

# **Les histiocytoses et les atteintes neurologiques— Facteurs de risque – Perspectives**

Jean Donadieu  
Registre national des histiocytoses  
Centre de référence  
Hopital Trousseau 75012 Paris

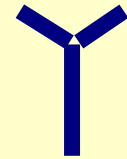
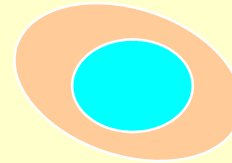
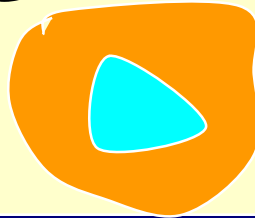
- Histiocytoses : Maladie du « système histiocytaire »
- Histiocyte = Macrophage = monocyte dans un tissu
- Macrophage = cellule dendritique = porte d'entrée du système immunitaire

Substance  
étrangère  
= stimulus



## Système Immunitaire

SANG



Monocyte

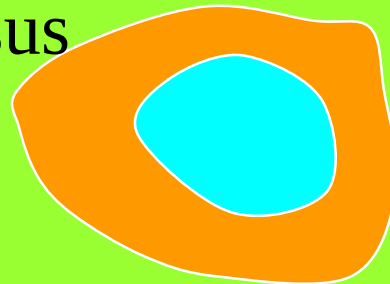
Lymphocyte

Anticorps

Macrophage

lymphocyte

Tissus



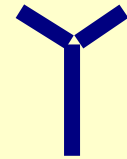
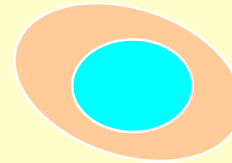
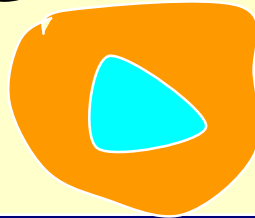
Ganglion



Substance  
étrangère  
= stimulus

## Système Immunitaire

SANG



Monocyte

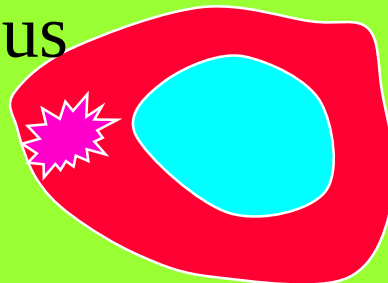
Lymphocyte

Anticorps

Macrophage

lymphocyte

Tissus



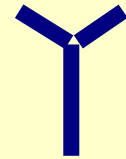
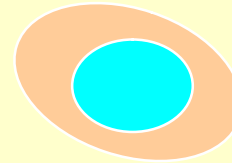
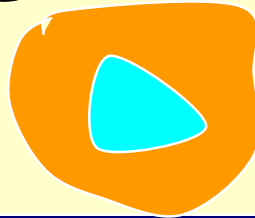
Ganglion



Substance  
étrangère  
= stimulus

## Système Immunitaire

SANG



Monocyte

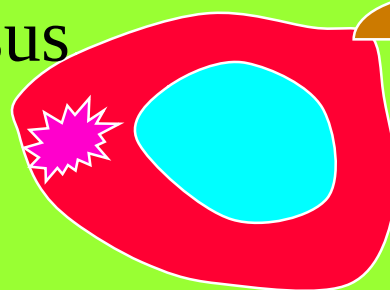
Lymphocyte

Anticorps

Macrophage

lymphocyte

Tissus



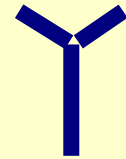
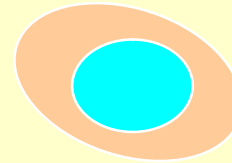
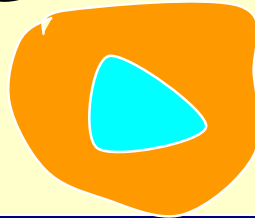
Ganglion



Substance  
étrangère  
= stimulus

## Système Immunitaire

SANG



Monocyte

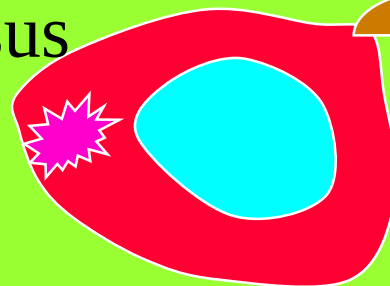
Lymphocyte

Anticorps

Macrophage

lymphocyte

Tissus



Ganglion



# Macrophage

- **Peau: Cellule de Langerhans**
- **Foie: Cellule de Kupfer**
- **Os: Osteoclastes**
- **Cerveau: Micro glie**
- **Autres tissus... histiocytes**

# Pour compliquer

- Presque tous nos macrophages sont renouvelés tout le long de la vie A PARTIR des cellules de la moelle osseuse
- MAIS
- Un tout petit contingent vient du sac vitellin (embryon) et reste 'résidant' tout le long de la vie... En particulier dans le cerveau



# Les histiocytoses

- **Maladie proliférative** ///// Clonale et maligne
  - Leucémie aigue monoblastique (LAM 5)
  - Leucémie myélo monocyttaire (adulte ou enfant)
  - *Sarcome histiocyttaire*
- **Maladie NON proliférative** //// Non clonale
  - Maladies de surcharge:
    - Maladie de Gaucher / Nieman Pick /sphingomyelinase
  - Histiocytoses réactionnelles
    - Les lympho histiocytoses et les syndromes d'activation macrophagiques
    - Les histiocytoses post infectieuses: **tuberculose**, mycobactéries, Whipple, **Gale**, adénite dermatopathiques...
  - **« Histiocytoses primitives»: Clonal Et Non Malin**
    - **Histiocytoses à cellules de langerhans**
    - **Histiocytoses non langerhansienne**
      - **Maladie d'Erdheim Chester**
      - **Xantho granulome juvénile**
      - **Histiocytose sinusale (M de Rosai Dorfman)**

# Histiocytose Langerhansienne

# Définition

*Accumulation de cellules de langerhans dans un tissu*

- Aspect clinique et radiologique compatible  
*ET*
- Preuve histologique

# Une maladie très rare et une maladie de système

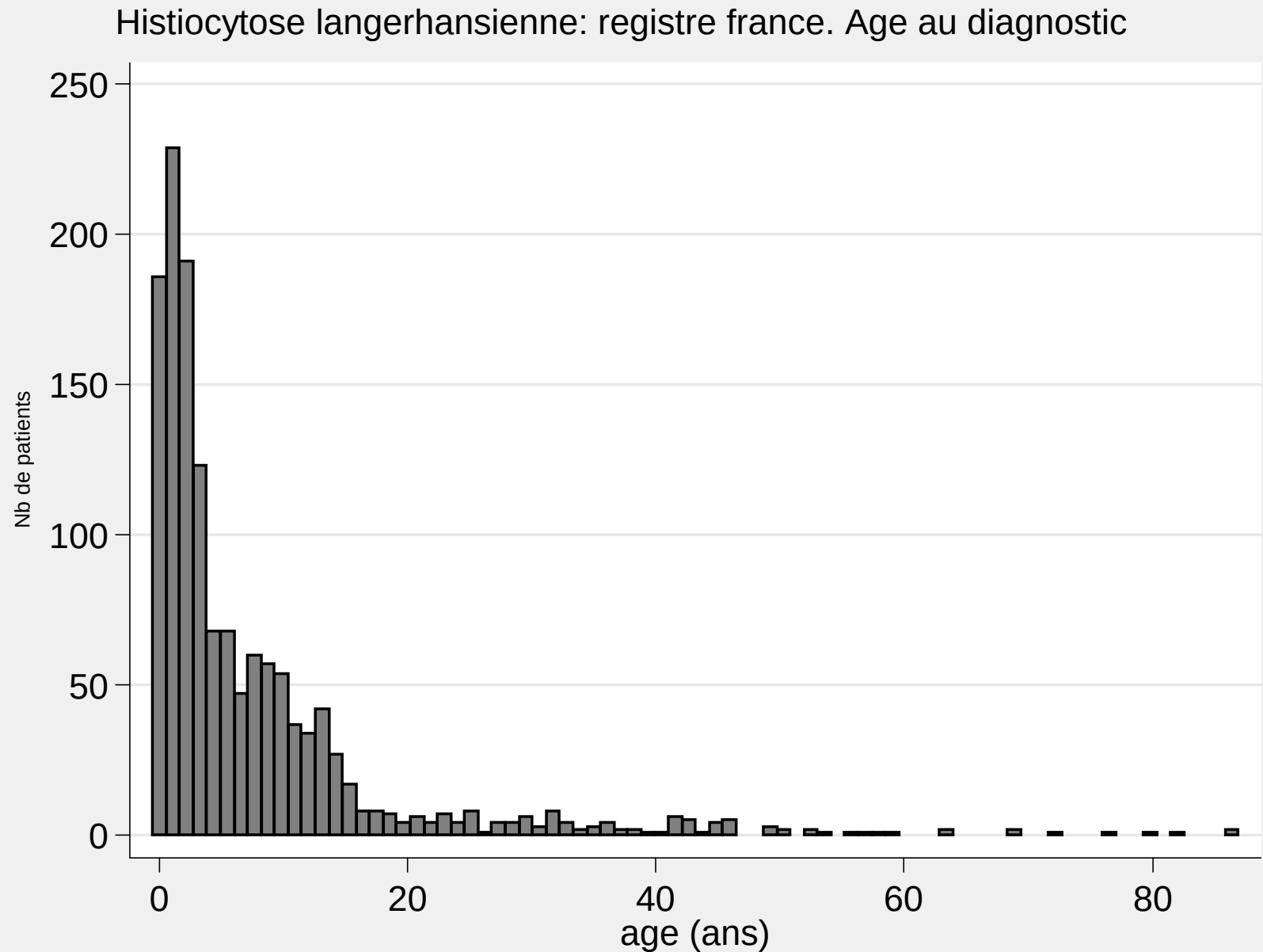
les regards sur la maladie sont pluriels

- Pédiatrie générale
- Orthopédistes
- Dermatologues
- Endocrinologues
- Hépatologues
- Pneumologues
- Neurologues
- Stomatologues
- ORL
- *Hémato Oncologues*

# Pour faire des progrès

- Un réseau national
- Une éducation de la communauté médicale
- Une expertise ‘pointue’
  - Des histiocytoses en général
  - Des spécialités
  - Centre de référence /// registre ///

# Epidémiologie Incidence $5/10^6$ par an. Registre français depuis 93



**Peau**  
**35%**

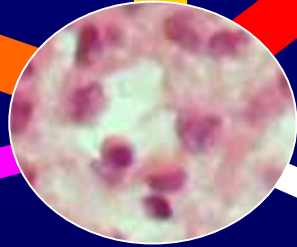
**Os**  
**80%**

**Systemique 15%**

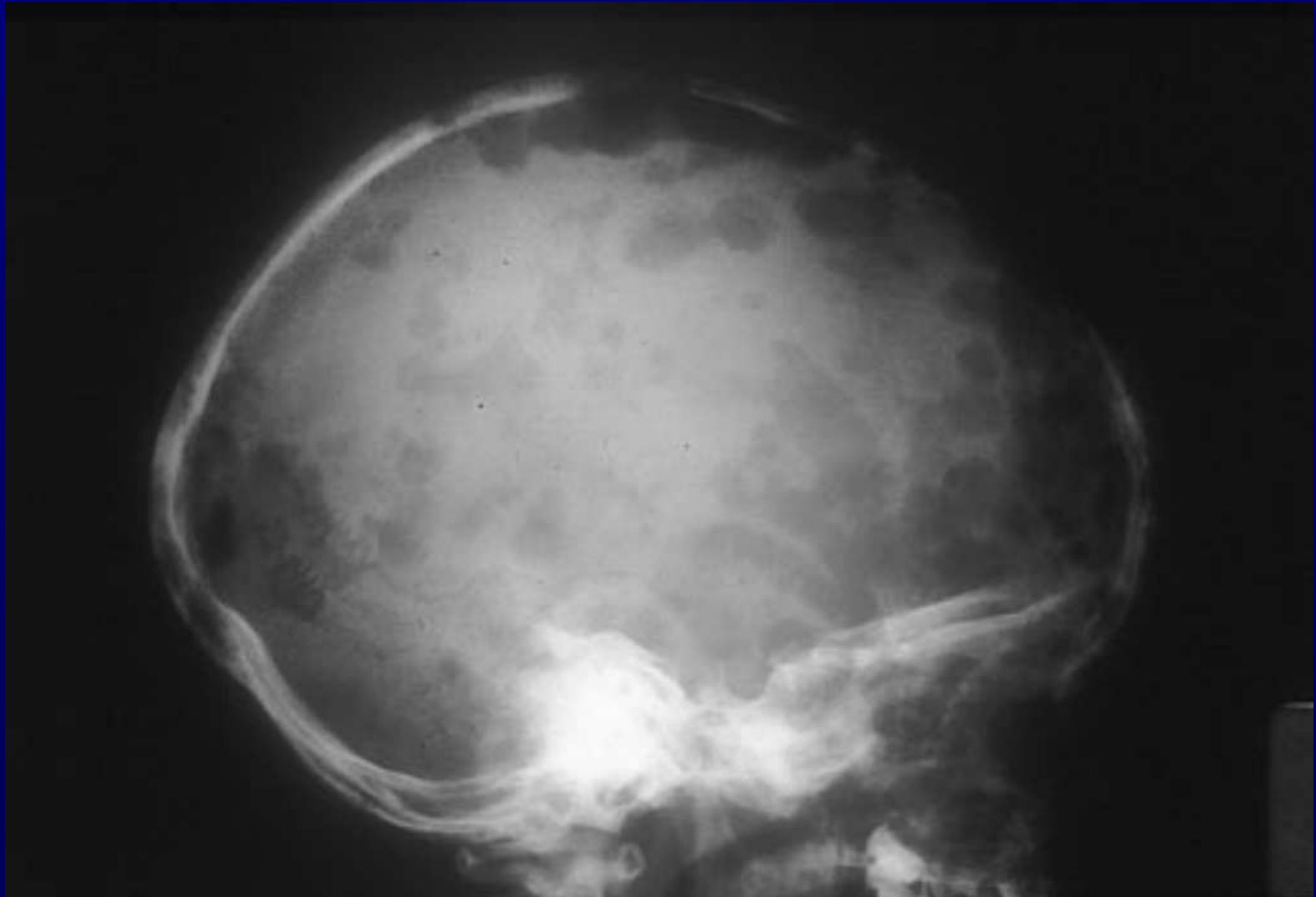
héмато  
Foie  
Rate  
ganglions

**Hypophyse 25%**  
**Système nerveux central 5%**

**Poumon**  
**12%**



## Histiocytose crane 1

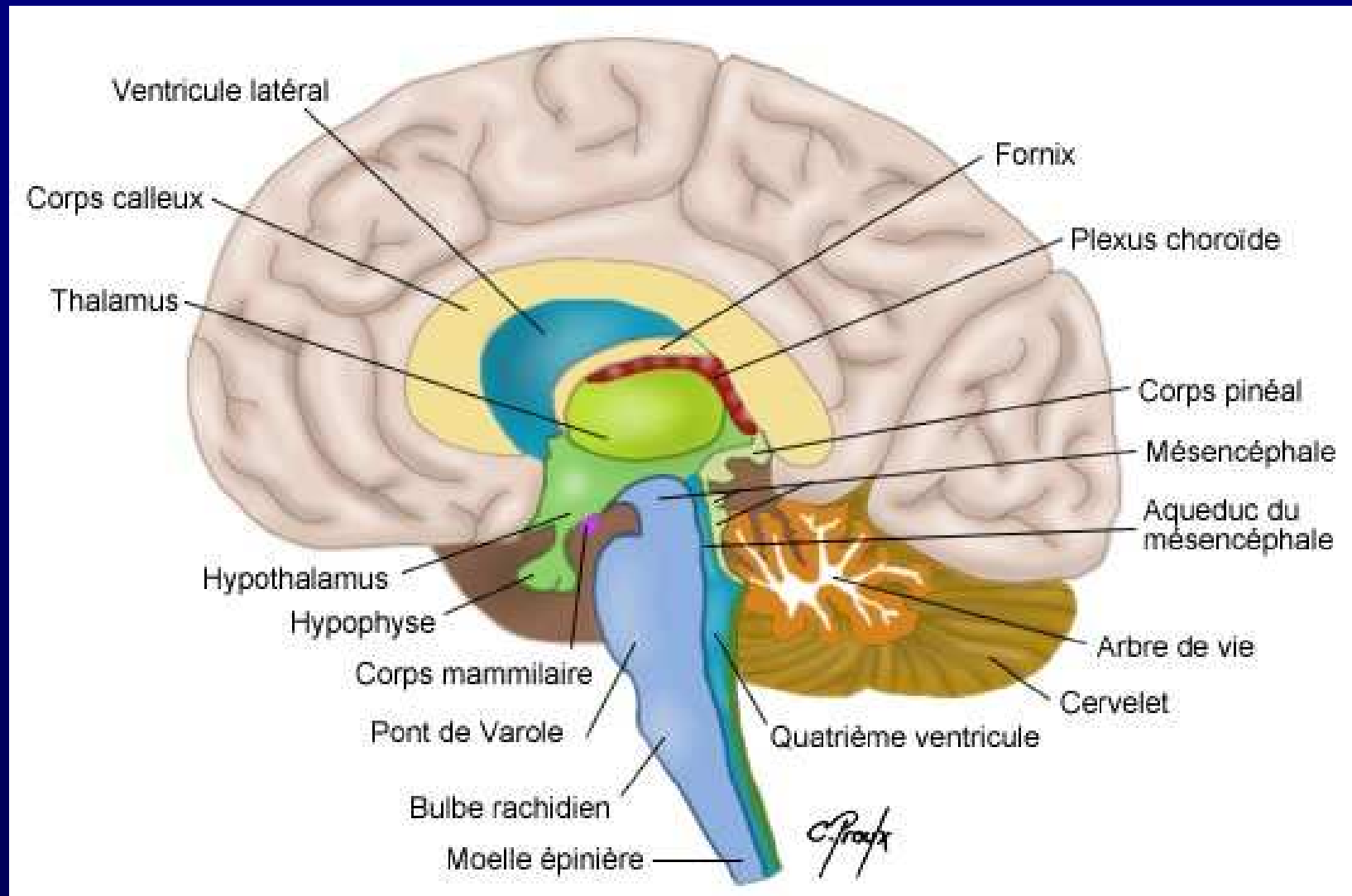




## Peau: croutes de laits: garçon de 9 mois



# Histiocytose langerhansienne et système nerveux central



# Atteinte endocrinienne = hypophyse



HAND: *Polyuria and Tuberculosis.*

673

## POLYURIA AND TUBERCULOSIS.\*

BY ALFRED HAND, JR.,

Resident Physician, Children's Hospital, Philadelphia, Pa.,

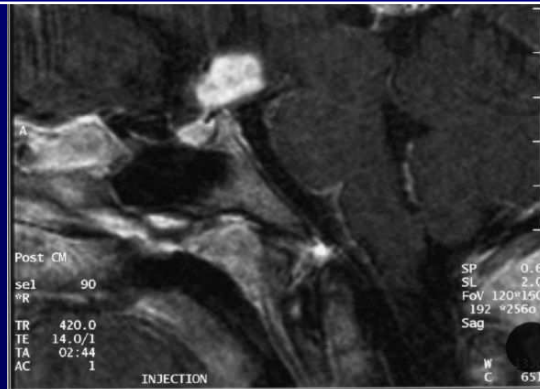
ON the first day of December, 1893, a boy, three years old, was admitted to the Children's Hospital, with a history of great thirst and polyuria, which had begun suddenly eight weeks before.



# Neuro-histiocytose langerhansienne

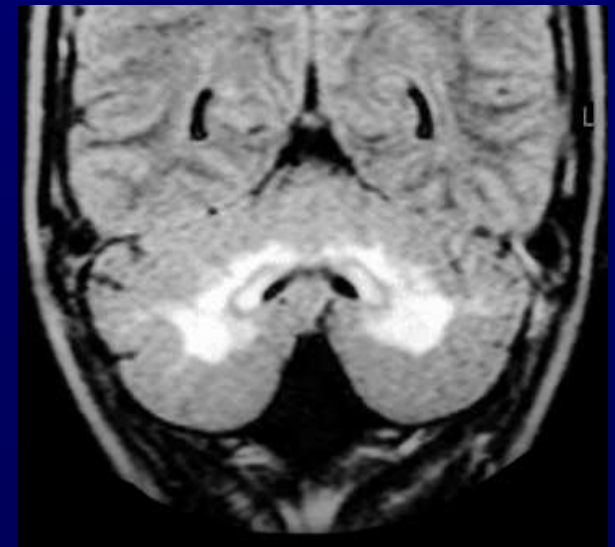
## NeuroHL tumorale :

- Signes cliniques focaux
- Histologie spécifique



## NeuroHL pseudo-dégénérative :

- Syndrome cérébelleux
- Syndrome pyramidaux
- Fonctions supérieures et troubles du comportement
- Histologie ?
- Retardé (>8 ans)

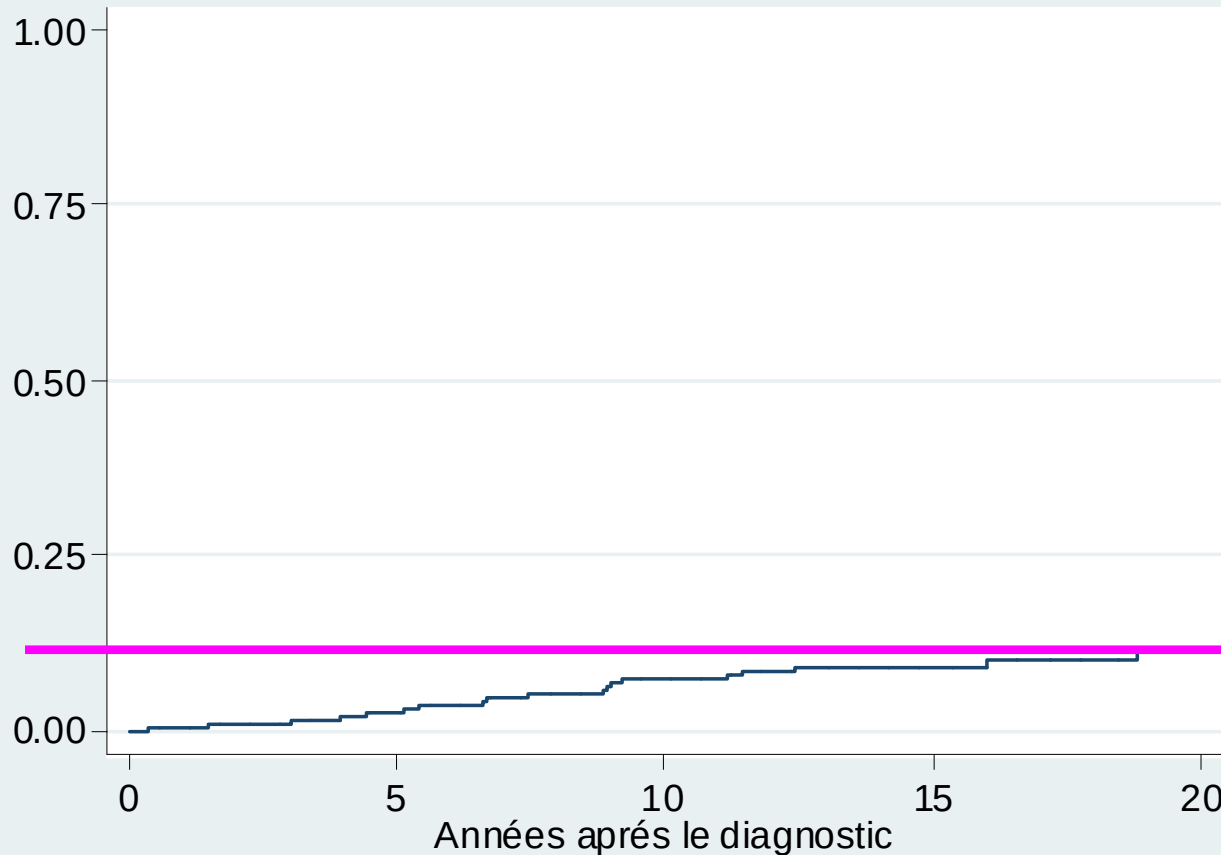


# Quel est le poids du problème ?

- Une vision par le nombre de cas
  - Histiocytose langerhansienne 60 cas par an en France chez l'enfant de moins de 15 ans et environ 100 cas chez l'adulte
  - Chez l'enfant: registre = 2211 cas au 1/3/2016 dont
    - 1879 histio langerhansienne
  - **Parmi ces 2211 cas:**
    - **270 diabète insipide**
    - **136 cas (5%) d'atteinte neurologique**
      - 40% cas atteinte tumorale 'pure'
      - 10% cas atteinte tumorale et neuro dégénérative
      - 40 % cas atteinte neuro dégénérative 'pure'

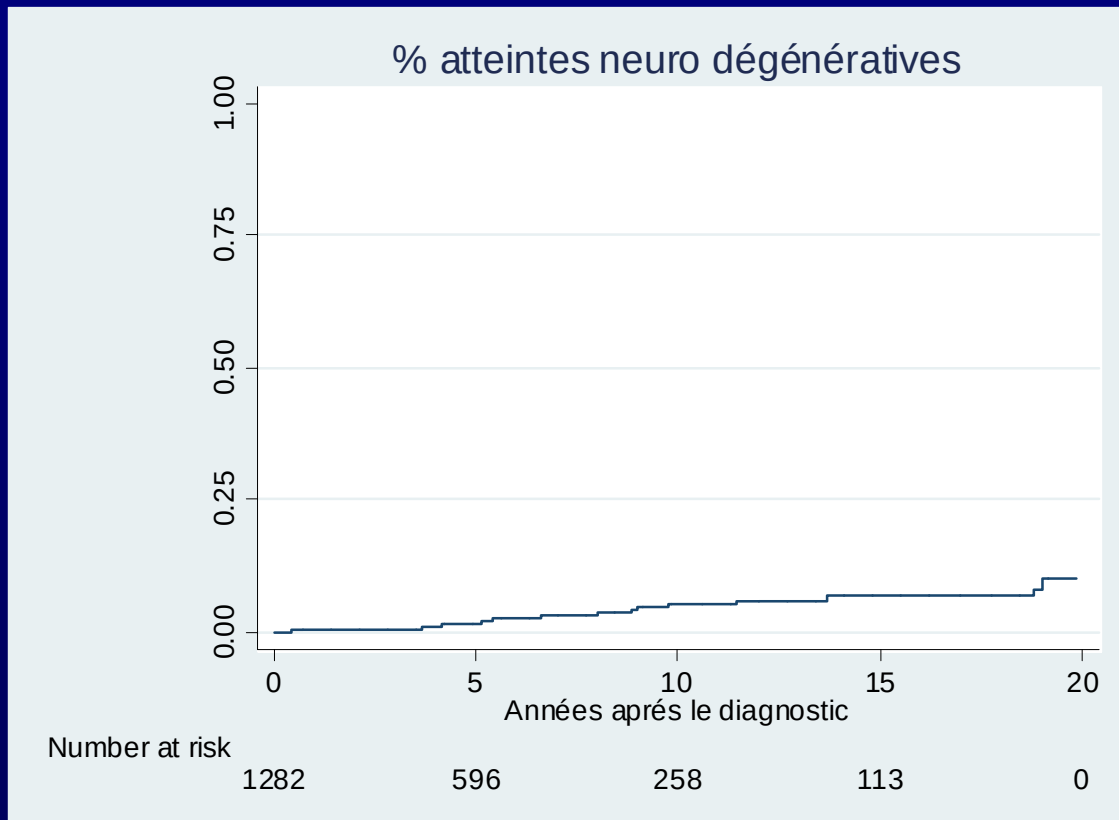


## % d'atteinte neurologique



*Environ 15 % des cas vont être concernés dans les 20 ans qui suivent le diagnostic d'une Histiocytose par une atteinte neurologique*

# Atteintes neurodégénératives



**52 Patients (2.4%)**

**Mais 8% à 15 ans**

**Age du diagnostic**

**HL: 2.9 ans**

**Délai entre HL et**

**Neuro: 6 ans**

# Les facteurs de risque ... un débat scientifique

- Peut t on identifier les lésions ‘neuro dégénératives’ précoces ?
- Des thérapeutiques permettent elles de limiter le risque ?



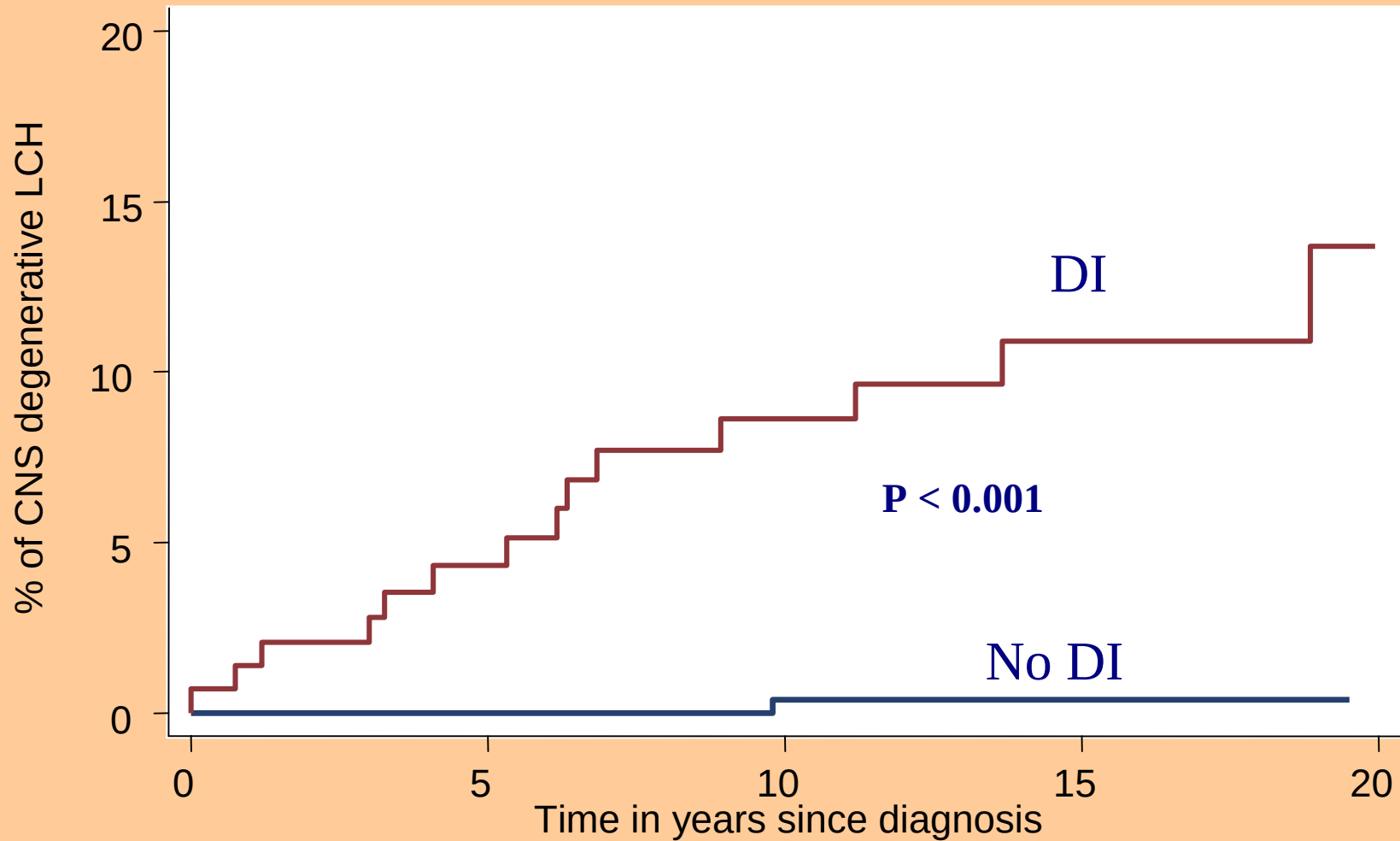
# La place de l'IRM...

- Il existe une signature IRM typique de l'atteinte neuro dégénérative = hypersignal en T2 des noyaux dentelés
- MAIS
- Certains patients avec lésions IRM “typiques” ne seront jamais symptomatiques
- On ne traite pas une IRM mais un patient !

# La réponse sur un grand nombre

- 1395 patients
  - 1173 : pas d'atteinte hypophysaire: 4 (0.34%)  
d'atteinte neuro dégénérative
  - 222 : atteinte de l'hypophyse: 28 (12.6 %) d'atteinte  
neuro dégénérative

# Apparition des atteintes neuro dégénératives



# Réponses...

- Seule l'atteinte hypophysaire peut être considéré comme une atteinte à risque de l'atteinte neuro dégénérative
- Personne n'a jamais montré qu'il existait une thérapeutique préventive

# Autres facteurs de risque

- Atteintes tumorales du système nerveux central
- Les autres atteintes: non significative

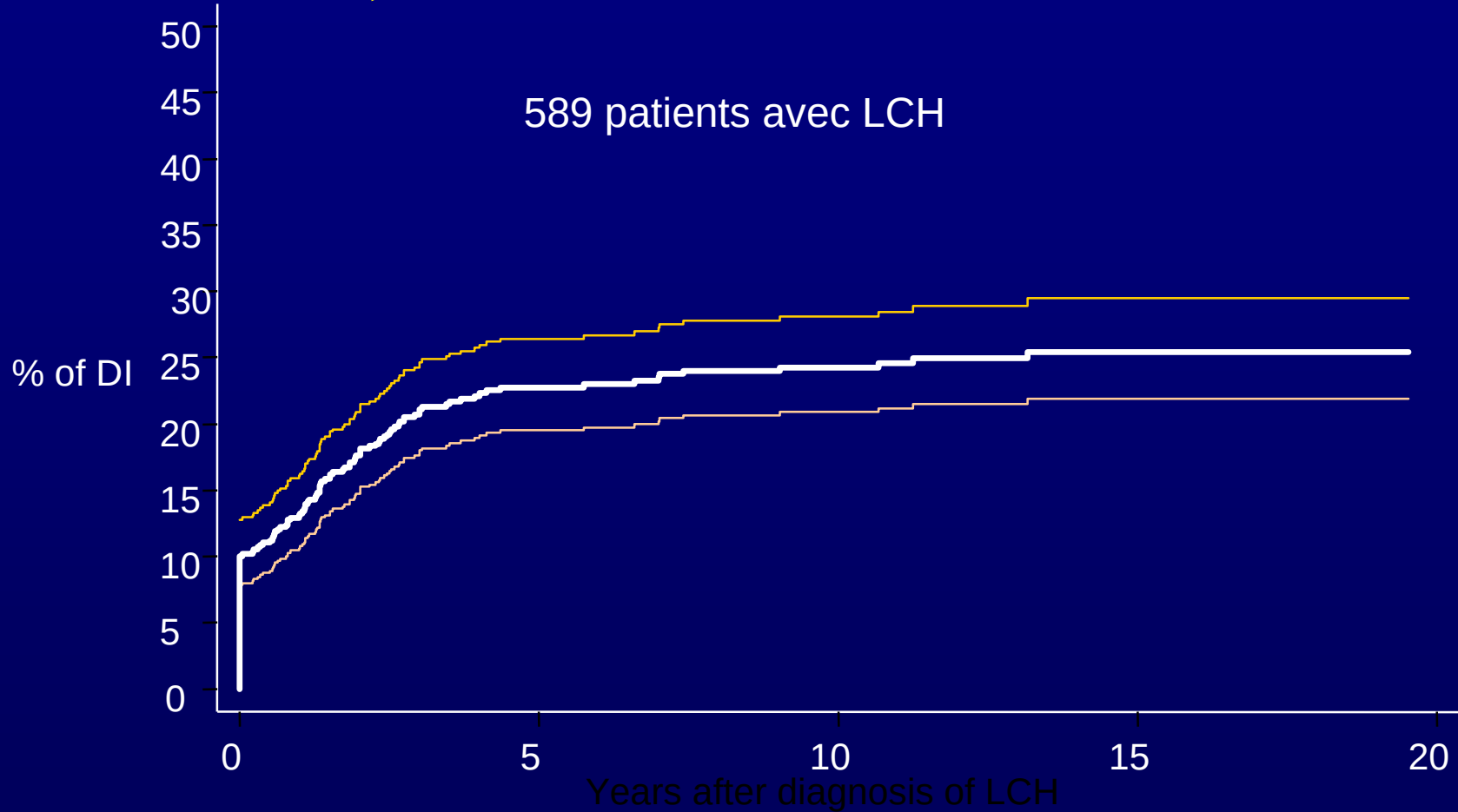
Dés lors peut t on considérer que les  
facteurs de risque du diabète insipide  
sont des facteurs de risque de  
l'atteinte neuro dégénérative ?

**Contexte: On ne prévenir que  
ce qui n'existe pas...**

La moitié des DI existe déjà au diagnostic  
d'histio

# Risque cumulée de DI chez les patients avec

**HL** *J Donadieu, et al. J Pediatr 2004*





Existe t il des atteintes  
à risque de Diabète insipide ?

# Analyse multivariée: ensemble des organes

| Organes                | % de patients<br>dans l'ensemble<br>de l'échantillon | Odds Ratio | p       |
|------------------------|------------------------------------------------------|------------|---------|
| ORL                    | 26.4                                                 | 4          | < 0.001 |
| Os non tête            | 46.7                                                 | 0.9        | 0.748   |
| Os tête (crane face)   | 61.8                                                 | 2.7        | < 0.001 |
| Ganglions              | 17                                                   | 0.7        | 0.358   |
| Rate                   | 13.8                                                 | 0.4        | 0.140   |
| Foie non cholangite    | 13.8                                                 | 0.7        | 0.521   |
| Cholangite             | 4.1                                                  | 12.5       | < 0.001 |
| Tube digestif          | 4.9                                                  | 0.3        | 0.123   |
| Peau                   | 45.8                                                 | 1.3        | 0.288   |
| Atteinte neurologique  | 4.9                                                  | 5.7        | 0.049   |
| Poumon PNO             | 4.6                                                  | 8.6        | < 0.001 |
| Poumon PNP             | 11.6                                                 | 1.7        | 0.166   |
| interstitielle         |                                                      |            |         |
| Atteinte hématologique | 13.4                                                 | 1.1        | 0.819   |

## Thérapeutique et atteinte hypophysaire

|                                                  | Patients avec atteinte<br>hypophysaire APRÈS<br>une première poussée<br>n=85 | Patients n'ayant<br>jamais présenté<br>d'atteinte<br>hypophysaire n=449 | p value |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|---------|
| Vinblastine                                      | 49%                                                                          | 44%                                                                     | NS      |
| Nb Median d'injections<br>de Vinblastine (range) | 18 (4 - 60)                                                                  | 12 (1-65)                                                               | 0.0085  |
| Steroiide                                        | 47%                                                                          | 48%                                                                     | NS      |
| Surveillance seule                               | 14%                                                                          | 2.8%                                                                    | NS      |
| Radiothérapie                                    | 9.4%                                                                         | 0.45%                                                                   | < 0.001 |

# Conséquences...

- Surveillance des patients atteintes hypophysaires :  
Oui
- Traitement préventifs de l'atteinte hypophysaire  
ou de l'atteinte neuro dégénérative? Aucun  
argument
- La solution ne peut venir que d'une meilleure  
compréhension de la maladie...

# Physiopathologie

: comprendre pour mieux traiter

## Maladie 'réactionnelle' ou tumorale ?

- Réactionnelle ?
  - Adulte et tabac
  - Infection aigue (tous virus...) et poussée
  - 1% post vaccinale
  - Si réactionnelle : c'est une réaction 'inhabituelle'..  
Donc terrain...
- Clonale ?
  - Résultats discutable jusqu'à présent
    - Perte d'hétéro zygotie / chromosome X / autres sondes
    - B raf..

# Approche de Barret Rollins



35 échantillons Bloc paraffine

Micro dissection

Puce OncoMap / environ 983 mutations ponctuelles / 115 gènes décrits dans cancers /PCR

Table S6. OncoMap 3 Core Assays\*

| GENE_SYMBOL | AA_CHANGE      | GENE_SYMBOL | AA_CHANGE       | GENE_SYMBOL | AA_CHANGE      | GENE_SYMBOL | AA_CHANGE     |
|-------------|----------------|-------------|-----------------|-------------|----------------|-------------|---------------|
| ABL1        | D276G          | CTNNB1      | S33Y            | HRAS        | Q61K           | NRAS        | G13R          |
| ABL1        | E255K          | CTNNB1      | S33Y            | HRAS        | Q61L           | NRAS        | G13S          |
| ABL1        | E255V          | CTNNB1      | S33A            | HRAS        | Q61L           | NRAS        | G13V          |
| ABL1        | E355G          | CTNNB1      | S37C            | HRAS        | Q61P           | NRAS        | G13V          |
| ABL1        | F317L          | CTNNB1      | S37F            | HRAS        | Q61R           | NRAS        | Q61E          |
| ABL1        | F359V          | CTNNB1      | S37P            | HRAS        | Q61R           | NRAS        | Q61H          |
| ABL1        | G250E          | CTNNB1      | S37Y            | HAC2        | V517F          | NRAS        | Q61H          |
| ABL1        | H396R          | CTNNB1      | S45A            | JAK2        | V617F          | NRAS        | Q61K          |
| ABL1        | L248V          | CTNNB1      | S45C            | JAK3        | A572V          | NRAS        | Q61K          |
| ABL1        | M244V          | CTNNB1      | S45F            | JAK3        | A572V          | NRAS        | Q61L          |
| ABL1        | M351T          | CTNNB1      | S45F            | JAK3        | V722I          | NRAS        | Q61L          |
| ABL1        | Q252H          | CTNNB1      | S45P            | KIT         | D52N           | NRAS        | Q61P          |
| ABL1        | Y253F          | CTNNB1      | S45Y            | KIT         | D816H          | NRAS        | Q61R          |
| ABL1        | Y253H          | CTNNB1      | T41A            | KIT         | D816V          | NRAS        | Q61R          |
| AKT1        | E17K           | CTNNB1      | T41I            | KIT         | D816V          | PDGFRA      | D842_D846>E   |
| AKT2        | R371H          | CTNNB1      | T41P            | KIT         | D816Y          | PDGFRA      | D842_D846>G   |
| AKT2        | S302G          | CTNNB1      | T41S            | KIT         | D816Y          | PDGFRA      | D842_D846>N   |
| APC         | E1306*         | CTNNB1      | V22_G38del      | KIT         | E839K          | PDGFRA      | D842_H845>V   |
| APC         | E1309S*4       | CTNNB1      | V22A            | KIT         | E839K          | PDGFRA      | D842_H845del  |
| APC         | E1309S*6       | CTNNB1      | V25_D32del      | KIT         | K350_K358del   | PDGFRA      | D842_S847>EA  |
| APC         | E1379P         | EGFR        | A750P           | KIT         | K358_V560del   | PDGFRA      | D842I         |
| APC         | Q1338*         | EGFR        | D761Y           | KIT         | K642E          | PDGFRA      | D842V         |
| APC         | Q1367*         | EGFR        | D770_N771nsG    | KIT         | L576P          | PDGFRA      | D842Y         |
| APC         | Q1429*         | EGFR        | D770_N771insN   | KIT         | N822K          | PDGFRA      | D842Y         |
| APC         | R1114*         | EGFR        | E734K           | KIT         | N822K          | PDGFRA      | D846Y         |
| APC         | R1430*         | EGFR        | E746_A750>V     | KIT         | P858P          | PDGFRA      | I843_D846del  |
| APC         | R1430*         | EGFR        | E746_A750del    | KIT         | T670I          | PDGFRA      | I843_S847>T   |
| APC         | R876*          | EGFR        | E746_S752>A     | KIT         | V559A          | PDGFRA      | R841_D842del  |
| APC         | S1465S*3       | EGFR        | E746_S752>D     | KIT         | V559D          | PDGFRA      | S566_E571>K   |
| APC         | T1667S*9       | EGFR        | E746_T751del    | KIT         | V559del        | PDGFRA      | S566_E571>R   |
| BRAF        | D587A          | EGFR        | E746_T751del    | KIT         | V559S          | PDGFRA      | S566_E571>R   |
| BRAF        | D587E          | EGFR        | E746K           | KIT         | V559I          | PIK3CA      | C420R         |
| BRAF        | D594E          | EGFR        | G719A           | KIT         | V560D          | PIK3CA      | E542K         |
| BRAF        | D594G          | EGFR        | G719C           | KIT         | V560G          | PIK3CA      | E542K         |
| BRAF        | D594V          | EGFR        | G719D           | KIT         | V654A          | PIK3CA      | E545A         |
| BRAF        | E586K          | EGFR        | G719S           | KIT         | V825A          | PIK3CA      | E545G         |
| BRAF        | F395L          | EGFR        | G735S           | KIT         | W557G          | PIK3CA      | E545K         |
| BRAF        | F395L          | EGFR        | G810L           | KIT         | W557R          | PIK3CA      | E545K         |
| BRAF        | G464E          | EGFR        | G810S           | KIT         | W557R          | PIK3CA      | H1047L        |
| BRAF        | G464R          | EGFR        | H773R           | KIT         | Y503_F504insAY | PIK3CA      | H1047R        |
| BRAF        | G464V          | EGFR        | K745R           | KRAS        | A146T          | PIK3CA      | H1047R        |
| BRAF        | G466A          | EGFR        | L730F           | KRAS        | A146T          | PIK3CA      | H1047Y        |
| BRAF        | G466E          | EGFR        | L747_A750>P     | KRAS        | A59T           | PIK3CA      | H701P         |
| BRAF        | G466R          | EGFR        | L747_E749del    | KRAS        | G12A           | PIK3CA      | I1068H*4      |
| BRAF        | G466V          | EGFR        | L747_P753>Q     | KRAS        | G12A           | PIK3CA      | N345K         |
| BRAF        | G466V          | EGFR        | L747_P753>S     | KRAS        | G12C           | PIK3CA      | P539R         |
| BRAF        | G469A          | EGFR        | L747_R748>FP    | KRAS        | G12C           | PIK3CA      | R88Q          |
| BRAF        | G469E          | EGFR        | L747_S752del    | KRAS        | G12D           | PIK3CA      | Y1021C        |
| BRAF        | G469R          | EGFR        | L747_T751>P     | KRAS        | G12D           | PTEN        | K267S*9       |
| BRAF        | G469K          | EGFR        | L747_T751>S     | KRAS        | G12K           | PTEN        | K65F*4        |
| BRAF        | G469S          | EGFR        | L747_T751del    | KRAS        | G12R           | PTEN        | R232S*2       |
| BRAF        | G469V          | EGFR        | L858M           | KRAS        | G12S           | PTEN        | N238S*21      |
| BRAF        | G596R          | EGFR        | L858M           | KRAS        | G12S           | PTEN        | P248S*5       |
| BRAF        | L592H          | EGFR        | L858R           | KRAS        | G12V           | PTEN        | R130Q         |
| BRAF        | L592V          | EGFR        | L858R           | KRAS        | G12V           | PTEN        | R130F*4       |
| BRAF        | M601del        | EGFR        | N771_P772>SVNDR | KRAS        | G13A           | PTEN        | R130G         |
| BRAF        | M601E          | EGFR        | p.E746_A750del  | KRAS        | G13A           | PTEN        | R130Q         |
| BRAF        | M601M          | EGFR        | P733L           | KRAS        | G13C           | PTEN        | R173C         |
| BRAF        | L597Q          | EGFR        | P733S           | KRAS        | G13C           | PTEN        | R173H         |
| BRAF        | L597R          | EGFR        | P772_H773insV   | KRAS        | G13D           | PTEN        | R233*         |
| BRAF        | L597S          | EGFR        | S752_I759del    | KRAS        | G13D           | PTEN        | R235*         |
| BRAF        | L597V          | EGFR        | S752_I759del    | KRAS        | G13R           | PTEN        | V317S*3       |
| BRAF        | N581S          | EGFR        | S752Y           | KRAS        | G13R           | RB1         | C706F         |
| BRAF        | R444W          | EGFR        | T790M           | KRAS        | G13S           | RB1         | E137*         |
| BRAF        | S603F          | EGFR        | T790M           | KRAS        | G13S           | RB1         | E748*         |
| BRAF        | S603N          | EGFR        | V742A           | KRAS        | G13V           | RB1         | L199*         |
| BRAF        | T599_V600insTT | EGFR        | W731*           | KRAS        | G13V           | RB1         | L660S*2       |
| BRAF        | T599I          | ERBB2       | T676H           | KRAS        | L19F           | RB1         | L660S*2       |
| BRAF        | V471F          | ERBB2       | G776S           | KRAS        | L19F           | RB1         | R320*         |
| BRAF        | V600A          | ERBB2       | G776V           | KRAS        | Q22K           | RB1         | R358*         |
| BRAF        | V600D          | KRAS        | L755P           | KRAS        | Q22K           | RB1         | R455*         |
| BRAF        | V600E          | ERBB2       | L755S           | KRAS        | Q61E           | RB1         | R552*         |
| BRAF        | V600L          | ERBB2       | V777L           | KRAS        | Q61E           | RB1         | R556*         |
| BRAF        | V600M          | ERBB2       | V777L           | KRAS        | Q61H           | RB1         | R579*         |
| BRAF        | V600R          | FGRF1       | P252T           | KRAS        | Q61H           | RET         | A883F         |
| CDK4        | R24H           | FGRF1       | S125L           | KRAS        | Q61H           | RET         | C534R         |
| CDKN2A      | D108Y          | FGRF2       | C382R           | KRAS        | Q61H           | RET         | C634W         |
| CDKN2A      | D84Y           | FGRF2       | K310R           | KRAS        | Q61K           | RET         | C634Y         |
| CDKN2A      | E61*           | FGRF2       | N549K           | KRAS        | Q61K           | RET         | D631_L633>E   |
| CDKN2A      | E61*           | FGRF2       | N549K           | KRAS        | Q61L           | RET         | D631G         |
| CDKN2A      | E69*           | FGRF2       | S252W           | KRAS        | Q61L           | RET         | D898_E901del  |
| CDKN2A      | E69*           | FGRF2       | S372C           | KRAS        | Q61P           | RET         | E632_A640>VRP |
| CDKN2A      | E88*           | FGRF2       | Y375C           | KRAS        | Q61P           | RET         | E632_L633>V   |
| CDKN2A      | E88*           | FGRF3       | G370C           | KRAS        | Q61R           | RET         | E632_L633del  |
| CDKN2A      | H83Y           | FGRF3       | G370C           | KRAS        | Q61R           | RET         | E768D         |
| CDKN2A      | H83Y           | FGRF3       | G697C           | MET         | H1112R         | RET         | F612_C620del  |
| CDKN2A      | P114L          | FGRF3       | K630Q           | MET         | H1112Y         | RET         | M918T         |
| CDKN2A      | R58*           | FGRF3       | L794fs*23       | MET         | M1268T         | SRC         | Q531*         |
| CDKN2A      | R80*           | FGRF3       | R248C           | MET         | T1010I         | STK11       | D194N         |
| CDKN2A      | R80*           | FGRF3       | R248C           | MET         | T1248C         | STK11       | D194V         |
| CDKN2A      | W110*          | FGRF3       | S249C           | MET         | Y1248H         | STK11       | E199*         |
| CSF1R       | L301*          | FGRF3       | S371C           | MLH1        | V384D          | STK11       | E199K         |
| CSF1R       | L301S          | FGRF3       | Y373C           | MYC         | A59V           | STK11       | E575>7        |
| CSF1R       | Y969*          | FLT3        | D835del         | MYC         | N1011T         | STK11       | F264fs*22     |
| CSF1R       | Y969C          | FLT3        | D835E           | MYC         | P260A          | STK11       | G196V         |
| CSF1R       | Y969H          | FLT3        | D835H           | MYC         | P75S           | STK11       | R281fs*6      |
| CTNNB1      | A13T           | FLT3        | D835Y           | MYC         | T73I           | STK11       | Q170*         |
| CTNNB1      | A21T           | FLT3        | D835Y           | NRAS        | A18T           | STK11       | Q37*          |
| CTNNB1      | D32A           | FLT3        | D835Y           | NRAS        | G12A           | STK11       | W32*          |
| CTNNB1      | D32G           | FLT3        | I836del         | NRAS        | G12C           | TP53        | G245S         |
| CTNNB1      | D32G           | FLT3        | I836M           | NRAS        | G12C           | TP53        | R175H         |
| CTNNB1      | D32H           | FLT3        | Y572C           | NRAS        | G12D           | TP53        | R248Q         |
| CTNNB1      | D32N           | HRAS        | G12C            | NRAS        | G12D           | TP53        | R248W         |
| CTNNB1      | D32V           | HRAS        | G12D            | NRAS        | G12R           | TP53        | R273C         |
| CTNNB1      | D32Y           | HRAS        | G12R            | NRAS        | G12S           | TP53        | R273H         |
| CTNNB1      | D32Y           | HRAS        | G12V            | NRAS        | G12S           | TP53        | R306*         |
| CTNNB1      | G34E           | HRAS        | G12V            | NRAS        | G12V           | VHL         | F148fs*11     |
| CTNNB1      | G34R           | HRAS        | G13C            | NRAS        | G13A           | VHL         | L158Q         |
| CTNNB1      | G34V           | HRAS        | G13C            | NRAS        | G13C           | VHL         | L58P          |
| CTNNB1      | G34V           | HRAS        | G13R            | NRAS        | G13C           | VHL         | L89H          |
| CTNNB1      | S33C           | HRAS        | G13S            | NRAS        | G13D           | VHL         | P81S          |
| CTNNB1      | S33F           | HRAS        | Q61H            | NRAS        | G13D           | VHL         | R151*         |
| CTNNB1      | S33F           | HRAS        | Q61H            | NRAS        | G13R           | VHL         | R167W         |

\*460 Assays (396 unique somatic mutations; 460 count includes bidirectional assay sets)

.... La moitié des premiers échantillons  
1 mutation ponctuelle de B raf / V600E

.... Confirmation sur les 26 échantillons suivants.....  
2 autres patients avec mutations ponctuelles P53 et  
MET

### Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis

Gayane Badalian-Very,<sup>1-3</sup> Jo-Anne Vergilio,<sup>4,5</sup> Barbara A. Degar,<sup>6-8</sup> Laura E. MacConaill,<sup>9</sup> Barbara Brandner,<sup>1-3</sup> Monica L. Calicchio,<sup>4</sup> Frank C. Kuo,<sup>5,10</sup> Azra H. Ligon,<sup>5,10,11</sup> Kristen E. Stevenson,<sup>12</sup> Sarah M. Kehoe,<sup>9</sup> Levi A. Garraway,<sup>1-3,9,13</sup> William C. Hahn,<sup>1-3,9,13</sup> Matthew Meyerson,<sup>1,2,9,13</sup> Mark D. Fleming,<sup>4,5</sup> and Barrett J. Rollins<sup>1-3</sup>

<sup>1</sup>Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>2</sup>Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; <sup>3</sup>Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>4</sup>Department of Pathology, Children's Hospital Boston, MA; <sup>5</sup>Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>6</sup>Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>7</sup>Department of Medicine, Children's Hospital Boston, MA; <sup>8</sup>Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA; <sup>9</sup>Center for Cancer Genome Discovery, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>10</sup>Department of Pathology, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; <sup>11</sup>Center for Molecular Oncologic Pathology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; <sup>12</sup>Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; and <sup>13</sup>Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA

Langerhans cell histiocytosis (LCH) has a broad spectrum of clinical behaviors; some cases are self-limited, whereas others involve multiple organs and cause significant mortality. Although Langerhans cells in LCH are clonal, their benign morphology and their lack (to date) of reported recurrent genomic abnormalities have suggested that LCH may not be a neoplasm. Here,

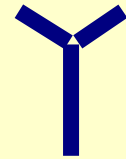
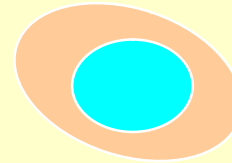
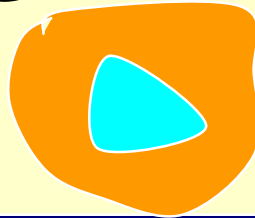
using 2 orthogonal technologies for detecting cancer-associated mutations in formalin-fixed, paraffin-embedded material, we identified the oncogenic *BRAF* V600E mutation in 35 of 61 archived specimens (57%). TP53 and *MET* mutations were also observed in one sample each. *BRAF* V600E tended to appear in younger patients but was not associated with disease site or stage.

Langerhans cells stained for phospho-mitogen-activated protein kinase kinase (phospho-MEK) and phospho-extracellular signal-regulated kinase (phospho-ERK) regardless of mutation status. High prevalence, recurrent *BRAF* mutations in LCH indicate that it is a neoplastic disease that may respond to RAF pathway inhibitors. (*Blood*. 2010;116(11):1919-1923)

Substance  
étrangère  
= stimulus

## Système Immunitaire

SANG



Monocyte

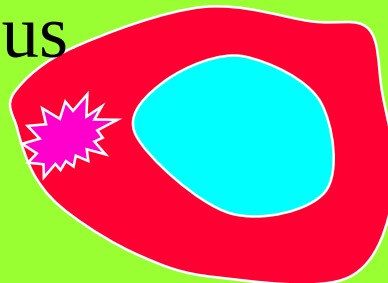
Lymphocyte

Anticorps

Macrophage

lymphocyte

Tissus

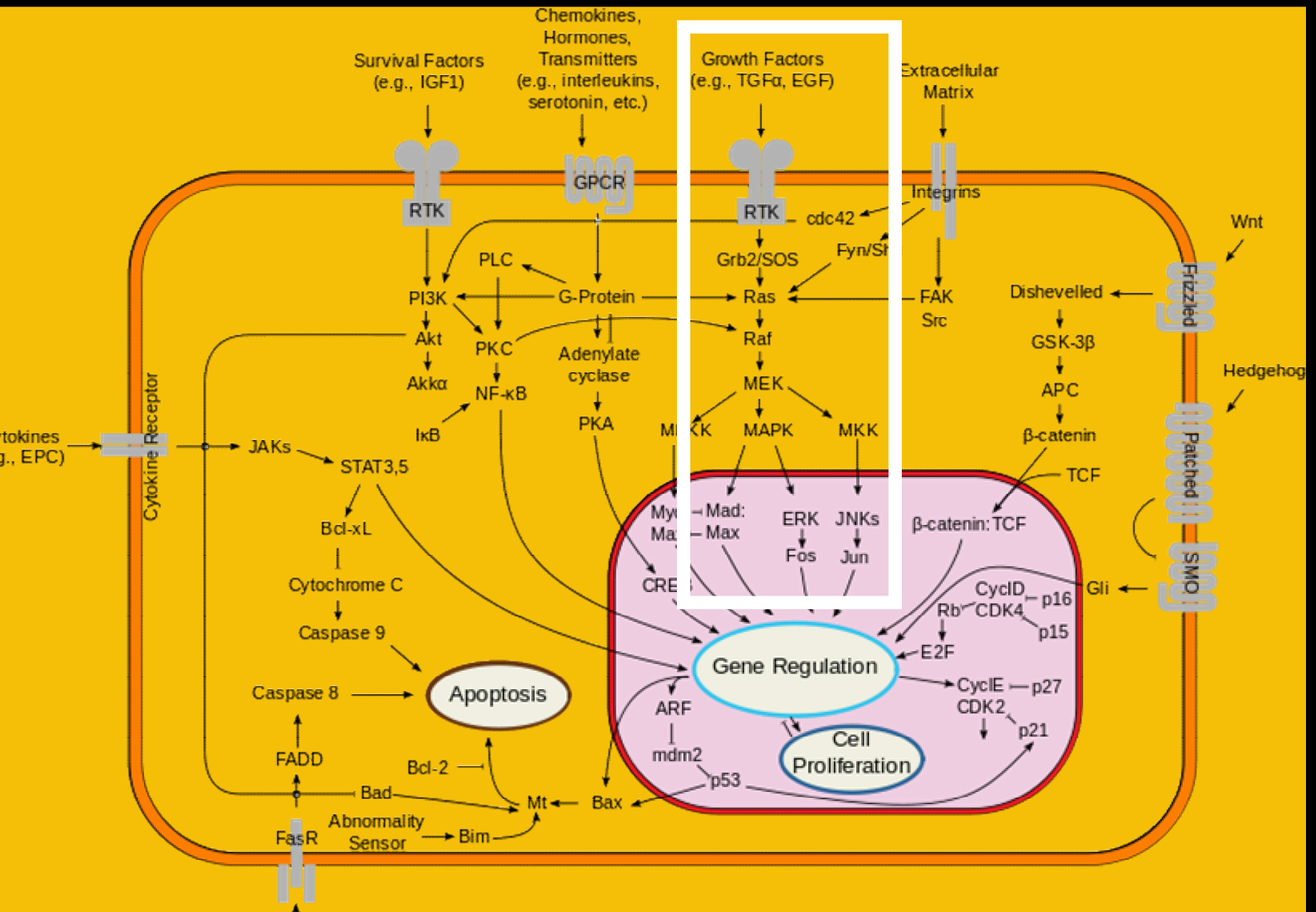


Ganglion





# B raf....



# Braf et la classification des histiocytoses

- Histiocytose langerhansienne
- ET
- Maladie d'erdheim Chester...
  - Même fréquence de B raf mutée

# B raf et après...

- Profil B raf ... un profil clinique particulier ?
- Circulations sanguines ?
- B raf non muté... autres gènes ?

# Mutations B raf et profil clinique

- Toutes histio: ~ 50% Braf V600E

Peau : ~ 75% Braf V600E

Peau + hémato: ~ 95% Braf V600E

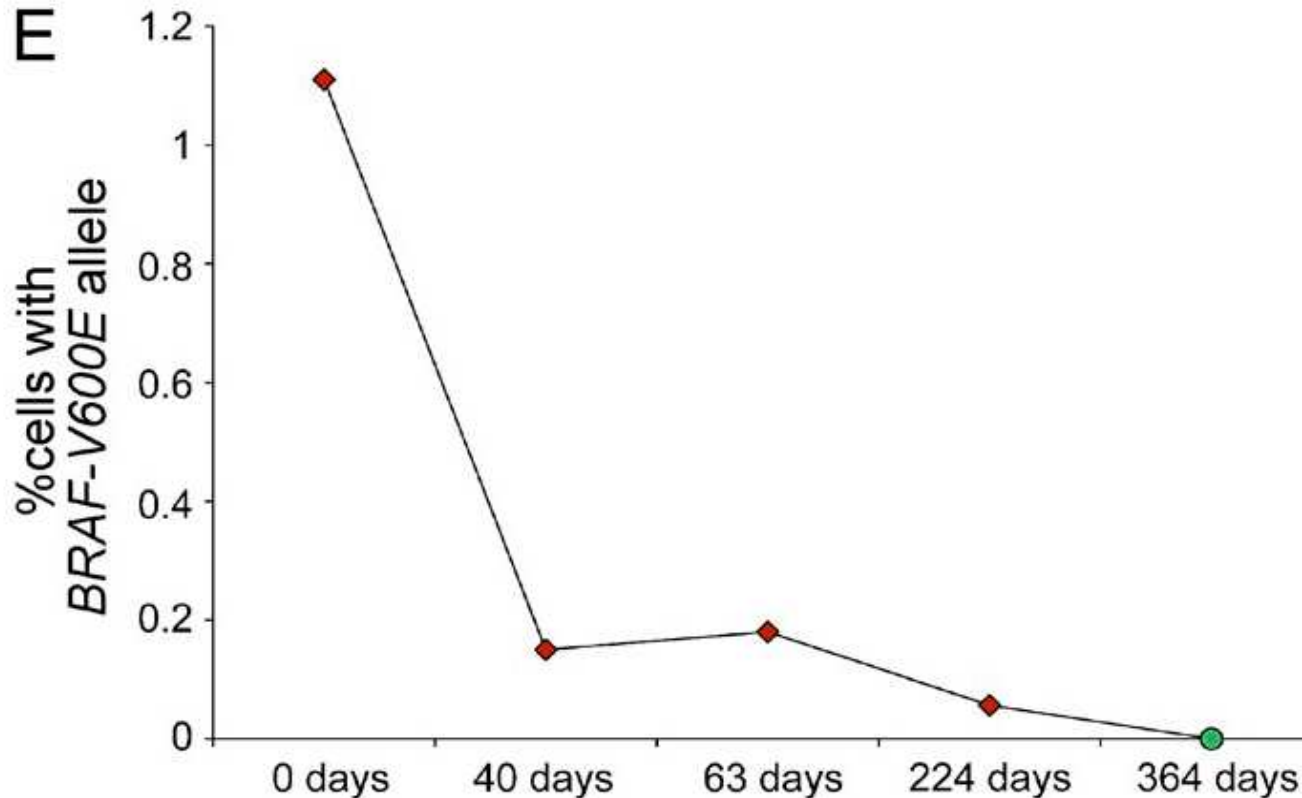
Atteinte neurologique neuro dégénérative

# *BRAF-V600E* expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups

Published March 17, 2014

JEM

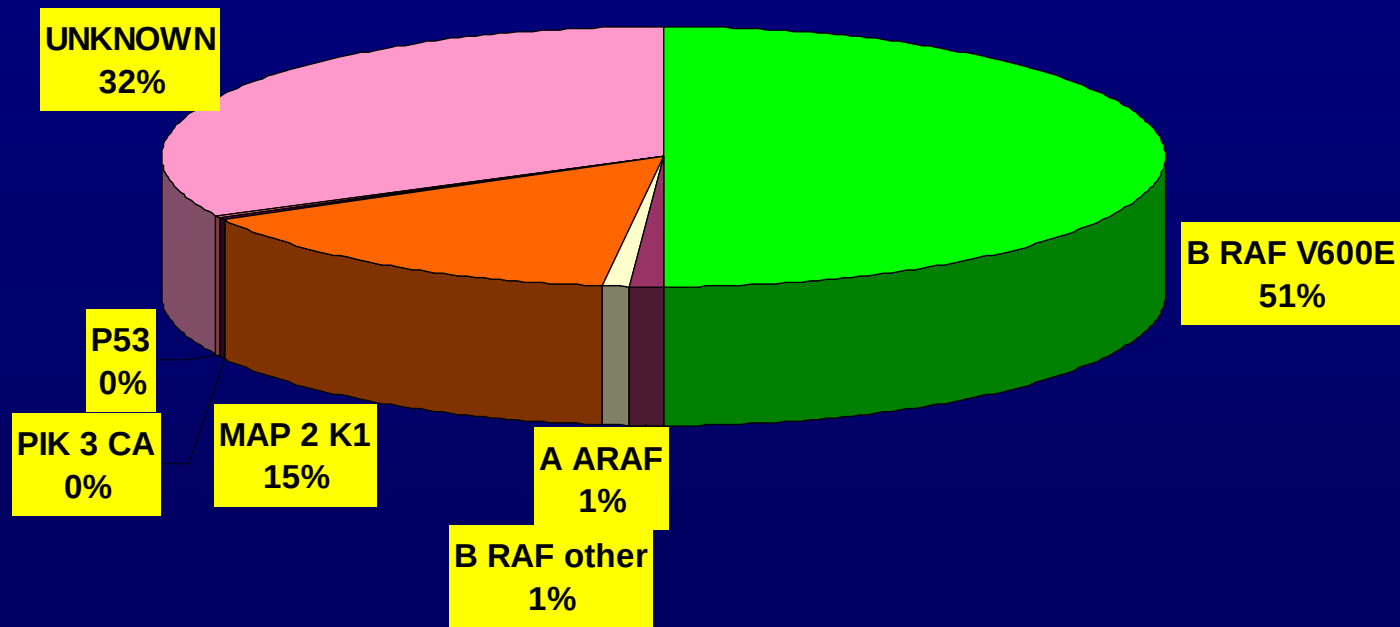
Marie-Luise Berres,<sup>1,2,3</sup> Karen Phaik Har Lim,<sup>4</sup> Tricia Peters,<sup>5</sup>  
Jeremy Price,<sup>1,2,3</sup> Hitoshi Takizawa,<sup>7</sup> Hélène Salmon,<sup>1,2,3</sup> Juliana Idoyaga,<sup>8,9,10</sup>  
Albert Ruzo,<sup>8</sup> Philip J. Lupo,<sup>4,6</sup> M. John Hicks,<sup>5</sup> Albert Shih,<sup>4</sup>  
Stephen J. Simko,<sup>4,6</sup> Harshal Abhyankar,<sup>4,6</sup> Rikhia Chakraborty,<sup>4,6</sup>  
Marylene Leboeuf,<sup>1,2,3</sup> Monique Beltrão,<sup>3</sup> Sérgio A. Lira,<sup>3</sup>  
Kenneth M. Heym,<sup>11</sup> Venetia Bigley,<sup>12</sup> Matthew Collin,<sup>12</sup> Markus G. Manz,<sup>7</sup>  
Kenneth McClain,<sup>4,6</sup> Miriam Merad,<sup>1,2,3</sup> and Carl E. Allen<sup>4,6</sup>



# Nouveaux gènes

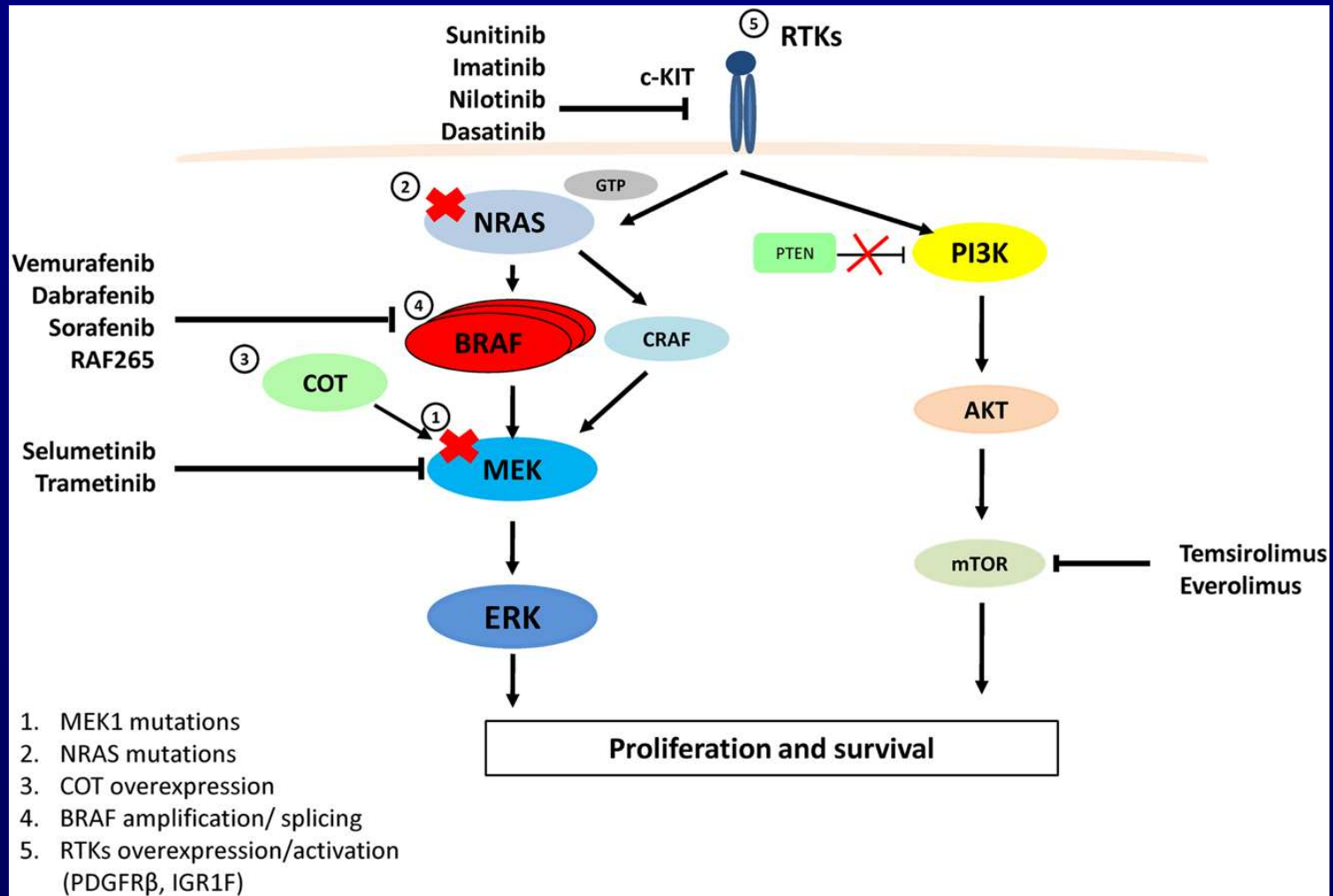
- A Raf (blood 2014)
- MAP 2 K1
- N RAS
- ***PIK3CA*** (blood )

# Distribution des mutations somatiques dans l'histiocytose langerhansienne mars 2016



B raf et thérapeutique..





# Conclusion: s

- Des progrès indéniables dans les 20 dernières années
  - Standardisation des pratiques et élimination de pratique dangereuse
  - Des progrès pour les formes ‘réfractaires’
    - 2 cda / 2 cda et Aracytine
  - Une meilleure connaissance biologique
  - Des travaux coopératifs multidisciplinaires et un registre
  - Un centre de référence labellisé

# Les atteintes neurologiques

- Atteintes tumorales: mieux par l'utilisation de thérapeutique chimiothérapeutique
- Atteintes neuro dégénératives
  - Un problème de santé identifié
  - *Des soins à l'efficacité discutable*
  - *La vie quotidienne des patients et des familles a peu ou pas changé*

# Enjeux pour les prochaines années pour les atteintes neuro dégénératives

- Améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie – les stades précoces
  - Base biologique
  - Imageries cérébrales ...
  - Test fonctionnels 'psychométriques'
- Améliorer la thérapeutique 'curatrice' ou 'préventive'
- Améliorer les soins des personnes atteintes
  - Coordination des équipes
  - Besoins propres des patients