

Mai 2020

Rapport d'activité année 2019

Registre des histiocytoses

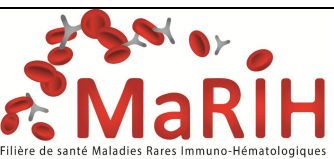
Centre de référence des histiocytoses www.histiocytose.org 	Registre des histiocytoses Service d'Hémo Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris
	
Les travaux du registre ont été soutenus par	
* Inserm	
* l'Association HISTIOCYTOSE FRANCE	
	
* l'Association 111 les arts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

Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :	3
1.1	Evolution en 2019	3
1.2	Rappel des objectifs du registre	4
1.3	Méthodes	5
1.3.1	Critères d'inclusion	5
1.3.2	Validation des cas	5
1.3.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente	5
1.3.4	Financement	6
1.3.5	Sources d'informations et réseaux de soins : Nombre de sources par cas :	6
1.4	Comité de pilotage	8
1.5	Panel anapath	9
1.6	Date d'analyse	9
2	Résultats	10
2.1	Répartition des cas par année, par sexe, par centre et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas	10
2.2	Détail par pathologie	11
2.2.1	Histiocytose langerhansienne:	11
2.2.2	Xanthogranulome juvénile (forme systémique):	13
2.2.3	Maladie d'Erdheim Chester	14
2.2.4	Maladie de Rosai Dorfman	15
2.3	Nombre de patients par région et par centre	16
2.4	Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements	18
2.5	Evénements surveillés par le registre	19
2.6	Connaissance du statut moléculaire	23
2.7	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre	26
2.7.1	Travaux de recherche fondamentale	26
2.7.2	Travaux de recherche Clinique	31
2.7.3	Avancements des travaux : Thérapeutique	31
2.7.4	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	36
2.7.5	Participation et organisation de réunion	53
2.8	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.	58
3	Correspondants du registre	59
4	Bibliographie	63
5	Conclusion	64

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 2019

Il n'y a pas eu de modifications dans l'organisation du registre. Plusieurs travaux ce sont poursuivis et ont été publiés. Ils sont détaillés dans le chapitre sur les activités du registre. Le registre reste un outil épidémiologique à la disposition du centre de

référence relabélisé en 2017, dans le cadre du plan maladies rares numéro 3. Dans cette logique, ce rapport et les données du registre peuvent être transférables à la BAMARA. Plusieurs propositions ont été faites dans ce sens aux responsables de BAMARA, y compris lors d'une rencontre en septembre 2018, qui n'ont pas à ce jour abouti. 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. L'étude publiée en juillet 2019 concernant l'utilisation du Vemurafenib dans les formes réfractaires d'histiocytose de l'enfant en est le premier acte

<https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.19.00456>.

1.2 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont:

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

1.3 Méthodes

1.3.1 Critères d'inclusion

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

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique et/ou radio clinique),
 - b) Le xanthogranulome juvénile (forme systémique + d'un organe atteint),
 - c) La maladie d'Erdheim Chester,
 - d) La maladie de Rosai Dorfman. Les patients porteurs de mutations génétiques SLC29A3 sont associés à ce diagnostic et tous inclus.
 - e) Le sarcome histiocytaire (dénomination nouvelle : Histiocytose Maligne)
 - d) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elle présente des similarités dans sa présentation radiologique et est prise en charge par un réseau de soins similaires.
- Il n'existe pas de critère d'âge, même si historiquement, le registre s'est développé à travers le réseau pédiatrique, en particulier celui de la SFCE et de la SHIP. Au sein du centre de référence, il s'appuie aussi sur les réseaux adultes de médecine interne, de pneumologie et de neurologie.

1.3.2 Validation des cas

La validation des cas repose sur la validation du diagnostic. Celle-ci repose sur les critères usuels de la maladie et en cas de doute, sur

un 2^{ème} avis auprès du panel des anatomopathologistes coordonné par le Pr JF Emile, Hôpital A Paré, d'autant plus que celui fonctionne activement depuis 2014.

1.3.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente

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

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

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

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

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

1.3.4 Financement

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

DRC des pays de Loire, et la DRC Languedoc Roussillon. L'usage des locaux sont offerts par l'hôpital Trousseau.

De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'Association Histiocytose France a financé le registre apportant entre 20% et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas, 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 : dermatopédiatres, endocrino-pédiatres, orthopédistes pédiatres et aussi neuro-pédiatres, pneumopédiatres, hépato-pédiatres. Au-delà de ces sur-spécialités les pédiatres généralistes sont concernés soit en hospitalier, soit en ville. Enfin ce réseau s'appuie sur des expertises spécifiques présentes au sein du centre de référence ou associées, en particulier le Pr K Hoang Xuan, Dr A Idbaih sur les aspects neurologiques, le Dr N Martin-Duverneuil, le Dr F Chalard, le Pr H Ducou Le Pointe sur le plan radiologique, le Pr M Polak 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, lymphohistiocystose 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 15/4/2020

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 3775 patients (3628 en 04/2019 soit +148 patients) a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 3164 (3039 en 04/2019 soit +

125) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=180 données de signalement insuffisantes ou données manquantes n=373 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi) et diagnostic non étudiés n=58
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 2019 – date 30/5/2020

Tableau 3 : répartition par diagnostic

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

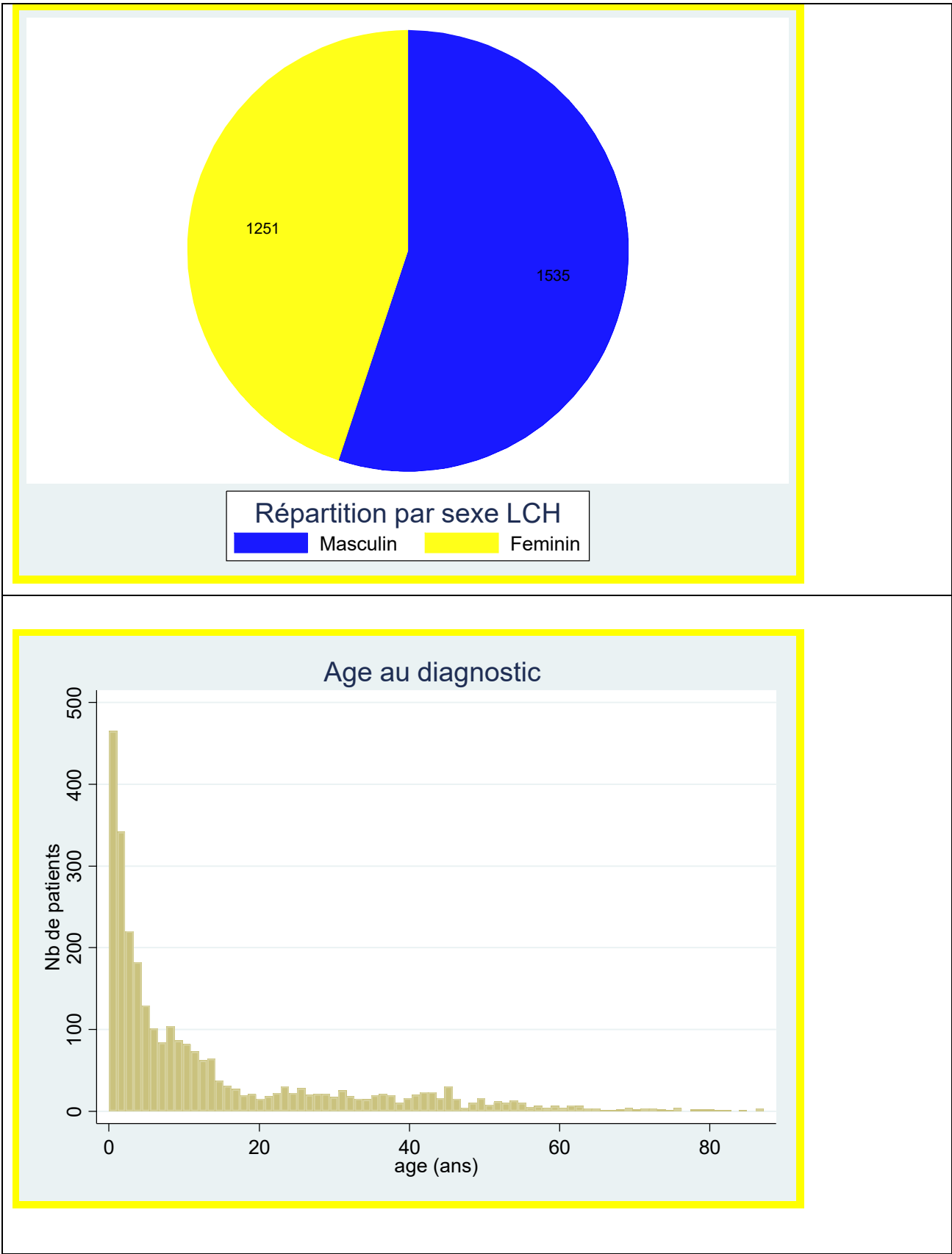
2.2 Détail par pathologie

2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

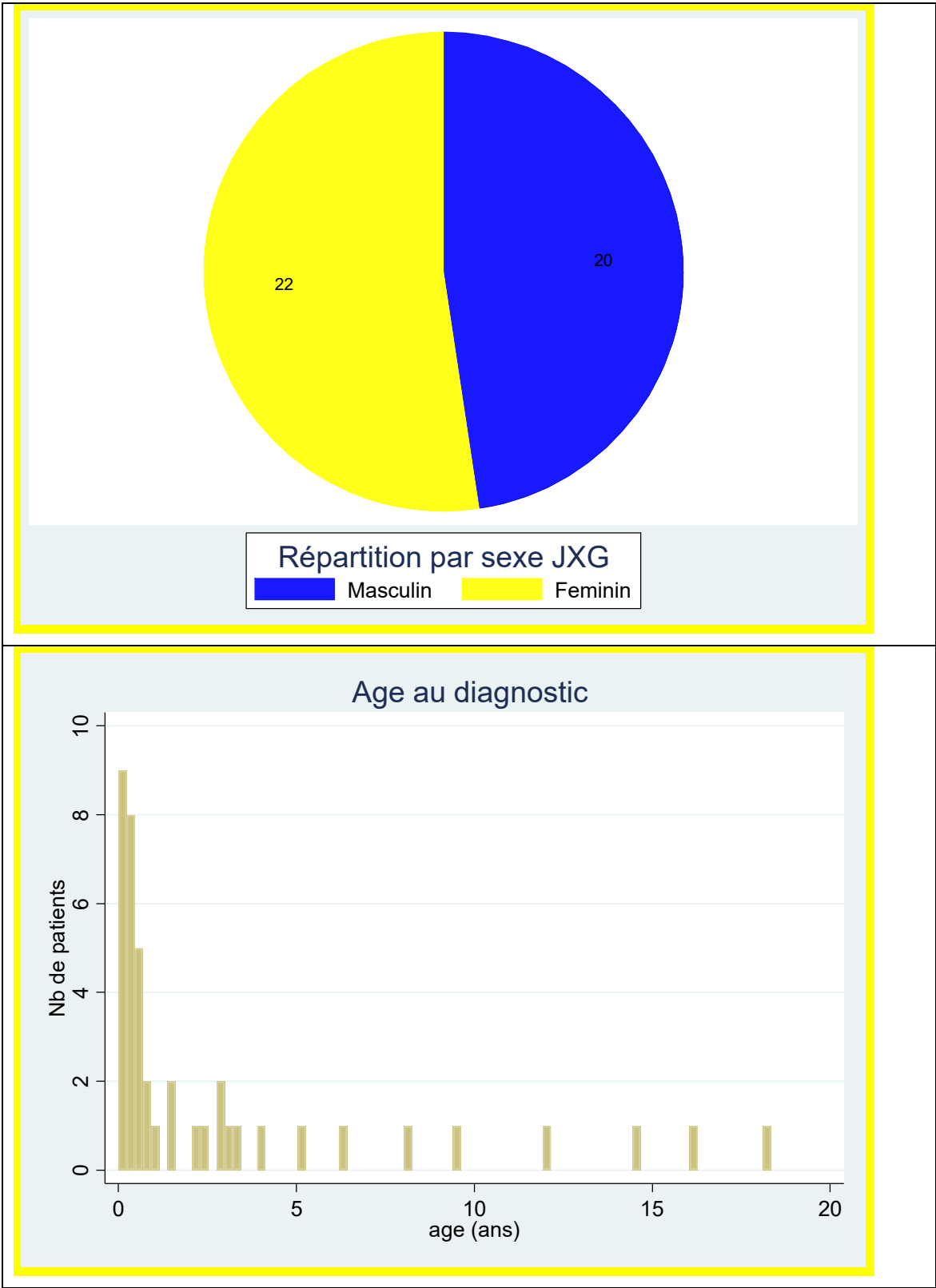
Total	15/2/2013	10/2/2014	02/2015	02/2016	02/2017	02/2018	04/2019	04/2020
Nb	1728	1824	2029	2211	2363	2503	2646	2789
Suivi médian	3.5	3.59	3.8	4.05	4.15	4.1	4.1	4.3
Personnes années	9648	10451	12161	13770	15062	16616	17166	18578
Age < 15 ans	1414	1494	1590	1673	1770	1835	1956	2023
Age 15 - 30 ans	135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

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



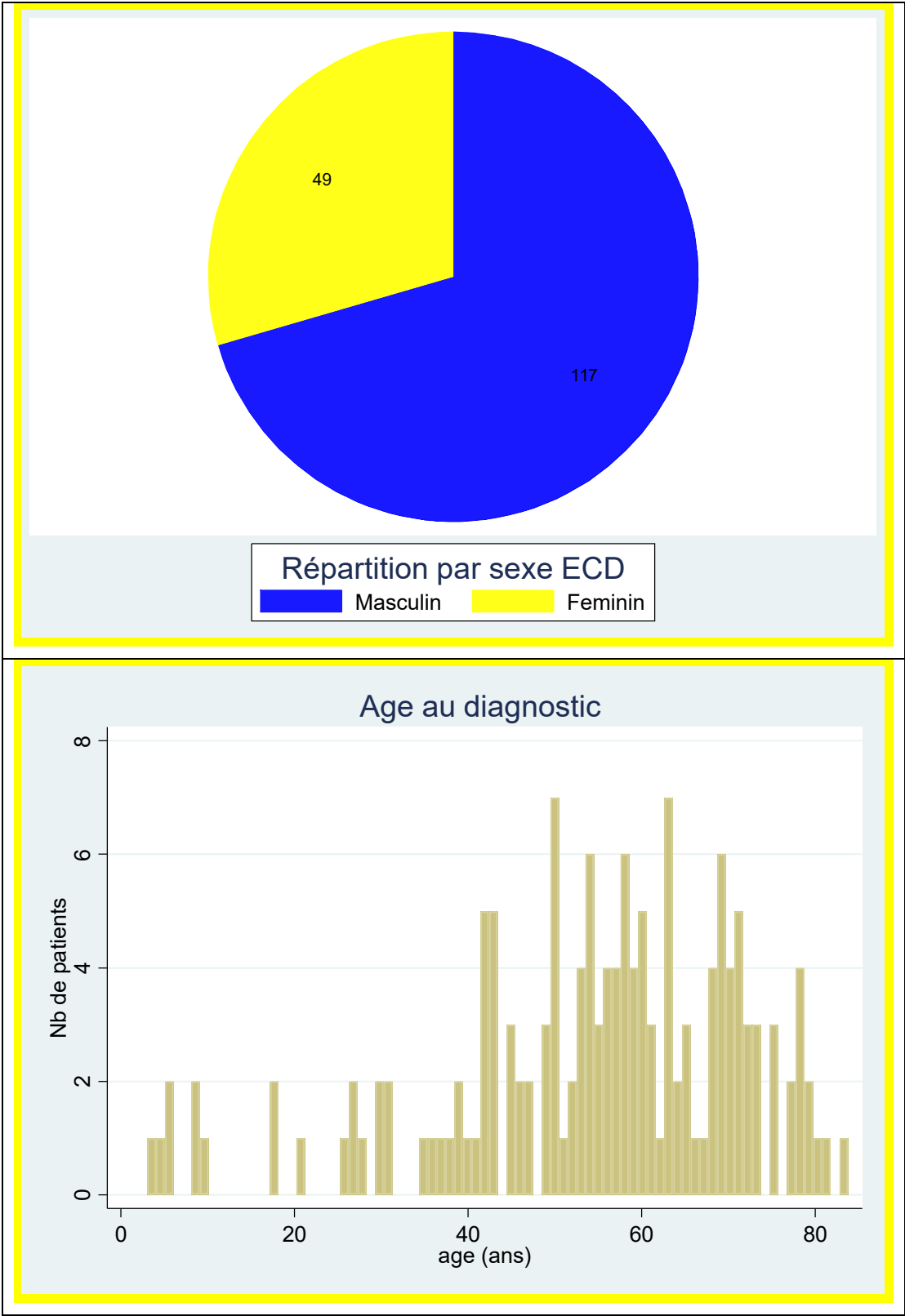
2.2.2 Xanthogranulome juvénile (forme systémique):

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



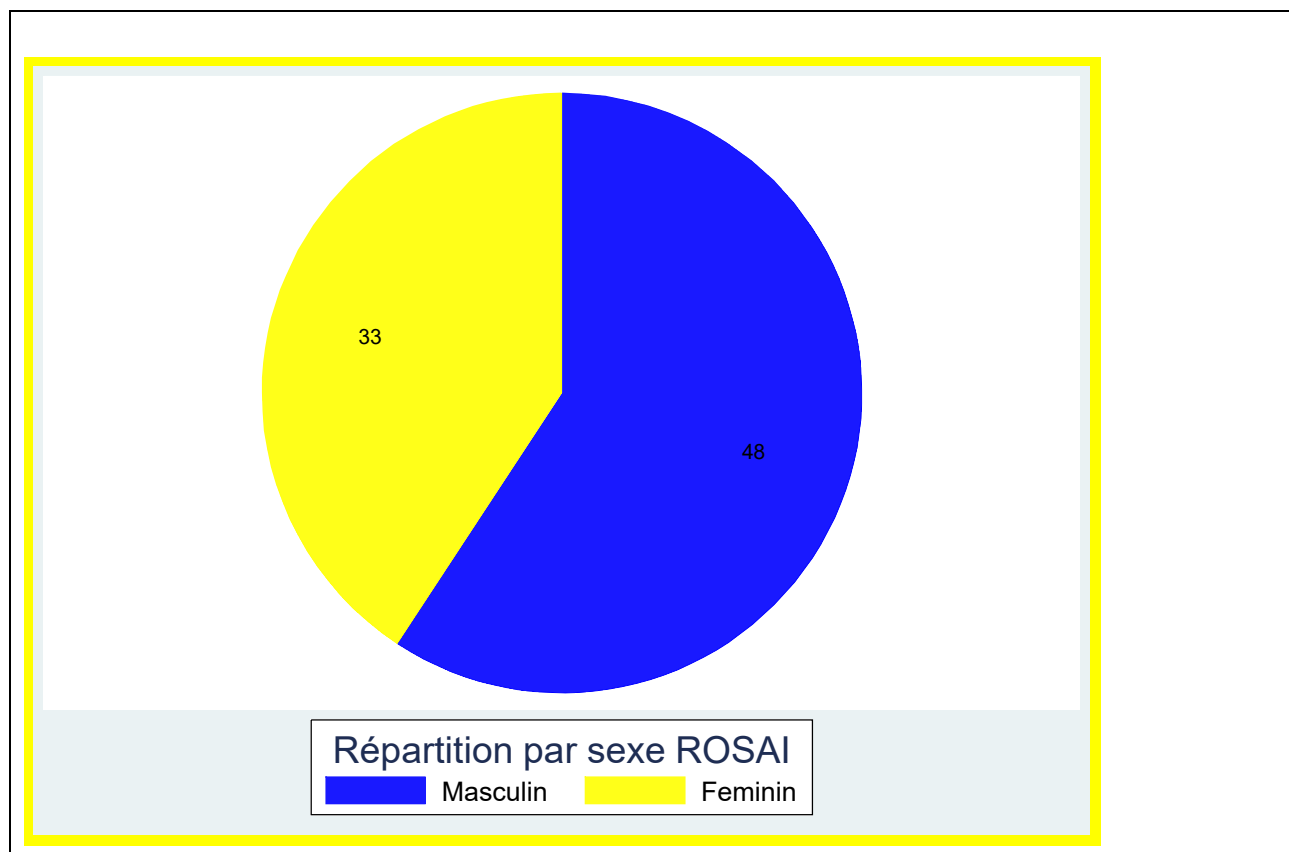
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

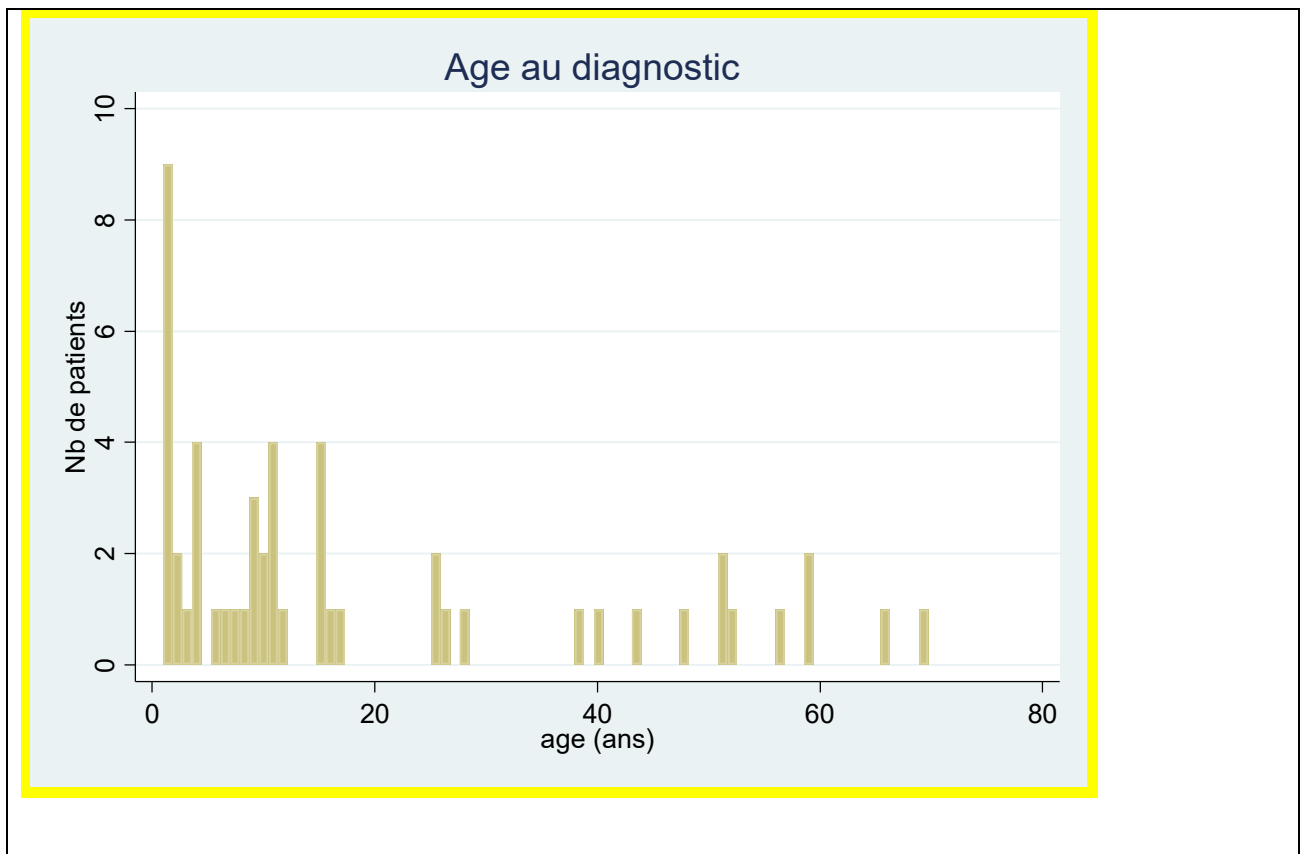
Figure 3: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des patients avec maladie d'Erdheim chester



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 2019 – date 30/5/2020

Tableau 4a : Recrutement par centres pédiatriques jusqu'à 2019

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas 2000 - 2009	2010	2016 LCH	2016 Non LCH	2017 LCH	2017 Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	12	9	3	3	0	3	0	1	0	0	0	33	0
Angers	2	8	1	3	0	3	0	2	2	3	0	26	3
Besançon	1	7	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	1
Bordeaux	26	19	1	4	0	4	0	3	0	5	1	80	4
Brest	11	7	0	1	0	1	0	1	0	2	0	9	1
Caen	1	20	1	1	0	1	0	1	0	0	0	28	0
Clermont Ferrand	13	6	1	1	0	1	0	0	0	0	1	25	0
Dijon	4	4	3	0	0	0	0	0	0	0	0	11	1
Grenoble	13	17	3	5	2	5	2	2	0	1	0	49	6
Lille	26	42	8	2	0	2	0	6	0	4	0	110	6
Limoges	8	10	0	0	0	0	0	1	0	0	0	22	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	65	55	7	3	0	3	0	8	0	5	0	176	5
Marseille onco hémato	29	43	3	0	0	0	0	3	0	2	0	90	4
Montpellier	12	16	1	2	0	2	0	3	0	1	0	48	3
Nancy	20	29	1	3	1	3	1	0	0	0	0	64	3
Nantes	17	26	4	4	0	4	0	1	0	2	0	69	2
Nice	12	19	4	5		5		1	0	1	0	50	2
Paris Curie	24	19	3	1		1		1	0	3	0	60	1
Paris IGR	63	19	2	0		0		1	0	0	0	85	1
Paris Necker	80	59	5	1	0	1	0	1	0	2	0	160	2
Paris R Debré / st Louis	25	15	2	0	1	0	1	5	0	1	0	53	7
Paris Trousseau	57	109	11	17	2	17	2	12	2	13	3	237	28
Poitiers	0	5	1	1	0	1	0	3	0	0	0	14	1
Reims	15	9	3	0	0	0	0	0	0	1	0	35	0
Rennes	23	10	1	2	0	2	0	2	0	2	1	55	1
Rouen	5	8	1	1	1	1	1	1	0	2	0	19	2
Saint Etienne	4	5	2	0	0	0	0	2	0	0	2	20	0
Strasbourg	5	14	2	1	0	1	0	1	0	1	0	34	1
Toulouse	50	37	2	4	0	4	0	5	1	5	1	132	7
Tours	12	7	0	1	0	1	0	3	0	0	1	29	4
Ile de la Réunion	1	9	1	1	0	1	0	0	0	0	0	14	0

Rapport du registre des histiocytoses année 2019 – date 30/5/2020

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

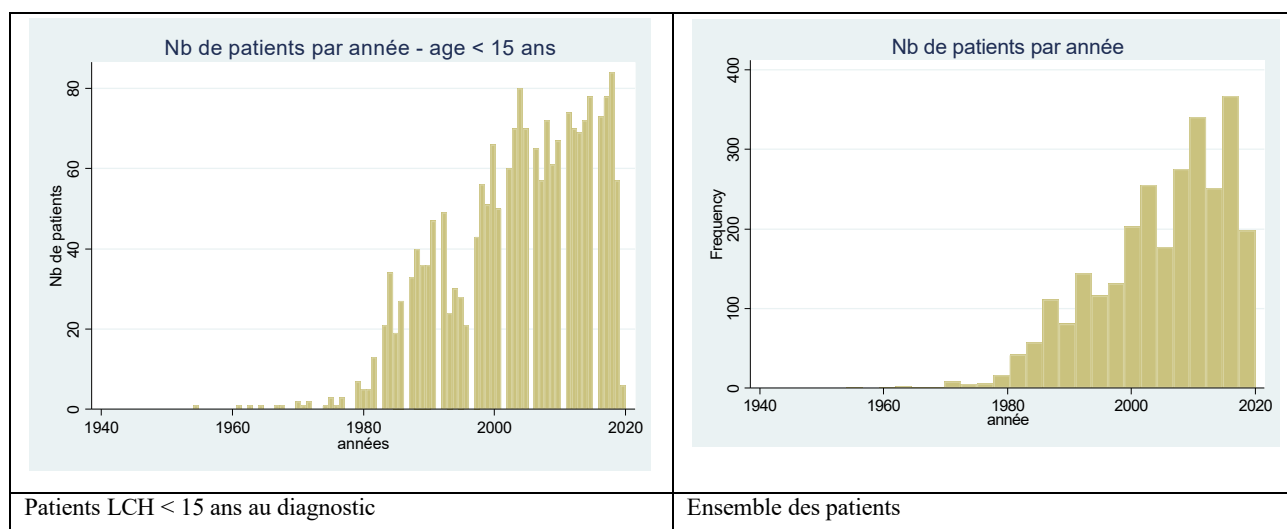
Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2009	2010	2016 LCH	2016' Non LCH	2017 LCH	2017' Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	Nbre Total LCH	Nbre Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	31	87	11	22	0	8	0	23	2	8	0	344	2
Pitié salpêtrière médecine interne	21	12	8	0	1	0	1	0	1	1	0	55	119
Pitié Neuro	22	7	1	0	0	0	0	0	0	1	0	9	1

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

Le délai médian entre 2 visites est de 0.73 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.



Rapport du registre des histiocytoses année 2019 – date 30/5/2020

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

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30
1954	1	1	0	0
1961	1	1	0	0
1962	0	0	0	0
1963	1	1	0	0
1964	1	1	0	0
1965	0	0	0	0
1966	0	0	0	0
1967	1	1	0	0
1968	1	1	0	0
1969	0	0	0	0
1970	2	2	0	0
1971	1	1	0	0
1972	5	2	3	0
1973	0	0	0	0
1974	1	1	0	0
1975	4	3	0	1
1976	1	1	0	0
1977	5	3	2	0
1978	2	0	0	2
1979	7	7	0	0
1980	7	5	2	0
1981	6	5	1	0
1982	14	13	1	0
1983	22	21	1	0
1984	37	34	2	1
1985	20	19	0	1
1986	29	27	2	0
1987	35	33	1	1
1988	47	40	6	1
1989	38	36	1	1

1990	43	36	4	3
1991	534	47	3	4
1992	55	49	2	4
1993	35	24	4	7
1994	39	30	5	4
1995	41	28	9	4
1996	36	21	8	9
1997	56	43	5	8
1998	75	56	6	13
1999	59	51	6	2
2000	75	66	3	6
2001	69	50	10	9
2002	75	60	6	9
2003	83	70	8	5
2004	97	80	9	8
2005	89	70	6	13
2006	88	65	10	13
2007	87	57	8	22
2008	98	72	13	13
2009	90	61	10	19
2010	103	67	16	20
2011	121	74	19	28
2012	116	70	13	33
2013	127	69	21	37
2014	124	72	24	37
2015	125	78	22	25
2016	123	73	14	36
2017	119	78	13	28
2018	118	84	9	25
2019	74	57	7	10
2020	6	6	0	0
total	2789	2023	315	451

* au 30/05/2020 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%	Trait 2 Cda Aracytine*	% 2Cda Arac	Traitement ciblée*	% Thérapie ciblée
1983	21	3	14,29%	6	28,6%	6	28,57%	0	0,00%	1	4,76%	16	76,19%	0	0,00%	0	0,00%
1984	34	6	17,65%	1	12,0%	12	35,29%	2	5,88%	3	8,82%	22	64,71%	0	0,00%	0	0,00%
1985	19	1	5,26%	4	21,1%	3	15,79%	1	5,26%	0	0,00%	14	73,68%	0	0,00%	0	0,00%
1986	27	2	7,41%	4	14,8%	4	14,81%	0	0,00%	1	3,70%	14	51,85%	0	0,00%	0	0,00%
1987	33	5	15,15%	8	24,2%	8	24,24%	1	3,03%	1	3,03%	23	69,70%	0	0,00%	0	0,00%
1988	40	6	15,00%	10	25,0%	9	22,50%	1	2,50%	0	0,00%	30	75,00%	0	0,00%	0	0,00%
1989	36	1	2,78%	10	27,8%	8	22,22%	1	2,78%	3	8,33%	21	58,33%	0	0,00%	0	0,00%
1990	36	6	16,67%	6	16,7%	5	13,89%	1	2,78%	0	0,00%	23	63,89%	0	0,00%	0	0,00%
1991	47	3	6,38%	10	21,3%	9	19,15%	1	2,13%	2	4,26%	31	65,96%	0	0,00%	0	0,00%
1992	49	5	10,20%	10	20,4%	9	18,37%	1	2,04%	3	6,12%	31	63,27%	0	0,00%	0	0,00%
1993	24	0	0,00%	4	16,7%	4	16,67%	0	0,00%	2	8,33%	14	58,33%	0	0,00%	0	0,00%
1994	30	0	0,00%	10	33,3%	10	33,33%	1	3,33%	2	6,67%	15	50,00%	0	0,00%	0	0,00%
1995	28	4	14,29%	9	32,1%	5	17,86%	3	10,71%	1	3,57%	14	50,00%	0	0,00%	1	3,57%
1996	21	1	4,76%	6	28,6%	6	28,57%	0	0,00%	1	4,76%	7	33,33%	1	4,76%	0	0,00%
1997	43	2	4,65%	8	18,6%	6	13,95%	1	2,33%	3	6,98%	26	60,47%	0	0,00%	1	2,33%
1998	56	3	5,36%	11	19,6%	11	19,64%	1	1,79%	1	1,79%	34	60,71%	3	5,36%	0	0,00%
1999	51	0	0,00%	9	17,6%	8	15,69%	1	1,96%	1	1,96%	31	60,78%	0	0,00%	1	1,96%
2000	66	0	0,00%	9	13,6%	8	12,12%	1	1,52%	1	1,52%	37	56,06%	3	4,55%	1	1,52%
2001	50	2	4,00%	8	16,0%	8	16,00%	1	2,00%	1	2,00%	23	46,00%	1	2,00%	0	0,00%
2002	60	0	0,00%	6	10,0%	6	10,00%	2	3,33%	2	3,33%	25	41,67%	2	3,33%	0	0,00%
2003	70	0	0,00%	10	14,3%	10	14,29%	0	0,00%	2	2,86%	29	41,43%	1	1,43%	2	2,86%
2004	80	1	1,25%	11	13,8%	10	12,50%	0	0,00%	3	3,75%	50	62,50%	2	2,50%	2	2,50%
2005	70	0	0,00%	10	14,3%	10	14,29%	0	0,00%	2	2,86%	31	44,29%	1	1,43%	2	2,86%
2006	65	0	0,00%	7	10,8%	6	9,23%	1	1,54%	2	3,08%	31	47,69%	3	4,62%	1	1,54%
2007	57	0	0,00%	7	12,3%	7	12,28%	0	0,00%	0	0,00%	29	50,88%	4	7,02%	0	0,00%
2008	72	3	4,17%	10	13,9%	8	11,11%	3	4,17%	1	1,39%	48	66,67%	3	4,17%	2	2,78%
2009	61	0	0,00%	8	13,1%	8	13,11%	0	0,00%	1	1,64%	34	55,74%	7	11,48%	1	1,64%
2010	67	0	0,00%	11	16,4%	8	11,94%	2	2,99%	2	2,99%	36	53,73%	1	1,49%	1	1,49%
2011	74	2	2,70%	10	13,5%	10	13,51%	0	0,00%	2	2,70%	51	68,92%	7	9,46%	1	1,35%
2012	70	1	1,43%	8	11,4%	8	11,43%	0	0,00%	0	0,00%	41	58,57%	4	5,71%	1	1,43%
2013	69	1	1,45%	11	15,9%	11	15,94%	0	0,00%	1	1,45%	36	52,17%	1	1,45%	2	2,90%

2014	72	1	1,39%	5	6,9%	5	6,94%	0	0,00%	0	0,00%	36	50,00%	1	1,39%	7	9,72%
2015	78	0	0,00%	9	11,5%	7	8,97%	1	1,28%	1	1,28%	36	46,15%	1	1,28%	6	7,69%
2016	73	0	0,00%	4	5,5%	4	5,48%	0	0,00%	1	1,37%	28	38,36%	0	0,00%	8	10,96%
2017	78	0	0,00%	8	10,3%	6	7,69%	2	2,56%	1	1,28%	32	41,03%	1	1,28%	12	15,38%
2018	84	1	1,19%	4	4,8%	4	4,76%	0	0,00%	0	0,00%	31	36,90%	0	0,00%	6	7,14%
2019	57	1	1,75%	4	7,0%	4	7,02%	1	1,75%	0	0,00%	20	35,09%	0	0,00%	3	5,26%
2020	6	0	0,00%	0	0,0%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%	0	0,00%
Total	1913	63	3,29%	286	15,0%	271	14,17%	30	1,57%	38	1,99%	1017	53,16%	45		51	2,67%

** 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 2 décès récents, 1 en 2018 et 1 en 2019.

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 eme cas, le patient a présenté de façon concomitante une ostéopétrose maligne, l'histiocytose langerhansienne étant limité 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.

2.6 Connaissance du statut moléculaire

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

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

Evolution de la réalisation des études moléculaires LCH <15 ans

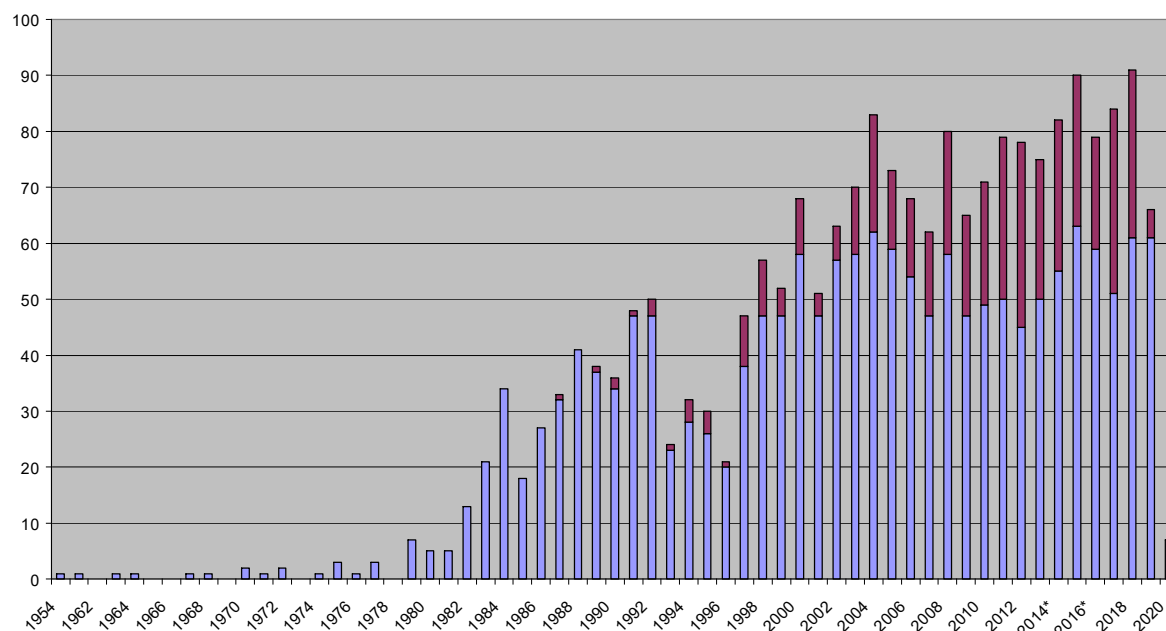


Tableau 7 : Evolution de la réalisation des techniques de biologie moléculaires dans l'histiocytose et % de résultats mutés chez les enfants de moins de 15 ans

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	0	0	0,0%		
1967	1	0	0,0%		
1968	1	0	0,0%		
1969	0	0	0,0%		
1970	2	0	0,0%		
1971	1	0	0,0%		
1972	2	0	0,0%		
1973	0	0	0,0%		
1974	1	0	0,0%		
1975	3	0	0,0%		
1976	1	0	0,0%		
1977	3	0	0,0%		
1978	0	0	0,0%		
1979	7	0	0,0%		
1980	5	0	0,0%		
1981	5	0	0,0%		
1982	13	0	0,0%		
1983	21	0	0,0%		
1984	34	0	0,0%		

1985	18	0	0,0%		
1986	27	0	0,0%		
1987	33	1	3,0%	0	0,0%
1988	41	0	0,0%	0	
1989	38	1	2,6%	1	100,0%
1990	36	2	5,6%	0	0,0%
1991	48	1	2,1%	0	0,0%
1992	50	3	6,0%	2	66,7%
1993	24	1	4,2%	0	0,0%
1994	32	4	12,5%	2	50,0%
1995	30	4	13,3%	4	100,0%
1996	21	1	4,8%	1	100,0%
1997	47	9	19,1%	4	44,4%
1998	57	10	17,5%	4	40,0%
1999	52	5	9,6%	4	80,0%
2000	68	10	14,7%	6	60,0%
2001	51	4	7,8%	2	50,0%
2002	63	6	9,5%	5	83,3%
2003	70	12	17,1%	6	50,0%
2004	83	21	25,3%	10	47,6%
2005	73	14	19,2%	6	42,9%
2006	68	14	20,6%	6	42,9%
2007	62	15	24,2%	6	40,0%
2008	80	22	27,5%	11	50,0%
2009	65	18	27,7%	8	44,4%
2010	71	22	31,0%	11	50,0%
2011	79	29	36,7%	18	62,1%
2012	78	33	42,3%	19	57,6%
2013	75	25	33,3%	17	68,0%
2014*	82	27	32,9%	16	59,3%
2015*	90	27	30,0%	19	70,4%
2016*	79	20	25,3%	15	75,0%
2017	84	33	39,3%	17	51,5%
2018	91	30	33,0%	19	63,3%
2019	66	5	7,6%	3	60,0%
2020	7	0			
total	2143	429	20,0%	242	56,4%

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 généthon (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 resté 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 Généthon, Evry et du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Trousseau, une étude est mise en place pour collecter des échantillons sanguins à l'occasion des prélèvements usuels de la maladie et pour effectuer, sur le tissu du diagnostic initial ; une étude biologique.

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

Objectifs : Il s'agit d'étudier la valeur pronostique des mutations de l'oncogène B Raf et la voie d'activation de cet oncogène dans cette pathologie, pour rechercher des bio marqueurs biologiques de suivi de la maladie et pour explorer d'une façon systématique l'impact du polymorphisme génétique des récepteurs aux cytokines dans la survenue et le profil de la maladie, pour réaliser une étude génétique des familles présentant plusieurs cas de la

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

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

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

Résultats attendus :

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

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

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
Amiens	1	3	3	1	1	0	0	0
Angers	2	1	4	2	2	2	1	1
Besançon	0	0	0	1	0	0	0	0
Bordeaux	1	2	0	3	2	3	2	7
Brest	0	0	0	1	1	1	0	0
Caen	1	1	0	1	1	0	0	0
Clermont Ferrand	1	0	0	0	2	0	0	0
Dijon	1	0	0	0	0	1	0	0
Grenoble	1	0	5	0	1	0	0	0
Lille	2	5	4	2	2	2	4	4
Limoges	3	0	0	0	0	0	0	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	2	1	8	4	2	1	1	2
Marseille onco héματο	2	2	4	5	0	5	2	1
Montpellier	9	4	0	3	0	0	0	0
Nancy	2	13	4	0	0	1	0	0
Nantes	5	5	1	1	0	0	0	0
Nice	1	0	4	6	2	2	3	0
Paris Curie	0	1	1	1	0	1	0	0
Paris IGR	3	2	0	1	0	1	0	0
Paris Necker	10	2	11	4	1	2	0	0
Paris R Debré / st Louis	3	2	0	1	0	0	5	2
Paris Trousseau	71	13	20	10	8	4	8	7
Poitiers	0	1	3	1	0	0	1	0
Reims	2	1	2	0	0	0	0	1
Rennes	2	0	9	6	1	3	0	1
Rouen	0	0	1	0	1	1	1	1
Saint Etienne	0	1	1	1	0	1	1	0
Strasbourg	8	1	1	3	1	0	1	0
Toulouse	2	14	5	12	3	2	1	0
Tours	2	0	2	1	1	1	3	1
Ile de la Réunion	0	0	2	0	1	0	0	0
Total	129	64	87	67	33	34	31	28

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
Marianne Research Initiative 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 translationnelles : 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 pharmacodynamique 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'une traitement des formes sévères possibles par une chimiothérapie très intensives 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 2020

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

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

Ces 21 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. Un lien internet renvoie à la version en ligne des articles si elle est disponible et nous présentons si possible la page 1 de l'article.

1: Bonnet P, Chasset F, Moguelet P, Abisror N, Itzykson R, Bouaziz JD, Hirsch P, Barbaud A, Haroche J, Mekinian A, Hélias-Rodzewicz Z, Clappier E, Fenaux P, Fain O, Tazi A, Emile JF; MINHEMON and EMSED. Erdheim-Chester disease associated with chronic myelomonocytic leukemia harboring the same clonal mutation. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):e530-e533. doi: 10.3324/haematol.2019.223552. Epub 2019 Jun 20. PMID: 31221777; PMCID: PMC6821636. <http://www.haematologica.org/content/early/2019/06/17/haematol.2019.223552>

Erdheim-Chester disease associated with chronic myelomonocytic leukemia harboring the same clonal mutation

Extensive xanthelasma-like lesions of the eyelids is the most frequent cutaneous manifestation of Erdheim-Chester disease (ECD).¹ Recently, mutations activating the MAPK pathway have been found in ECD patients and it has been suggested in the revised classification of histiocytic disorders that all extracutaneous or disseminated juvenile xanthogranulomas with gain-of-function mutation of *BRAF*, *NRAS*, *KRAS*, or *MAP2K1*, should be

considered as ECD.² Chronic myelomonocytic leukemia (CMML) is a rare clonal hematopoietic disorder that presents features of both myeloproliferative neoplasm and myelodysplastic syndrome. Its diagnosis requires a persistent peripheral blood monocytosis $>1 \times 10^9/L$ after exclusion of a reactive monocytosis; myelodysplastic features and/or the presence of an acquired clonal cytogenetic or a mutational abnormality in hematopoietic cells.³ Specific skin lesions in CMML are rare with an estimated prevalence of 10%.⁴ Diffuse or periorbital xanthomatous lesions associated with CMML have been reported.^{5,6} Some authors suggested that xanthomatous lesions may be specific cutaneous involvement of

Table 1. Clinical, biological, histological and molecular features of included patient with extensive xanthomatous lesions of the eyelid associated with CMML.

	Case 1	Case 2	Case 3
Age at xanthelasma occurrence, years	55	54	39
Age at CMML diagnosis, years	64	58	48
Hematological features at CMML diagnosis:			
White blood cell count, $\times 10^9/L$	5700	16500	4280
Monocyte count, $\times 10^9/L$	1600	1280	1600
CD14/CD16 monocyte fraction	NA	98%	92%
Blasts in peripheral blood	No	No	No
Cytopenia	No	No	Neutropenia $100/mm^3$
Bone marrow blasts	4%	NA	2%
Bone marrow dysplasia	No	NA	Mild
Karyotype	Normal	NA	Normal
Molecular mutations	- <i>KRAS</i> c.35G>A, p.Gly12Asp (48%) - <i>ASXL1</i> c.1877dupG, p.G64Trs (47%)	- <i>NRAS</i> c.38G>A, p.Gly13Asp (41%)	- <i>DNMT3A</i> c.1867delT, p.Tyr622His (32%) - <i>KRAS</i> c.35G>A, p.Gly12Asp (32%)
Dermatological features			
Histology	Dense histiocytic infiltrate with plasmacitoid cells and Touton cells	Dense histiocytic infiltrate with plasmacitoid cells and Touton cells	Dense histiocytic infiltrate with Touton cells
Percentage of tumoral foamy histiocytes	40%	30%	NA
Immunohistochemistry	CD68 ⁺ CD143 ⁺ CD1a ⁺ PS 100 ⁺	CD68 ⁺ CD143 ⁺ CD1a ⁺ PS 100 ⁺	CD143 ⁺ CD1a ⁺ PS 100 ⁺ Langerin ⁺
Molecular mutations	- <i>KRAS</i> c.35G>A, p.Gly12Asp (19%) - <i>ASXL1</i> c.1877dupG, p.G64Trs (13%)	- <i>NRAS</i> c.38G>A, p.Gly13Asp (14%)	- <i>DNMT3A</i> c.1867delT, p.Tyr622His (13%) - <i>KRAS</i> c.35G>A, p.Gly12Asp (34%)
Associated manifestations			
Clinical manifestations	Pericarditis, pleural effusion, inflammatory arthralgia	IgA vasculitis, psoriasis	pleural effusion, inflammatory arthralgia, hemolytic anemia, pseudo-erysipelas
Auto-antibodies	Anti-cardiolipin, Anti-2 GPI	ANA 1/80	ANA 1/400, anti-RNP, Positive Coombs for IgG and Cl
Treatments used and outcomes for xanthelasma	Surgery: relapse at 1 year Prednisone 10 mg/d + HCQ 400 mg/d. Failure (prescribed for associated manifestations)	Surgery: relapse at 5 months Methotrexate 20 mg/w: failure (prescribed for psoriasis)	Surgery and laser: relapse. Prednisone 10 mg/d, methotrexate 20 mg/w, nicotinic failure anti-MiX tranexams 2 mg/d: cessation for toxicity

CMML, chronic myelomonocytic leukemia; FISH, fluorescence in situ hybridization; ANA, antinuclear autoantibodies; CMV, cytomegalovirus.

2: 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, Hélias-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, Idhah A, Slater O, Minkov M, Taly V, Collin M, Alvarez JC, Emile JF, Héritier S. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol*. 2019 Nov 1;37(31):2857-2865. doi: 10.1200/JCO.19.00456. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31513482; PMCID: PMC6823889.

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.19.00456>

original report

Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study

Jean Donadieu, MD, PhD¹; Islam Amine Larabi, MD²; Mathilde Tardieu, MD³; Johannes Visser, MD⁴; Caroline Hutter, MD⁵; Elena Sieni, MD⁶; Nabil Kabbara, MD^{7,8}; Mohamed Barkaoui, MSc¹; Jean Miron, MSc¹; François Chalard, MD⁹; Paul Milne, MD, PhD⁹; Julien Haroche, MD, PhD¹⁰; Fleur Cohen, MD¹⁰; Zofia Hélias-Rodzewicz, MD¹¹; Nicolas Simon, MD¹²; Mathilde Jehanne, MD¹³; Alexandra Kolenova, MD¹⁴; Anne Pagnier, MD³; Nathalie Aladjidi, MD¹⁵; Pascale Schneider, MD¹⁶; Geneviève Plat, MD¹⁷; Anne Lutun, MD¹⁸; Anne Sonntagbauer, MD¹⁹; Thomas Lehrnbecher, MD¹⁹; Alina Ferster, MD²⁰; Viktoria Efremova, MD²¹; Martina Ahlmann, MD²²; Laurence Blanc, MD²³; James Nicholson, MD⁴; Anne Lambilliotte, MD²⁴; Houda Boudiaf, MD²⁵; Andrej Lissat, MD²⁶; Karel Svojgr, MD²⁷; Fanette Bernard, MD²⁸; Sarah Elitzur, MD²⁹; Michal Golan, MD³⁰; Dmitriy Evseev, MD³¹; Michael Maschan, MD³¹; Ahmed Idhah, MD, PhD³²; Olga Slater, MD³³; Milen Minkov, MD³; Valerie Taly, MD, PhD³⁴; Matthew Collin, MD, PhD⁹; Jean-Claude Alvarez, MD, PhD⁹; Jean-François Emile, MD, PhD¹¹; and Sébastien Héritier, MD, PhD^{1,11}

abstract

PURPOSE Off-label use of vemurafenib (VMF) to treat *BRAF*^{V600E} mutation-positive, refractory, childhood Langerhans cell histiocytosis (LCH) was evaluated.

PATIENTS AND METHODS Fifty-four patients from 12 countries took VMF 20 mg/kg/d. They were classified according to risk organ involvement: liver, spleen, and/or blood cytopenia. The main evaluation criteria were adverse events (Common Terminology Criteria for Adverse Events [version 4.3]) and therapeutic responses according to Disease Activity Score.

RESULTS LCH extent was distributed as follows: 44 with positive and 10 with negative risk organ involvement. Median age at diagnosis was 0.9 years (range, 0.1 to 6.5 years). Median age at VMF initiation was 1.8 years (range, 0.18 to 14 years), with a median follow-up of 22 months (range, 4.3 to 57 months), whereas median treatment duration was 13.9 months (for 855 patient-months). At 8 weeks, 38 complete responses and 16 partial responses had been achieved, with the median Disease Activity Score decreasing from 7 at diagnosis to 0 ($P < .001$). Skin rash, the most frequent adverse event, affected 74% of patients. No secondary skin cancer was observed. Therapeutic plasma VMF concentrations (range, 10 to 20 mg/L) seemed to be safe and effective. VMF discontinuation for 30 patients led to 24 LCH reactivations. The blood *BRAF*^{V600E} allele load, assessed as circulating cell-free DNA, decreased after starting VMF but remained positive (median, 3.6% at diagnosis, and 1.6% during VMF treatment; $P < .001$) and was associated with a higher risk of reactivation at VMF discontinuation. None of the various empirical therapies (hematopoietic stem-cell transplantation, cladribine and cytarabine, anti-MEK agent, vinblastine, etc) used for maintenance could eradicate the *BRAF*^{V600E} clone.

CONCLUSION VMF seemed safe and effective in children with refractory *BRAF*^{V600E}-positive LCH. Additional studies are needed to find effective maintenance therapy approaches.

J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

3: Durham BH, Lopez Rodrigo E, Picarsic J, Abramson D, Rotemberg V, De Munck S, Pannecoucke E, Lu SX, Pastore A, Yoshimi A, Mandelker D, Ceyhan-Birsoy O, Ulaner GA, Walsh M, Yabe M, Petrova-Drus K, Arcila ME, Ladanyi M, Solit DB, Berger MF, Hyman DM, Lacouture ME, Erickson C, Saganty R, Ki M, Dunkel IJ, Santa-María López V, Mora J, Haroche J, Emile JF, Decaux O, Geissmann F, Savvides SN, Drilon A, Diamond EL, Abdel-Wahab O. Activating mutations in *CSF1R* and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms. *Nat Med*. 2019 Dec;25(12):1839-1842. doi: 10.1038/s41591-019-0653-6. Epub 2019 Nov 25. PMID: 31768065; PMCID: PMC6898787.

<https://europepmc.org/articles/pmc6898787/bin/nihms1541330-supplement-1.pdf>

Activating mutations in *CSF1R* and additional receptor tyrosine kinases in histiocytic neoplasms

Benjamin H. Durham^{1,2,3}, Estibaliz Lopez Rodrigo^{3,4,5,6}, Jennifer Picarsic^{5,6,7,8}, David Abramson⁷, Veronica Rotemberg⁸, Steven De Munck^{9,10}, Erwin Pannecoucke^{9,10}, Sydney X. Lu¹, Alessandro Pastore¹, Akihide Yoshimi¹, Diana Mandelker², Ozge Ceyhan-Birsoy², Gary A. Ulaner¹¹, Michael Walsh², Mariko Yabe², Kseniya Petrova-Drus², Maria E. Arcila², Marc Ladanyi¹², David B. Solit¹³, Michael F. Berger^{1,2}, David M. Hyman¹⁴, Mario E. Lacouture⁵, Caroline Erickson¹, Ruth Saganty¹, Michelle Ki¹, Ira J. Dunkel¹⁵, Vicente Santa-María López¹⁶, Jaime Mora¹⁷, Julien Haroche¹⁸, Jean-Francois Emile¹⁹, Olivier Decaux¹⁶, Frederic Geissmann⁴, Savvas N. Savvides^{2,10}, Alexander Drilon¹², Eli L. Diamond^{17*} and Omar Abdel-Wahab^{1*}

Histiocytoses are clonal hematopoietic disorders frequently driven by mutations mapping to the *BRAF* and *MEK1* and *MEK2* kinases. Currently, however, the developmental origins of histiocytoses in patients are not well understood, and clinically meaningful therapeutic targets outside of *BRAF* and *MEK* are undefined. In this study, we uncovered activating mutations in *CSF1R* and rearrangements in *RET* and *ALK* that conferred dramatic responses to selective inhibition of *RET* (selpercatinib) and *crizotinib*, respectively, in patients with histiocytosis.

Genomic analyses of histiocytic neoplasms (including Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Erdheim-Chester disease (ECD)) have revolutionized understanding of these disorders, leading to their characterization as clonal hematopoietic malignancies driven by mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling¹⁻⁵. These findings have also led to US Food and Drug Administration approval of vemurafenib for *BRAF*^{V600E}-mutant ECD and identification of the clinical efficacy of MEK1 and MEK2 (MEK1/2) inhibition in patients with *BRAF*^{V600E}-negative disease^{6,7}. Despite these advances, the cell of origin of histiocytoses is not definitively known. In addition, histiocytoses represent a spectrum of diseases, and genetic alterations across histiocytosis subtypes have not been comprehensively evaluated. Finally, although histiocytoses most commonly occur as sporadic, non-hereditary disorders, familial clustering has been well documented and occurs most often in monozygotic twins^{8,9}. This phenomenon has been understood to suggest a hereditary component of the disease, but germline genetic causes of histiocytoses are not known. In this study, we performed comprehensive genomic analyses of 270 patients

encompassing all subsets of histiocytosis, including monozygotic twins (Supplementary Tables 1–6). We uncovered a new series of activating receptor tyrosine kinase (RTK) alterations, including recurrent, activating mutations in *CSF1R* (encoding CSF-1R, also known as macrophage colony-stimulating factor (M-CSF) receptor), which is the RTK required for monocyte and macrophage development¹⁰, as well as the clinical importance of targeting rearrangements in *RET* and *ALK*.

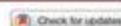
We performed whole-exome sequencing (WES) of skin lesions, blood and fingernails from monozygotic, monozygotic and diamniotic 1-year-old twins with synchronous diagnoses of systemic juvenile xanthogranuloma (JXG) and the fingernails of each parent (Fig. 1a and Extended Data Fig. 1a). At 1 year of age, both twins had developed skin lesions on the forehead, which, over the course of 4 months, grew in number and diameter, extending to the scalp and upper chest. Skin biopsies of the scalp from each child were consistent with a diagnosis of JXG, and ophthalmic examination of the children determined that twin 1 also had multiple bilateral sub-conjunctival JXG lesions. Although no known germline pathogenic variants were found, we surprisingly found eight identical somatic mutations in skin lesions, but not in blood or fingernails, from the twins. These included identical in-frame deletions in *CSF1R* (*CSF1R*^{R136_K137del}) and nonsense mutations in *NF1* (*NF1*^{E203Q}), each of which was in the same major clone in each twin (Fig. 1b). Beyond this set of shared mutations, however, the children harbored 195 and 816 distinctive protein-coding mutations unique to the tumors of twin 1 (JXG-10) and twin 2 (JXG-11), respectively (Fig. 1b and Supplementary Table 4). Both lesions had a DNA mismatch

4: 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, Lénaïg Mescam^f, Julien Haroche^g, Jean Donadieu^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

ARTICLE HISTORY Received 9 April 2019; Revised 5 July 2019; Accepted 15 July 2019

Histiocytoses are disorders characterized by the accumulation of cells with the morphology and phenotype of dendritic cells or macrophages. These diseases may involve any organ and the clinical behavior ranges from spontaneous regression to life-threatening forms. Most cases correspond to neoplasia of myeloid origin. According to the Histiocyte Society, histiocytoses can be classified in five main groups [1]. Most Langerhans (L)-group forms have a somatic mutation activating the mitogen-activated protein kinase (MAPK) cell signaling pathway, and life-threatening cases respond poorly to chemotherapy but can benefit from targeted therapies [2]. A few cases of the malignant (M) group (previously called "histiocytic sarcomas") with druggable mutations, have also been reported [3]. Herein, we describe a chemoresistant M-histiocytosis with a protein tyrosine-phosphatase non-receptor type-11 (*PTPN11*) mutation that responded to the MAPK extracellular signal-regulated kinase (MEK)-inhibitor trametinib.

A 66-year-old woman with no remarkable medical history or dysmorphic features consulted for abdominal pain. Investigations revealed mesenteric and abdominal tumors. A 4-cm long, stenosing tumor of terminal ileum was removed but numerous mesenteric nodules were not resectable. Histology found normal tissues had been replaced by a dense infiltration, consisting of numerous large histiocytes, exhibiting marked atypia, with mitotic activity at 5/10hpf (Figure 1(A,B)). Immunohistochemical labeling showed that histiocytes were CD4+ CD163+ CD4^{low}, CD31^{low} CD45– CD1a– CD207– S100– PAX5– CD3– CD123– CD21– CD23– MelanA– HMB45– CD15– CD34– KIT– AE1/AE3– CK8/18– P63– (Figure 1(C–E)). Primary M-histiocytosis, subtype histiocytic, was diagnosed according to the histiocytosis classification [1]. A cervical lymph node biopsy revealed a tumor with the same histology as the ileum lesion. Despite multisystemic

risk-organ + histiocytosis with intestinal involvement, the patient had a good Eastern Cooperative Oncology Group performance status (ECOG PS; 0), albuminemia was 42 g/L, C-reactive protein (CRP) was 2 mg/L, and an initial post surgery "wait and watch" strategy was chosen. A few months later, the patient returned with ECOG PS 3, abdominal pain, increased abdominal circumference with compressive leg edema, and clinically axillary and sub-clavicular lymphadenopathy. Computed-tomography (CT) scan showed disease progression with a 7-cm-diameter mesenteric lymph node, numerous enlarged retroperitoneal, axillary and subclavicular lymph nodes, and left hydronephrosis. A double-J ureteral stent was inserted. Albumin and CRP levels were 24 g/L and 60 mg/L, respectively.

Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone (CHOP) chemotherapy was started but only some nodules responded partially after four cycles, while others progressed. Second line therapy, six cycles of cladribine, induced a partial response as seen on ¹⁸fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography (¹⁸FDG-PET)/CT images, with considerable clinical improvement (ECOG PS 1). After 6 months, she experienced notable disease progression with ECOG PS 2. Third-line therapy, combining Temozolomide (150 mg/m² D1–D5) and Topotecan (0.75 mg/m² J1–J5), led to grade-4 hematological toxicity and grade-3 non-hematological toxicities, and concomitant evidence of tumor progression (increased abdominal circumference, anorexia, 4-kg weight loss, hypercalcemia 12 mg/L, palpable axillary and subclavicular lymph nodes); her ECOG PS rose to 3. The patient could no longer tolerate chemotherapy. Palliative therapy with best supportive care was considered an option.

At that time, her primary tumor was analyzed for mutations of MAPK-pathway genes. DNA was extracted from formalin-fixed paraffin-embedded tissue containing 80% tumor cells. Its library obtained using Haloplex HS

CONTACT Jean-François Emile jean-francois.emile@univ-sq.fr Pathology Department, Ambroise-Paré Hospital, 9, Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt, France

© 2019 Informa UK Limited, trading as Taylor & Francis Group

5: 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.

<https://ashpublications.org/blood/article/135/22/1929/452713/Erdheim-Chester-disease-consensus-recommendations>

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 Références des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; and ³⁰Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare histiocytosis that was recently recognized as a neoplastic disorder owing to the discovery of recurrent activating MAPK (RAS-RAF-MEK-ERK) pathway mutations. Typical findings of ECD include central diabetes insipidus, restrictive pericarditis, perinephric fibrosis, and sclerotic bone lesions. The histopathologic diagnosis of ECD is often challenging due to nonspecific inflammatory and fibrotic findings on histopathologic review of tissue specimens. Additionally, the association of ECD with unusual tissue tropism and an insidious onset often results in diagnostic errors and delays. Most patients with ECD require treatment, except for a minority of patients with minimally symptomatic single-organ disease. The first ECD consensus

guidelines were published in 2014 on behalf of the physicians and researchers within the Erdheim-Chester Disease Global Alliance. With the recent molecular discoveries and the approval of the first targeted therapy (vemurafenib) for BRAF-V600-mutant ECD, there is a need for updated clinical practice guidelines to optimize the diagnosis and treatment of this disease. This document presents consensus recommendations that resulted from the International Medical Symposia on ECD in 2017 and 2019. Herein, we include the guidelines for the clinical, laboratory, histologic, and radiographic evaluation of ECD patients along with treatment recommendations based on our clinical experience and review of literature in the molecular era. (*Blood*. 2020;135(22):1929-1945)

6: 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.

7: Héritier S, Emile JF, Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch Pediatr*. 2019 Jul;26(5):301-307. doi: 10.1016/j.arcped.2019.05.015. Epub 2019 Jul 4. PMID: 31281037.

Archives de Pédiatrie 26 (2019) 301–307



Available online at
ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
 www.em-consulte.com/en



Review article

Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis



S. Héritier^{a,b,c,*}, J.-F. Emile^{c,d}, Z. Hélias-Rodzewicz^{c,d}, J. Donadieu^{b,c}

^a Faculté de médecine, Sorbonne Université, 75013 Paris, France

^b Service d'hématologie oncologie pédiatrique, centre de référence des histiocytoses, hôpital Armand-Trousseau, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 6, avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France

^c EA4340, UVSQ, université Paris-Saclay, 92100 Boulogne-Billancourt, France

^d Département de pathologie, hôpital Ambroise-Paré, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, 92104 Boulogne-Billancourt, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 30 October 2018

Received in revised form 13 May 2019

Accepted 30 May 2019

Available online 4 July 2019

Keywords:

Langerhans cell histiocytosis

BRAFV600E

Targeted therapy

Circulating cell-free DNA

Biomarker

Histiocytoses

ABSTRACT

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is characterized by inflammatory lesions containing abundant CD1a+ CD207+ histiocytes that lead to the destruction of affected tissues. This disease has a remarkable pleiotropic clinical presentation and most commonly affects young children. Although the current mortality rate is very low for childhood LCH patients (< 2%), reactivation frequently occurs after a long period of disease control and the rates of permanent complications and sequelae remain high. Advances in genomic sequencing technologies in this past decade have highlighted somatic molecular alterations responsible for the disease in around 80% of childhood LCH cases. More than half of these cases harbored the BRAF^{V600E} mutation, and most other mutations also concerned proteins involved in the MAPKinase pathway. In addition to improving what is known about the LCH pathology, this molecular knowledge provides opportunities to optimize patient management. The BRAF^{V600E} mutation is associated with more severe presentations of the disease, a high reactivation rate, and a high permanent complication rate; this mutation therefore paves the way for future stratified management approaches. These therapies may be based on the patient's molecular status as well as other clinical characteristics of the disease that are independently associated with undesired events. Moreover, as observed in patients with solid tumors, the BRAF^{V600E} allele can be detected in the circulating cell-free DNA of patients with severe BRAF^{V600E}-mutated LCH. Quantification of the plasmatic BRAF^{V600E} load for this group of patients can precisely monitor response to therapy. Finally, targeted therapies, such as BRAF inhibitors, are new therapeutic options especially designed for refractory multisystemic LCH involving risk organs. However, the long-term efficacy, long-term tolerance, optimal protocol scheme, and appropriate modalities of administration for these innovative therapies for children still need to be defined, a huge challenge.

© 2019 French Society of Pediatrics. Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

8: 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.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7211946/pdf/00230-2019.pdf>

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].

Recently, MURAKAMI *et al.* [6] reported the detection of increased numbers of Merkel cell polyomavirus (MCPyV) DNA sequences in nonpulmonary LCH tissues compared to control tissues from Japanese patients and suggested an association of MCPyV with the presence of the *BRAF*^{V600E} mutation in LCH lesions [7]. MCPyV is composed of the regulatory proteins large T (LT) antigen (Ag) and small T (ST)-Ag, and structural proteins VP1 and VP2 [8]. MCPyV is known to be involved in the rare aggressive human skin cancer Merkel cell carcinoma (MCC), 80% of MCC tumours being positive for the MCPyV genome [8].

Our purpose was to investigate the potential involvement of MCPyV in PLCH. We used highly sensitive real-time PCR and immunohistochemistry (IHC) to detect the presence of MCPyV DNA sequences and LT-Ag in PLCH biopsies compared to that in control lung tissues. We also searched for an association between the presence of MCPyV DNA and MAPK mutation status of PLCH lesions.

Nine PLCH patients (eight with single-system disease; five females; mean age 47 years, range 30–61 years; all smokers) and 19 controls (14 females; mean age 65 years, range 28–86 years; nine smokers and 10 nonsmokers) were included. Grossly normal lung tissue was obtained at the time of thoracic surgery for localised lung disease (table 1). The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration and was approved by the INSERM Institutional Review Board and Ethics Committee in Paris, France (IRB number 13-130). All patients gave informed consent for the use of their information for research.

Formalin-fixed paraffin-embedded (FFPE) PLCH biopsies were immunostained with an anti-CD1a antibody (clone 010; Dako, Waldbronn, Germany) to identify lesional areas that were macrodissected for molecular biology analysis. FFPE control lung tissues were optically normal or displayed mild changes associated with smoking. We also performed IHC staining for the detection of MCPyV in PLCH and control lung lesions, using an antibody directed against MCPyV LT-Ag (clone CM2B4; Santa Cruz Biotechnology, Dallas, TX, USA). Immunostaining was performed with a BenchMark Ultra automated immunostainer (Roche-Ventana, Basel, Switzerland) according to the manufacturer's instructions.

DNA was extracted as previously described [9]. MCPyV DNA was detected by real-time PCR assays targeting genes coding for VP1, ST and LT using specific primers and probes [8]. Real-time DNA amplification was performed on an ABI PRISM 7500 SDS thermocycler (Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA, USA). The results are reported as a qualitative score as described in table 1. DNA from skin biopsies of three MCC lesions was used as a positive control. Fisher's exact test was performed to



@ERSpublications

Compared to control lung tissues from smokers, MCPyV DNA is rarely detected in PLCH lesions and is not associated with alterations of the MAPK pathway. A viral trigger in PLCH pathogenesis remains elusive. <https://bit.ly/2xKmklo>

Cite this article as: Jouenne F, Le Goff J, Bugnet E, *et al.* Lack of evidence for the involvement of Merkel cell polyomavirus in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *ERJ Open Res* 2020; 6: 00230-2019 [<https://doi.org/10.1183/23120541.00230-2019>].

9: 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.

<https://erj.ersjournals.com/content/55/2/1901190>



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 Kannengiesser¹¹, 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/2Qoksn>

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].

ABSTRACT The clinical significance of the *BRAF*^{V600E} mutation in adult Langerhans cell histiocytosis (LCH), including pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), is not well understood. Similarly, the spectrum of molecular alterations involved in adult LCH has not been fully delineated. To address these issues, we genotyped a large number of adult LCH biopsies and searched for an association of identified molecular alterations with clinical presentation and disease outcome.

Biopsies from 117 adult LCH patients, 83 with PLCH (median age 36.4 years, 56 females, 38 multisystem disease, 79 single system disease, 65 current smokers) were genotyped for the *BRAF*^{V600E} mutation. In 69 cases, LCH lesions were also genotyped by whole-exome sequencing (WES) or targeted gene panel next-generation sequencing (NGS). Cox models were used to estimate the association of baseline characteristics with the hazard of LCH progression.

MAPK pathway alterations were detected in 59 out of 69 cases (86%) (*BRAF*^{V600E} mutation: 36%, *BRAF*^{N486_P490} deletion: 28%, *MAP2K1* mutations: 15%, isolated *NRAS*^{Q61} mutations: 4%), while *KRAS* mutations were virtually absent in PLCH lesions. The *BRAF*^{V600E} mutation was not associated with LCH presentation at diagnosis, including smoking status and lung function, in PLCH patients. *BRAF*^{V600E} status did not influence the risk of LCH progression over time.

Thus, MAPK alterations are present in most lesions from adult LCH patients, particularly in PLCH. Unlike reports in paediatric LCH, *BRAF*^{V600E} genotyping did not provide additional information on disease outcome. The search for alterations involved in the MAPK pathway, including *BRAF* deletions, is useful for guiding targeted treatment in selected patients with refractory progressive LCH.

10: Jouenne F, Reger de Moura C, Lorillon G, Meignin V, Dumaz N, Lebbe C, Mourah S, Tazi A. RASA1 loss in a BRAF-mutated Langerhans cell sarcoma: a mechanism of resistance to BRAF inhibitor. *Ann Oncol*. 2019 Jul 1;30(7):1170-1172. doi: 10.1093/annonc/mdz125. PMID: 30977771.

11: Kambouchner M, Emile JF, Copin MC, Coulomb-Lherminé A, Sabourin JC, DellaValle V, Sileo C, Ducou Le Pointe H, Bégueret H, Galmiche L, Lambilliotte A, Paraf F, Piche M, Piguet C, Rullier A, Secq V, Serre I, Bernaudin JF, Donadieu J. Childhood pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinical-histopathological and BRAF^{V600E} mutation study from the French national cohort. *Hum Pathol.* 2019 Jul;89:51-61. doi: 10.1016/j.humpath.2019.04.005. Epub 2019 May 3. PMID: 31054893.

Human Pathology (2019) 89, 51–61



Original contribution

Childhood pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinical-histopathological and BRAF^{V600E} mutation study from the French national cohort[☆]



Marianne Kambouchner MD^{a,*}, Jean-François Emile MD, PhD^b, Marie-Christine Copin MD^c, Aurore Coulomb-Lherminé MD, PhD^d, Jean-Christophe Sabourin MD, PhD^e, Valeria Della Valle MD^f, Chiara Sileo MD^f, Hubert Ducou Le Pointe MD, PhD^f, Hugues Bégueret MD^g, Louise Galmiche MD^h, Anne Lambilliotte MDⁱ, François Paraf MD^j, Marjorie Piche MD^k, Christophe Piguet MD^l, Anne Rullier MD^m, Véronique Secq MDⁿ, Isabelle Serre MD^o, Jean-François Bernaudin MD, PhD^p, Jean Donadieu MD^q

^aPathology Department, APHP, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Avicenne, 93000 Bobigny, France

^bPathology Department, APHP, CHU Ambroise-Paré, 92104 Boulogne-Billancourt, France

^cPathology Department, CHU de Lille, 59037 Lille, France

^dPathology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

^ePathology Department, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen, France

^fRadiology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

^gPathology Department, CHU de Bordeaux Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France

^hPathology Department, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

ⁱPediatric Hemato-Oncology Department, CHU Jeanne-de-Flandre, 59120 Lille, France

^jPathology Department, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France

^kPathology Department, CHU L'Archet, 06202 Nice, France

^lPediatric Hemato-Oncology, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France

^mPathology Department, CHU de Bordeaux Pellegrin, 33000 Bordeaux, France

ⁿPathology Department, CHU La Timone, 13385 Marseille, France

^oPathology Department, CHU Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier, France

^pINSERM UMR 1272, UFR SMBH Paris 13 University, 93000 Bobigny, France

^qPediatric Hemato-Oncology Department and French Referent Centre for Histiocytoses, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

12: Le Guen P, Chevret S, Bugnet E, de Margerie-Mellon C, Lorillon G, Seguin- Givelet A, Jouenne F, Gossot D, Vassallo R, Tazi A. Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with Langerhans cell Histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis.* 2019 Oct 21;14(1):229. doi: 10.1186/s13023-019-1203-5. PMID: 31639032;PMCID: PMC6805357.

<https://ojrd.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13023-019-1203-5>

Le Guen et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2019) 14:229
<https://doi.org/10.1186/s13023-019-1203-5>

Orphanet Journal of
Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Management and outcomes of pneumothorax in adult patients with Langerhans cell Histiocytosis



Pierre Le Guen¹, Sylvie Chevret^{2,3}, Emmanuelle Bugnet¹, Constance de Margerie-Mellon⁴, Gwenaél Lorillon¹, Agathe Seguin-Givelet⁵, Fanélie Jouenne⁶, Dominique Gossot⁵, Robert Vassallo⁷ and Abdellatif Tazi^{1,2*} 

Abstract

Background: Pneumothorax may recur during pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) patients' follow-up and its management is not standardised. The factors associated with pneumothorax recurrence are unknown.

Methods: In this retrospective study, PLCH patients who experienced a pneumothorax and were followed for at least 6 months after the first episode were eligible. The objectives were to describe the treatment of the initial episode and pneumothorax recurrences during follow-up. We also searched for factors associated with pneumothorax recurrence and evaluated the effect on lung function outcome. Time to recurrence was estimated by the Kaplan Meier method and the cumulative hazard of recurrence handling all recurrent events was estimated. Univariate Cox models and Andersen-Gill counting process were used for statistical analyses.

Results: Forty-three patients (median age 26.5 years [interquartile range (IQR), 22.9–35.4]; 26 men, 39 current smokers) were included and followed for median time of 49 months. Chest tube drainage was the main management of the initial pneumothorax, which resolved in 70% of cases. Pneumothorax recurred in 23 (53%) patients, and overall 96 pneumothoraces were observed during the study period. In the subgroup of patients who experienced pneumothorax recurrence, the median number of episodes per patient was 3 [IQR, 2–4]. All but one recurrence occurred within 2 years after the first episode. Thoracic surgery neither delayed the time of occurrence of the first ipsilateral recurrence nor reduced the overall number of recurrences during the study period, although the rate of recurrence was lower after thoracotomy than following video-assisted thoracic surgery ($p = 0.03$). At the time of the first pneumothorax, the presence of air trapping on lung function testing was associated with increased risk of recurrence (hazard ratio = 5.08; 95% confidence interval [1.18, 21.8]; $p = 0.03$). Pneumothorax recurrence did not predict subsequent lung function decline ($p = 0.058$).

Conclusions: Our results show that pneumothorax recurrences occur during an "active" phase of PLCH. In this observational study, the time of occurrence of the first ipsilateral recurrence and the overall number of pneumothorax recurrences were similar after conservative and thoracic surgical treatments. Further studies are needed to determine the best management to reduce the risk of pneumothorax recurrence in PLCH patients.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Pneumothorax, Recurrence, Outcome, Management

13 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.

14 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.

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

15: 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 Mar 19. doi: 10.1111/bjh.16449. Epub ahead of print. PMID: 32191819.

bjh research paper

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,¹ Anne-Macile Fontenoy,² Benoît Tessoulin,³ Gwenael Lorillon,⁴ Fleur Cohen-Aubart,⁵ Julien Haroche,⁶ Thierry Genereau,⁷ Mathilde de Menthon,⁸ Loïc Guillevin,⁹ Hélène Maillard,¹⁰ Jean-Emmanuel Kahn,¹¹ Olivier Hermine,¹² Carla Araujo,¹³ Claire Dromer,¹⁴ Denis Jullien,¹⁵ Mohamed Hamidou,¹⁶ Jean Donadieu¹⁷ and Abdelatif Tazi¹⁸

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 Pitié-Salpêtrière, Paris, ⁵Unité de Médecine Interne et Infectiologie, SEIARE, Leire Journal, Nouvelle Clinique Nantaise, site du Confluent, Nantes, ⁶Service de Médecine Interne, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Saint-Louis, ⁷Service de Médecine Interne, Assistance Publique-

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare prototypic 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 91%. 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.

16: Papo M, Emile JF, Maciel TT, Bay P, Baber A, Hermine O, Amoura Z, Haroche J. Erdheim-Chester Disease: a Concise Review. *Curr Rheumatol Rep.* 2019 Dec 5;21(12):66. doi: 10.1007/s11926-019-0865-2. PMID: 31807955.

17: Papo M, Cohen-Aubart F, Trefond L, Bauvois A, Amoura Z, Emile JF, Haroche J. Systemic Histiocytosis (Langerhans Cell Histiocytosis, Erdheim-Chester Disease, Destombes-Rosai-Dorfman Disease): from Oncogenic Mutations to Inflammatory Disorders. *Curr Oncol Rep.* 2019 May 21;21(7):62. doi: 10.1007/s11912-019-0810-6. PMID: 31115724.

18: Razanamahery J, Diamond EL, Cohen-Aubart F, Plate KH, Lourida G, Charlotte F, Hélias-Rodzewicz Z, Goyal G, Go RS, Dogan A, Abdel-Wahab O, Durham B, Ozkaya N, Amoura Z, Emile JF, Haroche J. Erdheim-Chester disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by *MAP2K1*. *Haematologica*. 2020 Jan;105(1):e5-e8. doi: 10.3324/haematol.2019.216937. Epub 2019 May 23. PMID: 31123032; PMCID: PMC6939531.

Title: Erdheim-Chester Disease with concomitant Rosai-Dorfman like lesions: a distinct entity mainly driven by *MAP2K1*.

Running title: RDD/ECD forms: an entity driven by *MAP2K1*

Jérôme Razanamahery^{1,2*}, Eli L. Diamond^{3*}, Fleur Cohen-Aubart^{1,2*}, Karl-Heinz Plate⁴, Giota Lourida⁵, Frederic Charlotte⁶, Zofia Hélias-Rodzewicz^{7,8}, Gaurav Goyal⁹, Ronald S. Go⁹, Ahmet Dogan¹⁰, Omar Abdel-Wahab¹⁰, Benjamin Durham¹⁰, Neval Ozkaya¹⁰, Zahir Amoura^{1,2}, Jean-Francois Emile^{7,8} and Julien Haroche^{1,2#}

19: Roeser A, Cohen-Aubart F, Breillat P, Miyara M, Emile JF, Charlotte F, Donadieu J, Amoura Z, Haroche J. Autoimmunity associated with Erdheim-Chester disease improves with BRAF/MEK inhibitors. *Haematologica*. 2019 Nov;104(11):e502-e505. doi: 10.3324/haematol.2018.214007. Epub 2019 Mar 28. PMID: 30923093; PMCID: PMC6821627

LETTERS TO THE EDITOR

Autoimmunity associated with Erdheim-Chester disease improves with BRAF/MEK inhibitors

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis characterized by the infiltration of various tissues by CD68-positive (+), CD1a-negative (-) spumous histiocytes. Since the discovery that the RAS-RAF-MEK-ERK pathway is altered in almost all cases of ECD, it is now considered to be a myeloid neoplasm. Indeed, 67% of ECD patients harbor the somatic *BRAF*^{V600E} mutation causing the constitutive activation of the BRAF-MEK pathway.¹ However, the mechanisms behind the accumulation of histiocytes in ECD are not fully understood. ECD lesions typically include inflammatory cells (mainly lymphocytes) in addition to pathological histiocytes. Langerhans-cell histiocytosis (LCH) is another L-group histiocytosis, which is also considered to be a clonal disease.² However, typical LCH lesions are inflammatory with abundant CD1a⁺ histiocytes. LCH more commonly affects children, while ECD affects adults, typically after 50 years old. ECD and LCH may be associated in so-called "mixed histiocytosis", which supports the hypothesis of a common cell of origin in these two diseases and encourages the inclusion of both of them in the L-group of the 2016 revised classification of histiocytoses.³

Histiocytes, which encompass monocytes, macrophages, and dendritic cells (DC), are heterogeneous cells that play an important role in the physiology, initiation, and resolution of inflammation. Macrophages and DC are crucial for the regulation of the immune system. Autoimmunity is present in a broad spectrum of diseases in which histiocytes are pathologically altered, ranging from metabolic diseases to histiocytic disorders. Autoimmunity has also been described in myeloid neoplasms.⁴ In Gaucher diseases, antinuclear antibodies (ANA) are found in up to 25% of cases.⁵ In Destombes-Rosai-Dorfman disease (DRD), another rare non-Langerhans-cell histiocytosis belonging to the R-group of histiocytoses, autoimmunity has been reported in up to 20% of cases.⁶ There are several reports of DRD associated with systemic lupus erythematosus (SLE),⁷ membranous glomerulopathy, or autoimmune cytopenia. In contrast to DRD, autoimmunity has not been evaluated in L-group histiocytoses. Few cases of LCH or ECD associated with autoimmune disease (AID) have been previously reported.⁸ Recently, a case of polymyalgia rheumat-

ica, an immune disease of unknown cause, was successfully treated with cobimetinib, an MEK inhibitor.⁹ BRAF and MEK inhibitors are widely used in L-group histiocytoses since they specifically target the RAS-RAF-MEK-ERK pathway.¹⁰ We aimed to determine the prevalence of AID and biological autoimmunity in L-group histiocytoses, and to evaluate the impact of BRAF and MEK inhibitors on the clinical and biological immune manifestations of histiocytoses.

We screened all patients with L-group histiocytoses (ECD and LCH) seen in the French National Reference Center of Histiocytoses of the Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris. All patients had a clinical and radiological presentation compatible with L-group histiocytosis, and tissue samples were centrally reviewed for pathological confirmation. The presence of the *BRAF*^{V600E} mutation was searched as previously described.¹¹ The study was conducted according to the French data protection authority (CNIL) methodology reference and in accordance with the Declaration of Helsinki. Demographic, clinical, biological, imaging data, and treatments were recorded from medical charts. Patients were included if they had at least one determination of ANA [HEP-2000 slides (Immunocore, Sacramento, CA, USA) with HEP-2000™ cells]. A test >1/80 was considered positive. When ANA test was positive, anti-double stranded DNA antibodies were identified with ELISA tests (ETI-dsDNA, Diasorin, Italy), and anti-extractable nuclear antibodies (ENA) were screened with ELISA (ANA screen, ORGENTEC, France), then confirmed with specific multiplex (Luminex) testing (FIDIS Connective, THERADIAG, France). Additionally, patients were all checked for the presence of other antibodies, such as anticardiolipin (ACL) antibodies, antihuman2 glycoprotein 1 (antiβ2GPI), and lupus anticoagulant (LA), in accordance with international guidelines. Antiphospholipid antibodies (APL) designed ACL antibodies, antiβ2GPI antibodies, and/or LA. For APL antibodies, two successive determinations, separated by at least 12 weeks, were required to consider the patient as "positive". We also systematically checked for the presence of AID among a list of 22 diseases (Online Supplementary Table S1). The criteria for AID were verified from medical charts and/or biological analyses, and were derived from the work of international groups. Patients were treated according to routine care. The presence of autoimmunity refers in the text to either clinical (AID) and/or biological evidence of autoimmunity. Targeted therapy, corresponding to BRAF inhibitors

Table 1. Patients of L-group histiocytosis with autoimmunity.

	ECD (n=167)	Mixed histiocytosis (n=29)	LCH (n=35)	P*	P**
Age at histiocytosis diagnosis, mean (SD)	57 (15)	58 (12)	36 (15)	<0.0001	<0.0001
Age at ANA determination, mean (SD)	61 (15)	62 (11)	44 (16)	<0.0001	<0.0001
Sex (M/F)	123/44	15/14	16/19	0.006	0.001
AID without ANA/APL (group 1)	16 (10%)	0 (0%)	1 (3%)	0.091	0.084
AID with ANA/APL (group 2)	6 (4%)	1 (3%)	0 (0%)		
ANA/APL/Autoantibodies without defined AID (group 3)	47 (28%)	12 (41%)	6 (17%)		
Total of patients with autoimmunity	69 (41%)	13 (45%)	7 (20%)	0.015	0.047

AID: autoimmune disease; ANA: antinuclear antibodies; APL: antiphospholipid antibodies; APS: antiphospholipid syndrome; ECD: Erdheim-Chester disease; F: female; LCH: Langerhans cell histiocytosis; n: number; SD: Standard Deviation; SGS: Sjögren syndrome; SLE: systemic lupus erythematosus. Patients with autoimmunity were classified into three groups depending on their clinical and biological immune profile: Group 1: presence of SLE, SGS, APS, or other AID without ANA and/or persistent APL; Group 2: presence of AID (except SLE, SGS and APS) with ANA and/or persistent APL; Group 3: presence of ANA, persistent APL, or other autoantibodies, without criteria for AID. *Comparison between ECD (including mixed histiocytosis) and LCH. **Comparison between three groups: AID, ANA, and APL.

20: Sagna Y, Courtillot C, Drabo JY, Tazi A, Donadieu J, Idbaih A, Cohen F, Amoura Z, Haroche J, Touraine P. Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis. *Eur J Endocrinol.* 2019 Sep;181(3):275-285. doi: 10.1530/EJE-19-0177. PMID: 31269469.

Endocrine manifestations in a cohort of 63 adulthood and childhood onset patients with Langerhans cell histiocytosis

Yempabou Sagna^{1,2}, Carine Courtillot³, Joseph Y Drabo¹, Abdelatif Tazi⁴, Jean Donadieu⁵, Ahmed Idbaih⁶, Fleur Cohen⁷, Zahir Amoura⁸, Julien Haroche⁹ and Philippe Touraine²

¹Service de Médecine Interne, CHU Vaquero Oudrago, UMR Sciences de la Santé, Université Ouaga 1 Fr Joseph Ki Zerbo, Ouagadougou, Burkina Faso, ²Service d'Endocrinologie et Médecine de la Reproduction, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Sorbonne Université, Faculté de Médecine, Paris, France, ³Service de Pneumologie, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Saint-Louis, Équipe de Recherche en Biostatistiques et Épidémiologie Clinique, U1153 CNRS, Univ Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France, ⁴Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France, ⁵Sorbonne Université, INSERM, CNRS, UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neurologie 2-Mazarin, Paris, France, and ⁶Service de Médecine Interne, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière - Charles Foix, Sorbonne Université, Faculté de Médecine, Paris, France.

Correspondence should be addressed to P Touraine.
Email: philippe.touraine@aphp.fr

Abstract

Objective: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplasm which can infiltrate any organ or tissue. Endocrine involvement has mostly been described in case reports and small retrospective studies. We aimed to describe endocrine manifestations in a large cohort of adulthood onset (AO) and childhood onset (CO) patients with LCH.

Design: Single-center observational study conducted between January 2002 and December 2017 at Pitié-Salpêtrière University Hospital (Paris, France), a tertiary care hospital.

Method: Clinical, biological and morphological evaluations of pituitary, gonadal, adrenal and thyroid function evaluations performed in 63 consecutive patients with LCH (AO patients: 40, CO patients: 23). Fifty-eight patients underwent follow-up assessments.

Results: Complete pituitary evaluation was performed in 38/63 patients (60.3%); at least one anterior pituitary dysfunction (APD) was found in 63.2% of them. In this subgroup of patients, the most prevalent deficiencies were diabetes insipidus (DI) and GHD (55.3% each), followed by gonadotropin deficiency (34.2%) and thyrotropin deficiency (23.7%). In the subgroup of the 25 incompletely evaluated patients, we found DI in 44%, GHD in 50%, gonadotropin deficiency in 30.4% and thyrotropin deficiency in 16%. APD was more common in CO patients ($P=0.003$) but was not systematically associated with DI regardless of the age of onset. Endocrine dysfunction was most often permanent; moreover, occurrence of new deficiencies has been described during follow-up.

Conclusion: The spectrum of endocrine disorders appears to be large in LCH (both in AO and CO patients) and should be evaluated carefully at diagnosis and during follow-up. APD was not always associated with DI.

21: Sollier M, Halbron M, Donadieu J, Idbah A, Cohen Aubart F, Vigouroux C, Auclair M, Bourron O, Bastin M, Béra G, Touraine P, Young J, Mosbah H, Hartemann A, Andreelli F, Amouyal C. Diabetes Mellitus, Extreme Insulin Resistance, and Hypothalamic-Pituitary Langerhans Cells Histiocytosis. *Case Rep Endocrinol.* 2019 Jun 23;2019:2719364. doi: 10.1155/2019/2719364. PMID: 31341684; PMCID: PMC6612391.

Hindawi
Case Reports in Endocrinology
Volume 2019, Article ID 2719364, 8 pages
<https://doi.org/10.1155/2019/2719364>



Case Report

Diabetes Mellitus, Extreme Insulin Resistance, and Hypothalamic-Pituitary Langerhans Cells Histiocytosis

Mathilde Sollier,¹ Marine Halbron,¹ Jean Donadieu,² Ahmed Idbah ,³ Fleur Cohen Aubart,⁴ Corinne Vigouroux,⁵ Martine Auclair,⁵ Olivier Bourron,¹ Marie Bastin,¹ Géraldine Béra,⁶ Philippe Touraine,^{7,8} Jacques Young,⁹ Hélène Mosbah,¹ Agnès Hartemann,¹ Fabrizio Andreelli ,¹ and Chloé Amouyal¹

¹Diabetology-Metabolism Dpt, Sorbonne Université, APHP, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital, 75013 Paris, France

²Hemato-Oncology Dpt, Trousseau Hospital, APHP, 75012 Paris, France

³Sorbonne Université, Inserm, CNRS, UMRS 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, AP-HP, Hôpitaux Universitaires La Pitié Salpêtrière - Charles Foix, Service de Neurologie 2, Mazarin, 75013 Paris, France

⁴Department of Internal Medicine 2, Sorbonne Université, APHP, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital, 75013 Paris, France

⁵Inserm UMRS 938, Centre de Recherche Saint-Antoine, Sorbonne Université, Reference Center for Rare Diseases of Insulin Secretion and Insulin Sensitivity, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Paris, APHP, Saint Antoine Hospital, Paris, France

⁶Nuclear Medicine Dpt, Sorbonne Université, APHP, Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital, 75013 Paris, France

⁷Department of Endocrinology and Reproductive Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Reference Center for Rare Endocrine Diseases of Growth, Reference Center for Rare Gynecological Pathologies, Institut Hospitalo-Universitaire de Cardiometabolisme et Nutrition (ICAN), Sorbonne University, 75013 Paris, France

⁸Pitié-Salpêtrière-Charles Foix Hospital, 75013 Paris, France

⁹Reproductive Endocrinology Department, Paris Sud University, APHP, Le Kremlin-Bicêtre, 94275, France

Correspondence should be addressed to Fabrizio Andreelli; fabrizio.andreelli@aphp.fr

Received 9 February 2019; Revised 21 April 2019; Accepted 9 June 2019; Published 23 June 2019

Academic Editor: Lucy Mastrandrea

Copyright © 2019 Mathilde Sollier et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Background. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory neoplasm characterized by an infiltration of organs by Langerin + (CD207+) and CD1a+ histiocytes. Diabetes insipidus is a frequent manifestation of the disease, while diabetes mellitus is very rare. We report the first case of a 20-year-old man suffering from hypothalamopituitary histiocytosis and diabetes mellitus with serum anti-insulin receptor antibodies. **Case Presentation.** A 20-year-old patient was admitted for the evaluation of growth delay and hyperphagia. HbA1c level and fasting blood glucose were in the normal range. The diagnosis of hypothalamopituitary histiocytosis was based on histological features after biopsy of a large suprachiasmatic lesion identified on magnetic resonance imaging (MRI). Association of vinblastine and purinethol was started followed by a second-line therapy by cladribine. During the follow-up, the patient was admitted for recurrence of hyperglycemic states and extreme insulin resistance. The screening for serum anti-insulin receptor antibodies was positive. Each episode of hyperglycemia appeared to be correlated with tumoral activity and increase in serum anti-insulin receptor antibodies and appeared to be improved when the disease was controlled by chemotherapy. **Conclusion.** We report the first description of a hypothalamopituitary histiocytosis associated with serum anti-insulin receptor antibodies, extreme insulin resistance, and diabetes. Parallel evolution of glucose levels and serum anti-insulin receptor antibodies seemed to be the consequence of immune suppressive properties of cladribine.

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

- Introduction:
- Molecular basis of *Histiocytosis*: Before Braff 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 sack 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 Pitié 15'
- Rosai dorfman : F Cohen Pitié 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
- Braff 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 Helias), 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 Idbaih
- 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?

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

[illegible]

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 Israelienne d'hémo oncologie 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 Dr Jean-François BRASME
CHU BESANÇON HOPITAL SAINT JACQUES Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Dr Emmanuel PLOUVIER Dr Sarah BEAUSSANT COHEN
CHU BORDEAUX HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Pr Yves PEREL Dr Nathalie ALADJIDI Dr Céline ICHER Dr Cécile VERITE
CHU BREST HOPITAL MORVAN 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Philippe LEMOINE Dr Liana CARAUSU Pr Pascale MARCORELLES Pr Cédric LE MARECHAL
CHRU CAEN Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Odile MINCKES Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET
CHU CLERMONT-FERRAND HOTEL DIEU Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Eric DORE Pr Justyna KANOLD
CHU DIJON HOPITAL D'ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Gérard COUILLAULT Dr Claire BRIANDET
CHU GRENOBLE HOPITAL A. MICHALLON Département de Pédiatrie BP 217 38045 GRENOBLE CEDEX	Pr Dominique PLANTAZ Dr Anne PAGNIER Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Dalila ADJAOUD Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT Dr Pauline GIRARD

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

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

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

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)..