

Mai 2021

Rapport d'activité année 2020

Registre des histiocytoses

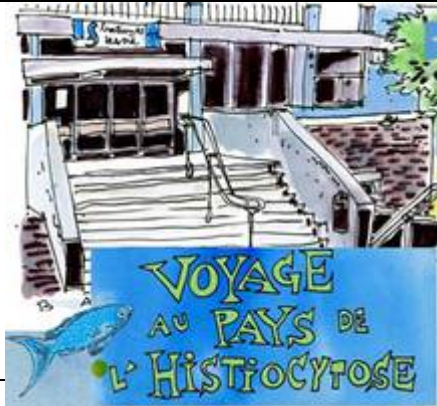
Centre de référence des histiocytoses www.histiocytose.org 	Registre des histiocytoses Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris 
Les travaux du registre ont été soutenus par	Euro Histo Net www.eurohistio.net
* Inserm	
* l'Association HISTIOCYTOSE FRANCE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

Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :	3
1.1	Evolution en 2019	3
1.2	Rappel des objectifs du registre	6
1.3	Méthodes	7
1.3.1	Critères d'inclusion	7
1.3.2	Validation des cas	7
1.3.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente	7
1.3.4	Financement	8
1.3.5	Sources d'informations et réseaux de soins : Nombre de sources par cas :	9
1.4	Comité de pilotage	10
1.5	Panel anapath	11
1.6	Date d'analyse	12
2	Résultats	13
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	13
2.2	Détail par pathologie	14
2.2.1	Histiocytose langerhansienne:	14
2.2.2	Xanthogranulome juvénile (forme systémique):	16
2.2.3	Maladie d'Erdheim Chester	17
2.2.4	Maladie de Rosai Dorfman	18
2.3	Nombre de patients par région et par centre	19
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	21
2.5	Evénements surveillés par le registre	23
2.6	Connaissance du statut moléculaire	27
2.7	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre	30
2.7.1	Travaux de recherche fondamentale	30
2.7.2	Travaux de recherche Clinique	35
2.7.3	Avancements des travaux : Thérapeutique	35
2.7.4	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	40
2.7.5	Participation et organisation de réunion	66
2.8	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.	71
3	Correspondants du registre	72
4	Bibliographie	76
5	Conclusion	77

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, 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 2020

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,

Rapport du registre des histiocytoses année 2020 – date 31/3/2021

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. On note que l'outil ORBIS qui n'est pas utilisé par tous les sites du CRMR histiocytose peut représenter une alternative à ce transfert de données avec une utilisation effective prévue début 2020, mais uniquement pour la partie qui concerne les flux de patients vus sur ces sites, qui restent une minorité par rapport à la communauté des patients français. Le recrutement du registre intéresse tous les centres de soins en France, dont une petite minorité dispose du label centre de référence ou centre de compétence. Il a donc une assise nationale contrairement à BAMARA pour ces pathologies.

En 2019, le réseau français a organisé (avril 2019) une réunion européenne des équipes impliquées dans le soin des histiocytoses en Europe. Lors de cette réunion, un consortium européen (ECHO : european consortium for Histiocytosis) a été fondé et vise à coordonner les actions des différentes équipes européennes. Ce consortium, comme beaucoup d'activité de réseau a été en partie mis en sommeil durant l'année 2020 du fait de la pandémie COVID, mais a redémarré ces activités en 2021.

Outre la pandémie COVID 19, l'année 2020 est marqué par le dépôt d'un dossier de renouvellement de l'agrément du registre et le passage de la coordination du registre de Jean DONADIEU à Sébastien Héritier.

Le renouvellement du registre est acquis pour 5 ans en mars 2021.

L'avis est joint ci-dessous :

Intitulé du Registre : Registre des Histiocytoses langerhansiennes

Responsable : Dr HERITIER Sébastien

Dossier examiné le 25 février 2021

Avis du Comité d'Evaluation des Registres

MOYENS ET METHODES : B

Le registre est de qualité dans sa conception et son organisation. Il dispose d'une grande ancienneté chez l'enfant qui lui permet d'avoir un nombre de cas important et une bonne qualité du recueil de données. Le mode d'entrée principal est la validation histologique. Mais les sources sont multiples et s'appuient sur un réseau de professionnel dont deux sociétés savantes. Pour les histiocytoses langerhansiennes de l'enfant, les critères de définition de la maladie sont bien définis. Le recueil de données semble le plus exhaustif possible même si l'exhaustivité n'est pas mesurable en l'absence de source permettant une comparaison (les limites du PMSI par exemple sont bien décrites par les auteurs). Chez les enfants, les limites du recueil de données sont bien exposées et le recueil de donnée semble être de la meilleure qualité possible.

Le recueil des cas chez les adultes et l'adolescent a débuté plus récemment. Les critères de définition cliniques et biologiques ne sont pas encore définis, cette partie du registre est en développement. Le recueil de données est plus difficile chez l'adulte en raison de l'hétérogénéité des formes cliniques. Le recueil chez l'adulte et l'adolescent est en cours d'amélioration et les difficultés pourraient être mieux explicitées. La note B est donnée en raison de l'amélioration possible du recueil chez l'adulte. La note A serait justifiée pour ce qui est du recueil chez l'enfant.

La sécurité des données semble assurée. Le parc informatique a été modernisé récemment. Une migration sur une base de données web est prévue. Des points peuvent être améliorés comme la mise en place d'une procédure d'accès individuelle ou la réalisation d'une étude de risque.

INTERET EN SANTE PUBLIQUE : A

Le registre est un outil indispensable pour améliorer la prise en charge des patients. La pathologie étant très rare et hétérogène, seul un tel registre peut permettre de connaître l'histoire naturelle de la maladie et d'évaluer l'impact des traitements. Ces travaux ont fait l'objet de nombreuses publications dans des journaux internationaux de haut niveau. Le registre permet aussi d'améliorer le diagnostic grâce à l'effort de multidisciplinarité et d'échanges autour et pour le registre.

INTERET EN RECHERCHE : A

Le registre est lié à L'unité de recherche EA 4340 «Biomarqueurs en cancérologie et onco-hématologie» (BCOH) de l'Université Versailles- Saint Quentin en Yveline, qui étudie les aspects

moléculaires des histiocytoses. Cette collaboration a permis de nombreuses publications de renommée internationale dans le domaine (> 100 publications dans PUBMED). Une activité de recherche importante existe autour du registre. De nombreux travaux des équipes du registre ou utilisant les données du registre ont été publiés dans des revues de haut niveau. Deux projets de recherche actuellement financés sont en cours (« histiotarget » et « Genehisto »). Le registre a des collaborations importantes sur le plan national et international et l'équipe du registre a souvent une position de coordination dans ces collaborations comme pour le projet EUROHISTIONET.

CONCLUSION

Le registre des histiocytoses langheransiennes a une longue ancienneté et une méthodologie solide pour l'enregistrement de cette pathologie chez l'enfant. Le registre est la source essentielle des données épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques. Ce registre donne lieu à des publications de haut niveau et est intégré dans un réseau de recherche international. L'enregistrement de pathologies chez l'adolescent et l'adulte est plus récent et n'a pas encore atteint la maturité du recueil chez l'enfant, c'est une voie de développement importante du registre.

Validité de l'avis : 5 ans

Fait à Paris, le 10 mars 2021



Docteur Claudine BERR
Présidente du Comité d'Evaluation des Registres

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 a été Jean Donadieu jusqu'à la fin 2020 et Sébastien Héritier a pris le relais en 2021, 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. 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 début de 2021, le registre a obtenu sa requalification pour 5 ans.

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, financements 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, de 2015 à 2019, 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 Idhahbi 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 et le Pr JF Emile sur l'aspect anatomo pathologique.

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 2019.

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 en 2019 a été enfin clarifié et il n'y a plus qu'un code (Orpha code 389) pour classer l'histiocytose langerhansienne.

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 /Dr S HERITIER
- Equipe médecine Interne Pitié-Salpêtrière, Dr J. HAROCHE /Dr F COHEN
- 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, 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@aphp.fr aurore.coulomb@aphp.fr ;
Hôpital Robert Debré Paris APHP	michel.peuchmaur@aphp.fr ;
Hôpital Necker Enfants Malades Paris APHP	thierry.molina@aphp.fr ; ; tjomolina@gmail.com ; sylvie.fraitag@aphp.fr ; nicole.brousse@aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Neuro Pathologie Paris APHP	karima.mokhtari@aphp.fr
Hôpital Saint Louis Paris APHP	veronique.meignin@aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Pathologie Paris APHP	frederic.charlotte@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 31/4/21

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 3871 patients (3775 en 04/2020 soit +96 patients) a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 3278 (3164 en 04/2020 soit + 114) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=178 données de signalement insuffisantes ou données manquantes n= 279 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi) et diagnostic non étudiés n=136

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

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 2020 – date 31/3/2021

Tableau 3 : répartition par diagnostic

Année (antériorité)	2013	févr-15	févr-16	févr-17	févr-18	Avril 2019	Avril 2020	Avril 2021
Diagnostic	N	N	N	N	N	N	N	N
Histiocytose langerhansienne	1678	2034	2211	2363	2503	2646	2789	2943
Isolé	1678	2004	2182	2331	2470	2613	2756	2909
associée à Erdheim chester		24	20*	23	24	24	24	25
associé à Rosai Dorfman		3	2*	2	2	2	2	2
associé à Xantho granulome Juvénile		2	3	3	3	3	3	3
associé (suivi de) d'une histiocytose maligne		2	4	4	4	4	4	4
Erdheim Chester	2	131	137	141	142	142	142 isolé et 166 total	143 isolé et 172 total
Rosai Dorfman	7	39	65	67	68	74	79	105
Syndrome SLC29A3		10	11	11	11	12	12	12
Xantho granulome Juvénile	31	37	40	44	23	37	53	62
Histiocytose maligne primitive		48**	40	55	56	66	62	63
Histiocytose maligne secondaire			9(+4 LCH / SH)	14(+4 LCH / SH)		16	22	26
Histiocytose non classée***			9	10	6	6	16	17
Gorham		36	38	39	40	42	44	44

* 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.

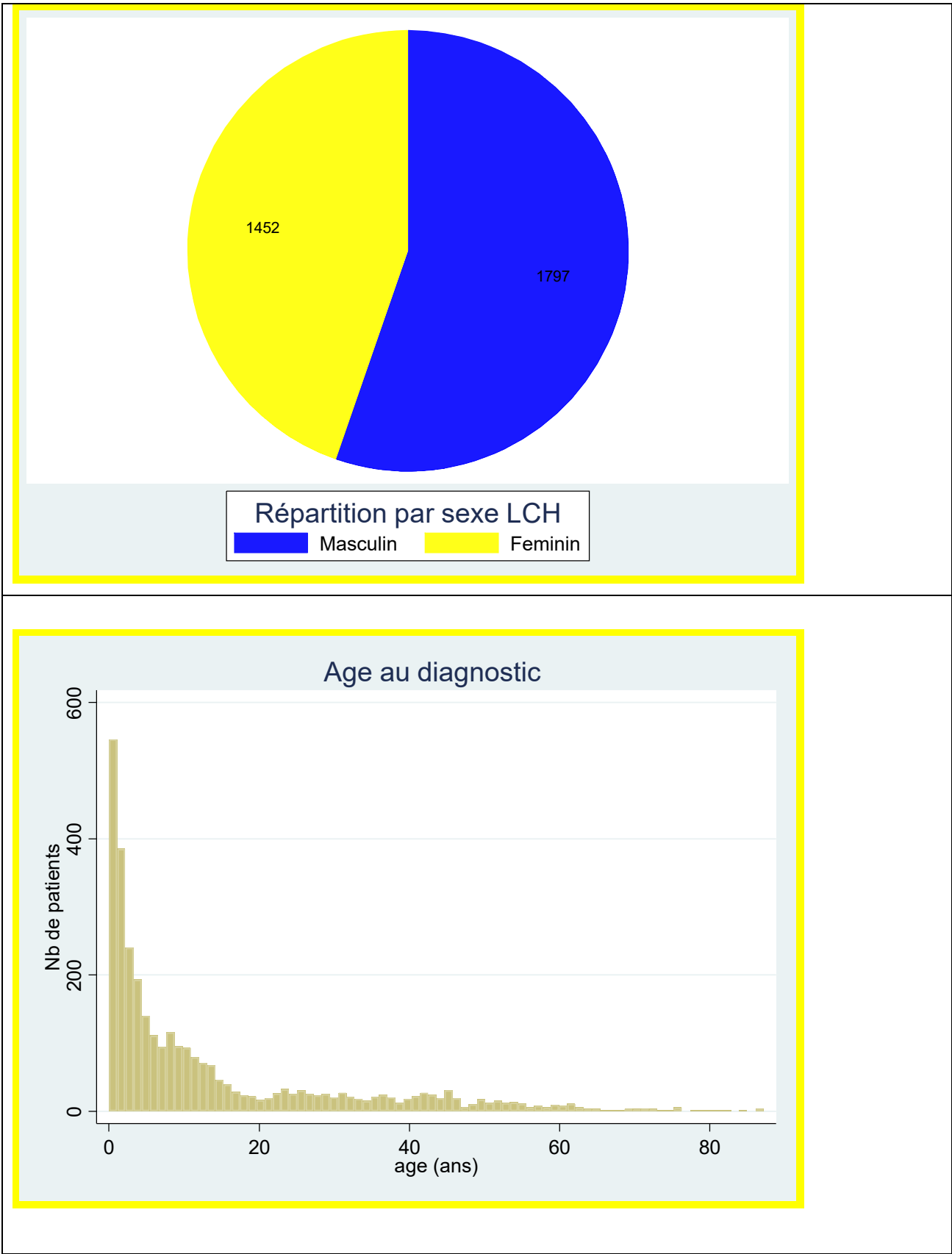
2.2 Détail par pathologie

2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

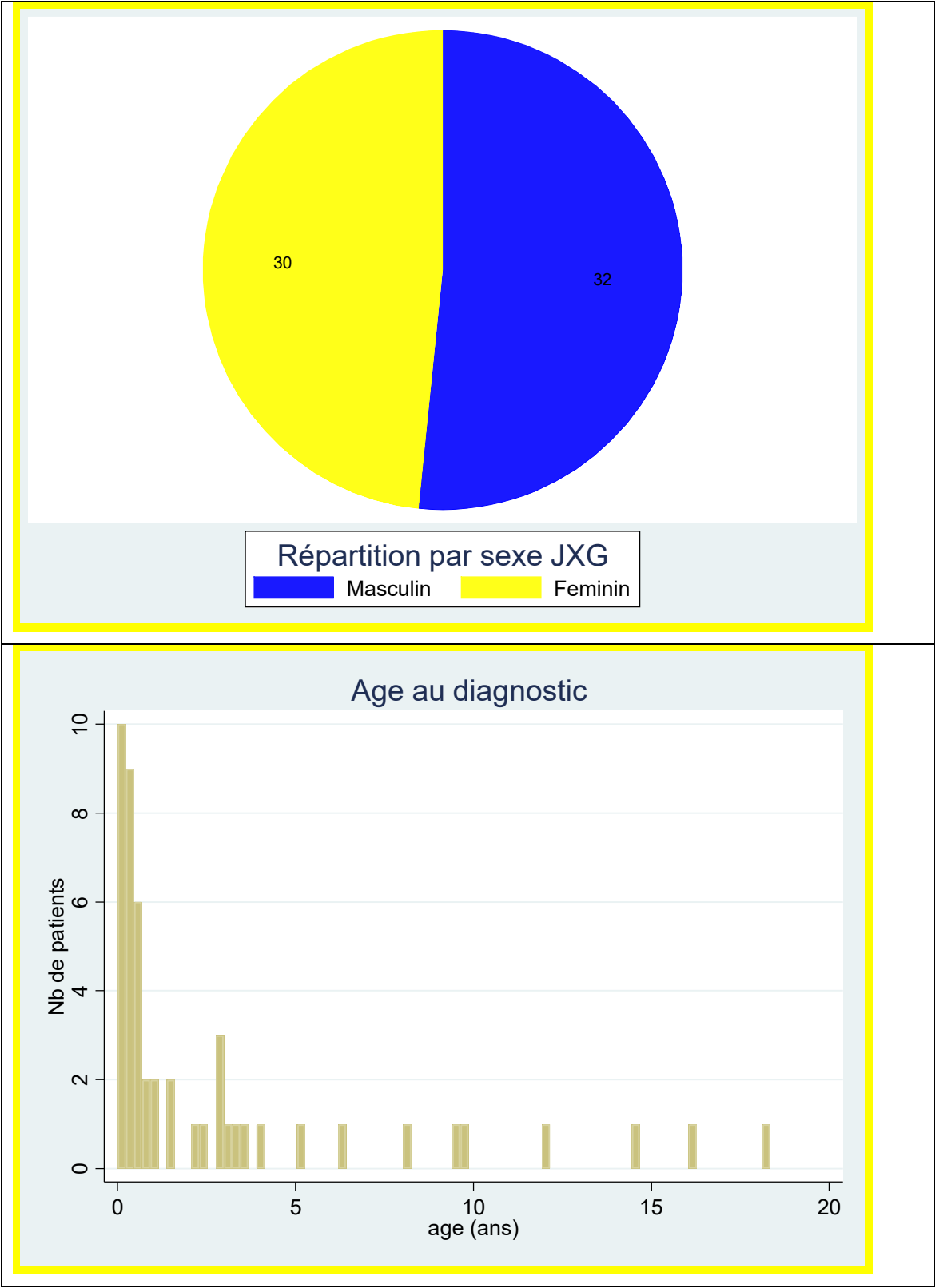
Total	15/2/2013	10/2/2014	02/2015	02/2016	02/2017	02/2018	04/2019	04/2020	04/2021
Nb	1728	1824	2029	2211	2363	2503	2646	2789	3146
Suivi médian	3.5	3.59	3.8	4.05	4.15	4.1	4.1	4.3	4.1
Personnes années	9648	10451	12161	13770	15062	16616	17166	18578	19886
Age < 15 ans	1414	1494	1590	1673	1770	1835	1956	2023	2266
Age 15 - 30 ans	135	154	198	236	257	283	294	315	358
Age > 30 ans	133	176	238	302	336	385	396	451	522

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



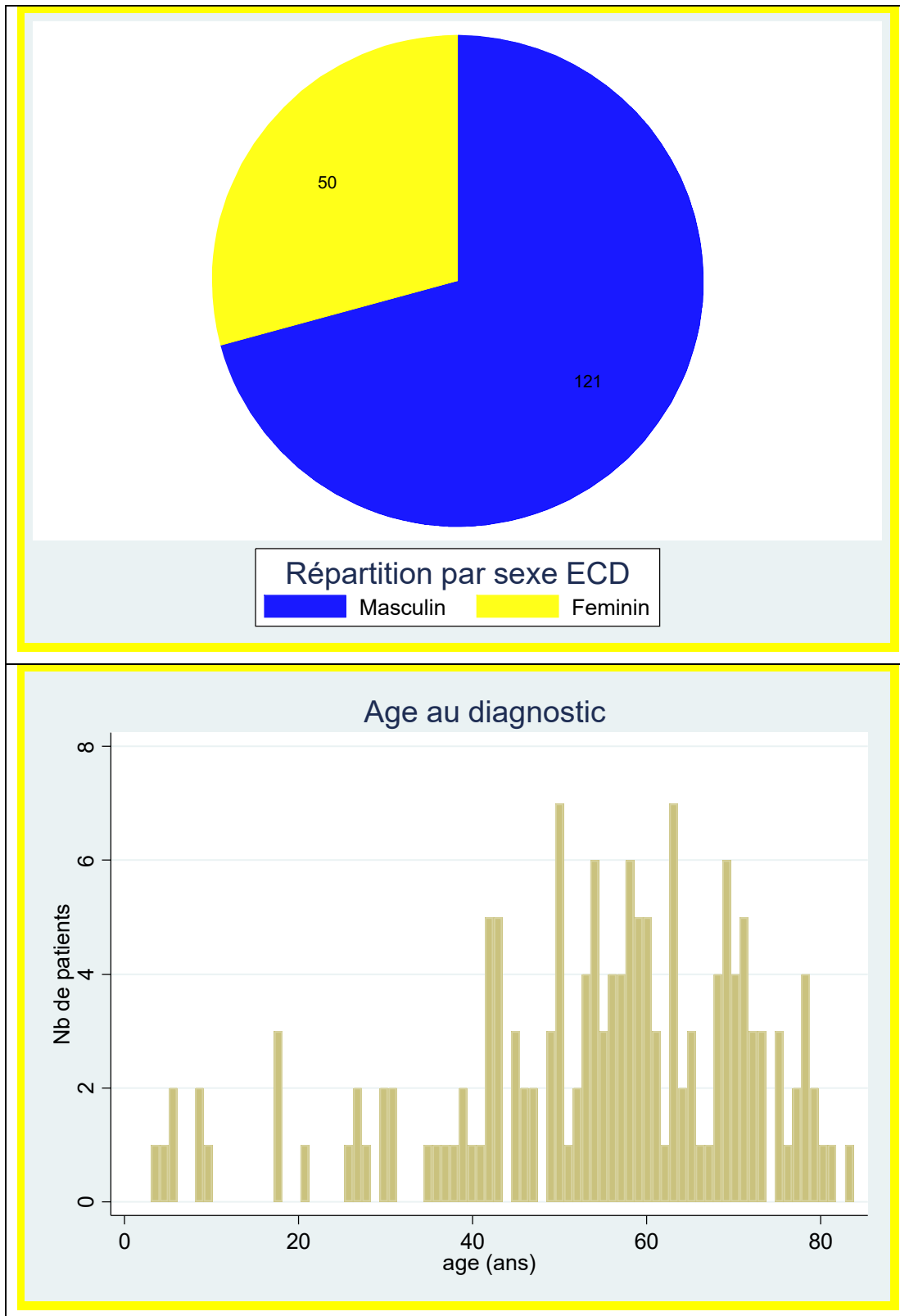
2.2.2 Xanthogranulome juvénile (forme systémique):

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



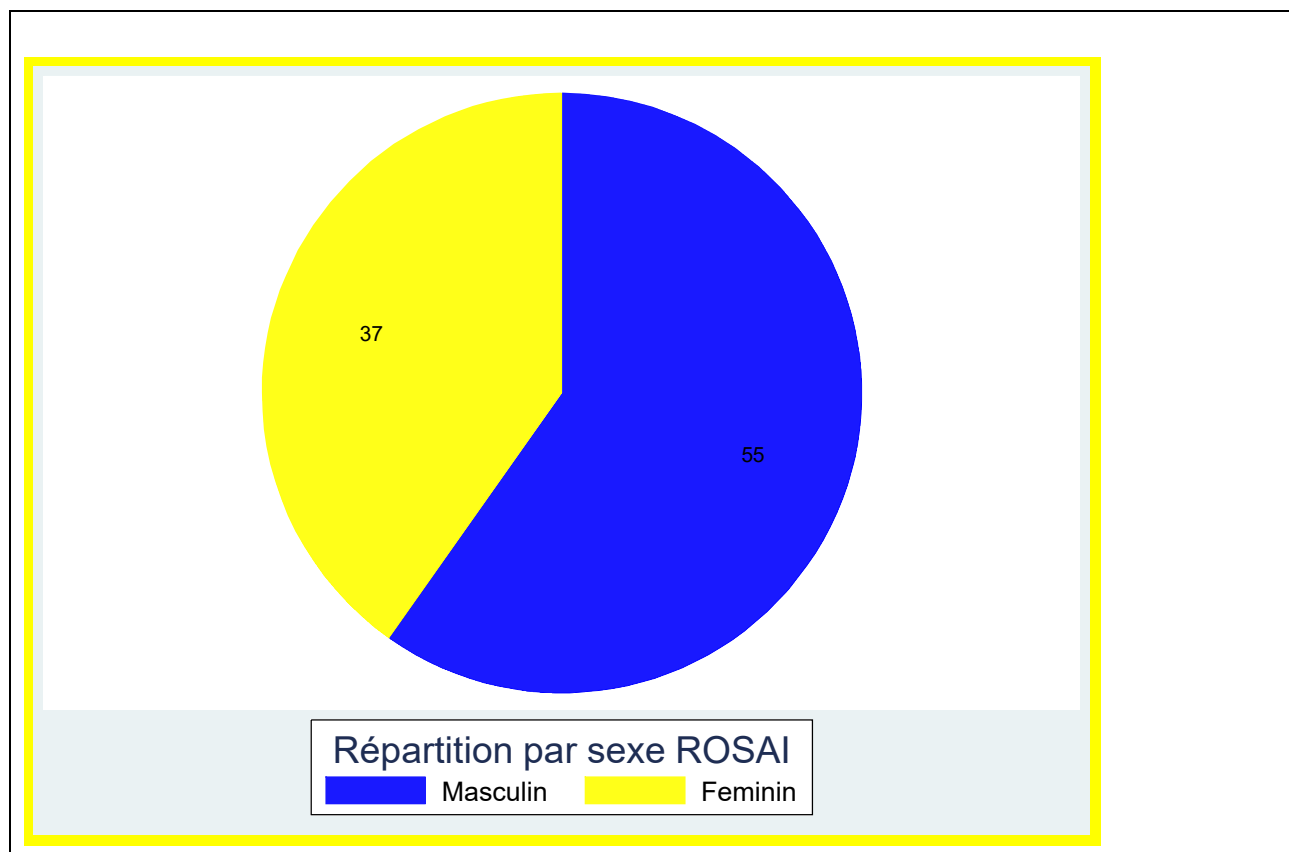
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

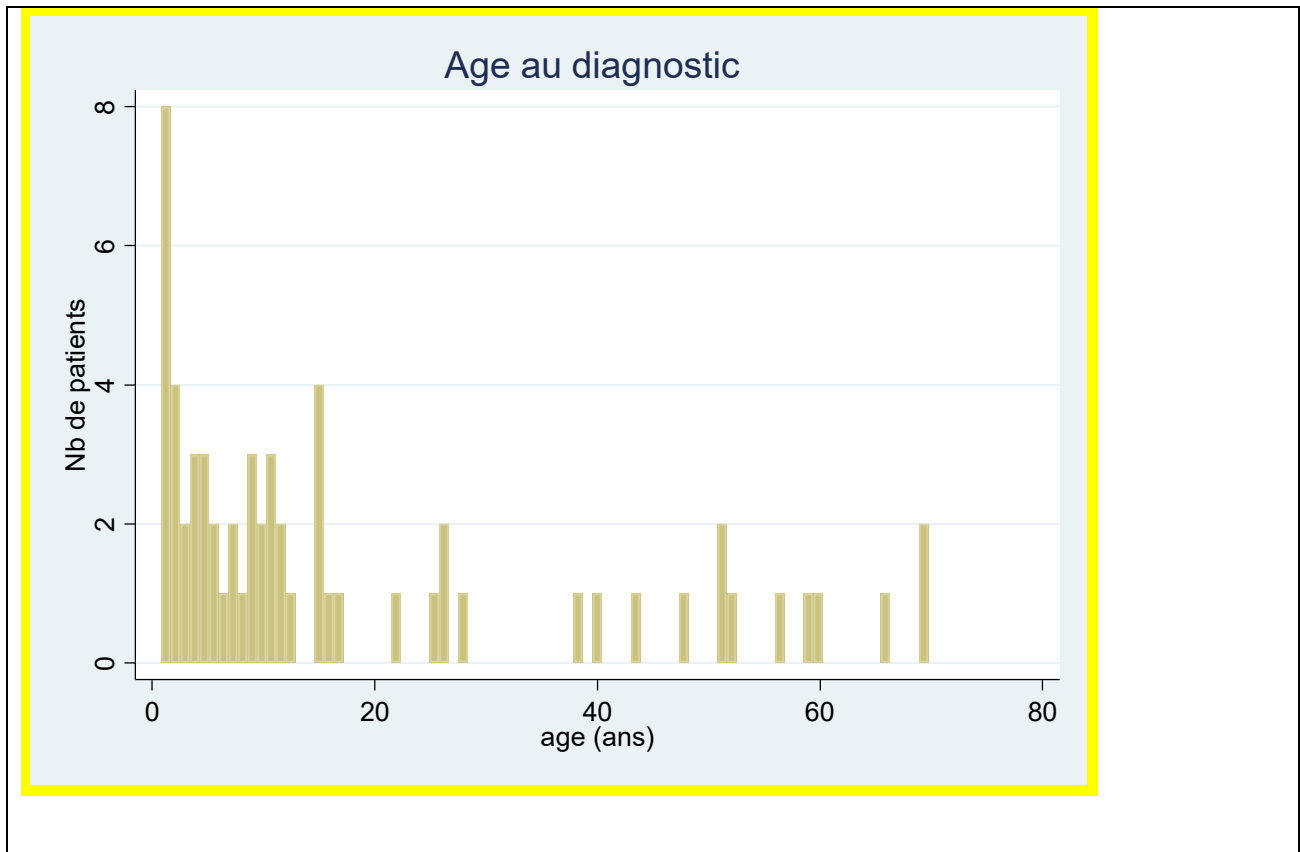
Figure 3: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des patients avec maladie d'Erdheim chester



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.

Rapport du registre des histiocytoses année 2020 – date 31/3/2021

Tableau 4a : Recrutement par centres pédiatriques jusqu'à 2020

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas total avant 2000	Nb de cas total 2001 - 2009	Nb de cas total 2010- 2015	20 16 L C H	201 6 Non LC H	2017 LCH	2017 Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	2020 LCH	2020 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	13	10	8	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0	37	2
Angers	3	8	11	3	0	4	0	2	2	3	0	1	0	32	3
Besançon	2	7	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	12	2
Bordeaux	27	32	27	4	0	2	0	4	1	5	1	1	1	87	8
Brest	11	7	1	1	0	0	1	2	0	2	0	0	1	24	1
Caen	2	21	5	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	30	1
Clermont Ferrand	13	7	4	3	0	0	0	0	0	1	1	2	0	31	1
Dijon	4	3	5	0	0	1	0	0	0	0	0	13	0	11	1
Grenoble	14	20	17	5	2	1	0	2	0	2	0	1	0	52	8
Lille	27	49	34	2	0	3	0	7	0	4	0	5	0	121	10
Limoges	8	10	6	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	22	2
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	66	59	47	4	0	6	0	8	0	6	0	10	0	199	7
Marseille onco hémato	29	46	19	0	0	3	0	3	0	2	0	1	0	99	4
Montpellier	12	18	19	4	0	3	0	6	0	1	0	0	0	60	3
Nancy	20	31	11	3	1	4	0	0	0	0	0	2	0	69	3
Nantes	17	27	23	5	0	4	0	2	10	4	0	2	0	82	3
Nice	13	19	14	5	0	4	0	1	0	2	0	0	1	55	4
Paris Curie	26	20	19	1	0	4	0	2	0	4	0	0	0	75	1
Paris IGR	71	21	15	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	107	3
Paris Necker	87	66	41	2	1	11	0	6	0	8	0	1	1	210	10
Paris R Debré / st Louis	27	19	11	0	1	2	0	6	1	1	1	0	1	59	11
Paris Trousseau	71	13 8	116	2 1	5	22	6	19	3	14	7	15	4	375	69
Poitiers	1	6	6	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	16	1
Reims	16	10	11	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	36	3
Rennes	23	11	13	2	0	6	0	2	0	1	1	1	1	58	3
Rouen	5	8	3	1	1	2	1	1	0	2	1	1	1	23	4
Saint Etienne	4	6	8	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	22	1
Strasbourg	5	16	15	0	1	0	0	1	0	2	1	2	0	38	5
Toulouse	51	38	36	5	0	7	1	4	0	6	1	2	1	144	10
Tours	12	7	8	2	0	1	1	4	0	0	1	4	1	36	5
Ile de la Réunion	1	9	8	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	21	0

Rapport du registre des histiocytoses année 2020 – date 31/3/2021

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

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas total ≤ 2000	Nb de cas total de 2000 à 2009	Nb de cas total 2010 à 2015	2016 LCH	2016' Non LCH	2017 LCH	2017' Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	2020 LCH	2020 Non LCH	Nbre Total LCH	Nbre Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	78	114	184	32	2	28	1	29	2	10	4	5	9	444	23
Pitié salpêtrière médecine interne	28	55	96	0	1	0	1	1	1	1	0	2	1	125	126
Pitié Neuro	23	8	13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	41	4

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 0.73 ans (p25 0.19 ans p75 1.9 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.

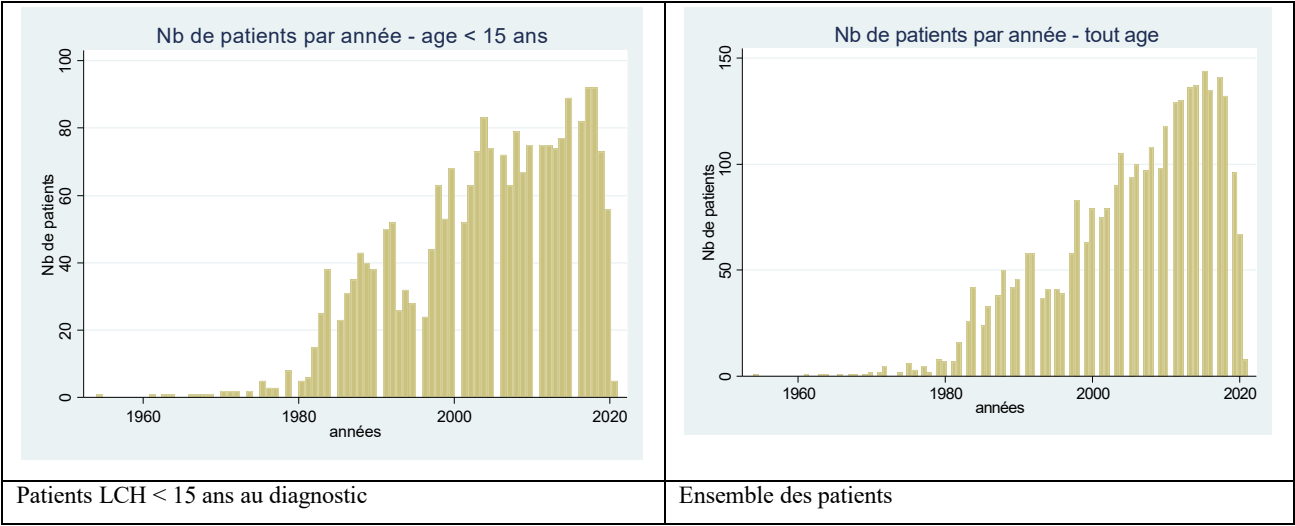


Tableau 5 : Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge au diagnostic) pour les Histiocytoses Langerhansiennes uniquement*

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30
1954	1	1	0	0
1961	1	1	0	0
1962	0	0	0	0
1963	1	1	0	0
1964	1	1	0	0
1965	0	0	0	0
1966	1	1	0	0
1967	1	1	0	0
1968	1	1	0	0
1969	1	1	0	0
1970	2	2	0	0
1971	2	2	0	0
1972	5	2	3	0
1973	0	0	0	0
1974	2	2	0	0
1975	6	5	0	1
1976	3	3	0	0
1977	5	3	2	0
1978	2	0	0	2
1979	8	8	0	0
1980	7	5	2	0
1981	7	6	1	0
1982	16	15	1	0
1983	26	25	1	0
1984	42	38	3	1
1985	24	23	0	1
1986	33	31	2	0
1987	38	35	1	2
1988	50	43	6	1
1989	42	40	1	1

1990	46	38	4	4
1991	58	50	3	5
1992	58	52	2	4
1993	37	26	4	7
1994	41	32	5	4
1995	41	28	9	4
1996	39	24	8	7
1997	58	44	5	9
1998	83	63	7	13
1999	63	53	8	2
2000	79	69	4	6
2001	75	52	13	10
2002	79	63	7	9
2003	90	73	9	8
2004	105	83	10	12
2005	94	74	7	13
2006	100	72	11	17
2007	97	63	10	24
2008	108	79	15	14
2009	98	67	10	21
2010	118	75	19	24
2011	128	75	22	31
2012	130	75	17	38
2013	136	74	23	39
2014	136	77	24	35
2015	142	89	23	30
2016	135	82	15	38
2017	141	92	15	34
2018	132	92	11	29
2019	96	73	9	14
2020	67	56	4	7
2021	8	5	2	1
total	3146	2266	358	522

* au 30/05/2021 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 1983-2020

Année diag.	Nb total de cas	Décès	% Décès	Séquelles permanents*	% séquelles	Hypophyse	% hypophyse	Cholangite sclérosante	% SC	Atteinte neuro dégénérative*	% ND	Traitement de 1ere ligne*	Trt Ligne 1%	Traitr 2 Cda Aracytine*	% 2Cda Arac	Traitement ciblée*	% Thérapie ciblée
1983	25	4	16,00%	7	28,00%	7	28,00%	1	4,00%	1	4,00%	17	68,00%	0	0,00%	0	0,00%
1984	38	6	15,79%	13	34,21%	13	34,21%	2	5,26%	3	7,89%	24	63,16%	0	0,00%	0	0,00%
1985	23	3	13,04%	5	21,74%	4	17,39%	2	8,70%	0	0,00%	16	69,57%	0	0,00%	0	0,00%
1986	31	4	12,90%	6	19,35%	6	19,35%	1	3,23%	1	3,23%	16	51,61%	0	0,00%	0	0,00%
1987	35	5	14,29%	8	22,86%	8	22,86%	1	2,86%	1	2,86%	24	68,57%	0	0,00%	0	0,00%
1988	43	8	18,60%	12	27,91%	11	25,58%	1	2,33%	0	0,00%	33	76,74%	0	0,00%	0	0,00%
1989	40	1	2,50%	10	25,00%	8	20,00%	1	2,50%	3	7,50%	21	52,50%	0	0,00%	0	0,00%
1990	38	6	15,79%	7	18,42%	6	15,79%	1	2,63%	0	0,00%	24	63,16%	0	0,00%	0	0,00%
1991	50	3	6,00%	11	22,00%	10	20,00%	1	2,00%	2	4,00%	32	64,00%	0	0,00%	0	0,00%
1992	52	6	11,54%	13	25,00%	11	21,15%	2	3,85%	5	9,62%	32	61,54%	0	0,00%	0	0,00%
1993	26	0	0,00%	4	15,38%	4	15,38%	0	0,00%	2	7,69%	14	53,85%	0	0,00%	0	0,00%
1994	32	1	3,13%	10	31,25%	10	31,25%	1	3,13%	2	6,25%	16	50,00%	0	0,00%	0	0,00%
1995	28	4	14,29%	9	32,14%	5	17,86%	3	10,71%	1	3,57%	14	50,00%	0	0,00%	1	3,57%
1996	24	1	4,17%	6	25,00%	6	25,00%	0	0,00%	1	4,17%	7	29,17%	1	4,17%	0	0,00%
1997	44	2	4,55%	8	18,18%	6	13,64%	1	2,27%	3	6,82%	27	61,36%	1	2,27%	1	2,27%
1998	63	3	4,76%	14	22,22%	14	22,22%	1	1,59%	2	3,17%	36	57,14%	3	4,76%	0	0,00%
1999	53	0	0,00%	10	18,87%	9	16,98%	1	1,89%	1	1,89%	31	58,49%	0	0,00%	1	1,89%
2000	69	0	0,00%	9	13,04%	8	11,59%	1	1,45%	1	1,45%	38	55,07%	3	4,35%	1	1,45%
2001	52	2	3,85%	9	17,31%	9	17,31%	1	1,92%	1	1,92%	24	46,15%	1	1,92%	0	0,00%
2002	63	0	0,00%	7	11,11%	7	11,11%	2	3,17%	2	3,17%	27	42,86%	2	3,17%	0	0,00%
2003	73	1	1,37%	10	13,70%	10	13,70%	0	0,00%	2	2,74%	31	42,47%	2	2,74%	2	2,74%
2004	83	2	2,41%	11	13,25%	10	12,05%	0	0,00%	3	3,61%	52	62,65%	3	3,61%	2	2,41%
2005	74	0	0,00%	11	14,86%	10	13,51%	0	0,00%	3	4,05%	34	45,95%	3	4,05%	2	2,70%
2006	72	0	0,00%	8	11,11%	7	9,72%	1	1,39%	2	2,78%	36	50,00%	8	11,11%	1	1,39%
2007	63	0	0,00%	8	12,70%	8	12,70%	0	0,00%	0	0,00%	34	53,97%	8	12,70%	0	0,00%
2008	79	4	5,06%	11	13,92%	8	10,13%	3	3,80%	2	2,53%	53	67,09%	5	6,33%	2	2,53%
2009	67	1	1,49%	9	13,43%	9	13,43%	0	0,00%	1	1,49%	37	55,22%	9	13,43%	1	1,49%
2010	75	1	1,33%	11	14,67%	8	10,67%	2	2,67%	2	2,67%	41	54,67%	4	5,33%	2	2,67%
2011	75	2	2,67%	10	13,33%	10	13,33%	0	0,00%	3	4,00%	51	68,00%	7	9,33%	2	2,67%
2012	75	1	1,33%	10	13,33%	10	13,33%	0	0,00%	0	0,00%	44	58,67%	5	6,67%	1	1,33%
2013	74	1	1,35%	12	16,22%	12	16,22%	1	1,35%	1	1,35%	39	52,70%	1	1,35%	4	5,41%

2014	77	1	1,30%	6	7,79%	6	7,79%	1	1,30%	0	0,00%	39	50,65%	1	1,30%	10	12,99%
2015	89	1	1,12%	10	11,24%	8	8,99%	1	1,12%	1	1,12%	46	51,69%	4	4,49%	13	14,61%
2016	82	0	0,00%	4	4,88%	4	4,88%	0	0,00%	1	1,22%	36	43,90%	0	0,00%	15	18,29%
2017	92	1	1,09%	10	10,87%	8	8,70%	2	2,17%	1	1,09%	42	45,65%	1	1,09%	18	19,57%
2018	92	1	1,09%	4	4,35%	4	4,35%	0	0,00%	0	0,00%	36	39,13%	0	0,00%	8	8,70%
2019	73	1	1,37%	7	9,59%	6	8,22%	2	2,74%	0	0,00%	24	32,88%	0	0,00%	6	8,22%
2020	56	1	1,79%	6	10,71%	6	10,71%	0	0,00%	1	1,79%	10	17,86%	0	0,00%	3	5,36%
2021	5	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	1	20,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	2205	63	3,29%	286	15,00%	271	14,17%	30	1,57%	38	1,99%	1017	53,16%	45	104,19%	51	2,31%

** 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] : il existe une 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.

On note 3 décès récents, 1 en 2018, 1 en 2019 et 1 au début 2021.

Dans le premier cas, la cause du décès est liée à une histiocytose langerhansienne néo natale, dont les premiers signes sont observés à la naissance, et qui va entraîner le décès dans la première semaine de vie dans un tableau d'activation macrophagique et défaillance poly viscérale. Le diagnostic d'histiocytose ne pourra être posé qu'après le décès et aucune thérapeutique spécifique n'a pu être administrée.

Dans le 2^{ème} cas, le patient a présenté de façon concomitante une ostéopétrose maligne, l'histiocytose langerhansienne étant limitée à la peau. L'intrication des 2 pathologies a posé un problème de diagnostique. Finalement, l'ostéopétrose a fait indiquer une transplantation médullaire et l'enfant est décédé de complications liées à la transplantation médullaire.

Le 3^{ème} décès est survenue chez un nouveau en cours de soins par thérapie ciblée. La cause du décès n'est pas complètement analysée, chez ce nourrisson qui présentait une forme multi viscérale RO+ de la maladie sous thérapie ciblée. Les informations recueillies montrent que le dosage du vemurafenib peu de temps avant le décès était sous optimal, tandis que la maladie était évolutive.

2.6 Connaissance du statut moléculaire

La réalisation de l'étude moléculaire dans l'histiocytose est en 2021 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.

Evolution de la réalisation des études moléculaires LCH <15 ans

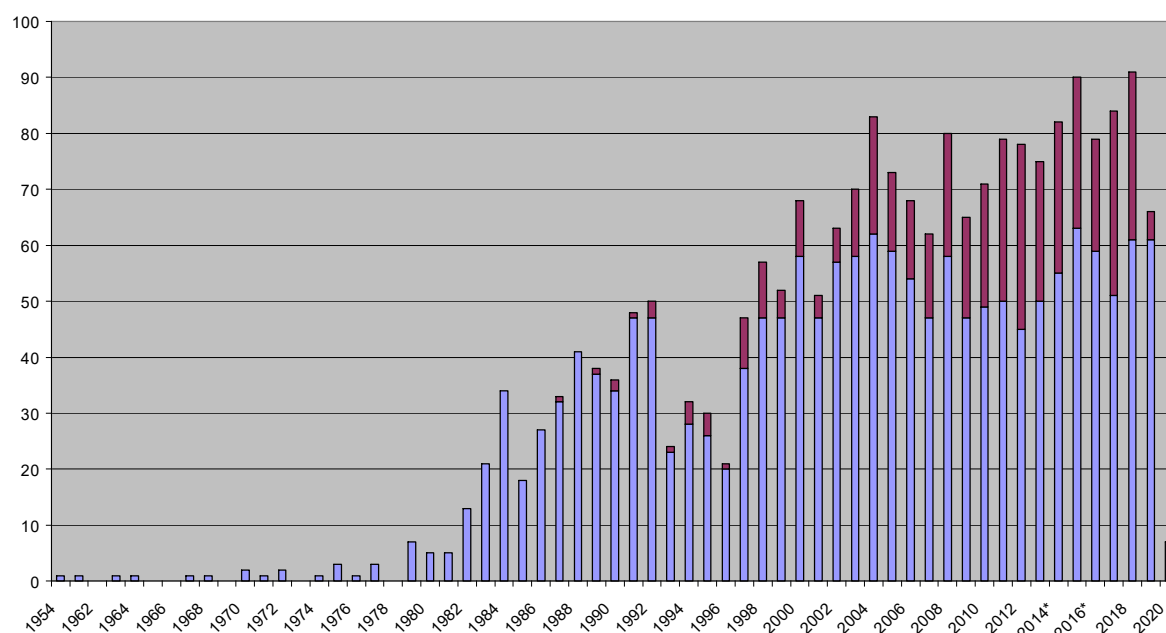


Tableau 7 : Evolution de la réalisation des techniques de biologie moléculaires dans l'histiocytose et % de résultats mutés chez les enfants de moins de 15 ans

Année	age <15	Faite	%	Mutée Braf	% 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	1	0	0,0%		
1967	1	0	0,0%		
1968	1	0	0,0%		
1969	1	0	0,0%		
1970	2	0	0,0%		
1971	2	0	0,0%		
1972	5	0	0,0%		
1973	0	0	0,0%		
1974	2	0	0,0%		
1975	6	0	0,0%		
1976	3	0	0,0%		
1977	5	0	0,0%		
1978	2	0	0,0%		
1979	8	0	0,0%		
1980	7	0	0,0%		
1981	7	0	0,0%		
1982	16	0	0,0%		
1983	26	0	0,0%		
1984	42	0	0,0%		

1985	24	0	0,0%	0	0,0%
1986	33	0	0,0%	0	0,0%
1987	38	1	2,63%	0	0,00%
1988	50	0	0,00%	0	0,00%
1989	42	1	2,40%	1	100,00%
1990	46	2	4,40%	0	0,00%
1991	58	2	3,50%	0	0,00%
1992	58	4	6,90%	3	75,00%
1993	37	1	2,70%	0	0,00%
1994	41	4	9,70%	2	50,00%
1995	41	4	9,70%	4	100,00%
1996	39	1	2,60%	1	100,00%
1997	58	9	15,50%	4	44,44%
1998	83	10	12%	4	40,00%
1999	63	5	7,90%	4	80,00%
2000	79	11	13,90%	7	63,64%
2001	75	5	6,70%	3	60,00%
2002	79	6	7,60%	5	83,33%
2003	90	13	14,50%	6	46,15%
2004	105	21	20%	10	47,62%
2005	94	14	14,90%	6	42,86%
2006	100	14	14%	6	42,86%
2007	97	15	15,50%	6	40,00%
2008	108	24	22,30%	12	50,00%
2009	98	18	18,40%	8	44,44%
2010	118	22	18,60%	11	50,00%
2011	128	31	24,20%	20	64,52%
2012	130	35	26,90%	21	60,00%
2013	136	25	18,40%	17	68,00%
2014*	136	27	35%	17	62,96%
2015*	142	28	18,70%	19	67,86%
2016*	135	21	15,60%	17	80,95%
2017	141	34	24,10%	17	50,00%
2018	132	32	24,20%	19	59,38%
2019	96	20	20,80%	7	35,00%
2020	67	14	20,90%	6	42,86%
2021	8				
total	3146	474	15%	258	54.4%

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 fondamentale

Structurant plusieurs études translationnelles, les études GENE HISTIO puis HISTIOTARGET offre un cadre légal pour la mise en place d'une collection de 1833 échantillons à des dates distinctes provenant de 620 patients.

Cette collection d'échantillons biologiques est localisée à New York (MSKCC / Pr Geissmann) pour 171 échantillons, au Génomique (529 échantillons) et à Trousseau (1491 échantillons) (nota : un même échantillon peut avoir été divisés en plusieurs aliquots).

2.7.1.1 Etude Gene histio :

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP IdF3 et est restée ouverte en 2019.

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 Etat des inclusions dans l'étude GENE HISTIO

Un total de 445 patients a été inclus en jusqu'au 31/12/2019.

Centres SFCE / SHIP	2011-2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020
Amiens	1	3	3	1	1	0	0	0	1
Angers	2	1	4	2	2	2	1	1	0
Besançon	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Bordeaux	1	2	0	3	2	3	2	8	1
Brest	0	0	0	1	1	1	0	0	0
Caen	1	1	0	1	1	0	0	0	0
Clermont Ferrand	1	0	0	0	2	0	0	0	0
Dijon	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Grenoble	1	0	5	0	1	0	0	0	0
Lille	2	5	4	2	2	2	4	4	0
Limoges	3	0	0	0	0	0	0	0	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	2	1	8	4	2	1	1	2	0
Marseille onco héмато	2	2	4	5	0	5	2	1	0
Montpellier	9	4	0	3	0	0	0	0	0
Nancy	2	13	4	0	0	1	0	0	0
Nantes	5	5	1	1	0	0	0	0	0
Nice	1	0	4	6	2	2	3	0	0
Paris Curie	0	1	1	1	0	1	0	0	0
Paris IGR	3	2	0	1	0	1	0	0	0
Paris Necker	10	2	11	4	1	2	0	3	0
Paris R Debré / st Louis	3	2	0	1	0	0	5	2	0
Paris Trousseau	71	13	20	10	8	4	8	7	0
Poitiers	0	1	3	1	0	0	1	0	0
Reims	2	1	2	0	0	0	0	1	0
Rennes	2	0	9	6	1	3	0	1	0
Rouen	0	0	1	0	1	1	1	1	0
Saint Etienne	0	1	1	1	0	1	1	0	0
Strasbourg	8	1	1	3	1	0	1	0	0
Toulouse	2	14	5	12	3	2	1	0	0
Tours	2	0	2	1	1	1	3	1	2
Ile de la Réunion	0	0	2	0	1	0	0	0	0
Total	129	64	87	67	33	34	31	32	4

2.7.1.3 Etude Histio target

L'étude histiotarget a été élaborée, écrite et soumise à un CPP durant l'année 2018 -2019 et prend la suite de l'étude GENE HISTIO. Après avoir tenu compte des amendements suggérés par le CPP sud ouest, qui a géré ce dossier, la version finale a été acceptée en février 2020 et va donc être en activité à partir de ce moment là.

HISTIO target 2020

**HISTIOCYTOSES**
Centre de Référence HistiocytosesVersion N° 1.2 du 16/12/19
MaRIH
Molecular and Cellular Research in Histiocytosis

HISTIO target 2020

Biomarkers and molecular analyzes in histiocytoses
- Towards a personalized management of patients

Type 2 research: interventional research that involves minimal risks and constraints

ID RCB: 2019-A01814-53

Sponsor: Groupe d'Etude des Histiocytoses

Assurance : HDI GLOBAL SE – n°0100534514058 190071

Version N° 1.2 du 16/12/2019

2.7.1.4 Résultats des études transrationnelles : 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 dégénérative constitue une extension de ce travail [Heritier et al., 2018].

Et ce travail s'est poursuivi en 2019 avec l'arrivée pour un stage d'interne au sein du registre de Walid JABEUR, neurologue, tandis que l'analyse des patients non porteurs de mutations Braf V600E est maintenant rentrée en pratique.

2.7.1.5 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. En 2019, la réalisation courante de ces marqueurs biologiques s'est avérée difficile à organiser en routine. Des efforts pour le passage de cette technique en routine clinique sont en œuvre en 2019 – 2020.

2.7.1.6 Détermination de mutations somatiques supplémentaires autre que BRAFV600E dans l'histiocytose langerhansienne.

En 2019, ces mutations sont étudiées de façon courante par l'équipe du Pr JF EMILE dans le laboratoire d'anatomo pathologique, Hôpital A Paré. Le spectre mutationnel est ici très large et une étude en le profil mutationnel, le séquençage de l'ARN et la présentation clinique de la maladie est en cours.

2.7.2 Travaux de recherche Clinique

Plusieurs travaux de description clinique et corrélation avec les données moléculaires sont en cours en 2020

- 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 chez l'enfant
- Etude rétrospective française des xanthogranulomatoses systémiques.
- Description d'une cohorte de patients avec maladie de Rosai Dorfman
- Description des comorbidités et antécédents familiaux chez les enfants porteurs d'une histiocytose langerhansienne
- Histoire naturelle de l'atteinte neuro dégénérative
- Histoire naturelle de la cholangite sclérosante et devenir à long terme après transplantation hépatique

2.7.3 Avancements des travaux : Thérapeutique

2.7.3.1 Vemurafenib : une thérapie ciblée dans l'histiocytose langerhansienne Etude observationnelle

2.7.3.1.1 *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. A noter qu'en dépit d'une publication dans Journal of Clinical Oncology [Donadieu et al., 2019], l'industriel ROCHE n'a pas souhaité demander une extension d'AMM pour ce produit, qui dispose néanmoins aux USA d'un AMM mais uniquement pour la maladie d'Erdheim Chester.

2.7.3.1.2 *Etude pharmacocinétique Pharmacokinetics study*

Après un résumé de l'étude au cette étude dans le travail de cohorte [Donadieu et al., 2019], une étude de pharmaco dynamique est en cours avec l'implication de l'équipe du Pr ALVAREZ

(APHP Laboratoire de pharmacologie / Hopital R Poincaré / Garches) et l'équipe de Toxicologie (Pr Nicolas SIMON) à la timone, Marseille.

2.7.3.1.3 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 publication de la cohorte européenne en juillet 2019 [Donadieu et al., 2019]

2.7.3.1.4 PNDS HL 2021

Dans le printemps – Été 2020, de nouvelles recommandations par rapport aux recommandations HL 2010 vont être validées dans le cadre d'un PNDS et diffusées.

2.7.3.1.5 Cure Histio

Un document de recommandations est en cours de finalisation au niveau Européen pour faire la synthèse des expériences de soins des patients histiocytaires par thérapie ciblée.

Cure HISTIO 2020

Targeted therapies for histiocytoses:

When targeted should be proposed and if yes, how to manage it.

Agreement between experts

June 2020

2.7.3.1.6 Protocole COBRAH

Cette étude est un essai thérapeutique de phase II, mis en place par l'équipe de médecine interne de la pitié salpêtrière. Elle est dédiée aux patients adultes sans mutation de BRAF.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007848?recrs=a&cond=Histiocytosis&draw=2&rank=7>

Synopsis COBRAH

Histiocytoses are rare multisystemic disorders characterized by accumulation of histiocytes in various organs. Virtually all the patients have a somatic mutation in the RAS-RAF-MEK-ERK pathway. BRAF inhibitors are efficacious to treat BRAF-mutated patients but one third of the patients are BRAF-wild type. For these patients, preliminary data have shown an efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib. This trial aims to evaluate the efficacy of cobimetinib for treating BRAF-wild type patients with L or R group histiocytoses. The primary objective of the COBRAH trial is to demonstrate that the rate of objective metabolic response (complete or partial) according to PERCIST criteria is higher under Cobimetinib versus placebo. The objective metabolic response according to PERCIST criteria (Haroche, et al. 2015) is defined by the Positron Emission Tomography (PET) response and will be used to evaluate the overall therapeutic response at month 3 (Week 12). For PERCIST criteria, a quantitative analysis of uptake will be performed using the standard uptake value (SUV). Fitting regions of interest covering pathologic uptake will be used to define target lesions. PERCIST will be used to classify the patients as complete metabolic response, partial metabolic response (reduction of a minimum of 30% in target lesions), stable metabolic disease or progressive metabolic disease.

Study Design

Study Type : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment : 54 participants

Allocation: Randomized

Intervention Model: Parallel Assignment

Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)

Primary Purpose: Treatment

Official Title: Cobimetinib for BRAF-wild-type Histiocytoses : a Randomized, Placebo-controlled, Double Blind Study" COBRAH Study

Actual Study Start Date : July 25, 2019

Estimated Primary Completion Date : September 22, 2021

Estimated Study Completion Date : June 22, 2023

Outcome Measures

Primary Outcome Measures :

1. The objective metabolic responses [Time Frame: at month 3]

The objective metabolic responses is the percentage of patients with a complete metabolic response, partial metabolic response (reduction of a minimum of 30% in target lesions),

stable metabolic disease or progressive metabolic disease according to PERCIST criteria (Haroche, et al. 2015) at Month 3. PERCIST criteria is defined by the PET response and will be used to evaluate the overall therapeutic response at month 3.

For PERCIST criteria, a quantitative analysis of uptake will be performed using the standard uptake value (SUV). Fitting regions of interest covering pathologic uptake will be used to define target lesions. PERCIST will be used to classify patients metabolic response.

Secondary Outcome Measures :

1. Overall survival [Time Frame: every 12 weeks up to 36 weeks for Cobimetinib group and 48 weeks for Placebo group]Overall survival is defined as the time between the date of randomisation and the death.
2. Progression-free survival [Time Frame: every 12 weeks up to 36 weeks for Cobimetinib group and 48 weeks for Placebo group]Progression-free survival is defined as the time between the date of randomisation and the first documented event of disease progression according to PERCIST criteria (Haroche, et al. 2015).
3. Number of participants with adverse events as assessed by CTCAE v4.0
[Time Frame: From the randomisation up to 36 weeks for Cobimetinib group and 48 weeks for Placebo group.]All adverse events from clinical evaluations and laboratory measurements assessed by CTCAE v4.0
4. Overall response of Cobimetinib (metabolic and tumor assessment) [Time Frame: From the evaluation performed just before the treatment (Day 0 for Cobimetinib group, Week 12 for Placebo group)]Overall response of Cobimetinib (metabolic and tumor assessment) assessed after 36 weeks of Cobimetinib treatment or until Cobimetinib stop.
5. CRP levels [Time Frame: At Baseline, Week 12, Week 24, Week 36 and Week 48 (for Placebo group)]CRP levels assessed from blood samples

Inclusion Criteria:

- Eligible patients should be at least 18 years of age,
- Have a histologically confirmed L or R group histiocytoses without BRAFV600E mutation detected with the use of a real-time polymerase chain reaction,
- Have a measurable disease according to the PERCIST criteria with presence of at least one severe organ involvement (heart, vascular, central nervous system) OR a multisystemic disease with ≥ 3 organ involvement AND failure of a first-line treatment or contra-indication to these treatments,
- Accepting effective contraception during treatment duration (men and women childbearing potential) and 3 months after.
- Signed informed consent

Exclusion Criteria:

- Patients with severe hepatic, renal and cardiac outcomes
- Patients with myopathies at baseline
- Patients with retinal detachment at baseline
- Patients with inherited disorders of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption
- Patients with high bleeding risk.

- Allergies to iodized contrast media
- Simultaneous participation in another medical research
- Pregnancy or breast-feeding.
- No affiliation to the French Health Care System "sécurité sociale"

2.7.4 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

Depuis le 1/1/2020 jusqu'à la fin avril 2021 Ces 26 publications (dans une revue en anglais à comité de lecture) concernent les différents aspects auquel le registre et le centre de référence (site Pitié, Site Trousseau, Site St Louis) contribuent. Nous présentons si possible la page 1 de l'article.

1: Emile JF, Cohen-Aubart F, Collin M, Fraïtag S, Idbaih A, Abdel-Wahab O, Rollins BJ, Donadieu J, Haroche J. Histiocytosis. *Lancet*. 2021 Apr 23:S0140-6736(21)00311-1. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00311-1. Epub ahead of print. PMID: 33901419.

Seminar

Histiocytosis

Jean-François Emile, Fleur Cohen-Aubart, Matthew Collin, Sylvie Fraïtag, Ahmed Idbaih, Omar Abdel-Wahab, Barrett J Rollins, Jean Donadieu, Julien Haroche



Histiocytoses constitute a heterogeneous group of rare disorders, characterised by infiltration of almost any organ by myeloid cells with diverse macrophage or dendritic cell phenotypes. Histiocytoses can start at any age. Diagnosis is based on histology in combination with appropriate clinical and radiological findings. The low incidence and broad spectrum of clinical manifestations often leads to diagnostic delay, especially for adults. In most cases, biopsy specimens infiltrated by histiocytes have somatic mutations in genes activating the MAP kinase cell-signalling pathway. These mutations might also be present in blood cells and haematopoietic progenitors of patients with multisystem disease. A comprehensive range of investigations and molecular typing are essential to accurately predict prognosis, which can vary from spontaneous resolution to life-threatening disseminated disease. Targeted therapies with BRAF or MEK inhibitors have revolutionised salvage treatment. However, the type and duration of treatment are still debated, and the prevention of neurological sequelae remains a crucial issue.

Published Online

April 23, 2021

[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00311-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00311-1)

S0140-6736(21)00311-1

EA4340 BECCOH, Université de Versailles SQY, Service de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France (Prof J. F. Emile MD, J. Donadieu MD); Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Centre de Référence des Histiocytoses,

2: Benattia A, Delestrain C, Donadieu J, Tazi A. Long-term outcome of severe paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis: do not underestimate lung plasticity. *BMJ Case Rep.* 2021 Mar 23;14(3):e241860. doi: 10.1136/bcr-2021-241860. PMID: 33758055; PMCID: PMC7993356.

Images in...

Long-term outcome of severe paediatric pulmonary Langerhans cell histiocytosis: do not underestimate lung plasticity

Amira Benattia,¹ Céline Delestrain,² Jean Donadieu,³ Abdellatif Tazi^{1,4}

¹National Reference Centre for Histiocytoses, Pulmonology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, Île-de-France, France

²Pediatrics Department, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Créteil, Île-de-France, France

³National Reference Centre for Histiocytoses, Paediatric Haemato-Oncology Department, Hôpital Trousseau, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, Île-de-France, France

⁴INSERM U976, Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris, PARIS, Île-de-France, France

DESCRIPTION

A 20-year-old man was referred for isolated pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH). He had experienced left-sided pneumothorax at 7 years of age. Lung high-resolution CT (HRCT) showed associated cystic lesions predominating in the lung bases. The pneumothorax was managed by surgical pleurodesis, and the diagnosis of LCH was confirmed on a lung biopsy obtained during the same procedure. The patient received a combination of vinblastine and corticosteroids for 1 year. After treatment, he was asymptomatic, lung function was slightly altered (forced vital capacity (FVC) 75% of predicted values), and lung HRCT was unchanged (figure 1A,B). Twelve years after diagnosis, he was still symptom-free, and his physical examination was normal. He never smoked. Lung function showed: FVC that was 80%, a forced expiratory volume in 1 s that was 76%, and a

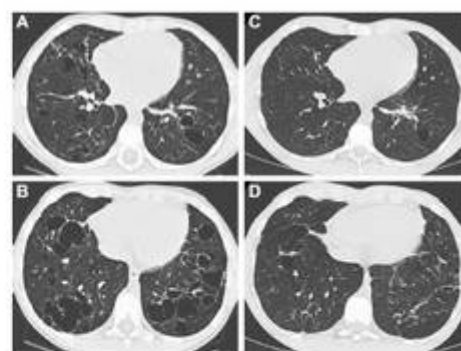


Figure 1 Transverse sections of high-resolution CT scans of the chest at the lung window (widths of –600 to 1600 HU). (A, B) At the end of 1 year of treatment with vinblastine and corticosteroids, diffuse pulmonary cystic

3: Bugnet E, Gupta N, Lorillon G, Arbabzadeh-Bouchez S, Lemogne C, Chevret S, Tazi A. Psychological features of adult patients with langerhans cell histiocytosis. *PLoS One.* 2021 Feb 12;16(2):e0246604. doi: 10.1371/journal.pone.0246604. PMID: 33577606; PMCID: PMC7880468.

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Psychological features of adult patients with langerhans cell histiocytosis

Emmanuelle Bugnet¹, Nishant Gupta^{2,3}, Gwenaël Lorillon¹, Sayena Arbabzadeh-Bouchez⁴, Cédric Lemogne^{5,6}, Sylvie Chevret^{5,7,8}, Abdellatif Tazi^{1,5,8*}

1 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Centre National de Référence des Histiocytoses, Service de Pneumologie, Paris, France, **2** Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, United States of America, **3** Department of Veterans Affairs, Veterans Affairs Medical Center, Cincinnati, Ohio, United States of America, **4** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Fernand Widal, Service de Psychiatrie, Paris, France, **5** Université de Paris, F-75006, Paris, France, **6** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Européen Georges Pompidou, Service de Psychiatrie de l'Adulte et du Sujet âgé, Paris, France, **7** Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, Service de Biostatistique et Information Médicale, Paris, France, **8** INSERM UMR-1153 (CRESS), Biostatistics and Clinical Epidemiology research team (ECSTRRA), Paris, France

* abdellatif.tazi@aphp.fr



4: McCarthy C, Bugnet E, Benattia A, Keane MP, Védie B, Lorillon G, Tazi A. Clarifying the relationship between pulmonary langerhans cell histiocytosis and Alpha 1 antitrypsin deficiency. *Orphanet J Rare Dis.* 2021 Feb 9;16(1):72. doi: 10.1186/s13023-021-01720-9. PMID: 33563302; PMCID: PMC7871552.

McCarthy et al. *Orphanet J Rare Dis* (2021) 16:72
<https://doi.org/10.1186/s13023-021-01720-9>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

LETTER TO THE EDITOR

Open Access

Clarifying the relationship between pulmonary langerhans cell histiocytosis and Alpha 1 antitrypsin deficiency

Cormac McCarthy^{1,2}, Emmanuelle Bugnet³, Amira Benattia³, Michael P. Keane^{1,2}, Benoit Védie⁴, Gwenaël Lorillon³ and Abdellatif Tazi^{3,5,6*} 

Abstract

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare, smoking related, progressive diffuse cystic lung disease that occurs primarily in smokers. The aim of this study was to determine if there was an increase in alpha-1 antitrypsin deficient alleles or phenotypes in a large series of PLCH patients and whether serum alpha-1 antitrypsin levels correlated with markers of disease severity. Fifty PLCH patients, 24 with a diffuse cystic lung pattern and 26 with a typical nodulo-cystic pattern on imaging were included. The mean alpha-1 antitrypsin levels were in normal range for both the population with diffuse cystic lung pattern population ($1.39 \text{ g/L} \pm 0.37$) and the nodulo-cystic pattern group ($1.41 \text{ g/L} \pm 0.21$). Deficiency alleles P1Z and PIS were 1% and 2% respectively in the entire study population of 50 patients, demonstrating no increased incidence of alpha-1 antitrypsin deficiency in PLCH. Alpha-1 antitrypsin levels showed no correlation with lung function parameters or extent of cystic lesions on lung computed tomography.

5: Ruan GJ, Goyal G, Shah MV, Cohen-Aubart F, Amoura Z, Straetmans N, Benameur N, Haroche J, Go RS; Mayo Clinic Histiocytosis Working Group. Acute Pancreatitis From Treatment With BRAF Inhibitors in Erdheim-Chester Disease: A Report From 2 Tertiary Referral Centers. *Pancreas.* 2021 Jan 1;50(1):e6-e8. doi:10.1097/MPA.0000000000001704. PMID: 33370037.

6: Jouenne F, Benattia A, Tazi A. Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Curr Opin Oncol.* 2021 Mar ;33(2):101-109. doi: 10.1097/CCO.0000000000000707. PMID: 33315630.



Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis

Fan  lie Jouenne^{a,b}, Amira Benattia^c, and Abdellatif Tazi^{a,c}

Purpose of review

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disorder characterized by the infiltration of involved tissues by specialized dendritic cells. The demonstration of the constant activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway in LCH lesions has been a breakthrough in the understanding of the pathogenesis of this rare disease. We will summarize the current knowledge on MAPK alterations in LCH and the new therapeutic options indicated by these findings.

Recent findings

Since the description of the B-Raf proto-oncogene, serine/threonine kinase (BRAF)^{V600E} mutation in LCH lesions, several other molecular alterations affecting the MAPK pathway have been identified in most cases. Based on these driver alterations, LCH cells were shown to be derived from hematopoietic precursors, which yielded the current concept of LCH as a myeloid inflammatory neoplasia. MAPK pathway inhibitors have emerged as an innovative therapy in severe forms of LCH, resulting in virtually no acquired resistance. However, although they are highly effective, their effect is only temporary, as the disease relapses upon discontinuation of the treatment.

Summary

LCH is an inflammatory myeloid neoplastic disorder, driven by mutations activating the MAPK pathway. MAPK-targeted treatments represent an important stepforward in the management of patients with severe progressive LCH.

Keywords

Langerhans cell histiocytosis, mitogen-activated protein kinase alterations, targeted therapies

7: Le Rouzic MA, Mansuy L, Galloy MA, Della Valle V, Kambouchner M, Tazi A, Chastagner P, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis with extensive lung destruction: Not always the worst-case scenario. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Feb;56(2):327-328. doi: 10.1002/ppul.25153. Epub 2020 Nov 19. PMID: 33210836.

DOI: 10.1002/ppul.25153



LETTER TO THE EDITOR



Langerhans cell histiocytosis with extensive lung destruction: Not always the worst-case scenario

8: Weissman R, Diamond EL, Haroche J, Pillar N, Shapira G, Durham BH, Buthorn J, Cohen F, Ki M, Stemer G, Ulaner GA, Amoura Z, Emile JF, Mazor RD, Shomron N, adel-Wahab OI, Shpilberg O, Hershkovitz-Rokah O. The Contribution of MicroRNAs to the Inflammatory and Neoplastic Characteristics of Erdheim-Chester Disease. *Cancers (Basel)*. 2020 Nov 3;12(11):3240. doi: 10.3390/cancers12113240. PMID: 33153128; PMCID: PMC7693724.



cancers



Article

The Contribution of MicroRNAs to the Inflammatory and Neoplastic Characteristics of Erdheim–Chester Disease

Ran Weissman ^{1,2,†}, Eli L. Diamond ^{3,†}, Julien Haroche ⁴, Nir Pillar ⁵ , Guy Shapira ⁶ , Benjamin H. Durham ^{7,8}, Justin Buthorn ³, Fleur Cohen ⁴, Michelle Ki ⁷, Galia Stemer ⁹, Gary A. Ulaner ¹⁰, Zahir Amoura ⁴, Jean-François Emile ^{11,12}, Roei D. Mazor ¹³, Noam Shomron ⁶ , Omar I. Abdel-Wahab ⁷, Ofer Shpilberg ^{2,13,14} and Oshrat Hershkovitz-Rokah ^{1,2,*}

¹ Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, Ariel University, Ariel 40700, Israel; ran20088@gmail.com

² Translational Research Lab, Assuta Medical Centers, Tel-Aviv 6971028, Israel; ofers@assuta.co.il

³ Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10016, USA; diamone1@mskcc.org (E.L.D.); buthornj@mskcc.org (J.B.)

⁴ Service de Médecine Interne, Hôpital Universitaire Pitié Salpêtrière-Charles Foix, Sorbonne Université, Faculté de Médecine, 75013 Paris, France; julien.haroche@aphp.fr (J.H.); fleur.cohen@aphp.fr (F.C.); zahir.amoura@aphp.fr (Z.A.)

⁵ Department of Pathology, Hadassah Medical Center and Hebrew University, Jerusalem 91120, Israel; nirpillar@gmail.com

⁶ Edmond J. Safra Center of Bioinformatics, Sackler Faculty of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv 69978, Israel; guyspersonal@gmail.com (G.S.); nshomron@post.tau.ac.il (N.S.)

⁷ Human Oncology and Pathogenesis Program, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10016, USA; durhamb@mskcc.org (B.H.D.); mck96@cornell.edu (M.K.); abdehva@mskcc.org (O.I.A.-W.)

⁸ Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10016, USA

⁹ HaEmek Medical Center, Department of Hematology, Afula 1834111, Israel; galia_st@clalit.org.il

¹⁰ Department of Radiology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY 10016, USA; Gary.Ulaner@hoag.org

¹¹ Research Unit EA4340, Versailles University, Paris-Saclay University, 92104 Boulogne, France; jean-francois.emile@uvsq.fr

¹² Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), 92104 Boulogne, France

¹³ Assuta Medical Centers, Institute of Hematology/Clinic of Histiocytic Neoplasms, Tel-Aviv 6971028, Israel; rd.mazor@gmail.com

¹⁴ Department of Medicine, Adelson School of Medicine, Ariel University, Ariel 40700, Israel

* Correspondence: oshratr@assuta.co.il; Tel.: +972-3-7644094

† These authors contributed equally to this work.

Received: 6 October 2020; Accepted: 30 October 2020; Published: 3 November 2020



9: Delaval L, Bouaziz JD, Battistella M, Lorillon G, Tazi A. Nailing the diagnosis: severe nail involvement in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Thorax*. 2021 Jan;76(1):102-103. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215678. Epub 2020 Oct 21. PMID: 33087547.

Images in Thorax



Nailing the diagnosis: severe nail involvement in adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Laure Delaval,^{1,2} Jean-David Bouaziz,^{1,3} Maxime Battistella,^{1,4} Gwenaël Lorillon,² Abdellatif Tazi^{1,2}

10: Luna LP, Drier A, Aygun N, Mokhtari K, Hoang-Xuan K, Galanaud D, Donadieu J, Dormont D, Haroche J, Martin-Duverneuil N. MRI features of intra-axial histiocytic brain mass lesions. Clin Radiol. 2021 Feb;76(2):159.e19-159.e28. doi: 10.1016/j.crad.2020.09.015. Epub 2020 Oct 17. PMID: 33077156.

Clinical Radiology 76 (2021) 159.e19–159.e28



Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Radiology

journal homepage: www.clinicalradiologyonline.net



MRI features of intra-axial histiocytic brain mass lesions



L.P. Luna^{a,*}, A. Drier^b, N. Aygun^a, K. Mokhtari^c, K. Hoang-Xuan^d,
D. Galanaud^b, J. Donadieu^e, D. Dormont^b, J. Haroche^f,
N. Martin-Duverneuil^b

^aRussell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Division of Neuroradiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA

^bAPHP, Department of Neuroradiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

^cAPHP, Department of Neuropathology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

^dAPHP, Department of Neuro-oncology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

^eAPHP, Department of Hematology, Trousseau Hospital, Paris, France

^fAPHP, Department of Internal Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

11: Cohen Aubart F, Roos-Weil D, Armand M, Marceau-Renaut A, Emile JF, Duployez N, Charlotte F, Poulain S, Lhote R, Hélias-Rodzewicz Z, Della-Valle V, Bernard O, Maloum K, Nguyen-Khac F, Donadieu J, Amoura Z, Abdel-Wahab O, Haroche J. High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2021 Jan 28;137(4):485-492. doi: 10.1182/blood.2020005101. PMID: 33067622.

HEMATOPOIESIS AND STEM CELLS

High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease

Fleur Cohen Aubart,¹ Damien Roos-Weil,^{2,3*} Marine Armand,^{2*} Alice Marceau-Renaut,^{4,5*} Jean-François Emile,^{6,7} Nicolas Duployez,^{4,8} Frédéric Charlotte,⁹ Stéphanie Poulain,^{1,2} Raphaël Lhote,¹ Zofia Hélias-Rodzewicz,^{4,7} Véronique Della-Valle,³ Olivier Bernard,³ Karim Maloum,⁹ Florence Nguyen-Khac,⁹ Jean Donadieu,¹⁰ Zahir Amoura,¹ Omar Abdel-Wahab,^{11,12} and Julien Haroche¹

¹Service de Médecine Interne 2, Centre National de Référence Histiocytoses, and ²Service d'Hématologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris (AP-HP), Sorbonne Université, Paris, France; ³Gustave Roussy, Unité 1170, INSERM, Villejuif, France; ⁴Institut de Recherche Contre le Cancer de Lille, Unité Mixte de Recherche (UMR) 9020, and ⁵Cancer Heterogeneity, Plasticity and Resistance to Therapies (CANTHER), UMR-S 1277, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Lille, INSERM, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Université de Lille, Lille, France; ⁶EA4340, Université Versailles-Saint Quentin, Versailles, France; ⁷Département de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France; ⁸Service d'Anatomopathologie and ⁹Service d'Hématologie Biologique, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Sorbonne Université, Paris, France; ¹⁰Service d'Hématologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, AP-HP, Paris, France; and ¹¹Human Oncology and Pathogenesis Program and ¹²Leukemia Service, Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

KEY POINTS

- ECD patients have a very high frequency of clonal hematopoiesis and concomitant overt myeloid malignancies.
- ECD patients with clonal hematopoiesis are older and have more frequent retroperitoneal involvement and BRAFV600E mutations.

Erdheim-Chester disease (ECD) is a clonal hematopoietic disorder characterized by the accumulation of foamy histiocytes within organs (in particular, frequent retroperitoneal involvement) and a high frequency of BRAF^{V600E} mutations. Although ECD is not commonly recognized to have overt peripheral blood (PB) or bone marrow (BM) disease, we recently identified that ECD patients have a high frequency of a concomitant myeloid malignancy. We thus conducted a systematic clinical and molecular analysis of the BM from 120 ECD patients. Surprisingly, 42.5% of ECD patients (51 of 120) had clonal hematopoiesis whereas 15.8% of patients (19 of 120) developed an overt hematologic malignancy (nearly all of which were a myeloid neoplasm). The most frequently mutated genes in BM were TET2, ASXL1, DNMT3A, and NRAS. ECD patients with clonal hematopoiesis were more likely to be older ($P < .0001$), have retroperitoneal involvement ($P = .02$), and harbor a BRAF^{V600E} mutation ($P = .049$) than those without clonal hematopoiesis. The presence of the TET2 mutation was associated with a BRAF^{V600E} mutation in tissue ECD lesions ($P = .0006$) and TET2-mutant ECD patients were more likely to have vascular involvement than TET2 wild-type ECD patients. Clonal hematopoiesis mutations in ECD were detected in cells derived from CD34⁺CD38⁺ BM progenitors and PB monocytes but less frequently present in PB B and T lymphocytes. These data identify a heretofore unrecognized high frequency of clonal hematopoiesis in ECD patients, reaffirm the development of additional high risk of myeloid neoplasms in ECD, and provide evidence of a BM-based precursor cell of origin for many patients with ECD. (*Blood*. 2021;137(4):485-492)

12: Kvedaraite E, Lourda M, Han H, Tesi B, Mitchell J, Idestrom M, Mouratidou N, Rassidakis G, von Bahr Greenwood T, Cohen-Aubart F, Jädersten M, Åkefeldt SO, Svensson M, Kannourakis G, Bryceson YT, Haroche J, Henter JI. Patients with both Langerhans cell histiocytosis and Crohn's disease highlight a common role of interleukin-23. *Acta Paediatr.* 2021 Apr;110(4):1315-1321. doi: 10.1111/apa.15590. Epub 2020 Oct 8. PMID: 32975844; PMCID: PMC7984331.

Received: 12 August 2020 | Revised: 18 September 2020 | Accepted: 17 September 2020
DOI: 10.1111/apa.15590

REGULAR ARTICLE

ACTA PEDIATRICA
WILEY

Patients with both Langerhans cell histiocytosis and Crohn's disease highlight a common role of interleukin-23

Egle Kvedaraite^{1,2} | Magda Lourda^{1,2} | HongYa Han³ | Bianca Tesi^{4,5} |
Jenée Mitchell⁶ | Maja Idestrom⁷ | Natalia Mouratidou⁷ | George Rassidakis⁸ |
Tatiana von Bahr Greenwood^{1,9} | Fleur Cohen-Aubart¹⁰ | Martin Jädersten^{3,11} |
Selma Olsson Åkefeldt^{1,12} | Mattias Svensson² | George Kannourakis⁶ |
Yenan T. Bryceson³ | Julien Haroche¹⁰ | Jan-Inge Henter^{1,9}

¹Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

²Center for Infectious Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

³Center for Hematology and Regenerative Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁴Centre for Molecular Medicine, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden

⁵Department of Clinical Genetics, Karolinska University Laboratory, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

⁶Pione Eber Cancer Research Institute and Federation University Australia, Ballarat, VIC., Australia

⁷Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

⁸Department of Oncology-Pathology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

⁹Department of Pediatric Oncology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹⁰Institut E3M, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France

¹¹Department of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

¹²Department of Pediatric Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

13: Le Louet S, Barkaoui MA, Miron J, Galambrun C, Aladjidi N, Chastagner P, Kebaili K, Armari-Alla C, Lambilliotte A, Lejeune J, Moshous D, Della Valle V, Sileo C, Ducou Le Pointe H, Chateil JF, Renolleau S, Piloquet JE, Portefaix A, Epaud R, Chiron R, Bugnet E, Lorillon G, Tazi A, Emile JF, Donadieu J, Héritier S. Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study. *Orphanet J Rare Dis.* 2020 Sep 9;15(1):241. doi:10.1186/s13023-020-01495-5. PMID: 32907615; PMCID: PMC7487928.

Le Louet et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:241
<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01495-5>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study



Solenne Le Louet^{1*} , Mohamed-Aziz Barkaoui¹, Jean Miron¹, Claire Galambrun², Nathalie Aladjidi³, Pascal Chastagner⁴, Kamila Kebaili⁵, Corinne Armari-Alla⁶, Anne Lambilliotte⁷, Julien Lejeune⁸, Despina Moshous^{9,10}, Valeria Della Valle¹¹, Chiara Sileo¹¹, Hubert Ducou Le Pointe¹¹, Jean-François Chateil¹², Sylvain Renolleau¹³, Jean-Eudes Piloquet¹⁴, Aurelie Portefaix¹⁵, Ralph Epaud¹⁶, Raphaël Chiron¹⁷, Emmanuelle Bugnet¹⁸, Gwenaél Lorillon¹⁸, Abdelatif Tazi^{18,19}, Jean-François Emile²⁰, Jean Donadieu^{1,21} and Sébastien Héritier^{1,20,21}

14: Cohen Aubart F, Idbaih A, Galanaud D, Law-Ye B, Emile JF, Charlotte F, Donadieu J, Maksud P, Seilhean D, Amoura Z, Hoang-Xuan K, Haroche J. Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease: An observational cohort study. *Neurology*. 2020 Nov 17;95(20):e2746-e2754. doi: 10.1212/WNL.0000000000010748. Epub 2020 Sep 4. PMID: 32887776.

ARTICLE CLASS OF EVIDENCE

Central nervous system involvement in Erdheim-Chester disease

An observational cohort study

Fleur Cohen Aubart, MD, PhD,* Ahmed Idbaih, MD, PhD,* Damien Galanaud, MD, PhD,* Bruno Law-Ye, MD, Jean-François Emile, MD, PhD, Frédéric Charlotte, MD, PhD, Jean Donadieu, MD, PhD, Philippe Maksud, MD, Danielle Seilhean, MD, Zahir Amoura, MD, MSc, Khê Hoang-Xuan, MD, PhD, and Julien Haroche, MD, PhD

Neurology® 2020;95:e2746-e2754. doi:10.1212/WNL.0000000000010748

Correspondence

Dr. Cohen Aubart
fleur.cohen@aphp.fr
or Dr. Haroche
julien.haroche@aphp.fr

15: Jouenne F, Sadoux A, Lorillon G, Louveau B, Bugnet E, Meignin V, Mourah S, Tazi A. Custom pyrosequencing assay to detect short *BRAF* deletions in Langerhans cell histiocytic lesions. *J Clin Pathol*. 2020 Sep 1; jclinpath-2020-206974. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206974. Epub ahead of print. PMID: 32873703.

Short report

Custom pyrosequencing assay to detect short *BRAF* deletions in Langerhans cell histiocytic lesions

Fan  lie Jouenne ^{1,2}, Aur  lie Sadoux,^{1,3} Gwena  l Lorillon,⁴ Baptiste Louveau,^{1,3} Emmanuelle Bugnet,⁴ Veronique Meignin,⁵ Samia Mourah,^{1,2} Abdellatif Tazi ^{2,4}

¹Pharmacogenomics Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris,   le-de-France, France

²INSERM U976, Université de Paris, Paris,   le-de-France, France

³INSERM U976, INSERM, Paris,   le-de-France, France

⁴National Reference Centre for Histiocytoses, Pulmonology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris,   le-de-France, France

⁵Pathology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris,   le-de-France, France

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplastic disease driven by activating mutations in the mitogen-activating protein kinase signalling pathway, including the *BRAF*^{V600E} mutation and *BRAF* deletions (*BRAF*del). Next-generation sequencing and whole exome sequencing (WES) are valuable and powerful approaches for *BRAF*del identification, but these techniques are costly and time consuming. Pyrosequencing is an alternative method that has the potential to rapidly and reliably identify gene deletions. We developed a custom pyrosequencing assay to detect the exon-12 *BRAF*del in 18 biopsies from adult patients with LCH, which were all genotyped in parallel using Sanger sequencing and WES. A *BRAF*del was detected in 7/18 (39%). 6/18 (33%) and 3/18 (17%) LCH lesions

these three molecular alterations account for 80% of MAPK abnormalities in adult LCH lesions.⁹

The *BRAF* deletions described in LCH lesions are located on exon 12, which encodes the β 3- α C loop,¹² and modifies the conformation of the C-helix. *BRAF* deletion events result in an active homodimer form of *BRAF*, which is resistant to approved *BRAF* inhibitors (*BRAF*i) therapies.¹³

Next-generation sequencing (NGS), which involves targeted or multigene deep sequencing panels, or whole exome sequencing (WES) are obviously valuable and powerful approaches for the identification of *BRAF* deletions, but these techniques are costly and time consuming. An alternative sequencing method is frequently required to confirm NGS-identified variants.¹⁴

16: Della Valle V, Donadieu J, Sileo C, Barkaoui MA, Héritier S, Brisse H, Boutry N, Tréguier C, Chateil JF, Petit P, Pracros JP, Chastagner P, Boyer C, Veillon F, Durand C, Mounayer C, Kambouchner M, Brauner M, Tazi A, Epaud R, Ducou le Pointe H. Chest computed tomography findings for a cohort of children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 Oct;67(10):e28496. doi: 10.1002/pbc.28496. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32710685.

Received: 19 March 2020 | Revised: 19 May 2020 | Accepted: 25 May 2020

DOI: 10.1002/pbc.28496

Pediatric
Blood &
Cancer



aspho
The American Society of
Pediatric Hematology/Oncology

WILEY



HEMATOLOGY: RESEARCH ARTICLE

Chest computed tomography findings for a cohort of children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Valeria Della Valle^{1,2,*} | Jean Donadieu^{3,*} | Chiara Sileo¹ |
Mohamed Aziz Barkaoui³ | Sébastien Héritier³ | Hervé Brisse⁴ | Nathalie Boutry⁵ |
Catherine Tréguier⁶ | Jean-François Chateil⁷ | Philippe Petit⁸ | Jean-Pierre Pracros⁹ |
Pascal Chastagner¹⁰ | Corinne Boyer¹¹ | Francis Veillon¹² | Chantal Durand¹³ |
Charbel Mounayer¹⁴ | Marianne Kambouchner¹⁵ | Michel Brauner¹⁶ |
Abdellatif Tazi¹⁷ | Ralp Epaud¹⁸ | Hubert Ducou le Pointe^{1,2}

¹ Pediatric Radiology Department, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (APHP), Trousseau Hospital, Paris, France

² Sorbonne Université, Paris, France

³ French Referral Center for Langerhans' Cell Histiocytosis, APHP, Trousseau Hospital, Paris, France

⁴ Radiology Department, Institut Curie, Paris, France

⁵ Radiology Department, Jeanne-de-Flandre Hospital (CHRU), Lille, France

⁶ Radiology Department, Sud Hospital (CHU), Rennes, France

⁷ Radiology Department, Pellegrin Hospital (CHU), Bordeaux, France

⁸ Radiology Department, La Timone Hospital (APHM), Marseille, France

⁹ Radiology Department, Pierre-Wertheimer Hospital (CHU), Lyon, France

¹⁰ Pediatric Hemato-Oncology, CHU de Nancy, Nancy, France

¹¹ Radiology Department, L'Archet Hospital (CHU), Nice, France

¹² Radiology Department, Hautepierre Hospital (CHU), Strasbourg, France

¹³ Radiology Department, Couple Enfant Hospital (CHU), Grenoble, France

¹⁴ Radiology Department, CHU de Limoges, Limoges, France

¹⁵ Pathology Department, APHP, Avicennes Hospital, Bobigny, France

¹⁶ Radiology Department, APHP, Avicennes Hospital, Bobigny, France

¹⁷ Pneumology Department, French Referral Center for Langerhans Cell Histiocytosis, APHP, Trousseau Hospital, Paris, France

¹⁸ Service de Pédiatrie Générale, Centre Hospitalier Intercommunal, Creteil, France

17: Barkaoui MA, Queheille E, Aladjidi N, Plat G, Jeziorski E, Moshous D, Lambilliotte A, Kebaili K, Pacquement H, Leverger G, Mansuy L, Entz-Werlé N, Bodet D, Schneider P, Pagnier A, Lutun A, Gillibert-Yvert M, Millot F, Toutain F, Reguerre Y, Thomas C, Tazi A, Emile JF, Donadieu J, Héritier S. Long-term follow-up of children with risk organ-negative Langerhans cell histiocytosis after 2-chlorodeoxyadenosine treatment. *Br J Haematol.* 2020 Dec;191(5):825-834. doi: 10.1111/bjh.16944. Epub 2020 Jul 22. PMID: 32700439.

bjh research paper

Long-term follow-up of children with risk organ-negative Langerhans cell histiocytosis after 2-chlorodeoxyadenosine treatment

Mohamed-Aziz Barkaoui,^{1,*}

Emma Queheille,^{1,*}

Nathalie Aladjidi,²  Geneviève Plat,³

Eric Jeziorski,⁴ Despina Moshous,^{5,6}

Anne Lambilliotte,⁷ Kamila Kebaili,⁸

Hélène Pacquement,⁹ Guy Leverger,¹⁰

Ludovic Mansuy,¹¹

Natacha Entz-Werlé,¹² Damien Bodet,¹³

Pascale Schneider,¹⁴ Anne Pagnier,¹⁵

Anne Lutun,¹⁶ Marion Gillibert-Yvert,¹⁷

Frédéric Millot,¹⁸ Fabienne Toutain,¹⁹

Yves Reguerre,²⁰ Caroline Thomas,²¹

Abdelatif Tazi,^{22,23} Jean-François

Emile,²⁴ Jean Donadieu,^{1,10,*}  and

Sébastien Héritier^{1,10,24,*} 

¹French Reference Center for Langerhans

Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital,

Paris, ²Department of Pediatric

Hematology and Oncology, Centre

Hospitalo-Universitaire de Bordeaux,

Bordeaux, ³Department of Pediatric

Hematology and Oncology, Centre

Hospitalo-Universitaire de Toulouse,

Toulouse, ⁴Department of Paediatric,

Hôpital Arnaud de Villeneuve, Centre

Hospitalo-Universitaire de Montpellier,

Montpellier, ⁵Department of Pediatric

Immunology, Hematology and

Summary

The nucleoside analogue, 2-chlorodeoxyadenosine (2CDA), was reported to be an active treatment for childhood Langerhans cell histiocytosis (LCH) without risk organ (RO-) involvement. However, we lack data on long-term effects of 2CDA treatment, including the disease reactivation rate, permanent sequelae and long-term tolerance. This study included 44 children from the French LCH registry, treated for a RO- LCH with 2CDA monotherapy (median number of six courses). The median age at the beginning of 2CDA was 3.6 years (range, 0.3–19.7 years) and the median follow-up after was 5.4 years (range, 0.6–15.1 years). Objective response to 2CDA was observed in 25 patients (56.8%), while six patients (13.6%) had stable disease and 13 patients (29.5%) exhibited progressive disease. Among patients without progression, only two experienced disease reactivation after 2CDA discontinuation. The five-year cumulative incidence of disease progression or reactivation after 2CDA therapy initiation was 34.3%. The lymphopenia reported in all cases [72% below absolute lymphocyte count (ALC) of 0.5 G/l], was addressed with appropriate prophylactic measures. Other toxicities above grade 2 were uncommon, and no second malignant neoplasm or neuropathy was reported. The five-year overall survival was 97.7%. In conclusion, we could confirm that 2CDA monotherapy was a beneficial long-term therapy for treating patients with RO- LCH. Appropriate management of induced immune deficiency is mandatory.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, 2-chlorodeoxyadenosine, cladribine, children, long-term follow-up.

- 18: Pegoraro F, Papo M, Maniscalco V, Charlotte F, Haroche J, Vaglio A. Erdheim-Chester disease: a rapidly evolving disease model. *Leukemia*. 2020 Nov;34(11):2840-2857. doi: 10.1038/s41375-020-0944-4. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32591646.

Leukemia (2020) 34:2840–2857
<https://doi.org/10.1038/s41375-020-0944-4>

REVIEW ARTICLE

Chronic myeloproliferative neoplasms

Erdheim–Chester disease: a rapidly evolving disease model

Francesco Pegoraro¹ · Matthias Papo^{2,3} · Valerio Maniscalco¹ · Frédéric Charlotte⁴ · Julien Haroche⁵ · Augusto Vaglio⁶

Received: 17 April 2020 / Revised: 12 June 2020 / Accepted: 17 June 2020 / Published online: 26 June 2020
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Limited 2020

Abstract

Erdheim–Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis with a putative neoplastic and inflammatory nature. The disease is driven by mutations in proto-oncogenes such as *BRAF* and *MEK*, while immune-mediated mechanisms contribute to disease development and progression. The clinical presentation of ECD is highly heterogeneous, ranging from smouldering unifocal forms to multiorgan life-threatening disease. Almost any organ can be involved, but the most common lesions include long-bone involvement, retroperitoneal fibrosis, interstitial lung disease, pericardial and myocardial infiltration, CNS, retro-orbital, and large-vessel involvement. These manifestations may mimic those of neoplastic and systemic immune-mediated diseases. Overlap with these conditions represents an emerging challenge for the clinician. A variety of treatments are efficacious for ECD, targeting both the MAPK-pathway and the immune-mediated pathomechanisms. The traditional approach is based on immunomodulatory agents (interferon- α), but recent alternatives—including anti-cytokine therapies (IL-1- and TNF α -blockers) and immunosuppressants (mTOR-inhibitors)—showed promising results. However, since the detection of MAPK pathway activation in most patients and the dramatic efficacy of *BRAF* and *MEK* inhibitors, these targeted treatments represent the first-line approach in patients with severe disease forms. High rates of radiologic responses do not often mean clinical remission, especially for CNS involvement, which often results in chronic disability. This review will outline the main clinical features of ECD, with emphasis on the emerging challenges in pathogenesis and management, and on the role of recent targeted approaches.

19: Papo M, Corneau A, Cohen-Aubart F, Robin B, Emile JF, Miyara M, Blanc C, Amoura Z, Hermine O, Haroche J, Trovati Maciel T. Immune phenotyping of Erdheim- Chester disease through mass cytometry highlights decreased proportion of non- classical monocytes and increased proportion of Th17 cells. *Ann Rheum Dis.* 2020 Nov;79(11):1522-1524. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217316. Epub 2020 May 18. PMID: 32424030.

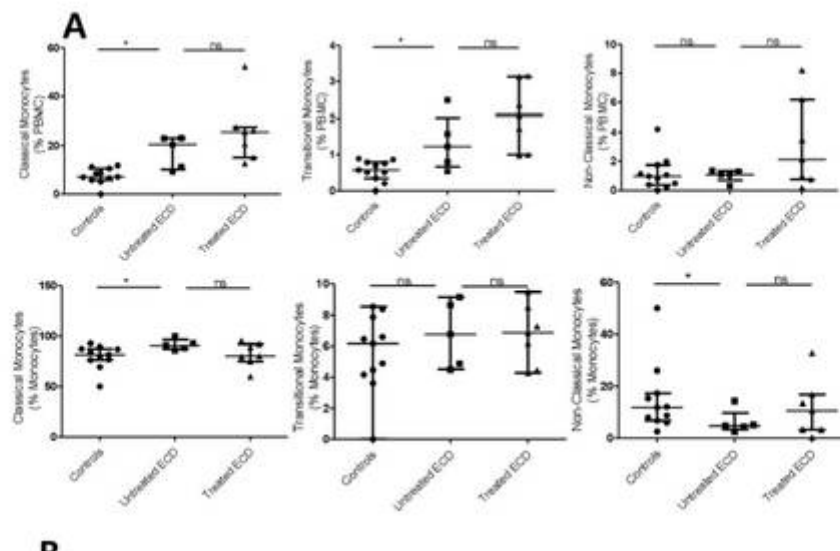
Letter

Immune phenotyping of Erdheim-Chester disease through mass cytometry highlights decreased proportion of non-classical monocytes and increased proportion of Th17 cells

Erdheim-Chester disease (ECD) is an histiocytosis of the L-group, characterised by multiorgan infiltration of histiocytes that often carry oncogenic mutations.¹ In the past few years, several studies have progressively and carefully mapped ECD genome, and several mutations have been described, most of them activating the mitogen-activated protein kinases (MAPK) pathway.¹ These discoveries led to new therapies targeting BRAF or MEK

in patients with ECD.² Despite these findings, ECD pathogenesis still remains undetermined. Patients with ECD present a systemic inflammatory disease, with not only macrophages but also several other immune cells infiltrating affected tissues. A few studies have tried to explore the immune phenotype of ECD, with cytokine dosage in plasma and/or immunohistochemistry analysis, suggesting a complex network of inflammatory cytokines and chemokines.³ In order to explore the inflammatory phenotype of ECD, we realised immune phenotyping of circulating immune cells of 13 patients with ECD (details on patients' characteristics are available in online supplementary table 1) and 11 healthy donors (HD) through mass cytometry, using 29 metal-conjugated antibodies (online supplementary methods and table 2).

Monocytes subtypes were analysed according to their expression of CD14 and CD16 and classified into the three



20: Jouenne F, Le Goff J, Bugnet E, Salmona M, Meignin V, Lorillon G, Sadoux A, Cherot J, Lebbé C, Mourah S, Tazi A. Lack of evidence for the involvement of Merkel cell polyomavirus in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *ERJ Open Res.* 2020 May 11;6(2):00230-2019. doi: 10.1183/23120541.00230-2019. PMID: 32420310; PMCID: PMC7211946.



ORIGINAL RESEARCH LETTER

Lack of evidence for the involvement of Merkel cell polyomavirus in pulmonary Langerhans cell histiocytosis

To the Editor:

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is currently considered a rare neoplastic disease with an inflammatory component, driven by genomic alterations in the mitogen-activating protein kinase (MAPK) pathway, including *BRAF*^{V600E}, *MAP2K1* mutations and *BRAF* deletions [1, 2]. Lung involvement is frequently observed in adult LCH patients, almost exclusively in young smokers of both sexes [3]. The aetiology of LCH, including pulmonary LCH (PLCH), remains unknown. A viral triggering factor of LCH has long been suspected, but the results of studies are inconclusive [4, 5].

21: Hédan B, Rault M, Abadie J, Ulvé R, Botherel N, Devauchelle P, Copie-Bergman C, Cadieu E, Parrens M, Alten J, Zalcman EL, Cario G, Damaj G, Mokhtari K, Le Loarer F, Coulomb-Lhermine A, Derrien T, Hitte C, Bachelot L, Breen M, Gilot D, Blay JY, Donadieu J, André C. PTPN11 mutations in canine and human disseminated histiocytic sarcoma. *Int J Cancer*. 2020 Sep 15;147(6):1657-1665. doi: 10.1002/ijc.32991. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32212266.



Short Report

PTPN11 mutations in canine and human disseminated histiocytic sarcoma

Benoit Hédan¹, Mélanie Rault¹, Jérôme Abadie², Ronan Ulvé¹, Nadine Botherel¹, Patrick Devauchelle³, Christiane Copie-Bergman^{4,5}, Edouard Cadieu¹, Marie Parrens⁶, Julia Alten⁷, Emmanuelle L. Zalcman⁸, Gunnar Cario⁷, Gandhi Damaj⁹, Karima Mokhtari¹⁰, Francois Le Loarer¹¹, Aurore Coulomb-Lhermine¹², Thomas Derrien¹, Christophe Hitte¹, Laura Bachelot¹, Matthew Breen¹³, David Gilot¹, Jean Y. Blay¹⁴, Jean Donadieu¹⁴ and Catherine André¹

¹Faculty of Medicine, CNRS-University of Rennes 1, UMR6290, Institute of Genetics and Development of Rennes, SFR Biosit, Rennes, France

²Department of Biology, Pathology and Food Sciences, Oniris, Laboriris, Nantes, France

³Micen Vet – Créteil, France

⁴Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Département de Pathologie, Groupe Henri-Mondor Albert-Chenevier, Créteil, France

⁵INSERM U955, Équipe 9, Faculté de Médecine, Université Paris Est Créteil, Créteil, France

⁶Department of Pathology, CHU de Bordeaux, Hôpital du Haut Lévéque, INSERM U1035, Université de Bordeaux, Bordeaux, France

⁷Pediatric Oncology/Hematology, University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany

⁸Department of Neuropathology, GHU Paris Psychiatrie Neurosciences, Sainte-Anne Hospital, Paris, France

⁹Haematology Institute, CHU de Caen and Centre François Baclesse, Caen, France

¹⁰Sorbonne University, Inserm, CNRS, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neuropathologie-Escourolle, Paris, France

¹¹Department of Medical Oncology, Centre Léon Bérard, Lyon, France

¹²Department of Pathology, Trousseau Hospital, Paris, France

¹³Department of Molecular Biomedical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University, CVM Research Building, Raleigh, NC

¹⁴Department of Haematology, APHP, Trousseau Hospital, Paris, France

In humans, histiocytic sarcoma (HS) is an aggressive cancer involving histiocytes. Its rarity and heterogeneity explain that treatment remains a challenge. Sharing high clinical and histopathological similarities with human HS, the canine HS is conversely frequent in specific breeds and thus constitutes a unique spontaneous model for human HS to decipher the genetic bases and to explore therapeutic options. We identified sequence alterations in the MAPK pathway in at least 63.9% (71/111) of HS cases with mutually exclusive *BRAF* (0.9%; 1/111), *KRAS* (7.2%; 8/111) and *PTPN11* (56.75%; 63/111) mutations concentrated at hotspots common to human cancers. Recurrent *PTPN11* mutations are associated to visceral disseminated HS subtype in dogs, the most aggressive clinical presentation. We then identified *PTPN11* mutations in 3/19 (15.7%) human HS patients. Thus, we propose *PTPN11* mutations as key events for a specific subset of human and canine HS: the visceral disseminated form. Finally, by testing drugs targeting the MAPK pathway in eight canine HS cell lines, we identified a better anti-proliferation activity of MEK inhibitors than *PTPN11* inhibitors in canine HS neoplastic cells. In combination, these results illustrate the relevance of naturally affected dogs in deciphering genetic mechanisms and selecting efficient targeted therapies for such rare and aggressive cancers in humans.

22: Néel A, Artifoni M, Fontenoy AM, Tessoulin B, Lorillon G, Cohen-Aubart F, Haroche J, Genereau T, de Menthon M, Guillevin L, Maillard H, Kahn JE, Hermine O, Araujo C, Dromer C, Jullien D, Hamidou M, Donadieu J, Tazi A. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. *Br J Haematol*. 2020 Jun;189(5):869-878. doi: 10.1111/bjh.16449. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32191819.



Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review

Antoine Néel,¹ Mathieu Artifoni,² Anne-Maëlle Fontenoy,³ Benoit Tesson,⁴ Gwenael Lorillon,⁵ Fleur Cohen-Aubart,⁶ Julien Haroche,⁷ Thierry Genereau,⁸ Mathilde de Menthon,⁹ Loïc Gallot,¹⁰ Hélène Maillet,¹¹ Jean-François Kahn,¹² Olivier Hermine,¹³ Cécile Araujo,¹⁴ Claire Dromer,¹⁵ Denis Jullien,¹⁶ Mohamed Hamidou,¹⁷ Jean Donadieu¹⁸ and Abdellatif Tazi¹⁹

¹Service de Médecine Interne, CHU de Nantes, Centre de compétence des Histiocytoses, ²Service d'Information Médicale, CHU de Nantes, ³Service d'Hématologie Clinique, CHU de Nantes, Nantes, ⁴Service de Pneumologie, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Saint-Louis, ⁵Service de Médecine Interne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, ⁶Unité de Médecine Interne et Infectiologie, SBLRI, Loire-Atlantique, ⁷Nouvelles Cliniques Nantaises, site du Confluent, Nantes, ⁸Service de Médecine Interne, Assistance Publique-Hôpitaux de

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare protean disease that usually affects children. Few data are available for management of adult-onset cases. A complete picture of the efficacy and safety of 2CdA (2-chlorodeoxyadenosine, cladribine) is lacking. We report a retrospective multicentre study of 23 adult LCH (a-LCH) patients who received single-agent 2CdA and a systematic literature review. All had previously received systemic therapy (vinblastine, $n = 19$). Response to 2CdA was evaluable in 22 cases. Overall response rate (ORR) was 93%. Complete response (CR) occurred in 11 cases (50%). Nine patients (39%) developed grade 3–4 neutropenia and/or severe infection. A literature review yielded 48 additional cases. A pooled analysis confirmed our findings (ORR: 88%, CR: 49%). CRs were rare with cumulative dose $<50 \text{ mg/m}^2$. Disease progression rates were 20% and 30% at two and five years, respectively. Partial response (PR) to 2CdA was predictive of disease progression. Among eight re-treated patients, five went into CR, two in PR, and one died. Single-agent 2CdA is effective in reactivated a-LCH, including at intermediate doses. Toxicity, significant but acceptable, warrants infectious prophylaxis. Complete responders may enter prolonged remission. Further studies are needed to determine 2CdA sequencing with other agents (vinblastine, cytarabine).

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, adult, treatment, chemotherapy, 2-chlorodeoxyadenosine.

23: Goyal G, Heaney ML, Collin M, Cohen-Aubart F, Vaglio A, Durham BH, HersHKovitz-Rokah O, Girschikofsky M, Jacobsen ED, Toyama K, Goodman AM, Hendrie P, Cao XX, Estrada-Veras JI, Shpilberg O, Abdo A, Kurokawa M, Dagna L, McClain KL, Mazor RD, Picarsic J, Janku F, Go RS, Haroche J, Diamond EL. Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era. *Blood*. 2020 May 28;135(22):1929-1945. doi: 10.1182/blood.2019003507. PMID: 32187362.



Erdheim-Chester disease: consensus recommendations for evaluation, diagnosis, and treatment in the molecular era

Gaurav Goyal,¹ Mark L. Heaney,² Matthew Collin,^{3,5} Fleur Cohen-Aubart,⁶ Augusto Vaglio,⁷ Benjamin H. Durham,⁸ Oshrat HersHKovitz-Rokah,^{9,10} Michael Girschikofsky,¹¹ Eric D. Jacobsen,¹² Kazuhiro Toyama,¹³ Aaron M. Goodman,¹⁴ Paul Hendrie,¹⁵ Xin-xin Cao,¹⁶ Juvanee I. Estrada-Veras,¹⁷ Ofer Shpilberg,^{18,19} André Abdo,^{20,21} Mineo Kurokawa,¹³ Lorenzo Dagna,^{22,23} Kenneth L. McClain,²⁴ Roei D. Mazor,²⁵ Jennifer Picarsic,²⁶ Filip Janku,²⁷ Ronald S. Go,²⁸ Julien Haroche,^{29,*} and Eli L. Diamond^{30,*}

¹Division of Hematology-Oncology, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; ²Department of Hematology, Columbia University Medical Center, New York, NY; ³Institute of Cellular Medicine, Newcastle University, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁴National Institute for Health Research (NIHR) Newcastle Biomedical Research Centre, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁵Newcastle upon Tyne Hospitals, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; ⁶Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁷Biomedical, Experimental and Clinical Sciences, University of Florence, Florence, Italy; ⁸Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁹Translational Research Laboratory, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; ¹⁰Department of Molecular Biology, Faculty of Natural Sciences, Ariel University, Ariel, Israel; ¹¹Internal Medicine I (Hemostasis, Hematology and Stem Cell Transplantation and Medical Oncology), Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Linz, Austria; ¹²Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ¹³Department of Hematology and Oncology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ¹⁴Division of Blood and Marrow Transplantation, Department of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA; ¹⁵Division of Hematology, University of Washington, Seattle, WA; ¹⁶Department of Hematology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences/Peking Union Medical College, Beijing, China; ¹⁷Walter Reed National Military Medical Center, Bethesda, MD; ¹⁸Pre-Medicine Department, School of Health Sciences, Ariel University, Ariel, Israel; ¹⁹Clinic of Histiocytic Neoplasms, Institute of Hematology, Assuta Medical Center, Tel-Aviv, Israel; ²⁰Institute of Cancer of São Paulo (ICESP), University of São Paulo, São Paulo, Brazil; ²¹Oncology Center, Hospital Alemão Oswaldo Cruz, São Paulo, Brazil; ²²Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS) San Raffaele Scientific Institute, Milan, Italy; ²³Department of Medicine, Vita-Salute San Raffaele University, Milan, Italy; ²⁴Department of Pediatrics, Baylor College of Medicine, Houston, TX; ²⁵Clinic of Histiocytic Neoplasms, Institute of Hematology, Assuta Medical Center, Tel Aviv, Israel; ²⁶Division of Pathology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH; ²⁷Department of Investigational Cancer Therapeutics, The University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX; ²⁸Division of Hematology, Mayo Clinic, Rochester, MN; ²⁹Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Interne 2 Maladies Auto-Immunes et Systémiques, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; and ³⁰Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

24: Berthe P, Rouzic N, Daelman L, Jacobzone C, Espitia A, Cohen-Aubart F, Haroche J, Émile JF, Lorleac'h A. Utilisation de thérapie ciblée dans la maladie d'Erdheim-Chester : à propos d'un cas avec atteinte du système nerveux central [Use of targeting therapy in Erdheim-Chester disease: A case report with neurologic involvement]. *Rev Med Interne*. 2020 Jun;41(6):413-417. French. doi:10.1016/j.revmed.2020.02.008. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113636.

25: Haroche J, Cohen-Aubart F, Amoura Z. Erdheim-Chester disease. *Blood*. 2020 Apr 16;135(16):1311-1318. doi:10.1182/blood.2019002766. PMID: 32107533.

RARE SYSTEMIC HEMATOLOGIC DISORDERS

Erdheim-Chester disease

Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, and Zahir Amoura

Sorbonne Université, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Service de Médecine Interne 2, Maladies Auto-Imunes et Systémiques, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Erdheim-Chester disease (ECD) is characterized by the infiltration of tissues by foamy CD68⁺CD1a⁺ histiocytes, with 1500 known cases since 1930. Mutations activating the MAPK pathway are found in more than 80% of patients with ECD, mainly the *BRAF*^{V600E} activating mutation in 57% to 70% of cases, followed by *MAP2K1* in close to 20%. The discovery of *BRAF* mutations and of other MAP kinase pathway alterations, as well as the co-occurrence of ECD with LCH in 15% of patients with ECD, led to the 2016 revision of the classification of histiocytoses in which LCH and ECD belong to the "L" group. Both conditions are considered inflammatory myeloid neoplasms. Ten percent of ECD cases are associated with myeloproliferative neoplasms and/or myelodysplastic syndromes. Some of the most striking signs of ECD are the long bone involvement (80%-95%),

as well as the hairy kidney appearance on computed tomography scan (63%), the coated aorta (40%), and the right atrium pseudo-tumoral infiltration (36%). Central nervous system involvement is a strong prognostic factor and independent predictor of death. Interferon- α seems to be the best initial treatment of ECD. Since 2012, more than 200 patients worldwide with multisystem or refractory ECD have benefitted from highly effective therapy with *BRAF* and *MEK* inhibitors. Targeted therapies have an overall, robust, and reproducible efficacy in ECD, with no acquired resistance to date, but their use may be best reserved for the most severe manifestations of the disease, as they may be associated with serious adverse effects and as-yet-unknown long-term consequences. (*Blood*. 2020;135(16):1311-1318)

26: Liu H, Osterburg AR, Flury J, Swank Z, McGraw DW, Gupta N, Wikenheiser-Brokamp KA, Kumar A, Tazi A, Inoue Y, Hirose M, McCormack FX, Borchers MT. MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *JCI Insight*. 2020 Feb 27;5(4):e132048. doi: 10.1172/jci.insight.132048. PMID: 31961828; PMCID: PMC7101136.

MAPK mutations and cigarette smoke promote the pathogenesis of pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Huan Liu,¹ Andrew R. Osterburg,¹ Jennifer Flury,¹ Zulma Swank,¹ Dennis W. McGraw,^{1,2} Nishant Gupta,^{1,2} Kathryn A. Wikenheiser-Brokamp,^{3,4,5} Ashish Kumar,⁶ Abdellatif Tazi,⁷ Yoshikazu Inoue,⁸ Masaki Hirose,⁸ Francis X. McCormack,^{1,2} and Michael T. Borchers^{1,2}

¹Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Department of Internal Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA. ²Cincinnati Veterans Affairs Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA. ³Division of Pathology and Laboratory Medicine and ⁴Perinatal Institute, Division of Pulmonary Biology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA. ⁵Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA. ⁶Division of Bone Marrow Transplantation and Immune Deficiency, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, Ohio, USA. ⁷INSERM UMR-S 976, University Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France. ⁸National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center, Osaka, Japan.

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare smoking-related lung disease characterized by dendritic cell (DC) accumulation, bronchiolocentric nodule formation, and cystic lung remodeling. Approximately 50% of patients with PLCH harbor somatic *BRAF-V600E* mutations in cells of the myeloid/monocyte lineage. However, the rarity of the disease and lack of animal models have impeded the study of PLCH pathogenesis. Here, we establish a cigarette smoke-exposed (CS-exposed) *BRAF-V600E*-mutant mouse model that recapitulates many hallmark characteristics of PLCH. We show that CD11c-targeted expression of *BRAF-V600E* increases DC responsiveness to stimuli, including the chemokine CCL20, and that mutant cell accumulation in the lungs of CS-exposed mice is due to both increased cellular viability and enhanced recruitment. Moreover, we report that the chemokine CCL7 is secreted from DCs and human peripheral blood monocytes in a *BRAF-V600E*-dependent manner, suggesting a possible mechanism for recruitment of cells known to dominate PLCH lesions. Inflammatory lesions and airspace dilation in *BRAF-V600E* mice in response to CS are attenuated by transitioning animals to filtered air and treatment with a *BRAF-V600E* inhibitor, PLX4720. Collectively, this model provides mechanistic insights into the role of myelomonocytic cells and the *BRAF-V600E* mutation and CS exposure in PLCH pathogenesis and provides a platform to develop biomarkers and therapeutic targets.

27 Moyon Q, Boussouar S, Maksud P, Emile JF, Charlotte F, Aladjidi N, Prévot G, Donadieu J, Amoura Z, Grenier P, Haroche J, Cohen Aubart F. Lung Involvement in Destombes-Rosai-Dorfman Disease: Clinical and Radiological Features and Response to the MEK Inhibitor Cobimetinib. *Chest*. 2020 Feb;157(2):323-333. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.036. Epub 2019 Oct 24. PMID: 31669429.

[Diffuse Lung Disease Original Research]



Lung Involvement in Destombes-Rosai-Dorfman Disease

Clinical and Radiological Features and Response to the MEK Inhibitor Cobimetinib



Quentin Moyon, MD; Samia Boussouar, MD; Philippe Maksud, MD; Jean-François Emile, MD, PhD; Frédéric Charlotte, MD, PhD; Nathalie Aladjidi, MD; Grégoire Prévot, MD; Jean Donadieu, MD, PhD; Zahir Amoura, MD; Philippe Grenier, MD; Julien Haroche, MD, PhD; and Fleur Cohen Aubart, MD, PhD

BACKGROUND: Destombes-Rosai-Dorfman disease (RDD) is a rare multisystemic histiocytosis. Pulmonary involvement during RDD has been poorly described. The goal of this study was to examine the clinical presentations, radiological features, and outcomes of 15 patients with RDD and lung involvement.

METHODS: The cases of RDD with lung involvement were extracted from the French National Histiocytosis registry. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib in treating lung disease was evaluated with an ¹⁸fluorodeoxyglucose PET scanner and chest CT scans.

RESULTS: Fifteen patients (six women; median age, 40 years at RDD diagnosis) were included. All patients had evidence of systemic disease with extrapulmonary localizations of the disease (lymphadenopathy [n = 12], skin [n = 9], bones [n = 6], retroperitoneal involvement [n = 3], sinuses [n = 3], parotid gland [n = 2], submandibular gland [n = 1], and breast [n = 1]). Presenting symptoms were dominated by dyspnea and dry cough in seven patients. Restrictive physiology was observed in two of five patients. BAL showed lymphocytosis in one of five cases. Eight patients received corticosteroids, all but one with variable immunosuppressive or immunomodulatory therapies. Two patients received cobimetinib for severe lung disease, with dramatic pulmonary metabolic and tumoral responses. Two patients died during follow-up: one of hemoptysis, and the other of an unrelated cerebral tumor.

CONCLUSIONS: Pulmonary involvement in RDD is rare, proteiform, and sometimes severe. The MEK inhibitor cobimetinib can lead to dramatic responses. *CHEST* 2020; 157(2):323-333

KEY WORDS: Destombes-Rosai-Dorfman; histiocytosis; interstitial disease; lung disease; pulmonary fibrosis

28: Jouenne F, Chevret S, Bugnet E, Clappier E, Lorillon G, Meignin V, Sadoux A, Cohen S, Haziot A, How-Kit A, Kannengiesser C, Lebbé C, Gossot D, Mourah S, Tazi A. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. *Eur Respir J*. 2020 Feb 27;55(2):1901190. doi: 10.1183/13993003.01190-2019. PMID: 31806714.



Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement

Fan  lie Jouenne^{1,2}, Sylvie Chevret^{3,4}, Emmanuelle Bugnet⁵,
Emmanuelle Clappier^{6,7}, Gwena  l Lorillon⁵, Véronique Meignin⁸,
Aur  lie Sadoux², Shannon Cohen⁹, Alain Haziot⁹, Alexandre How-Kit¹⁰,
Caroline Kannengiesser ¹¹, C  leste Lebb  ^{1,12}, Dominique Gossot¹³,
Samia Mourah^{1,2} and Abdellatif Tazi^{1,5}



@ERSpublications

MAPK alterations are present in most lesions from adult pulmonary LCH patients. In patients with refractory progressive disease, the identification of these alterations, including *BRAF* deletions, is important to guide the choice of targeted treatment. <http://bit.ly/2Qoknsn>

Cite this article as: Jouenne F, Chevret S, Bugnet E, *et al*. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901190 [<https://doi.org/10.1183/13993003.01190-2019>].

29: Farnault L, Hélias-Rodzewicz Z, Venton G, Fanciullino R, Gabriel S, Mescam L, Haroche J, Donadieu J, Emile JF. Response to trametinib of histiocytosis with an activating *PTPN11* mutation. *Leuk Lymphoma*. 2020 Jan;61(1):194-197. doi: 10.1080/10428194.2019.1650175. Epub 2019 Aug 8. PMID: 31393194.

LEUKEMIA & LYMPHOMA
2020, VOL. 61, NO. 1, 194–197
<https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1650175>



LETTER TO THE EDITOR



Response to trametinib of histiocytosis with an activating *PTPN11* mutation

Laure Farnault^a, Zofia Hélias-Rodzewicz^{b,c}, Geoffroy Venton^a, Raphaëlle Fanciullino^d, Sophie Gabriel^e, Lénia Mescam^f, Julien Haroche^g, Jean Donadieu^{g,h} and Jean-François Emile^{b,c}

^aHematology and Cellular Therapy Department, La Conception, University Hospital of Marseille, Marseille, France; ^bPathology Department, Ambroise Paré Hospital, APHP, Boulogne, France; ^cEA4340 – BECCOH, Université de Versailles, Boulogne, France; ^dPharmacy Unit, La Conception, University Hospital of Marseille, APHM, Marseille, France; ^eDepartment of Nuclear Medicine, La Timone & North University Hospital, Aix-Marseille University, Marseille, France; ^fPathology Department, Institut Paoli Calmettes, Marseille, France; ^gAssistance Publique Hôpitaux de Paris, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France; ^hFrench Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Paris, France

2.7.5 Participation et organisation de réunion

2.7.5.1 Organisation de la réunion annuelle le 5 et 6 avril 2019

Cette réunion a été organisée à Paris (cité Universitaire) en 2019 sur une base européenne et a permis la création de l'association ECHO (european consortium for Histiocytosis).

Histiocytosis and targeted therapies in 2019 European and Mediterranean seminar

14 H – 17 H 30

1. Short report “Between Lisbon And Paris” (M.Minkov)

2. Review, discussion, and approval of the Bylaws (current version attached):

Review discussion

Approval

3. Election for the ECHO Executive Board:

Deciding on the election process and time lines (the call for nominations is attached)

Voting in Paris or later par e mail?

4. ECHO Webpage:

Re-designing ENH webpage for ECHO purpose (Update, M Minkov)

Presenting the results of Survey on the existing ENH (survey form attached)

Set a Webpage working group and timelines

5. Continue the process of establishing Work Packages (WP) and approving their leaders (acc.to Bylaws, WP leaders and the Board compose the Steering Committee):

a. Agree on list of Work Packages/Working Groups (WG) and define the level of expertise and commitment needed to make these WP/WG successful.

B. Agree on process and timeline of soliciting and electing WP leaders

6. Funding

Discuss basic funding needed for the next 5 years and feasible sources

Funding meetings in face

Funding projects

7. Any other business

Histiocytosis and targeted therapies in 2019 European and Mediterranean seminar

- Introduction:
- Molecular basis of *Histiocytosis*: Before Braf and Now: JF Emile 15'
- Medical needs in histiocytosis 35'
 - Langerhans cell histiocytosis 10' M Minkov
 - Erdheim chester disease 10' J Haroche
 - Juvenile Xantho granuloma 5' S Heritier
 - Rosai Dorfman Disease 5' F Cohen
 - Malignant Histiocytosis 5' S Heritier
- The cell of origins and its clinical implication 40'
 - Bone marrow as a reservoir of mutated macrophages: M Collins Newcastle 20'
 - Resident macrophages and yolk saik derived macrophages: F Geissmann NY 20'
- Pause: 11h
- Targeted therapies: 2014 – 2019: First evidences 90'
 - LCH : European experiences : J Donadieu TRS 15'
 - ECD : J Haroche Pittié 15'
 - Rosai dorfman : F Cohen Pittié 10'
 - JXG Malignant Histiocytosis: S Heritier TRS 10'
 - Side effects of targeted therapies skin and more: M Tardieu Grenoble 10'
 - Pharmacology of targeted drugs: what is important?: A Larabi Garches 10'
 - Point of view of ROCHE 10'
 - Point of view of Novartis 10'
- Round Table n°1: 13 h 45 -14 h 45
 - Toward a consensus for bio monitoring
 - Braf load in the blood, urine, bone marrow as a surrogate marker
 - Each teams will present their results in 10' and the French teams (V taly S Heritier, Z Hélias), UK (PMline M Collins), Netherlands (A Van halteren), Austria(C Hutter).
- Round Table n°2: 15 h 45 - 16 h 45 Neurodegeneration in Histiocytosis :
 - Prevention and treatment
 - What animal model suggest: F Geissmann
 - Defining a risk group: S Heritier
 - Results of therapies in ND LCH: A Idbah
 - Is it time for pre emptive approach? M Minkov J Visser C Van Den Bosh J Donadieu E Sieni
- Pause :16 h30
- Round Table n° 3: 16 h 45 - 17 h 30
 - Cure histiocytosis: proposal for a maintenance beyond initial targeted therapy
 - All participants. Short introduction J Haroche (ECD) J Donadieu (LCH)
 - Conclusion: CURE HISTIO 2019?

2.7.5.2 Participation à la réunion annuelle de la SHIP 23 24 janvier 2020

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

Jeudi 23 janvier 2020	Vendredi 24 janvier 2020
09h00 - 09h30 : Mise à l'accueil et introduction Maurice Piquet - Aurélie Marie-Caroline 09h30 - 12h30 : Activités des Groupes de Travail - 1^{er} jour Maurice Piquet, M. Quachry-Chardin (Paris) et M. Alex-Charlin (Paris) 09h30 - 10h30 : CERIVANCE : cytophènes auto-immunes N. Anquet (Bordeaux) 10h30 - 12h30 : Agénésie médullaire T. Lohman (Paris) 12h30 - 13h30 : Anémie de Blackfan Diamond T. Lohman (Paris) 13h30 - 14h30 : Thalassémies T. Lohman (Paris) 14h30 - 15h30 : Orléanscytose T. Lohman (Paris) 15h30 - 16h30 : Résumé MAIR A. Maurice (Paris) Temps de discussion 12h30 - 14h00 : PAUSE DÉJEUNER 14h00 - 17h00 : Séminaire plénière : Sémiologie Bone Marrow Failure Maurice Piquet, M. Piquet (Bordeaux) et V. Barthelemy (Marseille) 14h00 - 16h00 : Prédisposition génétique à une myélodysplasie chez l'enfant : terrain fertile ou état de transition pré-leucémique ? J. Lohman (Paris) 16h00 - 17h00 : Mutuelles de la moelle et métastases hématologiques J. Lohman (Paris) 17h00 - 18h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) Temps de discussion 17h00 - 17h30 : PAUSE ET VISITE DES STANDS 17h30 - 18h00 : Sélection de cas d'intérêt de la SHIP Maurice Piquet, J. Lohman, Saint Etienne 18h00 - 19h00 : Assemblée Générale de la SHIP 20h30 : DINER DU CONGRÈS	09h00 - 11h00 : Activités des Groupes de Travail - 2^e partie Maurice Piquet, A. Quachry-Chardin (Paris) et M. Alex-Charlin (Paris) 09h00 - 10h00 : CERIVANCE : cytophènes auto-immunes N. Anquet (Bordeaux) 10h00 - 11h00 : Maladies Hématologiques Constitutionnelles N. Anquet (Bordeaux) 11h00 - 12h00 : Hématopoïèse J. Lohman (Paris) 12h00 - 13h00 : Neutropénies J. Lohman (Paris) 13h00 - 14h00 : Mutuelles hématologiques T. Lohman (Paris) Temps de discussion 14h00 - 14h30 : PAUSE ET VISITE DES STANDS 14h30 - 15h30 : Mise au point : gain ou perte de fonction des déficits en SHIP J. Lohman (Paris) 15h30 - 16h00 : PAUSE DÉJEUNER 16h00 - 17h00 : Mémoires SHIP en Sémiologie SHIP Maurice Piquet, J. Lohman (Paris) et J. Lohman (Paris) 16h00 - 17h00 : Sélection des meilleurs mémoires du SHIP d'Immunohématologie 2019 J. Lohman (Paris) 17h00 - 18h00 : Présentation des travaux du registre à l'occasion de ce congrès J. Lohman (Paris) 18h00 - 19h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) Temps de discussion 19h00 - 20h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) 20h00 - 21h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) 21h00 - 22h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) 22h00 - 23h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris) 23h00 - 24h00 : Prise en charge oncologique des enfants avec aplasie médullaire constitutionnelle T. Lohman (Paris)

2.7.5.3 Participation au congrès de la SIOPE europe (prague mai 2019)

SIOP Europe 2019 Annual Meeting, 20-24 May 2019, Prague

Sessions with ECHO Contribution

(Full program available at <http://siopeurope.eu/siop-europe-2019/programme/>)

Monday, 20 May 2019

- 14:30 – 16:00** **ECHO closed meeting (*ECHO members only*)**
Moderator: Milen Minkov
- Discussion: Possible collaboration/exchange/synergy between Novartis Managed Access Program and ECHO MAPK Registry?
Continue work on consensus paper "Targeted therapies for histiocytosis in EU: indications, drugs, monitoring of disease activity" started in Paris (Jean Donadieu)
Discussion of the draft for a common protocol for MRD in LCH (Caroline Hutter)
- 16:00 – 16:30** **Coffee break**
- 16:30 – 18:00** **ECHO open meeting**
Caroline Hutter: Biology of LCH (15 min + 10 Min Q&A)
Milen Minkov: Pediatric-onset LCH: Progress and unmet needs (10 min + 10 Min Q&A)
Cor van den Bos: Standard of care for pediatric-onset LCH (15 min + 10 Min Q&A)
Jean Donadieu: Vemurafenib treatment for pediatric-onset severe multisystem LCH: Data of a European Survey (15 min + 10 min Q&A)

Tuesday, May 21

- 11:00 – 13:00** **Joint Session, ECHO and ITCC (*agenda developed together with Birgit Geoerger from ITCC*)**
Milen Minkov: Introducing ECHO (5 min)
Jean Donadieu: Vemurafenib treatment for pediatric-onset severe multisystem LCH: Data of a European Survey (15 min + 15 min Q&A)
Johannes Visser: Tentative indications for MAPK Inhibitors in pediatric LCH and open questions to be addressed in prospective trials (15 min + 15 min Q&A)
Birgit Geoerger: Overview of ITCC programs and the way for a disease group to collaborate (15 min + 15 min Q&A)
Speaker tbd: Ongoing ITCC trials with BRAF inhibitors (15 min + 10 min Q&A)
- 16:30 – 18:00** **Joint Session, Young SIOPE and ECHO (*agenda was developed together with Nikolas Herold and Reineke Schoot from Young SIOPE*)**
Milen Minkov: LCH: clinical manifestations and risk stratification (20 min & 10 min Q&A)
Johannes Visser: LCH: standard of care and salvage options (20 min + 10 min Q&A)
Workshop: Collaboration between ECHO and Young SIOPE
Introduction ECHO (Milen Minkov, 5 min)
Introduction Young SIOPE (Nikolas Herold, 5 min)
Open discussion (Moderator: Nikolas Herold)

2.7.5.4 Participation au congrès de la société Israélienne d'hématologie pédiatrique : tel aviv 14/1/2019

CHILDHOOD CANCER FROM GENES TO TARGETED THERAPY

Monday, January 14th, 2019

CROWNE PLAZA TEL AVIV CITY CENTER
136 Menachem Road, Azrieli Center 5, Tel Aviv

08:15 – 08:45 RECEPTION

SESSION 1: PREDISPOSITION IN PEDIATRIC MALIGNANCIES

CHAIRPERSON: PROF. SHAI IZRAELI, PROF. MYRIAM BEN ARUSH

08:45-09:10 INTRODUCTION - LIOR SHMUELI, CEO - LARGER THAN LIFE

09:10-09:50 PROF. DAVID MALKIN, THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, TORONTO, ON, CANADA
LI-FRAUMENI SYNDROME: CANCER DETECTION AND PREVENTION IN THE AGE OF PRECISION MEDICINE

09:50-10:10 DR. ORLI MICHAELI, THE HOSPITAL FOR SICK CHILDREN, TORONTO, ON, CANADA
IDENTIFYING PEDIATRIC PATIENTS WITH CANCER PREDISPOSITION SYNDROMES- HIGH GRADE GLIOMAS AS A PROTOTYPE

10:10-10:50 PROF. KIM NICHOLS, ST. JUDE'S CHILDREN'S RESEARCH HOSPITAL, MEMPHIS, TN, USA
HEREDITARY PREDISPOSITION TO CANCER: AT THE TIP OF THE ICEBERG

10:50-11:10 COFFEE BREAK

11:10-12:30 CASE PRESENTATIONS OF CHALLENGING CANCER GENETICS SYNDROMES

12:30-13:30 LUNCH

SESSION 2: TARGETED AND IMMUNE-TARGETED THERAPIES

CHAIRPERSON: PROF. AMOS TOREN , DR. RONIT ELHASID

13:30-14:10 PROF. JEAN DONADIEU, HOPITAL ARMAND TROUSSEAU, PARIS, FRANCE
HISTIOCYTOSIS: A MAPKINASE DISEASE

14:10-14:40 PROF. CYRILL COHEN, BAR ILAN UNIVERSITY, RAMAT GAN, ISRAEL
ISOLATION AND STUDY OF NEOANTIGEN-SPECIFIC T CELLS FROM TUMOR AND PERIPHERAL LYMPHOCYTES FOR PERSONALIZED IMMUNOTHERAPY

14:40-15:20 PROF. CLAUDIA ROSSIG, UNIVERSITY CHILDREN'S HOSPITAL, MUNSTER, GERMANY
CAR-T CELL THERAPIES FOR CHILDHOOD CANCERS

15:20-15:30 CLOSING REMARKS

2.7.5.5 Participation au congrès de la société Coréenne d'hématologie : Seoul 14 15 mars 2019

	VISTA 1	VISTA 2	VISTA 3	GRAND HALL
08:00-09:00	REGISTRATION			
	[JS03] EHA-KSH JOINT SYMPOSIUM I	[SS07] BENIGN HEMATOLOGY	[SS08] HISTIOCYTOSIS	[ES03] ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA
09:00-10:30	MULTIPLE MYELOMA Monoclonal antibody for MM (TBD) Double refractory MM (Chang-Ki Min, Korea) Experimental therapy except monoclonal Ab (Francesca Gay, Italy) Treatment of high risk R/R MM (Jin Seok Kim, Korea)	Introduction of eurobloodnet and its activity (Maria del Mar Manu, Spain) Clinical utility of high-throughput sequencing for the diagnosis of hereditary hemolytic anemia (Myungshin Kim, Korea) Molecular spectrum of Thalassemia/hemoglobinopathy (Cornelis Harteveld, The Netherlands)	Targeted therapies for refractory histiocytosis (Jean Donadieu, Paris) Treatment of HLH - today and tomorrow (Jan-Inge Henter, Sweden) Genetic studies on the HLH in Korea (Jong Jin Seo, Korea)	Pharmacogenetics in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia (Yoichi Tanaka, Japan) Recent advances in the treatment of adult ALL (Won-Sik Lee, Korea) Mutational landscape of ALL: next-generation sequencing-based mutations scanning strategy (Seung-Tae Lee, Korea)
10:30-10:45	Coffee Break			
	PLENARY LECTURE II CLINICAL HEMATOLOGY LECTURE			
10:45-11:45	Breakthroughs in the treatment of aplastic anemia (Neal Young, USA)			

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 concernant l'incidence et la prévalence des histiocytoses en France, à l'évaluation des pratiques de soins et à une base de données logistiques pour des travaux de recherche, en lien très étroit avec le centre de référence labélisés.

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, ce dernier évoluant vers le projet ECHO . Cet ensemble intégré d'interventions 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
CHU BESANÇON HOPITAL SAINT JACQUES Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Nathalie CHEIKH Dr Stéphane KLEIN
CHU BORDEAUX HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Dr Nathalie ALADJIDI Dr Stéphane DUCASSOU Dr Cécile VERITE
CHU BREST HOPITAL MORVAN 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Liana CARAUSU
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	Pr Justyna KANOLD Dr Florentina ISFAN Dr Lucille BESSI
CHU DIJON HOPITAL D'ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Claire BRIANDET Dr Claire DESPLANTES Dr Florent NEUMAN
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 Wadih ABOU CHAHLA
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	Pr Yves BERNARD Dr Kamila KEBAILI Dr Perrine MAREC-BERARD Dr Arthur DONY Dr Cécile RENARD
CHU MARSEILLE HOPITAL D'ENFANTS LA TIMONE Service d'Hémo -Oncologie Pédiatrique Boulevard Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 05	Dr Carole COZE Dr Jean Claude GENTET Dr Angélique ROME
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 Stéphanie HAOUY
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 Joy BENABIDA Dr Marion LE MEIGNEN Dr Marilyne POIREE Dr Morgane PONDROM Pr Pierre Simon ROHRLICH 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 Jean DONADIEU Dr Sébastien HERITIER Pr Judith LANDMAN-PARKER Pr Guy LEVERGER Pr Arnaud PETIT Dr Marie-Dominique TABONE Dr Hélène BOUTROUX Dr Elodie GOUACHE Dr Amélie CHAUSSADE
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 Despina MOSHOUS Dr Bénédicte NEVEN Dr Martin CASTELLE

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 André BARUCHEL Dr Benoit BRETON Dr Thierry LEBLANC Dr Karima YACOBEN Dr Saba AZARNOUSH
INSTITUT CURIE Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Pr François DOZ 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 Pr 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 Pr Frédéric MILLOT
CHU REIMS HOPITAL MAISON BLANCHE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 51000 REIMS	Dr Gregory GUIMARD
CHU RENNES HOPITAL SUD Service d'Hématologie Pédiatrique 16 boulevard de Bulgarie 35056 RENNES CEDEX	Dr Céline CHAPPE Dr Virginie GANDEMER Dr Sophie TAQUE
CHU ROUEN HOPITAL CHARLES NICOLLE Service d' Immunologie, Hématologie Oncologie Pédiatrique 1 rue de Germont 76000 ROUEN	Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Aude MARIE-CARDINE Pr Pascale SCHNEIDER
CHU SAINT ETIENNE HOPITAL NORD Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Avenue Albert Raimond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Dr Claire BERGER 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 Pr Catherine PAILLARD Pr Natacha ENTZ-WERLE

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU TOULOUSE HOPITAL DES ENFANTS Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 330 avenue de Grande Bretagne 31026 TOULOUSE CEDEX	Dr Marlène PASQUET Dr Geneviève PLAT
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 Dr Cécile STOVEN
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Pr 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 Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Baptiste HERVIER
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON
APHP HOPITAL DE BICETRE Service de Médecine Interne 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Dr Mathilde De MENTHON

4 Bibliographie

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

Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M, Visser J, Hutter C, Sieni E, Kabbara N, Barkaoui M, Miron J, Chalard F, Milne P, Haroche J, Cohen F, Helias-Rodzewicz Z, Simon N, Jehanne M, Kolenova A, Pagnier A, Aladjidi N, Schneider P, Plat G, Lutun A, Sonntagbauer A, Lehrnbecher T, Ferster A, Efremova V, Ahlmann M, Blanc L, Nicholson J, Lambilliotte A, Boudiaf H, Lissat A, Svojgr K, Bernard F, Elitzur S, Golan M, Evseev D, Maschan M, Idbaih A, Slater O, Minkov M, Taly V, Collin M, Alvarez JC, Emile JF, Heritier S (2019) Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol* **37**: 2857-2865

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, Idbaih 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

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, Armari-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 offre des indicateurs sur le devenir des patients. Il constitue un outil épidémiologique pour le centre de référence des histiocytoses. Il propose 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 se poursuit cette année par l'étude HISTIO TARGET. Nous pouvons aussi mesurer par ce registre le début de l'arrivée des thérapies ciblées et leur impact.

Nous déplorons dans les 2 dernières années, 2 décès sur l'ensemble des patients inclus récemment et observons que la cause précise du décès est apparue liée soit à une maladie associée, soit à une maladie dont la rapidité d'évolution n'a pas permis de faire le diagnostic rapidement.

Au delà de la France, le réseau constitué permet à une organisation européenne de se mettre en place (ECHO)..