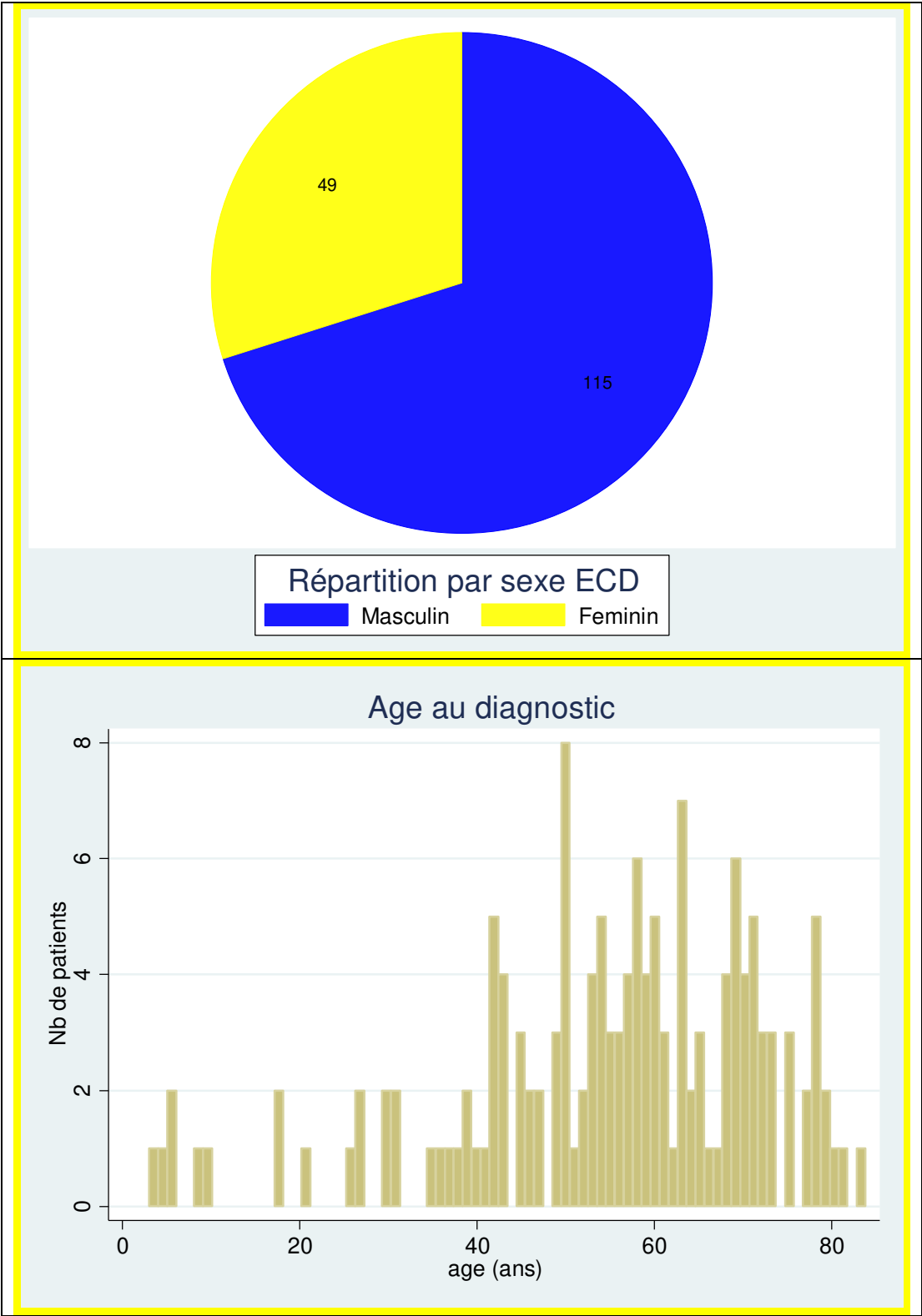
2.2.2 Xanthogranulome juvénile (forme systémique):

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



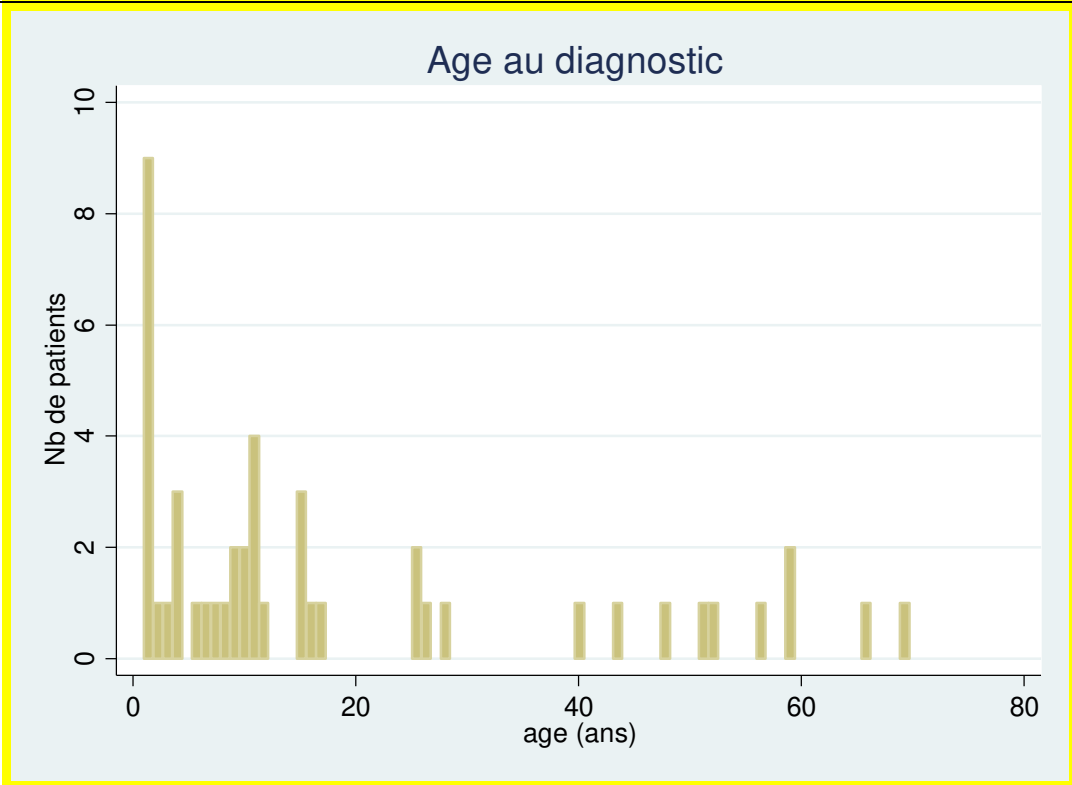
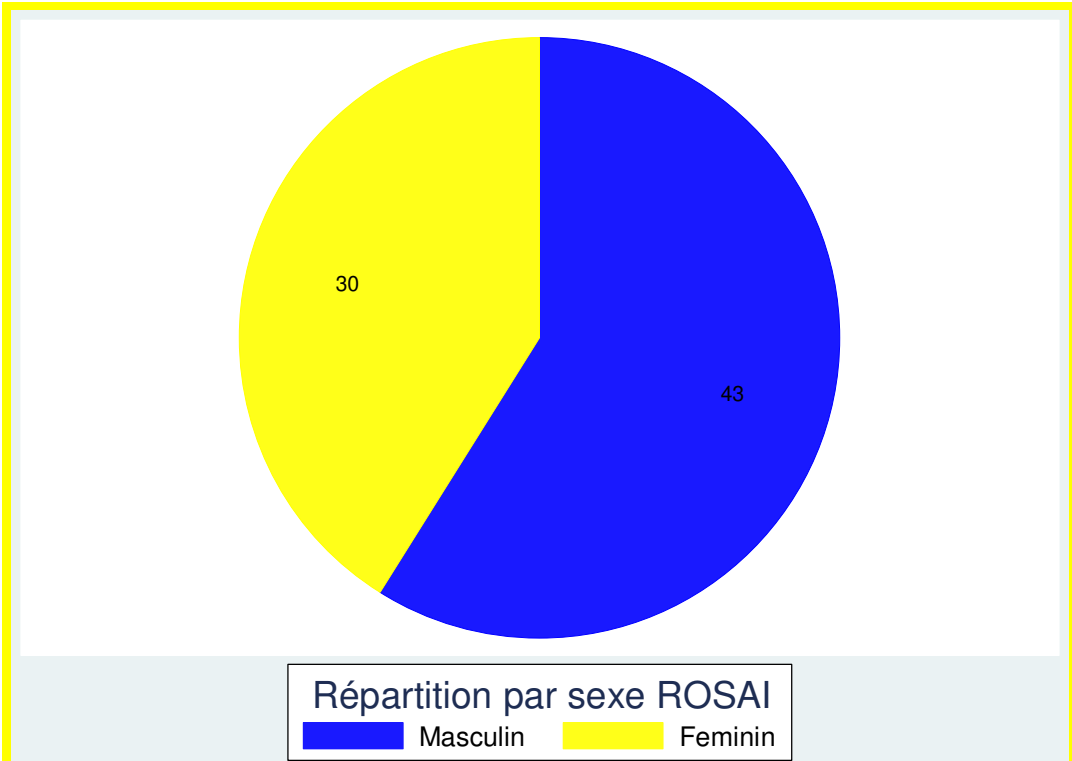
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

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: Sexe 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 jusqu'à 2018

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas 2000-2009	2010	2013	2014 LCH	2014 histio non LCH	2015 LCH	2015 Non LCH	2016 LCH	2016 Non LCH	2017 LCH	2017 Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	12	9	3	0	2	0	1	0	3	0	3	0	1	0	33	0
Angers	2	8	1	0	2	0	1	0	3	0	3	0	2	2	26	3
Besançon	1	7	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	9	1
Bordeaux	26	19	1	7	2	0	3	1	4	0	4	0	3	0	80	4
Brest	11	7	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	9	1
Caen	1	20	1	1	0	0	2	0	1	0	1	0	1	0	28	0
Clermont Ferrand	13	6	1	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	25	0
Dijon	4	4	3	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	11	1
Grenoble	13	17	3	1	2	0	1	0	5	2	5	2	2	0	49	6
Lille	26	42	8	4	6	0	1	1	2	0	2	0	6	0	110	6
Limoges	8	10	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	22	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	65	55	7	5	6	1	4	2	3	0	3	0	8	0	176	5
Marseille onco hémato	29	43	3	1	5	0	4	1	0	0	0	0	3	0	90	4
Montpellier	12	16	1	4	1	0	2	0	2	0	2	0	3	0	48	3
Nancy	20	29	1	3	1	0	0	1	3	1	3	1	0	0	64	3
Nantes	17	26	4	3	7	1	5	0	4	0	4	0	1	0	69	2
Nice	12	19	4	0	3	0	1	0	5		5		1	0	50	2
Paris Curie	24	19	3	6	2	0	3	0	1		1		1	0	60	1
Paris IGR	63	19	2	3	1	0	4	0	0		0		1	0	85	1
Paris Necker	80	59	5	8	5	0	5	1	1	0	1	0	1	0	160	2
Paris R Debré / st Louis	25	15	2	1	2	0	1	0	0	1	0	1	5	0	53	7
Paris Trousseau	57	109	11	16	18	1	13	4	17	2	17	2	12	2	237	28
Poitiers	0	5	1	1	2	1	0	0	1	0	1	0	3	0	14	1
Reims	15	9	3	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	35	0
Rennes	23	10	1	1	0	0	7	0	2	0	2	0	2	0	55	1
Rouen	5	8	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	0	19	2
Saint Etienne	4	5	2	2	1	0	1	0	0	0	0	0	2	0	20	0
Strasbourg	5	14	2	1	1	1	4	0	1	0	1	0	1	0	34	1
Toulouse	50	37	2	4	5	1	11	2	4	0	4	0	5	1	132	7
Tours	12	7	0	0	2	1	1	0	1	0	1	0	3	0	29	4
Ile de la Réunion	1	9	1	2	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	14	0

Rapport du registre des histiocytoses année 2018

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

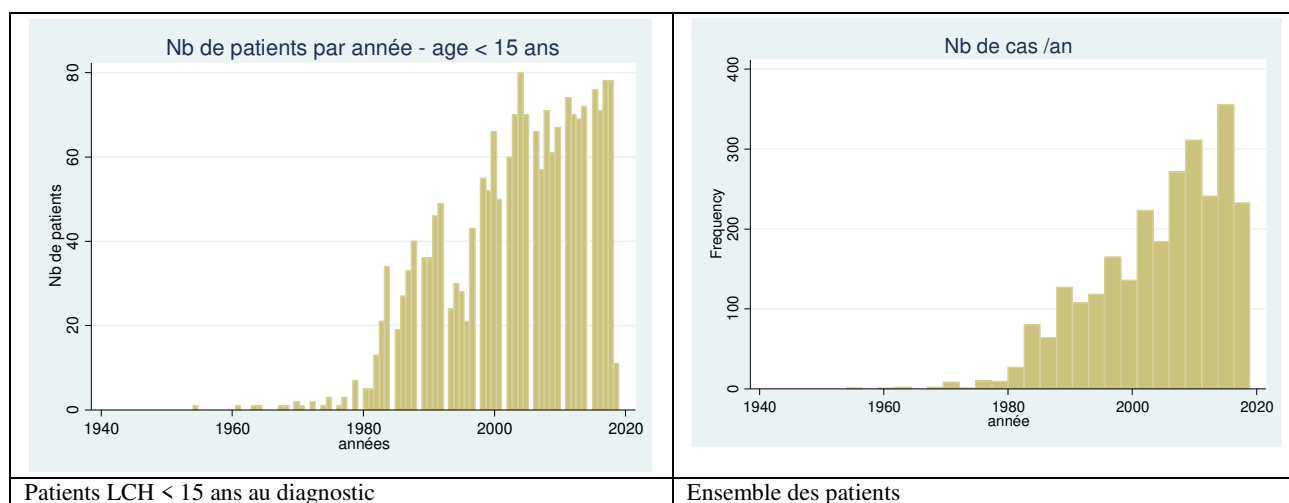
Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016 LCH	2016' Non LCH	2017 LCH	2017' Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	Nbre Total LCH	Nbre Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	31	87	11	26	23	33	24	22	22	0	8	0	23	2	344	2
Cochin médecine Interne	3	4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	0
Pitié salpêtrière médecine interne	21	12	8	3	4	4	15	5	0	1	0	1	0	1	55	119
Pitié Neuro	22	7	1	1	1	0	2	1	0	0	0	0	0	0	9	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 du registre des histiocytoses année 2018

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	0	0	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	4	3	0	1
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	6	5	1	0
1982	14	13	1	0
1983	22	21	1	0
1984	38	34	3	1
1985	20	19	0	1
1986	29	27	2	0
1987	35	33	1	1
1988	46	40	5	1
1989	38	36	1	1
1990	43	36	4	3

1991	53	46	3	4
1992	55	49	2	4
1993	35	24	4	7
1994	41	30	7	4
1995	42	28	9	5
1996	35	21	7	7
1997	58	43	6	9
1998	72	55	5	12
1999	61	52	6	3
2000	75	66	3	6
2001	67	50	8	9
2002	74	60	6	8
2003	82	70	7	5
2004	96	80	8	8
2005	88	70	6	12
2006	89	66	10	13
2007	85	57	7	21
2008	98	71	15	12
2009	90	61	10	19
2010	100	67	15	18
2011	121	74	19	28
2012	116	70	12	34
2013	125	69	21	35
2014	117	72	20	25
2015	120	77	20	23
2016	119	71	15	33
2017	115	79	11	25
2018	106	78	8	20
2019	12	11	1	0
total	2679	1962	297	420

* au 15/04/2019 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 neurologiques pseudo-dégénératives) et 2 indicateurs de traitements: nombre de patients par an recevant des traitements

de première ligne et de traitement de 2^{ème} ligne (2 Cda Arac). Nous avons ajouté en 2015 les thérapies ciblées.

Tableau 6 : Principales complications et prise en charge thérapeutiques des patients pédiatriques 1983-2019

Année diag.	nb total de cas	Décès	% Décès	Séquelles permanentes*	% séquelles	Atteinte hypophysaire*	% hypophyse	Cholangite clérosante	% SC	Atteinte neuro pseudo dégénérative*	% ND	Traitement de 1ere ligne*	Part Ligne 1%	Traitement 2 Cda Aracytine*	% 2Cda Arac	Traitement ciblé*	% thérapie ciblée
1983	21	2	9,5%	6	28,6%	6	28,6%	0	0,0%	1	4,8%	16	76,2%	0	0,0%	0	0,0%
1984	34	4	11,8%	12	35,3%	12	35,3%	2	5,9%	3	8,8%	22	64,7%	0	0,0%	0	0,0%
1985	19	1	5,3%	3	15,8%	2	10,5%	1	5,3%	0	0,0%	14	73,7%	0	0,0%	0	0,0%
1986	27	2	7,4%	4	14,8%	4	14,8%	1	3,7%	1	3,7%	14	51,9%	0	0,0%	0	0,0%
1987	33	5	15,2%	8	24,2%	8	24,2%	1	3,0%	1	3,0%	23	69,7%	0	0,0%	0	0,0%
1988	40	6	15,0%	10	25,0%	9	22,5%	1	2,5%	0	0,0%	29	72,5%	0	0,0%	0	0,0%
1989	36	1	2,8%	9	25,0%	8	22,2%	1	2,8%	2	5,6%	20	55,6%	0	0,0%	0	0,0%
1990	36	6	16,7%	6	16,7%	9	25,0%	1	2,8%	0	0,0%	23	63,9%	0	0,0%	0	0,0%
1991	46	3	6,5%	9	19,6%	8	17,4%	1	2,2%	2	4,3%	29	63,0%	0	0,0%	0	0,0%
1992	49	5	10,2%	10	20,4%	9	18,4%	1	2,0%	3	6,1%	31	63,3%	0	0,0%	0	0,0%
1993	24	0	0,0%	4	16,7%	4	16,7%	0	0,0%	2	8,3%	14	58,3%	0	0,0%	0	0,0%
1994	30	1	3,3%	10	33,3%	10	33,3%	1	3,3%	2	6,7%	15	50,0%	0	0,0%	0	0,0%
1995	28	4	14,3%	9	32,1%	5	17,9%	3	10,7%	1	3,6%	14	50,0%	0	0,0%	1	3,6%
1996	21	1	4,8%	6	28,6%	6	28,6%	0	0,0%	1	4,8%	7	33,3%	1	4,8%	0	0,0%
1997	43	2	4,7%	7	16,3%	6	14,0%	1	2,3%	1	2,3%	26	60,5%	0	0,0%	1	2,3%
1998	55	3	5,5%	11	20,0%	11	20,0%	1	1,8%	1	1,8%	33	60,0%	3	5,5%	0	0,0%
1999	52	0	0,0%	9	17,3%	8	15,4%	1	1,9%	1	1,9%	31	59,6%	0	0,0%	1	1,9%
2000	66	0	0,0%	9	13,6%	8	12,1%	1	1,5%	1	1,5%	37	56,1%	3	4,5%	1	1,5%
2001	50	2	4,0%	8	16,0%	8	16,0%	1	2,0%	1	2,0%	23	46,0%	1	2,0%	0	0,0%
2002	60	0	0,0%	6	10,0%	6	10,0%	2	3,3%	1	1,7%	25	41,7%	2	3,3%	0	0,0%
2003	70	1	1,4%	10	14,3%	10	14,3%	0	0,0%	2	2,9%	29	41,4%	1	1,4%	2	2,9%
2004	80	1	1,3%	10	12,5%	10	12,5%	0	0,0%	2	2,5%	50	62,5%	2	2,5%	2	2,5%
2005	70	0	0,0%	10	14,3%	10	14,3%	0	0,0%	2	2,9%	31	44,3%	1	1,4%	1	1,4%
2006	66	0	0,0%	8	12,1%	7	10,6%	1	1,5%	2	3,0%	32	48,5%	3	4,5%	1	1,5%
2007	57	0	0,0%	7	12,3%	7	12,3%	0	0,0%	0	0,0%	29	50,9%	4	7,0%	0	0,0%
2008	71	3	4,2%	8	11,3%	7	9,9%	3	4,2%	0	0,0%	47	66,2%	3	4,2%	0	0,0%
2009	61	1	1,6%	9	14,8%	8	13,1%	0	0,0%	1	1,6%	34	55,7%	7	11,5%	0	0,0%
2010	67	1	1,5%	11	16,4%	8	11,9%	2	3,0%	1	1,5%	36	53,7%	1	1,5%	1	1,5%
2011	74	2	2,7%	10	13,5%	10	13,5%	0	0,0%	1	1,4%	51	68,9%	7	9,5%	1	1,4%
2012	70	1	1,4%	8	11,4%	8	11,4%	0	0,0%	0	0,0%	41	58,6%	4	5,7%	1	1,4%
2013	69	1	1,4%	11	15,9%	11	15,9%	0	0,0%	0	0,0%	35	50,7%	1	1,4%	2	2,9%
2014	72	1	1,4%	5	6,9%	5	6,9%	0	0,0%	0	0,0%	36	50,0%	1	1,4%	6	8,3%
2015	77	0	0,0%	7	9,1%	6	7,8%	1	1,3%	0	0,0%	36	46,8%	0	0,0%	6	7,8%
2016	71	0	0,0%	2	2,8%	2	2,8%	0	0,0%	0	0,0%	28	39,4%	0	0,0%	8	11,3%
2017	79	0	0,0%	7	8,9%	5	6,3%	2	2,5%	1	1,3%	30	38,0%	0	0,0%	11	13,9%
2018	78	0	0,0%	3	3,8%	3	3,8%	0	0,0%	1	1,3%	25	32,1%	0	0,0%	5	6,4%
2019	11	0	0,0%	1	9,1%	1	9,1%	0	0,0%	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%	0	0,0%
Total	1913	63		283		265		30		38		1017		45		51	

** 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.

Plusieurs tendances peuvent être observées dans ce tableau.

La principale tendance est déjà analysée et publiée [Rigaud et al., 2016] : nette diminution de la mortalité par histiocytose langerhansienne en France depuis l'introduction de la chimiothérapie par 2 Cda Arac en 1998, sans modification de la proportion de séquelles. Cette tendance se confirme mais s'approfondit avec l'introduction des thérapies ciblées par anti B raf et anti MEK qui permettent l'abandon des chimiothérapies intensives par 2 Cda Arac et permettent une disparition à ce jour complète de la mortalité par histiocytose en France pour les diagnostics observés depuis 2015. L'impact de ces thérapies sur la proportion de séquelles n'est pas encore perceptible.

2.6 Connaissance du statut moléculaire

La réalisation de l'étude moléculaire dans l'histiocytose est en 2018 une information importante pour la prise en charge des patients. L'antériorité sur les patients connus a été faite en partie dans le cadre de GENE HISTIO et en partie à travers les évaluations faites lors des avis ou des complications.

A ce jour, seulement une minorité des diagnostics, bénéficient de l'étude moléculaire.

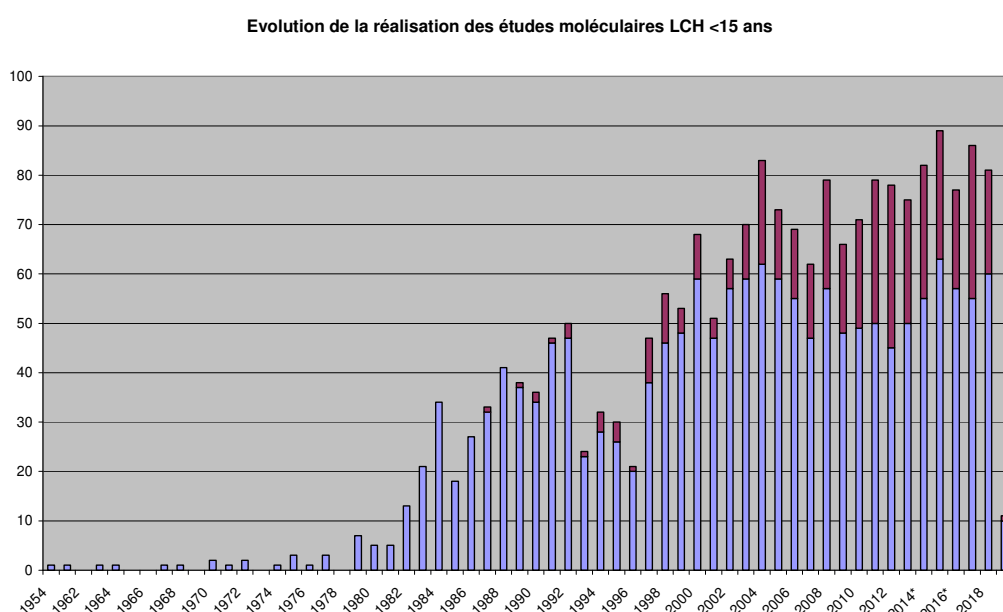


Tableau 7 : Evolution de la réalisation des techniques de biologie moléculaires dans l'histiocytose et % de résultats mutés.

Année	N	Faite	% fait	Mutée Braf (n)	% Mutée V600E
1954	1	0	0,0%		
1961	1	0	0,0%		
1962	0	0	0,0%		
1963	1	0	0,0%		
1964	1	0	0,0%		
1965	0	0	0,0%		
1966	0	0	0,0%		
1967	1	0	0,0%		
1968	1	0	0,0%		
1969	0	0	0,0%		
1970	2	0	0,0%		
1971	1	0	0,0%		
1972	2	0	0,0%		
1973	0	0	0,0%		
1974	1	0	0,0%		
1975	3	0	0,0%		
1976	1	0	0,0%		
1977	3	0	0,0%		
1978	0	0	0,0%		
1979	7	0	0,0%		
1980	5	0	0,0%		
1981	5	0	0,0%		
1982	13	0	0,0%		
1983	21	0	0,0%		
1984	34	0	0,0%		
1985	18	0	0,0%		
1986	27	0	0,0%		
1987	33	1	3,0%	1	100,0%
1988	41	0	0,0%	0	
1989	38	1	2,6%	0	0,0%

1990	36	2	5,6%	2	100,0%
1991	47	1	2,1%	1	100,0%
1992	50	3	6,0%	1	33,3%
1993	24	1	4,2%	1	100,0%
1994	32	4	12,5%	2	50,0%
1995	30	4	13,3%	0	0,0%
1996	21	1	4,8%	0	0,0%
1997	47	9	19,1%	5	55,6%
1998	56	10	17,9%	6	60,0%
1999	53	5	9,4%	1	20,0%
2000	68	9	13,2%	4	44,4%
2001	51	4	7,8%	2	50,0%
2002	63	6	9,5%	1	16,7%
2003	70	11	15,7%	6	54,5%
2004	83	21	25,3%	11	52,4%
2005	73	14	19,2%	8	57,1%
2006	69	14	20,3%	8	57,1%
2007	62	15	24,2%	9	60,0%
2008	79	22	27,8%	11	50,0%
2009	66	18	27,3%	10	55,6%
2010	71	22	31,0%	11	50,0%
2011	79	29	36,7%	11	37,9%
2012	78	33	42,3%	14	42,4%
2013	75	25	33,3%	8	32,0%
2014*	82	27	32,9%	11	40,7%
2015*	89	26	29,2%	7	26,9%
2016*	77	20	26,0%	5	25,0%
2017	86	31	36,0%	14	45,2%
2018	81	21	25,9%	8	38,1%
2019	12	1	8,3%	0	0,0%
total	2071	411	19,8%	179	43,6%

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

2.7.1 Travaux de recherche en cours

2.7.1.1 Etude Gene histio :

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP IdF3 et reste ouverte en 2017.

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 Génomique, 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

Mise à jour 2017 : une demande de prolongation a été faite au CPP IdF 5 pour prolonger l'étude sur 3 ans

2.7.1.2 Avancement des travaux

2.7.1.2.1 Corrélation entre la présentation clinique de la maladie et le statut mutationnel BRAFV600E

Le travail initial a montré un lien entre le statut BRAFV600E et tous les éléments qui, dans une histiocytose, constituent l'agressivité et la gravité de la maladie : Les patients BRAFV600E sont plus fréquemment multi viscéraux, ont une activité plus forte de la maladie, sont plus souvent réfractaires et ont plus fréquemment de séquelles [Heritier et al., 2016].

L'étude des facteurs de risque l'atteinte neurologique pseudodégénérative constitue une extension de ce travail [Heritier et al., 2018].

2.7.1.2.2 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. Cela fait l'objet d'une publication en 2017 [Heritier et al., 2017] et son utilisation est de pratique courante maintenant pour le suivi des thérapies ciblées.

2.7.1.2.3 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. Ce travail a fait l'objet d'un DIU.

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 ont fait l'objet d'une

2.7.1.2.4 Vemurafenib: une thérapie ciblée dans l'histiocytose langerhansienne

2.7.1.2.4.1 Approche réglementaire

Un "orphan drug designation" a été obtenue auprès de l'EMA pour l'histiocytose langerhansienne et pour la maladie d'erdheim chester.

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

2.7.1.2.4.2 Etude pharmacocinétique Pharmacokinetics study

2.7.1.2.4.3 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 7318 /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]

La phase pilote est en cours de publication avec 53 patients inclus dont le résumé est le suivant :

Abstract

Purpose: To evaluate off labelled treatment with Vemurafenib in refractory Langerhans Cell histiocytosis (LCH) bearing *BRAF*^{V600E} mutation.

Methods: Patients refractory to standard therapy (i.e. at least vinblastine and steroid) received off labelled vemurafenib at a dose of 20 mg/kg/day. We differentiate patients with risk organ (RO+) (liver spleen blood cytopenia) and without such organs involved (RO-)

Results: Vemurafenib was initiated at median age of 1.9 years old and median duration of treatment was 10.7 months.

Fifty patients were identified from 12 countries. Disease extension was RO+ LCH in 41 cases (including 6 patients with a macrophage activation syndrome) and RO- LCH in 9 cases. Median age at diagnosis of LCH was 0.9 years old (range, 0.1-6.5 year old). Median age at therapeutic onset was 1.9 years old (range: 0.18-14 years old). The median follow-up between therapy onset and last examination was 16 months (range: 3-52 months). At 8 weeks, all patients were all good responders (complete response, n=32; partial response, n=18) with a decrease in the disease activity score from 6.5 at diagnosis to 0 ($P = <0.0001$). The most frequent side effect was skin rash / photosensitivity in 79% of the patients. No secondary skin cancer was observed. Pharmacokinetic evaluation showed that the therapeutic plasma concentrations were between 10 and 35 mg/L. In 19 patients Vemurafenib was discontinued and 18 of these patients experienced a disease recurrence, sensible to vemurafenib when resumed. The *BRAF*^{V600E} blood load of ARD patients decreases after onset of therapy but remains positive in most of the case, even after Hematopoietic stem cell transplantation, suggesting that the *BRAF*^{V600E} clone was not eradicate by vemurafenib.

Conclusion: Vemurafenib monotherapy appeared efficient and safe in children with systemic refractory LCH and *BRAF*^{V600E} mutation. The safety profile appears good with mainly grade 1 and 2 skin side effects. Such therapy is not enough to eradicate the *BRAF*^{V600E} clone and further studies are needed to define the best maintenance therapy approaches.

2.7.1.2.4.4 Other targeted therapies in Histiocytic syndrome

Chez l'enfant, 5 patients reçoivent actuellement une thérapie par inhibiteur de MEK tandis qu'une vingtaine de patients porteurs d'une maladie d'Erdheim Chester ont été rapportés par l'équipe de la Pitié (F Cohen, J Haroche)[Cohen et al., 2018a].

2.7.1.2.5 Etat des inclusions dans l'étude GENE HISTIO

Un total de 445 patients ont été inclus en jusqu'au 31/12/2018 (date inclusion communiquée)

Centres SFCE / SHIP	2011-2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018
Amiens	1	3	3	1	1	0	0
Angers	2	1	4	2	2	2	1
Besançon	0	0	0	1	0	0	0
Bordeaux	1	2	0	3	2	3	2
Brest	0	0	0	1	1	1	0
Caen	1	1	0	1	1	0	0
Clermont Ferrand	1	0	0	0	2	0	0
Dijon	1	0	0	0	0	1	0
Grenoble	1	0	5	0	1	0	0
Lille	2	5	4	2	2	2	4
Limoges	3	0	0	0	0	0	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	2	1	8	4	2	1	1
Marseille onco hémato	2	2	4	5	0	5	2
Montpellier	9	4	0	3	0	0	0
Nancy	2	13	4	0	0	1	0
Nantes	5	5	1	1	0	0	0
Nice	1	0	4	6	2	2	3
Paris Curie	0	1	1	1	0	1	0
Paris IGR	3	2	0	1	0	1	0
Paris Necker	10	2	11	4	1	2	0
Paris R Debré / st Louis	3	2	0	1	0	0	5
Paris Trousseau	71	13	20	10	8	4	8
Poitiers	0	1	3	1	0	0	1
Reims	2	1	2	0	0	0	0
Rennes	2	0	9	6	1	3	0
Rouen	0	0	1	0	1	1	1
Saint Etienne	0	1	1	1	0	1	1
Strasbourg	8	1	1	3	1	0	1
Toulouse	2	14	5	12	3	2	1
Tours	2	0	2	1	1	1	3
Ile de la Réunion	0	0	2	0	1	0	0
Total	129	64	87	67	33	34	31

2.7.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.7.2.1 Publications publiées depuis février 2018 dans des revues à comité de lectures

[Abla et al., 2018; Amoura et al., 2019; Cohen-Aubart et al., 2018b; Cohen-Aubart et al., 2018a; Cohen et al., 2018b; Cohen et al., 2018a; Heritier et al., 2018; Lorillon et al., 2018; Melloul et al., 2019]

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

Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease

Oussama Abla,¹ Eric Jacobsen,² Jennifer Picarsic,³ Zdenka Krenova,^{4,5} Ronald Jaffe,⁶ Jean-Francois Emile,^{7,8} Benjamin H. Durham,⁹ Jorge Braier,¹⁰ Frédéric Charlotte,^{11,12} Jean Donadieu,¹³ Fleur Cohen-Aubart,^{12,14} Carlos Rodriguez-Galindo,¹⁵ Carl Allen,¹⁶⁻¹⁸ James A. Whitlock,¹ Sheila Weitzman,¹ Kenneth L. McClain,^{16,*} Julien Haroche,^{12,14,*} and Eli L. Diamond^{19,20,*}

¹Division of Haematology/Oncology, Department of Paediatrics, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; ²Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ³Department of Pathology, Children's Hospital of Pittsburgh of UPMC, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA; ⁴Pediatric Oncology Clinic, Faculty of Medicine, Masaryk University, Brno, Czech Republic; ⁵Department of Pathology, University Hospital, Brno, Czech Republic; ⁶Department of Pathology, Magee Women's Hospital of UPMC, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA; ⁷Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Boulogne, France; ⁸Research Unit EA4340, Versailles SQY University, Paris-Saclay University, Boulogne, France; ⁹Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ¹⁰Department of Hematology, Oncology, Hospital de Pediatría JP Garrahan, Buenos Aires, Argentina; ¹¹Department of Pathology, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹²Department of Internal Medicine, Paris VI University, Université Pierre et Marie Curie, Sorbonne Universités, Paris, France; ¹³Department of Haematology, AP-HP, Trousseau Hospital, Paris, France; ¹⁴Department of Internal Medicine 2, French National Centre for Rare Systemic Diseases, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, France; ¹⁵St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, TN; ¹⁶Section of Hematology-Oncology, Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX; ¹⁷Texas Children's Cancer Center, Texas Children's Hospital, Houston, TX; ¹⁸Program in Translational Biology and Molecular Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, TX; ¹⁹Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; and ²⁰Department of Neurology, Weill Cornell Medical College, New York, NY

Rosai-Dorfman-Destombes disease (RDD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterized by accumulation of activated histiocytes within affected tissues. RDD, which now belongs to the R group of the 2016 revised histiocytosis classification, is a widely heterogeneous entity with a range of clinical phenotypes occurring in isolation or in association with autoimmune or malignant diseases. Recent studies have found *NRAS*, *KRAS*, *MAP2K1*, and *ARAF* mutations in lesional tissues, raising the possibility of a clonal origin in some forms of RDD. More than 1000 reports have been published in the English literature; however, there is a lack of consensus regarding approach for the clinical management of RDD.

Although in most cases RDD can be observed or treated with local therapies, some patients with refractory or multifocal disease experience morbidity and mortality. Here we provide the first consensus multidisciplinary recommendations for the diagnosis and management of RDD. These recommendations were discussed at the 32nd Histiocyte Society Meeting by an international group of academic clinicians and pathologists with expertise in RDD. We include guidelines for clinical, laboratory, pathologic, and radiographic evaluation of patients with RDD together with treatment recommendations based on clinical experience and review of the literature. (Blood. 2018;131(26):2877-2890)

Efficacy of infliximab in the treatment of Erdheim-Chester disease

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterised by long bones and various other organs' involvements.¹ Tissues are infiltrated by CD68+ CD1a- foamy histiocytes.² Therapeutic options are pegylated interferon- α ,³ cladribine,⁴ mTOR inhibitors⁵ and anakinra in mild forms of ECD.^{6,7} Conversely, targeted BRAF or MEK inhibitor therapies are used for refractory or life-threatening ECD manifestations.^{8,9}

Ann Rheum Dis September 2018 Vol 77 No 9

1387

Letter

worsened in one. Sinus involvement improved in one patient. Eight patients experienced side effects during the treatment: five had infectious events, one myelodysplasia and one hypogammaglobulinaemia. The treatment was discontinued in 10 patients: 1 for death (ischaemic stroke), 2 for serious adverse events (haematological malignancy and severe infection, the latter had also a progressive disease) and 4 for progression of ECD. Additionally, two patients who had stable disease stopped the treatment for personal reason (they had mild or no symptoms and preferred quitting treatment). One patient had severe CNS involvement, and despite a mild improvement observed under infliximab, she was prescribed vemurafenib after 11 months of infliximab because of the presence of *BRAF*^{V600E} mutation.

Our study demonstrates that infliximab has a variable efficacy in ECD. Metabolic response was achieved in 42% of patients. Cardiac efficacy was variable. CNS involvement improved in two patients. Overall, the toxicity profile was overall favourable with only two patients in whom the treatment was discontinued due to adverse events.

We now have increasing evidence that targeting therapies (BRAF and/or MEK inhibitors) leads to dramatic improvement in *BRAF* mutated as well as patients with wild-type ECD.⁸ However, the tolerance profile of such drugs is questionable and they should be kept for patients with refractory disease or life-threatening manifestations. Moreover, the majority of patients relapse after BRAF inhibitors interruption.¹⁰ Infliximab could be used in mild forms of ECD or in second line after targeted therapies interruption.

The limitations of our studies are due to the retrospective design and heterogeneity in disease assessment. The ¹⁸F-DG PET scans were centrally reviewed and objective criteria were used to determine the overall metabolic response, but the metabolic assessment has some limitations for evaluating anticancer response.

In conclusion, infliximab has a moderate although variable efficacy in ECD. Our study suggests that infliximab has little efficacy in ECD and could be considered as a treatment option

in patients with mild disease, intolerance to other drugs or after targeted therapies interruption.

Fleur Cohen-Aubart,^{1,2} Philippe Maksud,^{2,3} Jean-François Emile,⁴ Neila Benamer,⁵ Frédéric Charlotte,^{2,6} Philippe Cluzel,^{2,7} Zahir Amoura,^{1,2} Julien Haroche^{1,2}

¹Internal Medicine Department 2, AP-HP, French National Reference Centre for Rare Systemic Diseases, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

²Paris VI University, UPMC, Sorbonne Universités, Paris, France

³Nuclear Medicine Department, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁴Pathology Department, AP-HP, Ambroise Paré Hospital, Versailles University, Boulogne, France

⁵Pharmacy Department, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁶Pathology Department, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

⁷Cardiovascular Imaging Department, AP-HP, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

Correspondence to Dr Fleur Cohen-Aubart, Service de Médecine Interne 2, Institut e3m, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris 75 651, France; fleur.cohen@psl.aphp.fr

Handling editor Josef S Smolen

Contributors FC-A, ZA and JH designed the study. FC-A, J-FE, NB, FC, PM and JH collected the data. J-FE and FC centrally reviewed the histological samples. J-FE determined the *BRAF* status. FC-A and JH conducted the statistical analysis. FC-A, J-FE, FC, ZA, PM, PC and JH analysed and interpreted the data. PM centrally reviewed the PET-CT scans. FC-A, J-FE, ZA and JH wrote the manuscript. All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

Funding This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Competing interests None declared.

Ethics approval CPP Ile de France III.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

© Article author(s) (or their employer(s) unless otherwise stated in the text of the article) 2018. All rights reserved. No commercial use is permitted unless otherwise expressly granted.



To cite Cohen-Aubart F, Maksud P, Emile J-F, et al. *Ann Rheum Dis* 2018;**77**:1387–1390.

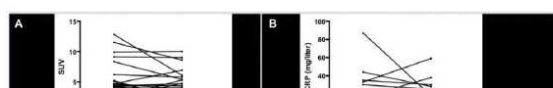
Received 11 November 2017

Revised 4 January 2018

Accepted 5 January 2018

Published Online First 23 January 2018

Ann Rheum Dis 2018;**77**:1387–1390. doi:10.1136/annrheumdis-2017-212678



Clinical and Population Studies

Hypoalphalipoproteinemia and *BRAF*^{V600E} Mutation Are Major Predictors of Aortic Infiltration in the Erdheim-Chester Disease

Fleur Cohen-Aubart, Maryse Guerin, Lucie Poupel, Philippe Cluzel, Flora Saint-Charles, Frédéric Charlotte, Youssef Arsafi, Jean-François Emile, Eric Frisdal, Carine Le Goff, Jean Donadieu, Zahir Amoura, Philippe Lesnik, Julien Haroche, Wilfried Le Goff

Objective—Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterized by the infiltration of multiple tissues with lipid-laden histiocytes. Cardiovascular involvement is frequent in ECD and leads to a severe prognosis. The objective of this study was to determine whether an alteration of lipid metabolism participates in the lipid accumulation in histiocytes and the cardiovascular involvement in ECD.

Approach and Results—An analysis of plasma lipid levels indicated that male ECD patients carrying the *BRAF*^{V600E} (B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase) mutation exhibited hypoalphalipoproteinemia, as demonstrated by low plasma HDL-C (high-density lipoprotein cholesterol) levels. Capacity of sera from male *BRAF*^{V600E} ECD patients to mediate free cholesterol efflux from human macrophages was reduced compared with control individuals. Cardiovascular involvement was detected in 84% of the ECD patients, and we reported that the presence of the *BRAF*^{V600E} mutation and hypoalphalipoproteinemia is an independent determinant of aortic infiltration in ECD. Phenotyping of blood CD14⁺ cells, the precursors of histiocytes, enabled the identification of a specific inflammatory signature associated with aortic infiltration which was partially affected by the HDL phenotype. Finally, the treatment with vemurafenib, an inhibitor of the *BRAF*^{V600E} mutation, restored the defective sera cholesterol efflux capacity and reduced the aortic infiltration.

Conclusions—Our findings indicate that hypoalphalipoproteinemia in male ECD patients carrying the *BRAF*^{V600E} mutation favors the formation of lipid-laden histiocytes. In addition, we identified the *BRAF* status and the HDL phenotype as independent determinants of the aortic involvement in ECD with a potential role of HDL in modulating the infiltration of blood CD14⁺ cells into the aorta.



Visual Overview—An online [visual overview](#) is available for this article. (*Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2018;38:1913-1925. DOI: 10.1161/ATVBAHA.118.310803.)

Received: 26 November 2017 | Revised: 28 January 2018 | Accepted: 30 January 2018
DOI 10.1002/ajh.25055

Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort

To the Editor:

Erdheim-Chester disease (ECD) is a multi-systemic non-Langerhans cell histiocytosis that is characterized by tissue infiltration of foamy histiocytes.¹⁻³ Following the discovery that 60 to 100% of ECD patients carry the *BRAF*^{V600E} mutation, ECD was recently re-classified as an inflammatory myeloid neoplasm.⁴⁻⁶ The phenotype and clinical course of ECD are heterogeneous, ranging from asymptomatic to life-threatening multi-organ involvement.⁷ Previous studies report that

CORRESPONDENCE

Fleur Cohen-Aubart, Jean-François Emile, Fabrice Carrat, Zahir Amoura, and Julien Haroche wrote the manuscript.

All authors critically reviewed and approved the final version of the manuscript.

ORCID

Fleur Cohen-Aubart  <http://orcid.org/0000-0002-7610-4995>

Fleur Cohen-Aubart^{1,2} , Jean-François Emile³, Fabrice Carrat^{2,4,5},
Zofia Helias-Rodzewicz³, Valérie Taly⁶, Frédéric Charlotte^{2,7},
Philippe Cluzel^{2,8}, Jean Donadieu⁹, Ahmed Idbaih¹⁰,
Stéphane Barete¹¹, Zahir Amoura^{1,2}, Julien Haroche^{1,2}

¹Internal Medicine Department 2, Pitié-Salpêtrière Hospital, French National Centre for Rare Systemic Diseases, AP-HP, Paris, 75013, France

²Paris VI University, UPMC, Sorbonne Universités, Paris, 75013, France

³Ambroise Paré Hospital, Pathology Department, EA4340, Versailles University, & AP-HP, Boulogne, 92100, France

⁴INSERM U1136, Pierre-Louis Institute Epidemiology and Public Health, Paris, 75012, France

⁵Public Health Department, Saint-Antoine Hospital, AP-HP, Paris, 75012, France

⁶Paris V University, Paris-75005, France

⁷Pathology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, 75013, France

⁸Cardiovascular Imaging Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, 75013, France

⁹Haematology Department, Trousseau Hospital, AP-HP, Paris, 75012, France

¹⁰Neurology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, 75013, France

¹¹Dermatology Department, Pitié-Salpêtrière Hospital, AP-HP, Paris, 75013, France

Correspondence

Julien Haroche, Internal Medicine Department 2, Pitié-Salpêtrière Hospital, French National Centre for Rare Systemic Diseases, AP-HP, Paris, 75013, France.

Email: julien.haroche@aphp.fr

and

Fleur Cohen Aubart, Service de Médecine Interne 2, Institut e3m, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'hôpital, 75 651 Paris Cedex 13, France.

Email: fleur.cohen@aphp.fr

Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study

Sébastien Héritier,^{1,2,3} Mohamed-Aziz Barkaoui,¹ Jean Miron,¹ Caroline Thomas,⁴ Despina Moshous,⁵ Anne Lambilliotte,⁶ Françoise Mazingue,⁷ Kamila Kebuli,⁸ Eric Jezionki,⁹ Genevieve Plat,¹⁰ Nathalie Aladjidi,¹⁰ Hélène Paquetant,¹¹ Claire Galambus,¹² Laurence Brugieres,¹³ Guy Leverger,¹⁴ Ludovic Mansuy,¹⁵ Catherine Paillard,¹⁶ Anne Deville,¹⁷ Anne Pagnier,¹⁸ Anne Lutun,¹⁹ Marion Gilbert-Yvert,²⁰ Jean-Louis Stephan,²¹ Fleur Cohen-Aubart,²² Isabelle Pellier,²³ Julien Hamche,²⁴ Frédéric Millot,²⁴ Virginie Gandemer,²⁵ Nadine Martin-Duverneuil,²⁶ Valérie Taly,²⁷ Zofia Hecias-Rodziewicz,^{2,28} Jean-François Emile,^{2,28} Khe Hoang-Xuan,^{1,4,29} Ahmed Idhahbi,³⁰ and Jean Donadieu^{1,2,3}

¹French Reference Centre for Langerhans Cell Histiocytosis, Tronssau Hospital, Paris; ²EA4340, UVSQ, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt; ³Department of Paediatric Haematology and Oncology, Tronssau Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris; ⁴Department of Paediatric Haematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Nantes, Nantes; ⁵Department of Paediatric Immunology, Haematology and Rheumatology, Nacker Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris; ⁶Department of Paediatric Haematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, Lille; ⁷Department of Paediatric Oncology, Institut d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Lyon; ⁸Department of Paediatrics, Hôpital Armand de Villeneuve, Centre Hospitalo-Universitaire de Montpellier, Montpellier; ⁹Department of Paediatric Haematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse;

Abstract

Neurodegenerative (ND) complications in Langerhans cell histiocytosis (LCH) are a late-onset but dramatic sequelae for which incidence and risk factors are not well defined. Based on a national prospective registry of paediatric LCH patients, we determined the incidence rate of clinical ND LCH (cND-LCH) and analysed risk factors, taking into account disease extent and molecular characteristics. Among 1897 LCH patients, 36 (1.9%) were diagnosed with a cND-LCH. The 10-year cumulative incidence of cND-LCH was 4.1%. cND-LCH typically affected patients previously treated for a multisystem, risk organ-negative LCH, represented in 69.4% of cND-LCH cases. Pituitary gland, skin and base skull/orbit bone lesions were more frequent ($P < 0.001$) in cND-LCH patients compared to those without cND-LCH (respectively 86.1% vs. 12.2%, 75.0% vs. 34.2%, and 63.9% vs. 28.4%). The 'cND susceptible patients' ($n = 671$) i.e., children who had experienced LCH disease with pituitary or skull base or orbit bone involvement, had a 10-year cND risk of 7.8% vs. 0% for patients who did not meet these criteria. Finally, *BRAF*^{V600E} status added important information among these cND susceptible patients, with the 10-year cND risk of 33.1% if a *BRAF*^{V600E} mutation was present compared to 2.9% if it was absent ($P = 0.002$).

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, neurodegeneration, histiocytosis, *BRAF*.

Received: 21 March 2018 | Accepted: 10 September 2018
DOI: 10.1002/bpc.27477

LETTER TO THE EDITOR

WILEY Pediatric Blood & Cancer

aspho

Cladribine-related immunosuppression may have fostered graft-versus-host disease after lung transplant for pulmonary Langerhans cell histiocytosis

To the Editor: Here we describe the case of a young female with very severe pulmonary Langerhans cell histiocytosis (LCH) treated with single-agent cladribine, who underwent a lung transplant, which was complicated by graft-versus-host disease (GVHD) 30 days post transplant and led to her death on day 44 post transplant. This young female (JPN 1509321), aged 5 years, presented with respiratory distress, which was related to pneumothorax. LCH was diagnosed by pulmonary biopsy and the disease extension work-up was negative, except in the case of the thymus, which was mildly enlarged and considered to be involved. In the initial blood count, the total number of lymphocytes was normal ($2 \times 10^9/L$), but immunophenotyping showed TCD3 lymphopenia, with CD3 at $0.64 \times 10^9/L$, which was considered as related to pulmonary and probably thymic involvement.¹ Since the beginning, the child's lung involvement was extremely severe anatomically, with massive lung destruction, and functionally, requiring respiratory assistance. Cladribine was proposed as the sole initial therapy for this patient. Four monthly courses of cladribine were administered, for a cumulative total dose of 97.3 mg/m². After four courses, the patient was still dependent on mechanical respiratory assistance, and lung transplantation was performed on day 173. During the cladribine therapy, the child's lymphopenia, which was already present at diagnosis, worsened (Figure 1). The post-transplant outcome was good, with lung function fully recovered during the week following the transplant. During the pretransplantation procedure, all blood products were irradiated. Thirty days after the lung transplant, while the patient was receiving a steroid and cyclosporine A, fever

appeared. Soon after, cholestasis, intractable diarrhoea and a skin rash appeared. Acute GVHD was diagnosed based on skin and gut biopsies documented by donor/graft chimerism. The GVHD was insensitive to therapy, and the child died from multi-organ failure on day 44 post transplant.

GVHD after solid organ transplantation is an extremely rare complication, involving less than 1% of organ transplantations. It has been described mainly after liver transplantation and occasionally after kidney transplantations, and in no more than 10 reports of GVHD after lung transplantation,²⁻⁷ which was lethal in all cases. In these cases, no risk factor was observed.

In our case, we should consider that the severe lymphopenia, at least worsened by cladribine, just before the transplant may have offered a favourable condition for the GVHD. Our observation is important to consider since cladribine,⁸ as well as another nucleoside analogue nucleoside, clofarabine,⁹ are regularly proposed as treatment for LCH, and may be indicated in LCH complicated by organ failure curable by an organ transplant. In such situations, there is concern about the potential colonisation of the graft by the receiver Langerhans cells and a consequent relapse in the engrafted organ,¹⁰ and in vivo purge of LCH prior to transplantation is usually necessary. Although this is a single-case report, the use of immunosuppressive drugs to control diseases should be considered cautiously and this case report suggests that organ transplant should not be proposed during the period when the recipient is strongly immunosuppressed.

CORRESPONDENCE

Response to Trametinib of a Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Harboring a *MAP2K1* Deletion

To the Editor:

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare cystic lung disease that occurs mainly in young smokers (1). PLCH may be isolated or, less frequently, part of a systemic disease. Its prognosis is highly variable, ranging from spontaneous resolution favored by smoking cessation to progressive disease with extensive cystic lesions evident on high-resolution computed tomography (HRCT) and respiratory failure (1). Apart from lung transplantation, cladribine may improve lung function in selected patients (2).

The identification of a *BRAF*^{V600E} mutation in approximately half of tissue lesions represented an important breakthrough in our understanding of the pathogenesis of LCH (3, 4). Since the description of *BRAF*^{V600E}, other mutations in the MAPK (mitogen-activated protein kinase) pathway (such as *MAP2K1* mutations/deletions, *NRAS/KRAS* mutations, and *BRAF* deletions) have also been described in various forms of LCH, including PLCH (1, 4–8). Notably, the MAPK pathway is activated in virtually all LCH lesions, as reflected by the phosphorylation of ERK1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2) (3, 4). These findings imply a role for the use of MAPK-targeting drugs in patients with systemic refractory disease (7, 9, 10). However, the efficacy of MAPK inhibitor therapy in PLCH is unknown.

Here, we report the case of a young, smoking patient with multisystem LCH whose lung involvement progressed despite treatment with cladribine, and who improved after therapy with the MAPK kinase inhibitor (MEKi) trametinib.

Case Report

An 18-year old male was referred in September 2013 for progressive PLCH with multifocal bone involvement. The disease had started 6 months earlier with an occipital swelling and bilateral recurrent pneumothorax, which needed surgical pleurodesis. A lung biopsy performed at the same time confirmed PLCH. The patient had smoked both tobacco and cannabis since the age of 12 years, and consumed up to 30 cannabis joints/day at age 17, which he subsequently decreased after the PLCH diagnosis. He complained of

dyspnea on exertion, rated at 2 on the Modified Medical Research Council (MMRC) dyspnea scale, and right hip pain. Lung HRCT showed confluent large, thick-walled cystic lesions predominating in the upper and middle lung fields with partial left base pneumothorax (Figure 1). The initial workup identified multifocal bone LCH localizations. Both pulmonary and bone lesions displayed increased fludeoxyglucose F 18 (¹⁸F-FDG) on positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). Because of the pneumothorax, pulmonary function tests were not performed. In the 6-minute-walk test (6MWT), the patient walked 546 m (68% of predicted). Cladribine was initiated in June 2014 for four monthly cycles, and was well tolerated with no side effects (2). At 6 months of follow-up, the patient's condition had clearly improved (dyspnea MMRC rate 0; 708 m at 6MWT). The size of the lung cysts on HRCT had significantly decreased (Figure 1). No symptoms or signs of bone LCH were present. Serial PET-CT displayed residual nonsignificant ¹⁸F-FDG uptake.

The patient's improvement persisted at 12 months, but unfortunately, he subsequently increased tobacco and cannabis use from three cigarettes and four cannabis joints/week to six cigarettes and three cannabis joints/day. By December 2015, his lung condition had progressed (dyspnea MMRC rate 2; 600 m at 6MWT). Doppler echocardiography did not show signs of pulmonary hypertension. Two additional courses of cladribine were administered, with slight subjective improvement (dyspnea MMRC stage 1). He managed to gradually stop smoking over a year and was weaned by December 2016. He replaced cannabis smoking by an electronic cigarette device in which the cannabis was vaped. Despite this, his dyspnea progressively worsened to MMRC rate 2 during the next 3 months, and lung HRCT showed increased cystic lung lesions with partial pneumothorax of the right base (Figure 1). No significant ¹⁸F-FDG uptake was observed on repeated PET-CT. After a multidisciplinary discussion and with the patient's consent, treatment with a targeted MAPK pathway inhibitor was considered.

Molecular genotyping and evaluation of activation of the MAPK pathway. A lung biopsy was evaluated for the presence of CD1a-positive areas that were macrodissected for molecular biology analysis (4). Genotyping was performed on a custom-designed next-generation sequencing panel of 74 genes involved in MAPK, phosphoinositide 3-kinase signaling pathways, cell cycle, and tyrosine kinase receptor pathways. *BRAF* and *MAP2K1* deletions that were recently reported to play a role in MAPK activation through the β3-αC loop for *BRAF* and the autoregulatory domain and catalytic core for *MAP2K1* were also tested by Sanger sequencing and pyrosequencing (5, 6). ERK activation was evaluated by immunohistochemistry using an anti-phospho-ERK1/2 antibody (clone E10; Cell Signaling) (4).

Wild-type genotypes for *BRAF*, *NRAS*, and *KRAS* were observed. A small in-frame deletion in *MAP2K1*, c.302–307del, was identified with next-generation sequencing and confirmed by Sanger sequencing and pyrosequencing. This deletion causes constitutive activation of MEK1 and activation of phospho-ERK (6) (Figure 2). This mutant MEK1 was previously reported to be sensitive to MEKi but not *BRAF* inhibitors (6).

Response to trametinib. Trametinib was initiated at 2 mg/day in March 2017. The patient experienced improvement in dyspnea from

Supported by a grant from the Legs Poix Chancellerie des Universités de Paris.

Author Contributions: G.L. acquired the data and drafted the manuscript. F.J. and S.M. performed and analyzed molecular genotyping. B.B. analyzed and interpreted dermatological clinical findings. C.d.M.-M. analyzed and interpreted high-resolution computed tomography findings. L.V. analyzed and interpreted ¹⁸F-FDG positron emission tomography-computed tomography findings. V.M. analyzed and interpreted histological findings. C.L. provided expertise in MAPK-targeting drugs and revised the manuscript. R.V. critically revised the manuscript for important intellectual content. A.T. designed the study and revised the manuscript. All authors approved the version of the manuscript submitted for publication. S.M. and A.T. account for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work will be appropriately investigated and resolved.

Originally Published in Press as DOI: 10.1164/rccm.201802-0275LE on April 25, 2018

Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses

by Sarah Melloul, Zofia Hélias-Rodzewicz, Fleur Cohen-Aubart, Frédéric Charlotte, Sylvie Fraitag, Nathalie Terrones, Quentin Riller, Thibaud Chazal, Sébastien Héritier, Anne Moreau, Marianne Kambouchner, Marie Christine Copin, Jean Donadieu, Valérie Taly, Zahir Amoura, Julien Haroche, and Jean François Emile

Haematologica 2018 [Epub ahead of print]

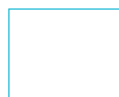
*Citation: Sarah Melloul, Zofia Hélias-Rodzewicz, Fleur Cohen-Aubart, Frédéric Charlotte, Sylvie Fraitag, Nathalie Terrones, Quentin Riller, Thibaud Chazal, Sébastien Héritier, Anne Moreau, Marianne Kambouchner, Marie Christine Copin, Jean Donadieu, Valérie Taly, Zahir Amoura, Julien Haroche, and Jean François Emile. Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. Haematologica. 2018; 103:xxx
doi:10.3324/haematol.2018.201194*

2.7.3 Travaux en cours de rédaction

- Description clinique et moléculaire d'une cohorte de sarcome histiocytaire
- 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

2.7.4 Participation et organisation de réunion

2.7.4.1 Organisation de la réunion annuelle le 30 juin 2018



HÔPITAL ARMAND TROUSSEAU

Registre des Histiocytoses-Centre de Référence des Histiocytoses
Service d'Héмато-Oncologie Pédiatrique

26, avenue du Dr Arnold Netter
75571 PARIS Cedex 12

INVITATION

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

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

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

HISTIOCYTOSES
Groupe d'Etude des Histiocytoses
MaRiH
Roche

PROGRAMME

Dans les 10 dernières années, des progrès significatifs ont été accomplis dans le diagnostic, et le soin des patients porteurs d'histiocytose. De nouveaux outils diagnostiques sont utilisés, de même que de nouveaux traitements. Le réseau français contribue à ces avancées avec l'aide des associations de patients et en particulier Histiocytose France.

Nous nous proposons d'aborder ces questions lors d'une réunion publique destinée aux patients et à leurs proches, avec les professionnels, en visant d'abord à faciliter la compréhension des enjeux des nouveaux traitements et à échanger sur les besoins des patients.

La participation est gratuite, mais ceux qui veulent soutenir les actions du réseau le peuvent en donnant au Groupe d'Études des Histiocytoses.

MATIN: 10h-13h

- 10h** ■ Rassembler des patients et des maladies rares: un registre et un centre de référence : comment cela marche ?
Le registre des Histiocytoses: J.Donadieu, M.Barkaoui
Le centre de référence des Histiocytoses: A.Tazi
- 10h20** ■ Les histiocytoses - questions et prise en charge en 2018
La maladie d'Erdheim Chester: J.Haroche
Histiocytose langerhansienne de l'enfant: J.Donadieu
Histiocytose langerhansienne de l'adulte: A.Tazi
Maladie de Rosai Dorfman: J.Donadieu
Xantho granulome juvénile: S.Héritier
- 11h30** ■ Mieux comprendre les Histiocytoses – la biologie moléculaire au service des patients
S.Héritier
- 11h50** ■ Maladie neuro dégénérative liée aux mutations B Raf de la microglie: implication pour les histiocytoses
F.Geissmann - New York
- 12h30** ■ Neuro Histiocytose : Les reconnaître et améliorer les soins
K.Hoang-Xuan, E.Bayen
- 13h** ■ Repas

APRÈS-MIDI: 14h-17h

- 14h** ■ Prise en charge médico sociale – la maladie, l'école et l'activité professionnelle
- 14h45** ■ Témoignages patients
- 15h45** ■ Les réseaux associatifs qui soutiennent le soin et la recherche
Association Histiocytose France: Mme.Debbar
La petite maison dans la prairie: Mme.Perrin
- 16h45** ■ Conclusion : Les projets du réseau pour les prochaines années
J.Donadieu, A.Tazi, J.Haroche

2.7.4.2 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 24 25 janvier 2019

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

Jeudi 24 janvier		SHIP		Vendredi 25 janvier	
09H00-09H30	Accueil des participants	08H30-09H00	Accueil des participants	09H00-11H05	Activités des Groupes de Travail - 2 ^{ème} partie
09H30-09H40	Mot d'accueil et Introduction				Modérateurs : A. Petit (Paris) et E. Jeziorski (Montpellier)
Marlène Pasquet, Présidente de la SHIP et Thierry Leblanc, Guide du congrès				CEREVANCE : cytopénies auto-immunes - N. Aladjidi (Bordeaux)	
09H40-12H15	Activités des Groupes de Travail - 1 ^{ère} partie			Maladies Hémorragiques Constitutionnelles - H. Chambost (Marseille)	
Modérateurs : M. Ouachée-Chardin (Lyon) et W. Abou-Chahla (Lille)				Histiocytose - J. Donadieu (Paris)	
Membranopathies - C. Guitton (Paris)				Neutropénies - J. Donadieu (Paris)	
Anémie de Blackfan Diamond - T. Leblanc (Paris)				CEREDIH : déficits immunitaires héréditaires - N. Mahlaoui (Paris)	
Drépanocytose - C. Pondarré (Créteil)				Temps de discussion	
Aplasie - T. Leblanc (Paris)				11H05-11H30	Pause et visite des stands
Filière MARIH - T. Leblanc (Paris)				11H30-12H30	Mise au point : Lymphohistiocytose - D. Moshous (Paris)
Temps de discussion				12H30-13H45	Déjeuner dans l'espace partenaires et visite des posters
12H15-13H45	Déjeuner dans l'espace partenaires			13H45-14H35	Mémoires DIU SHIP
13H45-16H15	Session plénière « Globule Rouge trop ou pas assez »				Modérateurs : A. Marie-Cardine (Rouen) et E. Jeziorski (Montpellier)
Modérateurs : M. Pasquet (Toulouse) et V. Barlogis (Marseille)				Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie 2018	
Pathogenesis and clinical presentation of congenital erythrocytosis (and PV) in childhood and adolescence - H. Cario (Allemagne)				- Répartition intracellulaire de l'hémoglobine foetale et impact sur les sous-phénotypes hémolytique et vaso-occlusif chez les enfants drépanocytaires à Mayotte - S. Fily (Besançon) - Surcharge tissulaire en fer par hémochromatose transfusionnelle chez les enfants et les jeunes adultes traités pour une anémie de Blackfan Diamond en France - M. Duplan (Angers) - Management of childhood aplastic anemia following liver transplantation for non-viral hepatitis: a French Survey - F. Delehare (Caen)	
Diagnostic moléculaire des érythrocytoses idiopathiques : résultats préliminaires de l'étude GenRed - F. Girodon (Dijon)				Mémoire du Prix SHIP 2017-2018	
Étude fonctionnelle de variants génétiques de la voie de l'hypoxie identifiés chez des patients atteints d'érythrocytose - B. Gardie (Nantes)				Réponse humorale de la vaccination contre la rougeole et cinétique des anticorps au cours des 5 premières années de vie chez des enfants infectés par le HIV et traités précocement au Cameroun - E. Desseas (Paris)	
NGS et pathologies érythrocytaires - L. Da Costa (Paris) et S. Pissard (Créteil)				Délégation et remise du prix SHIP pour le DIU	
Temps de discussion				14H35-17H00	Nouvelles approches thérapeutiques en hématologie
16H15-16H45	Carte blanche - A. Fischer (Paris)				Modérateurs : D. Moshous (Paris) et H. Chambost (Marseille)
16H45-17H15	Pause et visite des stands			Thérapie génique de l'hémophilie - S. Le Quellec (Lyon)	
17H15-18H00	Sélection de cas cliniques de la SHIP			Place de la greffe alternative dans les hémoglobinopathies - M. Ouachée-Chardin (Lyon)	
Modérateur : J.-L. Stéphan (Saint-Etienne)				Thérapie génique et hémoglobinopathie - I. Thuret (Marseille)	
18H00-18H30	Assemblée Générale de la SHIP			Thérapie génique dans l'Anémie de Fanconi - J. Bueren (Espagne)	
18H30-19H00	Christine Janin « À chacun son Everest »			Temps de discussion	
19H30	Soirée du congrès			17H00	Clôture du congrès
				Thierry Leblanc, Guide du congrès	

2.7.4.3 Participation au congrès de la société histiocyttaire Lisboa Octobre 2018

Six posters ont été acceptés et 2 présentations orales effectuées. Les abstracts sont joints ci-dessous.

Poster Location #6

SCLEROSING CHOLANGITIS IN CHILDHOOD LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: NATURAL HISTORY AND ASSOCIATED FACTORS

Sebastien Heritier^{1,2}; Dalila Habes³; Dominique Debray⁴; Florence Lacaille⁴; Valerie McLin⁵; Fanette Bernard⁶; Anne Lambilliotte⁷; Anne Deville⁸; Geneviève Plat⁹; Corinne Amari-Alla¹⁰; Jean-Louis Stephan¹¹; Claire Galambrun¹²; Mohamed-Aziz Barkaoui¹; Jean Miron¹; Zofia Helias-Rodziewicz²; Jean-François Emile^{2,13}; Jean Donadieu^{1,2}

1 French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Paris, France

2 EA4340, UVSQ, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France

3 Pediatric Hepatology, Bicêtre Hospital Université Paris Sud, Assistance Publique:Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France.

4 Pediatric Gastroenterology, Hepatology-Nutrition, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique:Hôpitaux de Paris, Paris, France.

5 Pediatric Hepatology, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland

6 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland

7 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, Lille, France

8 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Nice, Nice, France

9 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

10 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, Grenoble, France

11 Department of Pediatric Hematology and Oncology,

12 Centre Hospitalo-Universitaire de Saint Etienne, Saint Etienne, France

12 Department of Pediatric Hematology and Oncology, Assistance Publique - Hôpitaux de Marseille, Marseille, France.

13 Pathology Department, Ambroise Pare Hospital, Assistance Publique:Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France

Purpose: Sclerosing cholangitis (SC) in Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a severe, life-threatening complication which is rarely reported. Methods: Based on a national prospective registry of 1897 pediatric LCH patients, we studied the natural history of SC in our cohort, determined its incidence rate, and analyzed associated factors. Results: Among 1,897 LCH patients, 28 (1.5%) were diagnosed with SC. The median delay of SC occurrence after LCH diagnosis was 0 year (range, 0 : 12.2 years), as 21/28 patients presented with SC at the time of LCH diagnosis. The 10-year cumulative incidence of SC was 1.75%. Patients with SC had a younger median age at diagnosis than patients without (1.8 vs. 3.4, $P=0.02$). SC typically affected patients with multisystem LCH, who presented more frequently ($P\leq 0.001$) with skin, lung, pituitary and hematologic involvement (respectively 85.7%, 57.1%, 46.4%, 32.1% of such cases) compared to patients without SC. On the other hand, only 64.3% of patients with SC had bone involvement, compared to 81.8% of patients without SC ($P=0.02$). A biopsy was available for a molecular analysis in 7 cases: 6 cases had the BRAFV600E mutation and one case had the BRAF c.1457_1471 deletion. SC impacted on survival: 8 patients with this complication died. The 10-years mortality rate after LCH diagnosis was 25.2% for patients with SC compared to 2.9% for patients without, ($P<0.001$). Ten patients underwent liver transplantation at a median of 7.6 years (range, 2.7 : 13.3 years) after SC diagnosis, one of whom expired. Conclusion: For affected patients, SC is a complication that occurs most often early in the

clinical history of LCH, with significant implications on prognosis. Identifying BRAF mutations may help orient therapy.

**INCIDENCE AND RISK FACTORS FOR CLINICAL
NEURODEGENERATIVE LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS**

Sebastien Heritier^{1,2}, Jean-François Emile^{2,3}, Mohamed-Aziz Barkaoui¹;
Jean Miron¹, Zofia Helias-Rodzewicz^{2,3}, Khe Hoang-Xuan⁴, Ahmed Idbaih⁴,
Jean Donadieu^{1,2}

*1 French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis,
Trousseau Hospital, Paris, France*

2 EA4340, UVSQ, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France

*3 Pathology Department, Ambroise Pare Hospital,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Boulogne-Billancourt, France*

*4 Department of Neurology, Pitie -Salpêtrière Hospital,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France*

Purpose: Neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis (ND LCH) is a delayed and disabling complication of LCH for which incidence and risk factors are not well defined. **Methods:** Based on a national prospective registry of 1897 pediatric LCH patients, we determined the incidence rate of clinical ND LCH (cND-LCH) and analyzed risk factors, taking into account disease extent and molecular characteristics. **Results:** Among 1,897 LCH patients, 36 (1.9%) were diagnosed with a cND-LCH. The median delay of cND-LCH occurrence after LCH diagnosis was 6.5 years, and the 10-year cumulative incidence of cND-LCH was 4.1%. cND-LCH typically affected patients previously treated for a multisystem, risk organ:negative LCH, represented in 69.4% of cND-LCH cases. Pituitary gland, skin, and base skull/orbit bone lesions were more frequent ($P<0.001$) in cND-LCH patients compared to those without cND-LCH (respectively 86.1% vs. 12.2%, 75.0% vs. 34.2%, and 63.9% vs. 28.4%). Of note, we observed no cND-LCH among patients with LCH onset after age 10 years. For the group of cND susceptible patients' ($n=671$) who comprised children who had experienced LCH disease with pituitary or skull base or orbit bone involvement, this group had a 10-year cND risk of 7.8% vs. 0% for patients who did not meet these criteria. Finally, BRAFV600E status added important information among these cND susceptible patients, with the 10-year cND risk at 33.1% if a BRAFV600E mutation was present compared to 2.9% if it was absent ($P=0.002$). **Conclusion:** We identified significant clinical and molecular risk features for cND-LCH. Further studies should focus on a cND risk-based screening to evaluate specific interventions.

Poster Location #9

CUTANEOUS ADVERSE EVENTS IN CHILDREN TREATED WITH BRAF-INHIBITOR VEMURAFENIB FOR REFRACTORY BRAF (V600E) MUTATED LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: A EUROPEAN COHORT STUDY

Mathilde Tardieu^{1,2}; Amelie Neron^{1,2}; Sophie Duvert-Lehembre³;
 Islam Amine Larabi⁴; Johannes Visser⁵; Hutter Caroline⁶; Elena Sieni⁷;
 Nabil Kabbara^{8,9}; Mohamed Barkaoui¹⁰; Paul Milne¹¹; Julien Haroche¹²;
 Zofia Helias-Rodziewicz¹³; Mathilde Jehanne¹⁴; Sasa Kolenova¹⁵;
 Anne Pagnier¹⁶; Isabelle Templier¹; Marie Thérèse-Leccia^{1,2};
 Nathalie Aladjidi¹⁷; Aude Marie-Cardine¹⁷; Geneviève Platt¹⁸; Anne Lutun¹⁹;
 Anne Heisig²⁰; Alina Ferster²¹; Viktoria Efremova²²; M Ahlmann²³;
 Laurence Blanc²⁴; James Nicholson⁵; Anne Lambilliotte²⁵; Andrej Lissat²⁶;
 Karel Svojcgr²⁷; Fanette Bernard²⁸; Dmitriy Evseev²⁹; Michael Maschan²⁹;
 Ahmed Idbaih³⁰; Olga Slater³¹; Milen Minkov⁶; Valerie Taly³²; Matthew Collin¹¹;
 Jean-Claude Alvarez⁴; Jean-François Emile¹³; Sebastien Heritier^{10,13};
 Jean Donadieu¹⁰

¹ Department of Dermatology, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble Alpes, France

² Université Grenoble Alpes, France
³ Department of Dermatology, Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, France
⁴ Service de Pharmacologie-Toxicologie Faculté de Médecine PIFO Université Versailles Saint-Quentin CHU R. Poincaré, Garches, France
⁵ Department of Pediatric Oncology and Hematology, Cambridge University Hospitals, Cambridge, United Kingdom
⁶ Department of Pediatric Oncology and Hematology, St Anna Kinderspital, Vienna, Austria
⁷ Dipartimento di Oncologia Pediatrica Azienda Ospedaliero-Universitaria A Meyer, Firenze, Italy
⁸ Division of Pediatric Hematology Oncology, Centre Hospitalier du Nord, affiliated to Saint Joseph University, Beirut, Lebanon
⁹ Pediatric Hematology Oncology, Rafic Hariri University Hospital, Beirut, Lebanon
¹⁰ French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Paris, France
¹¹ Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom
¹² Médecine Interne, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France
¹³ EA4340, UVSQ, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France
¹⁴ Centre Hospitalo-Universitaire Felix Guyon Saint Denis, La Réunion, France
¹⁵ Bratislava University, Slovakia
¹⁶ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, France
¹⁷ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, France
¹⁸ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, France
¹⁹ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, France
²⁰ Klinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitätsklinikum Frankfurt Theodor, Frankfurt am Main, Germany
²¹ Hemato-Oncologie, Immunologie et Transplantation Hôpital Universitaire des Enfants Reine Fabiola, Bruxelles, Belgique
²² University Hospital Minsk, Bielorusia
²³ Universitätsklinikum Münster Klinik für Kinder- und Jugendmedizin - Pädiatrische Hämatologie und Onkologie, Münster, Germany
²⁴ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, France
²⁵ Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, France
²⁶ Charité - University Medicine Berlin, Campus Virchow Klinikum, CC17, Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Berlin, Germany
²⁷ University Hospital Motol and 2nd Faculty of Medicine Department of Pediatric Hematology and Oncology, Prague, Czech Republic
²⁸ Unité d'Onco-Hématologie pédiatrique Hôpitaux Universitaires de Genève, Genève, Switzerland
²⁹ Dmitriy Rogachev National Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, department of Hematopoietic stem cell transplantation, Minsk, Russia
³⁰ Sorbonne Université, Inserm, CNRS, UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neurologie 2-Mazarin, F-75013, Paris, France
³¹ Department of pediatric hemato oncology, Great Ormond Street Hospital London, United Kingdom
³² INSERM UMR-S1147, CNRS SNC 5014, Université Paris Sorbonne Cité, Paris, France

Purpose: The somatic BRAF (V600E) mutation occurs in 38 to 64% of children with Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). It is associated with high-risk features and poor response to chemotherapy. In several EU centers, children with refractory BRAF (V600E) mutated LCH are treated with BRAF-inhibitor Vemurafenib (VMF). In adults, VMF is known to induce frequent paradoxical cutaneous tumors and multiple other cutaneous adverse events (CAE), but little is known in pediatric populations. The aims of this study were i) to evaluate the frequency of CAEs in children treated with VMF for LCH, ii) to evaluate their severity iii) to evaluate their impact on continuation of VMF and iv) to describe pediatric specificities. **Methods:** Multicentric retrospective observational study on the European cohort of children treated with VMF alone for refractory BRAF (V600E) mutated LCH between October 2013 and January 2018. **Results:** Among 53 patients treated, data was available for 38 patients, median age 2.2years [0.2-20.4], 60.5% female. Median treatment duration was 183.5 days [20-759]. Thirty (78.9%) had at least one CAE: rash (39.5%), photosensitivity (28.9%), xerosis (26.3%), keratosis pilaris (23.7%), neutrophilic panniculitis (15.8%). The majority of CAEs were grade 1 (65.8%) or 2(26.8 %). Grade 3 was observed in 3.7% of cases, no grade 4 or 5 was observed. Only one CAE led to permanent VMF discontinuation (severe photosensitivity with recurrent angioedema for which reintroduction was not contraindicated, but refused by the patient). Dose reduction was necessary in 10.9% of cases, temporary treatment discontinuation in 6%, always leading to CAE resolution. Unlike in adult populations, no cutaneous tumor, palmoplantar hyperkeratosis, erythrodermia or severe cutaneous drug rash were observed. **Conclusion:** CAEs are frequent but only rarely severe, and have little impact on VMF continuation. A monthly dermatological exam during therapy remains mandatory to manage CAEs and screen thoroughly for possible paradoxical cutaneous tumors.

Poster Location #50

**LIVER TRANSPLANT FOR SCLEROSING CHOLANGITIS IN
LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS: TARGETED THERAPIES MAY
PREVENT THE RECURRENCE THE LIVER ALLOGRAFT**

Jean Donadieu⁸; Valerie McLin¹; Dalila Habes²; Fanette Bernard³;
Islam Amine Larabi⁴; Anne-Laure Rougemont⁵; Catherine Guettier⁶;
Jean-François Emile⁷; Sebastien Heritier⁸

*1 Service d'hepatologie pediatrique Hôpitaux Universitaires de Genève,
Genève, Swiss*

*2 Service d'Hepatologie et Transplantation Hepatique Pediatriques Hôpital
Bicêtre Université Paris Sud, France*

*3 Unite d'Onco-Hematologie pediatrique Hôpitaux Universitaires de Genève,
Geneve, Swiss*

*4 Service de Pharmacologie-Toxicologie Faculte de Medecine PIFO
Université Versailles Saint-Quentin CHU R. Poincare, Garches, France*

*5 Service d'anatomie pathologique Hôpitaux Universitaires de Genève,
Genève, Swiss*

6 Service d'Anatomopathologie Hôpital Bicêtre Université Paris Sud, France

7 EA4340, Université de Versailles SQY, Boulogne, France

*8 French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis,
Trousseau Hospital, Paris, France*

Purpose: Liver Transplantation (LT) is the sole curative option for severe SC-LCH but outcomes can be severely compromised by recurrence of the disease on the graft. We report the outcome of 2 patients who underwent LT for active BRAFV600E LCH-related sclerosing cholangitis (SC-LCH) and received BRAF +/- MEK inhibitors post LT to prevent disease relapse on the graft. Result: Case 1 presented LCH at 0.9 years with skin involvement initially treated by topical steroids. At 2.4 years of age, she presented with relapse including diabetes insipidus, SC-LCH, splenomegaly and skin lesions. VLB steroid therapy proved insufficient. At 4.3 years of age vemurafenib was initiated for presumed SC-LCH and a humerus lesion. The bone lesion improved but complications of portal hypertension worsened. LT was performed at age of 5.1 years with an unremarkable post-operative course on vemurafenib in addition to conventional immunosuppression protocol. There is no evidence of active disease at one-year follow up. Case 2 presented with LCH at 2.1 years with skin lesions, haematological dysfunction and SC-LCH. Vemurafenib was initiated 2 months after diagnosis as disease progressed after VLB and steroids. Cobimetinib was added for a new a bone lesion. Nonetheless, liver involvement worsened, leading to LT at age 4.9 years. Vemurafenib and Cobimetinib were continued after LT with no major drug interactions. There is no evidence of LCH recurrence at 3 months post LT, and liver function is normal. Conclusion: Vemurafenib and Cobimetinib appear to be well tolerated after LT and may prevent recurrence of disease on the graft at the short term.

Michael Maschan²⁸; Ahmed Idbah²⁸; Olga Slater²⁸; Milen Minkov⁶;
Valerie Taly³¹; Matthew Collin⁴; Jean-Claude Alvarez²; Jean-François Emile¹¹;
Sebastien Hentier^{1,11}

1 French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau
Hospital, Paris, France 2 Service de Pharmacologie-Toxicologie Faculté de
Médecine PIFO Université Versailles Saint-Quentin CHU R. Poincaré,
Garches, France

3 Dermatology Unit, CHU de Grenoble, France

4 Department of Paediatric Oncology and Haematology, Cambridge University
Hospitals,
Cambridge, United Kingdom

5 St Anna Kinderspital Vienna, Austria

6 Dipartimento di Oncologia Pediatrica Azienda
Ospedaliero-Universitaria A Meyer Firenze, Italy

7 Division Pediatric Hematology Oncology, Centre Hospitalier d u Nord,
affiliated to Saint Joseph University, Beirut, Lebanon

8 Pediatric Hematology Oncology, Rafic Hariri University Hospital,
Beirut, Lebanon

9 Institute of Cellular Medicine, Newcastle University,
Newcastle upon Tyne, United Kingdom

10 Médecine Interne, Hôpital Pitié Salpêtrière, Paris, France

11 EA4340, UVSQ, Université Paris-Saclay, Boulogne-Billancourt, France

12 CHU Felix Guyon Saint Denis, La Réunion, France

13 Bratislava University, Slovakia

14 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble, France

15 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, France

16 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Bordeaux, France

17 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, France

18 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire d'Amiens, France

19 Klinik für Kinder- und Jugendmedizin Universitätsklinikum,
Frankfurt, Germany

20 Hemato-Oncologie, Immunologie et Transplantation Hôpital Universitaire
des Enfants Reine Fabiola (ULB), Bruxelles, Belgium

21 University Hospital Minsk Belorussia

22 Universitätsklinikum Münster Klinik für Kinder- und
Jugendmedizin - Pädiatrische Hamatologie und
Onkologie - Albert-Schweitzer-Campus 1, Münster, Germany

23 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Poitiers, France

24 Department of Pediatric Hematology and Oncology,
Centre Hospitalo-Universitaire de Lille, France

25 Charité - University Medicine Berlin, Campus Virchow Klinikum, CC17,
Pediatric Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation,
Berlin, Germany

26 University Hospital Motol and 2nd Faculty of Medicine Department of
Pediatric Hematology and Oncology Prague Czech Republic

27 Unité d'Oncologie Pédiatrique Hôpitaux Universitaires de Genève
Genève, Swiss

28 Dmitriy Rogachev National Center for Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Department of Hematopoietic Stem Cell
Transplantation, Minsk Russia

29 AP-HP, Service de Neurologie 2, Hôpital Universitaire La Pitié
Salpêtrière, Paris, France

Poster Location #51

VEMURAFENIB IN CHILDREN WITH REFRACTORY LCH: 53 PATIENTS TREATED IN EU AND LEBANON

Jean Donadieu¹; Islam Amine Larabi²; Mathilde Tardieu³; Johannes Visser⁴;
Hutter Caroline⁵; Elena Sieni⁶; Nabil Kabbara⁷; Mohamed Barkaoui¹⁸;

Paul Milne⁹; Julien Haroche¹⁰; Zofia Helias¹¹; Mathilde Jehanne¹²;

Alexandra Kolenova¹³; Anne Pagnier¹⁴; Nathalie Aladjidi¹⁵;

Aude Marie-Cardine¹⁶; Genevieve Plat¹⁷; Anne Lutun¹⁸; Anne Heisig¹⁹;

Thomas Lehnbecher¹⁹; Alina Ferster²⁰; Viktoria Efremova²¹;

Martina Ahlmann²²; Laurence Blanc²³; James Nicholson⁴; Anne Lambilliotte²⁴;

Andrej Lissat²⁵; Karel Svojcik²⁶; Fanette Bernard²⁷; Dmitriy Evseev²⁸;

30 Department of Pediatric Hematology Oncology, Great Ormond Street
Hospital London, United Kingdom

31 INSERM UMR-S1147, CNRS SNC 5014, Université Paris Sorbonne Cité,
Paris, France

Purpose: To present the outcome of 53 children with refractory LCH bearing BRAFV600E mutation treated with Vemurafenib. Methods: Two groups of patients were considered. Active Refractory Disease (ARD) Group (n=47) included 38 patients with and 9 without Risk Organ (RO), all refractory to at least one induction of vinblastine and steroid. Symptomatic Neurodegenerative CNS (ND) Group (n=6), who all previously received vinblastine + steroid (>24 months) and retinoic acid; one also received intravenous immunoglobulins. After informed consent, Vemurafenib was provided off label at a dose of 20 mg/kg/day orally. Results: Median age at diagnosis was 0.9 and 1.6 years in ARD and ND groups respectively. In ARD patients Vemurafenib was initiated at median age of 1.9 years, all patients could be evaluated at week 6-8. Median duration of treatment was 9.1 months and median follow up was 1.6 years (1979 years person overall). Response was complete in 29 and partial in 18. No grade 3 or 4 side effect was observed till weeks 8. One death was observed in a patient who had a partial response and later received clofarabine. In ND 6 patients Vemurafenib was initiated at median age of 12 years, and median follow-up was 2.9 years. Shortly after onset, two patients withdrew therapy for grade 3 side effect (severe weakness in one, skin rash in one). When provided for long term (n=4) a limited subjective improvement was observed but SARA score remained stable in 3 and improved in one. Overall, therapeutic can be withdrawal in 23, pharmacokinetic parameters were analysed in 28, plasma Braf Load were analysed in 29 patients. Conclusion: Vemurafenib monotherapy is very active in children with systemic refractory LCH and BRAFV600E mutation, but has a limited impact on CNS ND LCH. The safety profile appears good with mainly grade 1 and 2 side effects.

Poster Location #82

VARIANT ALLELIC FREQUENCY IN ADULTS WITH BRAF MUTATED HISTIOCYTOSSES AND RESPONSE TO BRAF INHIBITORS

Jean François Emile^{1,2}; Sarah Melloul¹; Zofia Helias-Rodzewicz^{1,2};
Fleur Cohen-Aubart^{3,4}; Frederic Charlotte^{3,5}; Sylvie Fraitag⁶;
Nathalie Terrones^{1,2}; Quentin Riller⁴; Thibaud Chazal⁴; Anne Moreau⁷;
Marianne Kambouchner⁸; Marie Christine Copin⁹; Jean Donadieu^{1,10};
Valerie Taly¹¹; Zahir Amoura^{3,4}; Julien Haroche^{3,4}

1 EA4340, Versailles University, Paris-Saclay University, Boulogne, France

2 Department of Pathology, APHP (Assistance Publique Hôpitaux de Paris),
University Hospital Ambroise Pare, Boulogne, France

3 Pierre et Marie Curie University, Paris, France

4 Department of Internal Medicine, APHP, Centre de reference des
histiocytoses, University Hospital La Pitié-Salpêtrière Paris, France

5 Department of Pathology, APHP, University Hospital La Pitié-Salpêtrière,
Paris, France

6 Department of Pathology, APHP, Necker Hospital, Paris, France

7 Department of Pathology, Hôtel Dieu, Nantes, France

8 Department of Pathology, APHP, Avicenne Hospital, Bobigny, France

9 Regional University Hospital Center of Lille, Lille, France

10 Department of Haematology, AP-HP, Trousseau Hospital, Paris, France

11 INSERM UMR-S1147, CNRS SNC5014, Paris Descartes University,
Paris, France

Purpose: Most patients with L-group Histiocytosis have mutations of BRAF (about 60%) or other genes activating the MAP kinase pathway. Targeted treatment with vemurafenib induces excellent responses in mutated patients. We herein evaluated the variant allele frequency (VAF) in histiocytosis samples, and its correlation with the response to treatment. **Methods:** Children, as well as C, R or M histiocytoses were excluded. DNA was extracted from histiocyte-rich areas, and analyzed by pyrosequencing or pico-droplet digital polymerase chain reaction (pddPCR) for BRAFV600E, then by next generation sequencing (NGS) for other mutations. For pddPCR, BRAF was considered as mutated when at least 3 droplets were positive. For non-mutated cases, at least 1000 amplified droplets were required. Sensitivity to treatment was evaluated by metabolic response at 3-6 months.

Results: We analyzed 577 samples, and 287 patients were definitively concluded. The main cause of failure was the lack of DNA. BRAFV600E was present in 61.7% of patients, and other mutations were present in 8.7% other cases. The median VAF was 11.0% (0.04 to 44%), with a bimodal distribution, and was <5% or <2% in 49 (24.8%) and 16 (8.1%) cases respectively. VAF was independent from the type of histiocytosis and the percentage of histiocytes. The response to BRAF inhibitors treatment in the 10 patients with VAF <5% and the 38 patients with higher VAF were similar.

Conclusion: VAF is low histiocytoses, and in 8 to 25% of cases BRAF mutations would not have been detected by techniques commonly used for solid tumors, including NGS. Therefore highly sensitive methods are required. Patients with low VAF also benefit from targeted therapies.

2.8 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 qui constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

3 Correspondants du registre

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU AMIENS HOPITAL NORD Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Victor Pauchet 80054 AMIENS	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN Dr Antoine GOURMEL
CHU ANGERS Service d'Oncologie Pédiatrique 4 avenue Larrey 49033 ANGERS CEDEX	Dr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST Dr Jean-François BRASME
CHU BESANÇON HOPITAL SAINT JACQUES Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Dr Emmanuel PLOUVIER Dr Sarah BEAUSSANT COHEN
CHU BORDEAUX HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Pr Yves PEREL Dr Nathalie ALADJIDI Dr Céline ICHER Dr Cécile VERITE
CHU BREST HOPITAL MORVAN 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Philippe LEMOINE Dr Liana CARAUSU Pr Pascale MARCORELLES Pr Cédric LE MARECHAL
CHRU CAEN Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Odile MINCKES Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET
CHU CLERMONT-FERRAND HOTEL DIEU Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Eric DORE Pr Justyna KANOLD
CHU DIJON HOPITAL D'ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Gérard COUILLAUT Dr Claire BRIANDET
CHU GRENOBLE HOPITAL A. MICHALLON 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
CHRU LILLE HOPITAL JEANNE DE FLANDRE Unité d' Hématologie Oncologie 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX	Dr Anne LAMBILLIOTTE Dr Françoise MAZINGUE
CHU LIMOGES Service de Pédiatrie Médicale 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX	Dr Caroline OUDOT Dr Christophe PIGUET
INSITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (IHOP) 1 place du Pr Joseph Renault 69008 LYON	Dr Kamila KEBAILI Dr Perrine MAREC-BERARD Dr Arthur DONY
CHU MARSEILLE HOPITAL D'ENFANTS LA TIMONE 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
CHU MONTPELLIER HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE 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
CHU NANCY HOPITAL D'ENFANTS Médecine Infantile 2 Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY	Pr Pascal CHASTAGNER Dr Ludovic MANSUY Dr Claudine SCHMITT
CHRU NANTES HOPITAL MERE-ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique Quai Moncousu 44035 NANTES CEDEX 01	Dr Caroline THOMAS
CHU NICE HOPITAL DE L'ARCHER 2 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
APHP HOPITAL D'ENFANTS ARMAND TROUSSEAU 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
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES 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

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER
APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr Aurélie Cuinet
INSTITUT CURIE 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
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Dr Laurence BRUGIERES Dr Véronique MINARD Dr Dominique VALTEAU-COUANET
CHU POITIERS HOPITAL JEAN BERNARD Service d' Oncologie Pédiatrique 2 rue de la Milétrie BP 577 86021 POITIERS CEDEX	Dr Laurence BLANC Dr Frédéric MILLOT
CHU REIMS HOPITAL MAISON BLANCHE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 51000 REIMS	Dr Stéphanie GORDE Dr Martine MUNZER
CHU RENNES HOPITAL SUD 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
CHU ROUEN HOPITAL CHARLES NICOLLE 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
CHU SAINT ETIENNE HOPITAL NORD 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
CHU STRASBOURG HOPITAL DE HAUTEPIERRE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	Pr Patrick LUTZ Dr Alexandra SPIEGEL

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU TOULOUSE HOPITAL DES ENFANTS 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
CHU TOURS HOPITAL CLOCHEVILLE Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Cécile AUVIN Dr Pascale BLOUIN Pr Philippe COLOMBAT Dr Anne JOURDAIN Dr Marion YVERT
CHU de Saint Denis Hôpital Felix GUYON Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique La Réunion	Dr Yves REGUERRE Dr Mathilde JEHANNE
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Dr Julien HAROCHE Dr Fleur AUBART COHEN
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Khê HOANG-XUAN Dr Ahmed IDBAIH
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Alfred MAHR

4 Bibliographie

Reference List

Abla O, Jacobsen E, Picarsic J, Krenova Z, Jaffe R, Emile JF, Durham BH, Braier J, Charlotte F, Donadieu J, Cohen-Aubart F, Rodriguez-Galindo C, Allen C, Whitlock JA, Weitzman S, McClain KL, Haroche J, Diamond EL (2018) Consensus recommendations for the diagnosis and clinical management of Rosai-Dorfman-Destombes disease. *Blood* **131**: 2877-2890

Amoura A, Haroche J, Emile JF, Barete S, Helias-Rodzewicz Z, Charlotte F, Maisonneuve T, Amoura Z, Cohen AF (2019) Sarcoidosis occurring during BRAF/MEK inhibitors is associated with paradoxical ERK activation in Erdheim-Chester patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol*

Cohen AF, Emile JF, Maksud P, Galanaud D, Cluzel P, Benamer N, Aumaitre O, Amoura Z, Haroche J (2018a) Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br J Haematol* **180**: 150-153

Cohen AF, Haroche J, Emile JF, Charlotte F, Barete S, Schleinitz N, Donadieu J, Amoura Z (2018b) [Rosai-Dorfman disease: Diagnosis and therapeutic challenges]. *Rev Med Interne* **39**: 635-640

Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F, Helias-Rodzewicz Z, Taly V, Charlotte F, Cluzel P, Donadieu J, Idhahbi A, Barete S, Amoura Z, Haroche J (2018a) Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am J Hematol* **93**: E114-E117

Cohen-Aubart F, Guerin M, Poupel L, Cluzel P, Saint-Charles F, Charlotte F, Arsafi Y, Emile JF, Frisdal E, Le GC, Donadieu J, Amoura Z, Lesnik P, Haroche J, Le GW (2018b) Hypoalphalipoproteinemia and BRAF(V600E) Mutation Are Major Predictors of Aortic Infiltration in the Erdheim-Chester Disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* **38**: 1913-1925

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

Heritier S, Barkaoui MA, Miron J, Thomas C, Moshous D, Lambilliotte A, Mazingue F, Kebaili K, Jeziorski E, Plat G, Aladjidi N, Pacquement H, Galambrun C, Brugieres L, Leverger G, Mansuy L, Paillard C, Deville A, Pagnier A, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Stephan JL, Cohen-Aubart F, Haroche J, Pellier I, Millot F, Gandemer V, Martin-Duverneuil N, Taly V, Helias-Rodzewicz Z, Emile JF, Hoang-Xuan K, Idhahbi A, Donadieu J (2018) Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. *Br J Haematol* **183**: 608-617

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**: 3023-3030

Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Lapillonne H, Terrones N, Garrigou S, Normand C, Barkaoui MA, Miron J, Plat G, Aladjidi N, Pagnier A, Deville A, Gillibert-Yvert M, Moshous D, Lefevre-Utile A, Lutun A, Paillard C, Thomas C, Jeziorski E, Nizard P, Taly V, Emile JF, Donadieu J (2017) Circulating cell-free BRAF(V600E) as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. *Br J Haematol* **178**: 457-467

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

Lorillon G, Jouenne F, Baroudjian B, de Margerie-Mellon C, Vercellino L, Meignin V, Lebbe C, Vassallo R, Mourah S, Tazi A (2018) Response to Trametinib of a Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Harboring a MAP2K1 Deletion. *Am J Respir Crit Care Med* **198**: 675-678

Melloul S, Helias-Rodzewicz Z, Cohen-Aubart F, Charlotte F, Fraitag S, Terrones N, Riller Q, Chazal T, Heritier S, Moreau A, Kambouchner M, Copin MC, Donadieu J, Taly V, Amoura Z, Haroche J, Emile JF (2019) Highly sensitive methods are required to detect mutations in histiocytoses. *Haematologica* **104**: e97-e99

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**: 887-898

5 Conclusion

Le registre national des histiocytoses continue son travail et 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 HISTIO qui a produit cette année une étude montrant la corrélation très nette entre la présence d'une mutation $\text{Braf}^{\text{V600E}}$ 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 observés 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 proposée 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 observée. Il est important de suivre cette tendance, mais ce premier élément apparaît très encourageant et pose bien sûr de nombreuses autres questions sur l'utilisation de ces thérapeutiques.