

LA RECHERCHE SUR LES HISTIOCYTOSES

Il faut continuer à collecter les données cliniques, à conserver des tissus de patients, à rassembler des spécialistes en France... pour des objectifs à moyen et à long terme,

Préambule :

Ce texte résume les travaux de recherche menés dans le domaine des histiocytoses, avec une attention particulière pour les travaux de l'équipe française.

Pour que cette recherche progresse dans le monde, nous nous donnons les moyens d'une communication efficace.

Une étude scientifique peut être publiée sous forme de résumé à un congrès (une forme assez sommaire) ou d'article dans une revue à comité de lecture (la forme la plus achevée). Le critère de réputation des revues nous importe pour rejoindre plus efficacement les autres chercheurs.

Médecins et scientifiques publient tous aujourd'hui dans des revues de langue anglaise. Les publications sont référencées en annexe de la version longue de ce texte, en anglais au format normalisé.

Contexte historique :

Nous recommandons la lecture de l'article que Jean Donadieu a écrit dans une encyclopédie libre sur Internet

https://fr.wikipedia.org/wiki/Histiocytose_langerhansienne

De la version longue de cet article retenons l'information suivante :

Des protocoles de traitement commencent à émerger dans la fin des années 1980, mais la standardisation des traitements apparaît difficile.

Création du réseau français

1994, Le Groupe d'Etude des Histiocytoses est fondé et rassemble des médecins français et bientôt étrangers. Ils mettent en commun leurs travaux, ceux de Jean-François Emile, Anatomopathologiste, par exemple. Un Registre des patients atteints par la HCL est créé par Jean Donadieu. Jean Donadieu est pédiatre à l'Hl Trousseau Paris, animateur du Centre de Référence pédiatrique des Histiocytoses. Membre de la Histiocyte Society -société savante internationale- il participe aux études et à des Protocoles.

Le Réseau national, s'est appuyé sur des réseaux existants comme la Société Française des Cancers de l'Enfant, la Société d'Hématologie et Immunologie Pédiatrique, les réseaux d'endocrinologues, d'orthopédistes... pour pallier l'extrême dispersion des patients, vus par de nombreux spécialistes et dans tous les centres français.

Un effort concerté et constant depuis 1994

Une première synthèse est publiée en 1996 (The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group, 1996). Ce travail peut alors couvrir une série de patients déjà nombreux (348) et surtout, il est une approche globale de toutes les formes de la maladie. On peut retenir que la mortalité par histiocytose est alors d'environ 10%.

Pour un approfondissement, les travaux qui s'ensuivront concernent les divers aspects de la HCL et ses approches :

- * Les différentes formes cliniques de la maladie sont décrites
neurologique (Barthez *et al.*, 2000; Martin-Duverneuil *et al.*, 2006; LeGuennec L. *et al.*, 2014)
digestive (Geissmann *et al.*, 1996)
endocrinienne (Donadieu *et al.*, 2004b et c; Marchand *et al.*, 2011)
thymus (Ducassou *et al.*, 2013)
- * Un score d'activité global de la maladie a été développé et ce score est encore utilisé en 2016 (Donadieu *et al.*, 2004a)
- * Le groupe français développe aussi des essais thérapeutiques
essai LCH II puis LCH III (Gadner *et al.*, 2007 - 2013)
essai de l'Atra dans les atteintes neurologiques (Idbaih *et al.*, 2004)
essais LCH S 98 (Weitzman *et al.*, 2009), puis LCH S 2005 (Donadieu *et al.*, 2015)
Evaluation de la greffe de moelle dans les formes sévères de la HCL (Akkari *et al.*, 2003)
- * Dans le groupe français, des chercheurs fondamentaux s'investissent pour améliorer la connaissance scientifique.
rôle du GM-CSF (une cytokine) (Emile *et al.*, -1994b -*al.*, -1995a, -1993, -1995b, -1994a)
mesure du rôle des infections virales (Jeziorski *et al.*, 2008)
détail sur la physiologie de la maladie : la maladie n'est pas due à une prolifération de cellules de Langerhans (Geissmann *et al.*, -1997 -1998 -2001; Senechal *et al.*, 2007).

L'atteinte pulmonaire -et chez des adultes principalement- était une atteinte séparée du reste du Réseau et a été réunie dans le Centre de référence coordonné par son représentant A Tazi.

Ce groupe a également publié de nombreux travaux concernant cette atteinte : (Le Pavec J. *et al.*, 2012; Lorillon *et al.*, 2012; Tazi *et al.*, -1991, -1993, -1996, -1998, -2012, -2015, -2016)

Des dates clés

1998 est une date charnière concernant la thérapeutique car à partir de cette date, il est proposé pour les patients ayant une maladie agressive, impliquant des organes vitaux, une association de 2 chimiothérapies (2 Cda et Aracytine). Cette thérapeutique permet de passer le taux de décès global par HCL, chez l'enfant, de 10% à moins de 1%.

2005, A partir des résultats préliminaires collectés depuis 1998, ouverture de l'essai thérapeutique international LCH S 2005 évaluant

l'utilisation de la combinaison 2CdA-Aracytine comme traitement de rattrapage lorsque le traitement Vinblastine et Corticoïde s'avère inefficace.

2006, Le Centre de référence pour les Histiocytoses, coordonné par Abdellatif Tazi, Pneumologue, pour les atteintes des adultes a été labellisé et associe les équipes pédiatriques et adultes. Un poste de médecin temps plein est dédié pour la pédiatrie (Dr J Donadieu à l'Hl Trousseau) tandis qu'un poste à temps partiel est ouvert à l'Hl St Louis (Dr Lorillon).

Certaines parties importantes de l'activité histiocytose ne sont pour l'instant pas officiellement reconnues, comme la médecine interne (Pr J Haroche Méd. Int Pitié) et la neurologie (Pr K Hoang Xuan, Dr A Idbaih Pitié Salpétrière) et, de plus, le Centre de référence ne prend en charge aucun aspect de la recherche dans le cadre de son financement.

2008, Euro-Histio-Net -Centre de référence européen est créé sous la coordination de Jean Donadieu. Il formalise un consensus entre les médecins de tous les pays de l'UE pour le diagnostic, la prise en charge et le traitement des patients HCL (Girschikofsky *et al.*, 2013; Haupt *et al.*, 2013).

Cette année là, le Registre français des patients obtient le statut officiel de Registre labellisé par le Comité national des Registres.

2010 UN BOND EN AVANT : preuve que l'histiocytose langerhansienne est en lien avec une mutation acquise de BRAF

2010, Une équipe de chercheurs du Dana-Farber Cancer Institute (USA) découvre que la mutation V600E du gène BRAF est observable chez plus de la moitié des patients HCL sur une série de 61 cas, plutôt adultes. (Badalian-Very *et al.*, 2010)

Cette découverte a été rendue possible par l'abaissement récent, très rapide du coût des moyens d'étude de l'ADN et l'utilisation plus facile de puces à ADN qui permettent de chercher des mutations de l'ADN sur un tissu.

Il s'agit d'une mutation somatique du gène, donc non transmissible. Le gène muté modifie la régulation de la prolifération, de la différenciation et de la survie des cellules histiocytaires.

2010, Les recommandations HL 2010 sont éditées et diffusées auprès des médecins français. Elles restent applicables en 2016 pour les HCL pédiatriques

2010, Mise sur le marché, par le Laboratoire Roche de l'inhibiteur de BRAF V600E, le Vemurafenib. Il est utilisé pour le traitement du Mélanome avec une efficacité spectaculaire sur ce cancer.

2011, Ouverture de l'Etude Gène Histo qui vise à évaluer la

corrélation entre la mutation V600E et le profil de la maladie, mais aussi à trouver de nouvelles mutations et à évaluer le dosage des mutations dans le sang circulant.

2012 Confirmation de la présence des mutations BRAF V600E dans la HCL dans 2 études françaises (Haroche *et al.*, 2012; Satoh *et al.*, 2012). Dans la première, des patients avec la maladie d'Erdheim Chester, plus rare que la HCL, sont aussi étudiés ; ils présentent le même taux de mutations.

2013: Début des traitements ciblés dans les histiocytoses: une nouvelle ère thérapeutique apparaît

2013, Traitement par le Vemurafenib, de 4 puis 8 adultes atteints de la maladie d'Erdheim Chester (EC) à l'initiative de Julien Haroche, spécialiste de l'EC à l'HI de la Pitié -les maladies EC et HCL sont parentes-. Les patients évoluent très vite vers la disparition des symptômes. Article dans la revue BLOOD Journal (Haroche *et al.*, 2013).

2015, Le premier cas d'un jeune enfant HCL, BRAF V600E traité par le Vemurafenib. Cet article du groupe français publié dans la revue JAMA Oncology décrit la disparition rapide de tous les symptômes de la maladie alors que les chimiothérapies avaient échoué. (Heritier *et al.*, 2015a)

La même année l'American Association for Cancer Research édite un article auquel Julien Haroche, Jean Donadieu et Sébastien Héritier ont participé. Parmi des patients non BRAF V600E on a observé les mutations des gènes ALK, NTRK1, MAP2K1 ou ARAF. Pour ces 2 dernières des inhibiteurs du gène muté existent et 3 patients ayant une histiocytose non Langerhansienne ont été traités avec un certain succès par un inhibiteur MEK ou RAF (Diamond *et al.*, 2016).

2015, Etude d'autres mutations. Publication d'un article par Sébastien Héritier dans BLOOD Journal. La mutation PIK3CA, connue dans des cancers, a été identifiée pour un cas de HCL (Heritier *et al.*, 2015b).

2016, Jean-François Emile, avec la participation étroite de l'équipe française et de chercheurs pour le compte de l'Histiocyte Society publie un article dans BLOOD Journal. Il définit pour les diverses formes des histiocytoses les caractéristiques communes apparues aux analyses pathologiques des tissus et à l'étude des mutations somatiques. Il fait valoir une classification basée sur les observations cliniques et les altérations moléculaires des cellules. Il s'agit donc de progrès pour le diagnostic.

2016 PLEINE EXPLOITATION DES DONNEES DU REGISTRE ET DES

PRELEVEMENTS DES TISSUS.

2016, Publication d'un article dans la revue British Journal of Haematology : 30 ans d'expérience par le suivi d'une cohorte de 1478 patients atteints par l'Histiocytose Langerhansienne (Rigaud et al., 2016).

Avant 1998, les médecins de tous pays ont communiqué pour tester les meilleurs traitements de la HCL. Il en est résulté à cette époque l'extension des mesures suivantes : 1) prescription d'un second traitement d'induction avec Vinblastine et corticoïdes lorsque les 6 premières cures n'ont pas apporté une amélioration décisive, 2) prescription systématique d'un traitement d'entretien Vinblastine Corticoïde de 15 cures espacées de 3 semaines, 3) un traitement de rattrapage par 2CdA et la combinaison 2CdA-Aracytine lorsqu'un organe à risque est atteint et que l'évolution de la maladie est défavorable.

Les effets de ces mesures se sont fait sentir pour les patients diagnostiqués après 1998. Le taux de survie est passé de 92,0 % à 98,7 %, et c'est ce taux global qu'il faut retenir en 2016. Bien entendu, ce progrès paraît beaucoup plus sensible lorsqu'on ne considère que les malades ayant un organe à risque atteint.

L'étude montre qu'il n'y a pas eu d'améliorations concernant le nombre de séquelles permanentes après 1998, atteintes endocriniennes et atteintes du système nerveux central en particulier. Cette observation, à elle seule, justifierait un accroissement des efforts de recherche.

Notons que depuis 1998, pratiquement tous les patients atteints de HCL sont inclus chaque année dans le Registre français. Les études atteignent un niveau de crédibilité élevé. Les résultats des patients diagnostiqués après 1998 resteront longtemps des références.

2016, Publication d'un article dans la revue Journal of Clinical Oncology : Valeur pronostique de la mutation BRAF V600E dans l'Histiocytose Langerhansienne (Heritier et al., 2016).

173 patients étaient BRAF V600E sur une cohorte de 315 patients. Les données précises du Registre ont permis de corréliser avec la présence de la mutation le nombre d'organes et systèmes atteints, leur nature, la résistance à la chimiothérapie par Vinblastine et Corticoïdes, la survenue de plusieurs poussées de la maladie, les atteintes séquellaires permanentes.

La gravité de la maladie, pour tous ces critères, est nettement supérieure chez les patients BRAF V600E.

Tous les patients BRAF V600E n'ont pas, cependant, des atteintes graves.

Notons que seuls les patients BRAF V600E peuvent bénéficier des propriétés du Vemurafenib.

Vers des essais thérapeutiques de thérapies ciblées.

2016, Afin de stimuler l'intérêt du Laboratoire ROCHE vers un essai thérapeutique officiel et pour étendre l'autorisation de mise sur le marché aux histiocytoses pour le Vemurafenib, un dossier de

médicament orphelin est déposé auprès de l'agence Européenne des médicaments par le Groupe d'étude des Histiocytoses. Il a reçu l'accord officiel le 21 avril 2016.

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2016/06/human_orphan_001767.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b

2016, 22 jeunes patients HCL sont traités par le Vemurafenib en France, dans l'UE et dans des pays de la Méditerranée.
L'observation des réactions au traitement doit permettre de progresser dans son usage (doses et durée, effets secondaires).
Le laboratoire Roche s'investit dans l'exploitation de ces données.

Au-delà...

- Des méthodes d'anatomopathologie sont testées qui pourraient être substituées aux moyens d'étude de l'ADN encore coûteux.
- Des mutations sont recherchées lorsque la mutation BRAF V600E n'a pas été détectée.
- Le dialogue s'intensifie avec les oncologues qui font développer des inhibiteurs de gènes mutés en vue d'une thérapie ciblée. Leurs travaux seront utiles pour le traitement des HCL présentant de telles mutations génétiques.

Financements et recherche en 2016

La recherche s'est mise en place à partir d'un réseau de cliniciens. C'est un réseau collaboratif pour une approche biologique et clinique.

La coordination de ce réseau tient depuis près de 23 ans par le Registre de patients, qui fait le lien, et qui porte cette mémoire. Au-delà d'avancées appréciables, il reste sans aucun doute des progrès à faire, pour limiter et améliorer les séquelles, pour simplifier les traitements.

Ce réseau a su s'appuyer à la fois sur des fonds publics pour la recherche (les Programmes de recherche hospitaliers en 1996, 2002, 2005) et un programme ANR en 2007.

L'INSERM participe par une subvention de 13 000 € par an pour le Registre.

Mais, globalement, dans les 10 dernières années, les fonds publics sont plutôt en régression. Les fonds associatifs, de l'Association Histiocytose France, mais aussi de l'association Enfance et Santé auxquels s'ajoutent des dons individuels ou de petites associations représentent environ 75% du financement de la recherche, soit près de 70 000 € par an.

Nous espérons peut être cette année mettre en place un partenariat avec l'industriel Roche, mais la pérennité de notre projet tient essentiellement à la générosité et à la confiance des patients et de leurs familles.