Mai 2022

Rapport d'activité année 2021

Registre des histiocytoses

Comité Histiocytose de la Société française des cancers de l'enfant

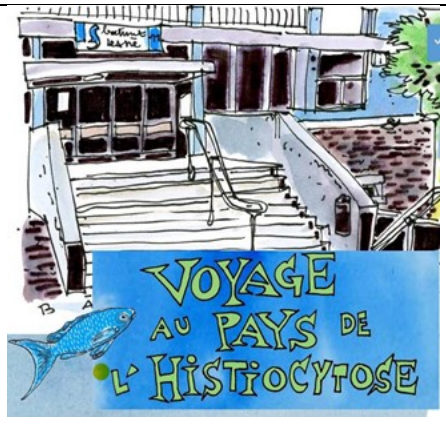
Centre de référence des histiocytoses www.histiocytose.org	**Registre des histiocytoses** Service d'Hémato Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris
Les travaux du registre ont été soutenus par	European consortium for histiocytosis www.echo-histio.net
* Inserm	
* l'Association HISTIOCYTOSE FRANCE	
* l'Association Les 111 des Arts * l'Association RMHE * La Fédération Enfants Cancers Santé et la SFCE * l'Association La petite Maison dans la Prairie	
Filière Maladies rares Immuno hématologiques MARIH	
	

Table des matières

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :.....3
1.1 Evolution en 2021 2022.....3
1.2 Rappel des objectifs du registre.....4
1.3 Méthodes.....4
1.3.1 Critères d'inclusion.....4
1.3.2 Validation des cas.....5
1.3.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente.....5
1.3.4 Financement.....5
1.3.5 Sources d'informations et réseaux de soins : Nombre de sources par cas :.....6
1.4 Comité de pilotage.....7
1.5 Panel anapath.....8
1.6 Date d'analyse.....8
2 Résultats.....9
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.....9
2.2 Détail par pathologie.....10
2.2.1 Histiocytose langerhansienne:.....10
2.2.2 Xanthogranulome juvénile (forme systémique):.....12
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester.....13
2.2.4 Maladie de Rosai Dorfman.....14
2.3 Nombre de patients par région et par centre.....15
2.4 Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements.....17
2.5 Evénements surveillés par le registre.....19
2.6 Connaissance du statut moléculaire.....22
2.7 Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre.....23
2.7.1 Travaux de recherche fondamentale.....23
2.7.2 Travaux de recherche Clinique.....28
2.7.3 Avancements des travaux : Thérapeutique.....29
2.7.4 Publications en articles dans une revue à comité de lecture.....33
2.7.5 Participation et organisation de reunions.....47
2.8 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.....52
3 Correspondants du registre.....53
4 Bibliographie.....57
5 Conclusion.....58

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'Hémato Immunologie Pédiatrique) et il contribue de facto au comité histiocytose de la SFCE.

1.1 Evolution en 2021 2022

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.

Depuis mars 2021, la coordination du registre est assurée par Sébastien Héritier lors du renouvellement de la qualification du registre par le comité d'évaluation des registres.

En avril 2019, le réseau français a organisé une réunion européenne des équipes impliquées dans le soin des histiocytoses en Europe. Lors de cette réunion, un consortium européen (ECHO : european consortium for Histiocytosis) a été fondé et vise à coordonner les actions des différentes équipes européennes. Ce consortium, après une période difficile du fait de la pandémie COVID, a redémarré ces activités en 2021 avec une réunion européenne en octobre 2021 et des activités scientifiques en cours (www.echo.histio.net)

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.

e) Autres histiocytoses (à cellules indéterminées, multicentrique progressive, éruptive généralisée, inclassables, etc…)

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

1.3.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente

Le registre est localisé dans le centre de référence des histiocytoses langerhansiennes / Site hôpital Trousseau, 75012 Paris où le stockage, la sécurisation des copies papiers et de la base de données sont assurés. Le numéro d'accord du CCTIRS est 09 6 191 et le numéro CNIL est 909027.
La base de données est une base de données ACCESS 2003.
Le coordinateur du registre a été Jean Donadieu jusqu'à la fin 2020 et Sébastien Héritier a pris le relais en 2021, le moniteur d'études cliniques est Mohamed Barkaoui. Depuis l'année 2013, l'équipe de l'Hôpital Saint Louis utilise la base de données et la monitrice d'étude Mme E Bugnet, remplacé fin 2021 par Mme I Seghers assure la saisie et la validation des cas adultes recrutés à l'hôpital St Louis. Les données sont recueillies sous la forme d'un cahier de recueil de données (CRF en anglais) dont il existe une version informatique et papier. Le monitoring des données se fait sur site. Il est encouragé d'avoir recours à une copie du dossier médical papier du patient et des principaux documents sources pour valider les données et permettre un contrôle de qualité. Les données recueillies et le CRF français correspondent aux données de la base de données européennes EURO HISTIO NET. **La base de données actuellement fonctionnelle sous Access 2003 qui reste l'outil du registre, tandis qu'une migration sur un outil web est en cours avec l'équipe d'épidémiologie de l'institut pierre louis, (Pr Carrat) à la faculté de médecine de St Antoine.**

1.3.4 Financement

Avant sa création, le projet de registre a bénéficié de plusieurs années de travail de recherche clinique et de financement venant de plusieurs sources avant tout pour des essais thérapeutiques : PHRC (1996 puis 2001), programmes régionaux (Nantes 1999) et aussi des financements de l'Agence Nationale de la Recherche (Projet EPI LCH 2005) et enfin récemment, avec sa qualification, par le comité national des registres (InVS et Inserm). Depuis les années 1996, ces projets ont bénéficié de fond PHRC géré par la DRC Ile de France, la DRC des pays de Loire, et la DRC Languedoc Roussillon. L'usage des locaux sont offerts par l'hôpital Trousseau.
De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'Association Histiocytose France a financé le registre apportant entre 20% et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas, financements publics qui représentent environ 15% du budget des dernières années.
Les financements de l'Association Histiocytose France ou les dons à destination du registre et des projets de recherche sur l'histiocytose, à l'exception des financements publics, transitent par le compte de l'association Groupe d'étude des histiocytoses. Le projet de recherche GENE HISTIO, étroitement associé au registre, a reçu un financement de la Société Française des cancers de l'enfant (SFCE) et de l'association 111 les arts et un don d'une

association intitulée "La petite Maison dans la prairie". Enfin, de 2015 à 2019, le laboratoire ROCHE a offert une aide substantielle.

1.3.5 Sources d'informations et réseaux de soins : Nombre de sources par cas :

Le point de départ du registre est le réseau de soins des hémato onco-pédiatres. Sur ce réseau, qui comporte 35 centres et qui s'avère avoir un rôle pivot, d'autres sur-spécialités s'avèrent clés pour le diagnostic et la prise en charge des patients, elle-même organisée en réseau : dermato-pédiatres, endocrino-pédiatres, orthopédistes pédiatres et aussi neuro-pédiatres, pneumo-pédiatres, hépato-pédiatres. Au-delà de ces sur- spécialités les pédiatres généralistes sont concernés soit en hospitalier, soit en ville. Enfin ce réseau s'appuie sur des expertises spécifiques présentes au sein du centre de référence ou associées, en particulier le Pr K Hoang-Xuan, Pr A Idbaih sur les aspects neurologiques, 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 apparait comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les sur-spécialités pivots sont la médecine interne, la neurologie et la pneumologie, mais avec une fréquence de la maladie qui n'est pas connue. Les liens avec le centre de référence sont inscrits dans une charte de fonctionnement. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes ont continué à progresser en 2019.

Apports des bases de données institutionnelles :
Nous ne sollicitons plus les bases de données du PMSI, car le codage apparaît très aléatoire et sa vérification demanderait un effort majeur, avec des résultats médiocres. Les données du PMSI national (année 2004 2007 puis 2008 2009 2010) et du CEPIDC (année 1978-2005) ont été transmises au registre. Le croisement entre ces sources, anonymes et les données nominatives du registre, impliquent des contacts au niveau à la fois de chaque institution hospitalière et des médecins certificateurs, afin de valider les diagnostics. Les contrôles faits ont montré des discordances très importantes sur le codage du PMSI et moins d'un cas sur 10 ayant un diagnostic d'histiocytose dans le PMSI s'avère confirmé.
Concernant les certificats de décès, ceux-ci ne mentionnaient en clair le diagnostic que depuis l'année 2000, il existe une large confusion entre histiocytose langerhansienne, lymphohistiocytose et histiocytose non langerhansienne, alors même que les codes CIM sont distincts. De ce fait, il est très difficile au niveau du registre, de recoder ces diagnostics. Le codage ORPHANET en 2019 a été enfin clarifié et il n'y a plus qu'un code (Orpha code 389) pour classer l'histiocytose langerhansienne.

Tableau 1: Code CIM10 et Orphanet des histiocytoses

Orpha code	Dénomination	CIM 10	CIM 11
389	Histiocytose langerhansienne	C96.0	2B31.20 ou 2B31.2Y OU XH8VV4 XH1J18 XH2PY9 XHORF4
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	CB04.4
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	EK92
158000	Xanthogranulome Juvénile	D76.3	EE8Y
86896	Sarcome histiocytaire	C96.8	2B31.1 XH2WJ3
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, Pr J. HAROCHE /Pr F COHEN

- Equipe neurologie, Pitié-Salpêtrière, Pr A IDBAIH, Pr K. HOANG-XUAN

- Association des parents : Mme L DEBAR et MME S CHEVRAN BRETON

- 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 2 : 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. Les membres du panel sont régulièrement consultés par J.F. Emile pour discuter les cas difficiles.

1.6 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 30/4/22

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 1996[1] 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.

Au 30 avril 2022, un total de 4170 patients (3871 en 04/2021 soit +299 patients) a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 3495 (3268 en 04/2021 soit + 227) **) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=320, données de signalement insuffisantes ou données manquantes n= 209 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi), et diagnostic non étudiés n=146**

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 : Répartition par diagnostic

A) vu d'ensemble en 2022

Diagnostic	N
Histiocytose langerhansienne	3032
Erdheim Chester	167
Rosai Dorfman	104
Syndrome SLC29A3	13
Xantho granulome Juvénile	76
Histiocytose maligne primitive	63
Histiocytose maligne secondaire	26
Histiocytose non classée***	12
Gorham	45

** Entre 2020 et 2021 plusieurs cas d'erdheim chester ont été reclassé en xantho granulome juvénile
*** Histiocytose non classée: après avis du panel anatomopathologique

[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

B) vu en détail

Année (antériorité)	2013	févr-15	févr-16	févr-17	févr-18	Avril 2019	Avril 2020	Avril 2021	Avril 2022
Diagnostic	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Histiocytose langerhansienne	1678	2034 Dont	2211 Dont	2363 Dont	2503	2646 dont	2789 dont	2943 dont	3032 dont
Isolé	1678	2004	2182	2331	2470	2613	2756	2909	2998
associée à Erdheim chester		24	20*	23	24	24	24	25	26
associé à Rosai Dorfman		3	2*	2	2	2	2	2	3
associé à Xantho granulome Juvénile		2	3	3	3	3	3	3	4
associé (suivi de) d'une histiocytose maligne		2	4	4	4	4	4	4	4
Erdheim Chester	2	131	137	141	142	142	142 isolé et 166 total	143 Isolé et 172 total	140 Isolé et 167 au total
Rosai Dorfman	7	39	65	67	68	74	79	105	104
Syndrome SLC29A3		10	11	11	11	12	12	12	13
Xantho granulome Juvénile	31	37	40	44	23	37	53	62	76
Histiocytose maligne primitive		48**	40	55	56	66	62	63	63
Histiocytose maligne secondaire			9(+4 LCH / SH)	14(+4 LCH / SH)		16	22	26	26
Histiocytose non classée***			9	10	6	6	16	17	12
Gorham		36	38	39	40	42	44	44	45

** Entre 2020 et 2021 plusieurs cas d'erdheim chester ont été réclassé en xantho granulome juvenile
*** Histiocytose non classée: après avis du panel anatomopathologique.

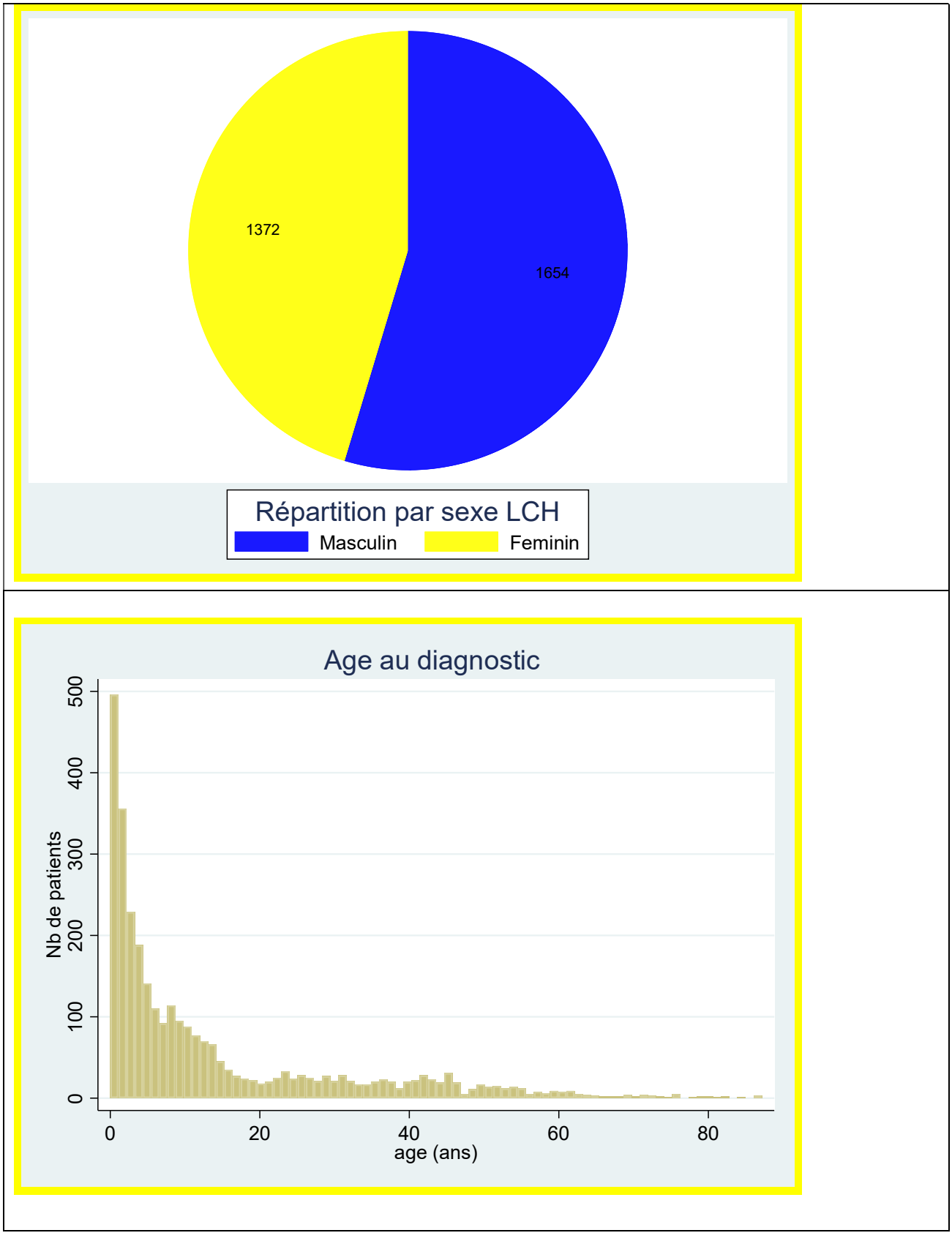
2.2 Détail par pathologie

2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

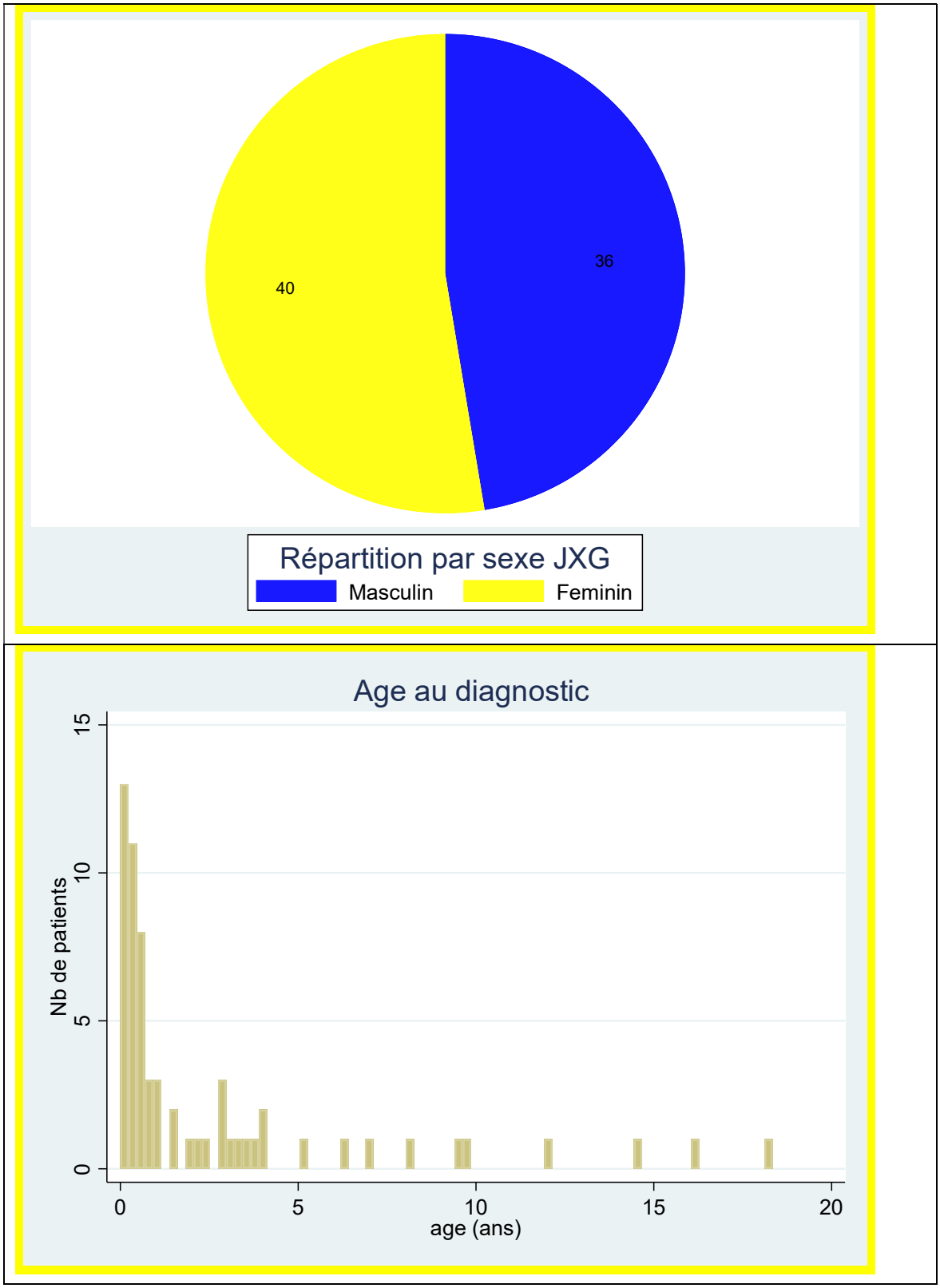
Total	15/2/2013	02/2015	02/2016	02/2017	02/2018	04/2019	04/2020	04/2021	04/2022
Nb	1728	2029	2211	2363	2503	2646	2789	2943	3032
Suivi médian	3.5	3.8	4.05	4.15	4.1	4.1	4.3	4.1	4.3
Personnes années	9648	12161	13770	15062	16616	17166	18578	19886	20157
Age < 15 ans	1414	1590	1673	1770	1835	1956	2023	2266	2328
Age 15 - 30 ans	135	198	236	257	283	294	315	358	381
Age > 30 ans	133	238	302	336	385	396	451	522	707

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



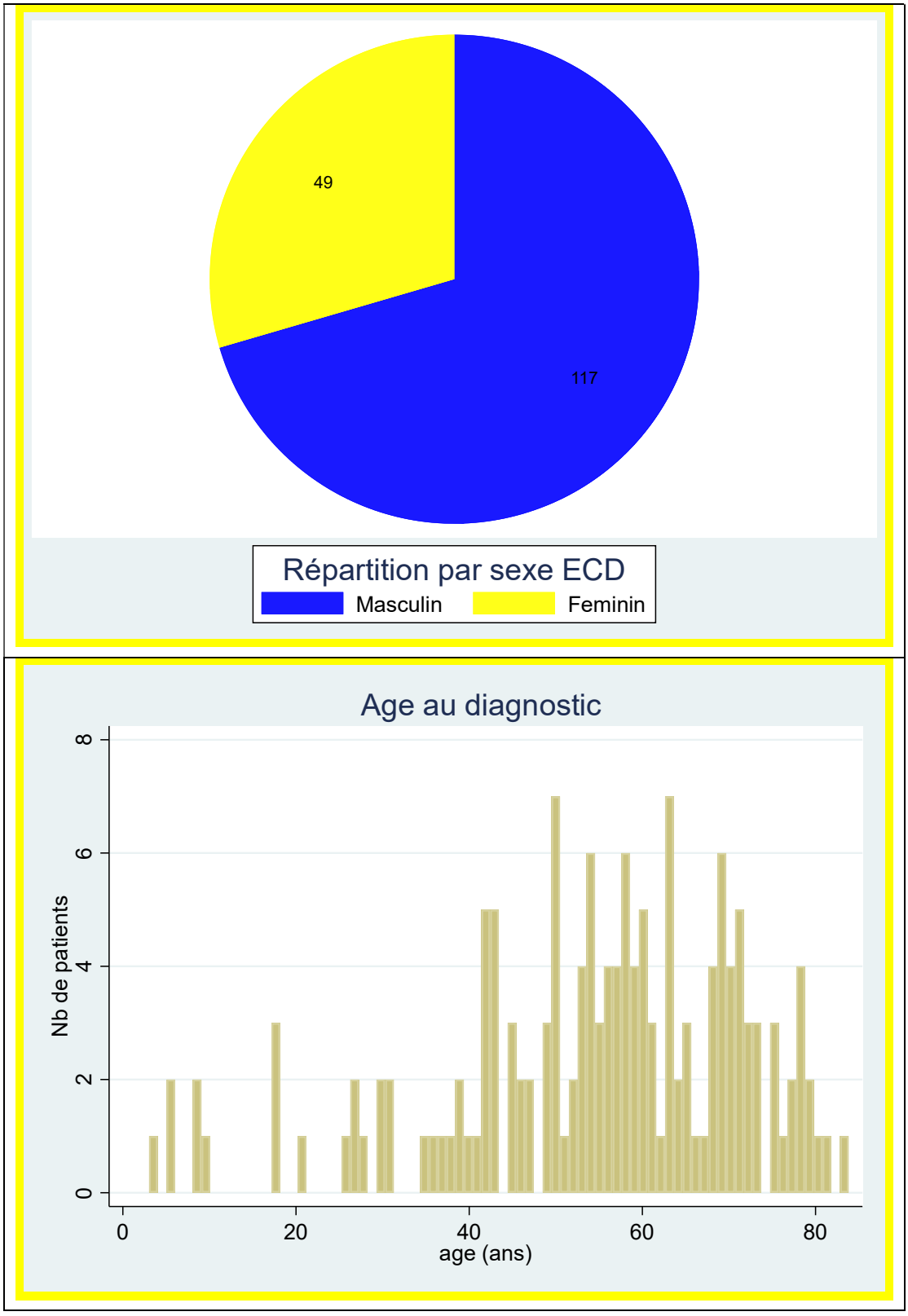
2.2.2 Xanthogranulome juvénile (forme systémique):

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



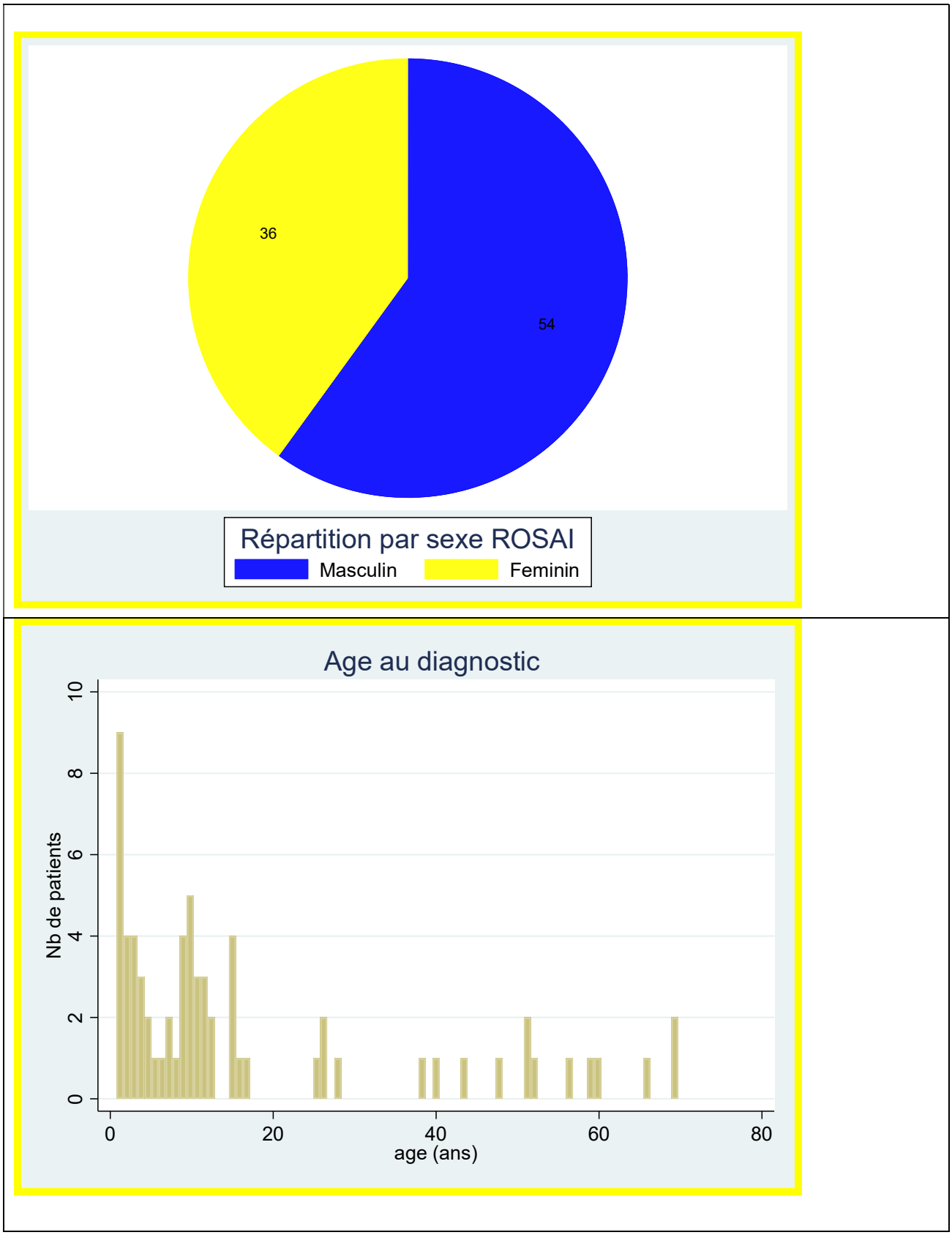
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

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



2.2.4 Maladie de Rosai Dorfman

Figure 4: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic maladie de Rosai Dorfman



2.3 Nombre de patients par région et par centre

Les centres de suivi des patients sont toujours renseignés avec néanmoins la possibilité d'un suivi dans plusieurs centres simultanément. Ainsi le patient est suivi sur 2 centres, le patient peut être attribué aux 2 centres en question. Le cas de Paris apparait tout à fait complexe et les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement. Néanmoins, cette information étant renseignée, elle est mentionnée dans le tableau 4a et dans le tableau 4b. Nous avons aussi intégré sur ce tableau les histiocytoses langerhansiennes et NON langerhansiennes, en distinguant ces catégories en 2014.

Tableau 4a : Recrutement par centres pédiatriques jusqu'à 2022

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas total avant 2000	Nb de cas total2 001 - 2009	Nb de cas total 2010-2015	2016 LCH	2016 Non LCH	2017 LCH	2017 Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	2020 LCH	2020 Non LCH	2021 LCH	2021 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	13	10	8	4	0	0	0	1	0	0	0	1	0	3	0	40	2
Angers	3	8	11	3	0	4	0	2	2	3	0	1	0	1	0	33	2
Besançon	2	7	2	0	0	0	1	1	0	0	0	1	0	1	0	14	1
Bordeaux	27	32	27	4	0	2	0	4	1	5	1	1	1	0	0	90	8
Brest	11	7	1	1	0	0	1	2	0	2	0	0	1	0	0	25	1
Caen	2	21	5	2	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	31	1
Clermont Ferrand	13	7	4	3	0	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	30	1
Dijon	4	3	5	0	0	1	0	0	0	0	0	13	0	0	0	13	1
Grenoble	14	20	17	5	2	1	0	2	0	2	0	1	0	3	0	55	6
Lille	27	49	34	2	0	3	0	7	0	4	0	5	0	0	1	121	7
Limoges	8	10	6	0	0	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1	24	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	66	59	47	4	0	6	0	8	0	6	0	10	0	3	1	202	7
Marseille onco hémato	29	46	19	0	0	3	0	3	0	2	0	1	0	3	0	102	5
Montpellier	12	18	19	4	0	3	0	6	0	1	0	0	0	2	0	61	4
Nancy	20	31	11	3	1	4	0	0	0	0	0	2	0	0	2	69	5
Nantes	17	27	23	5	0	4	0	2	10	4	0	2	0	4	1	88	4
Nice	13	19	14	5	0	4	0	1	0	2	0	0	1	0	1	55	4
Paris Curie	26	20	19	1	0	4	0	2	0	4	0	0	0	0	0	74	1
Paris IGR	71	21	15	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	99	1
Paris Necker	87	66	41	2	1	11	0	6	0	8	0	1	1	2	2	206	6
Paris R Debré / st Louis	27	19	11	0	1	2	0	6	1	1	1	0	1	2	0	60	10
Paris Trousseau	71	138	116	21	5	22	6	19	3	14	7	15	4	13	2	372	53
Poitiers	1	6	6	1	0	0	0	3	0	0	0	0	0	0	0	16	1
Reims	16	10	11	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	36	3
Rennes	23	11	13	2	0	6	0	2	0	1	1	1	1	2	0	60	3
Rouen	5	8	3	1	1	2	1	1	0	2	1	1	1	0	0	23	4
Saint Etienne	4	6	8	0	0	2	0	2	0	0	0	1	0	1	0	23	1
Strasbourg	5	16	15	0	1	0	0	1	0	2	1	2	0	1	0	39	3
Toulouse	51	38	36	5	0	7	1	4	0	6	1	2	1	0	0	147	9
Tours	12	7	8	2	0	1	1	4	0	0	1	4	1	2	0	38	6
Ile de la Réunion	1	9	8	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	23	0

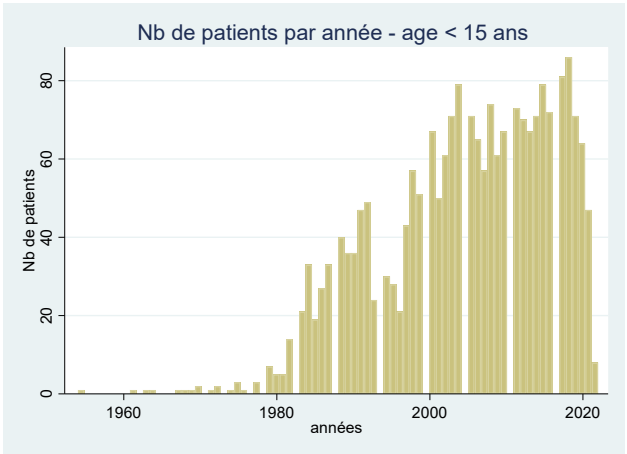
<u>Tableau 4b :</u> Recrutement par les centres adultes affiliés au centre de référence

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas total ≤ 2000	Nb de cas total de 2000 à 2009	Nb de cas total 2010 à 2015	2016 LCH	2016' Non LCH	2017 LCH	2017' Non LCH	2018 LCH	2018 Non LCH	2019 LCH	2019 Non LCH	2020 LCH	2020 Non LCH	2021 LCH	2021 Non LCH	Nbre Total LCH	Nbre Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	78	114	184	32	2	28	1	29	2	10	4	5	9	12	1	474	6
Pitie salpêtrière medecine interne	28	55	96	0	1	0	1	1	1	1	0	2	1	1	0	127	125
Pitie Neuro	23	8	13	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		41	4

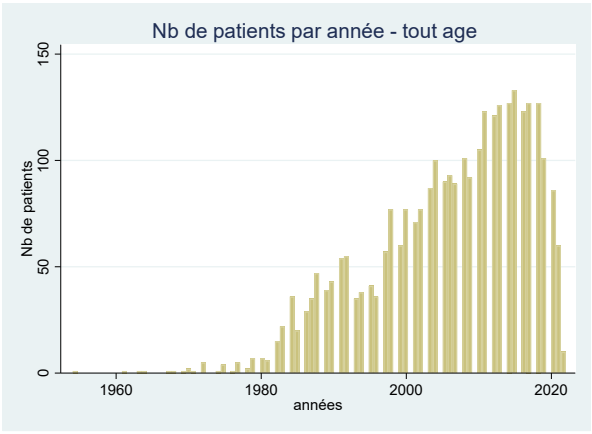
2.4 Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements

Le délai médian entre 2 visites est de 0.73 ans (p25 0.19 ans p75 1.9 ans). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 4.15 années.
La comparaison des situations entre février 2020 et 2021 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.



Patients LCH < 15 ans au diagnostic



Ensemble des patients

<u>Tableau 5 :</u> 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	1	1	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	15	14	1	0
1983	22	21	1	0
1984	36	33	2	1
1985	20	19	0	1
1986	29	27	2	0
1987	35	33	1	1
1988	47	40	6	1
1989	39	36	2	1
1990	43	36	4	3
1991	54	47	3	4
1992	55	49	2	4
1993	35	24	4	7
1994	38	30	4	4
1995	41	28	9	4
1996	36	21	8	7
1997	57	43	6	8
1998	77	57	7	13
1999	60	51	7	2
2000	77	67	4	6
2001	71	50	11	10
2002	77	61	7	9
2003	87	71	9	7
2004	100	79	10	11
2005	90	71	6	13
2006	93	65	11	17
2007	89	57	10	22
2008	101	74	14	13
2009	92	61	10	21
2010	105	67	17	21
2011	123	73	22	28
2012	121	70	16	35
2013	126	67	21	38
2014	127	71	24	32
2015	133	79	24	30
2016	123	72	15	36
2017	127	81	14	32
2018	127	86	10	31
2019	101	71	9	21
2020	86	64	5	17
2021	60	47	5	8
2022	10	8	0	2
total	3033	2158	351	524

* au 30/04/2022 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 2ème 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 pseudo dégénérative*	% ND	Traitement de 1ere ligne*	Trt Ligne 1%	Traitr 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	33	6	18,18%	1	12,0%	11	33,33%	2	6,06%	2	6,06%	21	63,64%	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%	2	7,41%	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%	1	2,78%	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%	4	8,16%	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%	3	10,00%	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	57	3	5,26%	11	19,3%	11	19,30%	1	1,75%	3	5,26%	34	59,65%	3	5,26%	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	67	0	0,00%	9	13,4%	8	11,94%	1	1,49%	3	4,48%	37	55,22%	3	4,48%	1	1,49%
2001	50	2	4,00%	8	16,0%	8	16,00%	1	2,00%	2	4,00%	23	46,00%	1	2,00%	0	0,00%
2002	61	0	0,00%	6	9,8%	6	9,84%	2	3,28%	2	3,28%	25	40,98%	2	3,28%	0	0,00%
2003	71	0	0,00%	10	14,1%	10	14,08%	0	0,00%	2	2,82%	30	42,25%	1	1,41%	2	2,82%
2004	79	1	1,27%	11	13,9%	10	12,66%	0	0,00%	4	5,06%	49	62,03%	2	2,53%	2	2,53%
2005	71	0	0,00%	10	14,1%	10	14,08%	0	0,00%	3	4,23%	31	43,66%	1	1,41%	2	2,82%
2006	65	0	0,00%	7	10,8%	6	9,23%	1	1,54%	3	4,62%	31	47,69%	3	4,62%	1	1,54%
2007	57	0	0,00%	7	12,3%	7	12,28%	0	0,00%	1	1,75%	29	50,88%	4	7,02%	0	0,00%
2008	74	3	4,05%	10	13,5%	8	10,81%	3	4,05%	3	4,05%	48	64,86%	3	4,05%	2	2,70%
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%	4	5,97%	36	53,73%	1	1,49%	1	1,49%
2011	73	2	2,74%	10	13,7%	9	12,33%	0	0,00%	4	5,48%	50	68,49%	7	9,59%	2	2,74%
2012	70	1	1,43%	8	11,4%	9	12,86%	0	0,00%	1	1,43%	41	58,57%	4	5,71%	1	1,43%
2013	67	1	1,49%	11	16,4%	10	14,93%	0	0,00%	0	0,00%	36	53,73%	1	1,49%	2	2,99%

2014	71	1	1,41%	5	7,0%	5	7,04%	0	0,00%	3	4,23%	36	50,70%	1	1,41%	7	9,86%
2015	79	0	0,00%	9	11,4%	9	11,39%	1	1,27%	3	3,80%	37	46,84%	1	1,27%	5	6,33%
2016	72	0	0,00%	4	5,6%	4	5,56%	0	0,00%	4	5,56%	27	37,50%	0	0,00%	8	11,11%
2017	81	0	0,00%	8	9,9%	9	11,11%	2	2,47%	2	2,47%	31	38,27%	0	0,00%	9	11,11%
2018	86	1	1,16%	4	4,7%	6	6,98%	0	0,00%	0	0,00%	38	44,19%	0	0,00%	9	10,47%
2019	71	1	1,41%	4	5,6%	6	8,45%	1	1,41%	1	1,41%	25	35,21%	0	0,00%	5	7,04%
2020	64	0	0,00%	0	0,0%	5	7,81%	0	0,00%	1	1,56%	15	23,44%	0	0,00%	4	6,25%
2021	47					4	8,51%			0	0,00%	10	21,28%	0	0,00%	1	2,13%
2022	8					0				0		1	12,50%	0	0,00%	1	12,50%
Total	2107	63	2,99%	286	13,6%	287	13,62%	30	1,42%	77	3,65%	1085	51,50%	46		69	3,27%

** 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 BRAF et anti MEK qui permettent l'abandon des chimiothérapies intensives par 2 Cda Arac et permettent une disparition à ce jour complète de la mortalité par histiocytose en France pour les diagnostics observés depuis 2015. L'impact de ces thérapies sur la proportion de séquelles n'est pas encore perceptible.

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

Dans le premier cas, la cause du décès est liée à une histiocytose langerhansienne néo natale, dont les premiers signes sont observés à la naissance, et qui va entrainer 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.

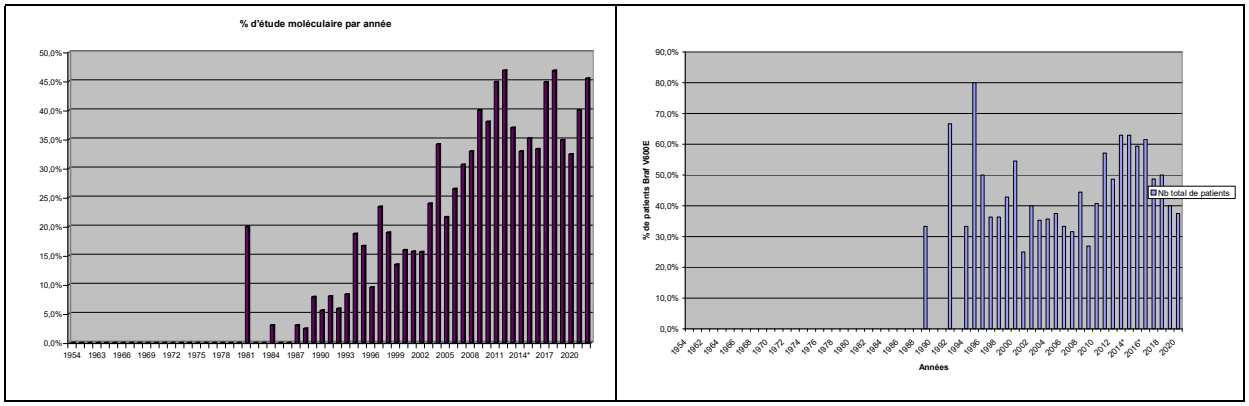
Dans le 2ème cas, le patient a présenté de façon concomitante une ostéopétrose maligne, l'histiocytose langerhansienne étant limité à la peau. L'intrication des 2 pathologies a posé un problème de diagnostique. Finalement, l'ostéopétrose a fait indiquer une transplantation médullaire et l'enfant est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

Le 3ème décès est survenue chez un nouveau dans la premier mois d'un traitement par thérapie ciblée. Ce nourrisson présentait une forme multi viscérale RO+avec une activité de la maladie très forte (DAS 16). Les informations recueillies montrent que le dosage du vémurafénib peu de temps avant le décès était sous optimal, tandis que la maladie était évolutive.

2.6 Connaissance du statut moléculaire

La réalisation de l'étude moléculaire dans l'histiocytose est en 2022 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.



<u>Tableau 7 :</u> 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	Nb total de patients	Nb d'études mol.	% d'étude mol.	Mutée Braf V600E	% 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	1	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	1	20,0%	0	
1982	14	0	0,0%		
1983	21	0	0,0%		
1984	33	1	3,0%	0	
1985	19	0	0,0%		
1986	27	0	0,0%		
1987	33	1	3,0%	0	0,0%
1988	41	1	2,4%	0	
1989	38	3	7,9%	1	33,3%
1990	36	2	5,6%	0	0,0%
1991	50	4	8,0%	0	0,0%
1992	51	3	5,9%	2	66,7%
1993	24	2	8,3%	0	0,0%
1994	32	6	18,8%	2	33,3%
1995	30	5	16,7%	4	80,0%
1996	21	2	9,5%	1	50,0%
1997	47	11	23,4%	4	36,4%
1998	58	11	19,0%	4	36,4%
1999	52	7	13,5%	3	42,9%
2000	69	11	15,9%	6	54,5%
2001	51	8	15,7%	2	25,0%
2002	64	10	15,6%	4	40,0%
2003	71	17	23,9%	6	35,3%
2004	82	28	34,1%	10	35,7%
2005	74	16	21,6%	6	37,5%
2006	68	18	26,5%	6	33,3%
2007	62	19	30,6%	6	31,6%
2008	82	27	32,9%	12	44,4%
2009	65	26	40,0%	7	26,9%
2010	71	27	38,0%	11	40,7%
2011	78	35	44,9%	20	57,1%
2012	79	37	46,8%	18	48,6%
2013	73	27	37,0%	17	63,0%
2014*	82	27	32,9%	17	63,0%
2015*	91	32	35,2%	19	59,4%
2016*	78	26	33,3%	16	61,5%
2017	87	39	44,8%	19	48,7%
2018	94	44	46,8%	22	50,0%
2019	86	30	34,9%	12	40,0%
2020	74	24	32,4%	9	37,5%
2021	60	24	40,0%	8	33,3%
2022	11	5	45,5%	4	80,0%
total	2316	617	26,6%	278	45,1%

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 2870 échantillons à des dates distinctes provenant de 755 patients.
Cette collection d'échantillons biologiques est localisée à New York (MSKCC / Pr Geissmann) pour 189 échantillons, au Généthon (522 échantillons), biobanque hopital St Louis (n=16), biobanque Hopital A paré (n=6) et à trousseau (2135 échantillons) (nota : un même échantillon peut avoir été divisés en plusieurs aliquots).

2.7.1.1 Etude Gene histio :

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP IdF3 et est restée ouverte jusqu'au début 2020.

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'hémato 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 connaitre 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:
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 prévalent**s: 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

2.7.1.2 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 est une étude prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée, non thérapeutique, interventionnelle à risques et contraintes minimes. http://u-link.eu/registre-des-essais-cliniques-en-france?pathology=histiocytose#results-top

L'objectif de l'étude est de poursuivre la caractérisation moléculaire des histiocytoses en particulier pour les formes les plus sévères mais aussi les plus rares et comprendre leur physiopathogénèse c'est-à-dire les étapes de développement de ces maladies. Aussi, cette étude vise à définir des biomarqueurs prédictifs d'une évolution défavorable et suivre l'évolutions des biomarqueurs des patients sous thérapie ciblée, afin de guider les choix thérapeutiques des médecins pour une meilleure prise en charge des patients, adapté à leur niveau de risque.

Critères d'inclusion

Diagnostic d'histiocytose obtenu selon les bonnes pratiques cliniques, comportant une histologie confirmant le diagnostic.

Disponibilité d'une biopsie (bloc FFPE et / ou échantillon cryoconservé) obtenu au moment du diagnostic initial ou à la rechute ou progression.

Consentement éclairé signé par la personne appropriée : patient, parents ou représentant légal.

Patient inscrit au registre français de l'histiocytose

Définition des cohortes:

Cohorte 1 : Enfants (<18 ans au moment du diagnostic) avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «L»

Cohorte 2 : Adultes (≥ 18 ans au diagnostic) avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «L»

Cohorte 3 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «C»

Cohorte 4 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «R»

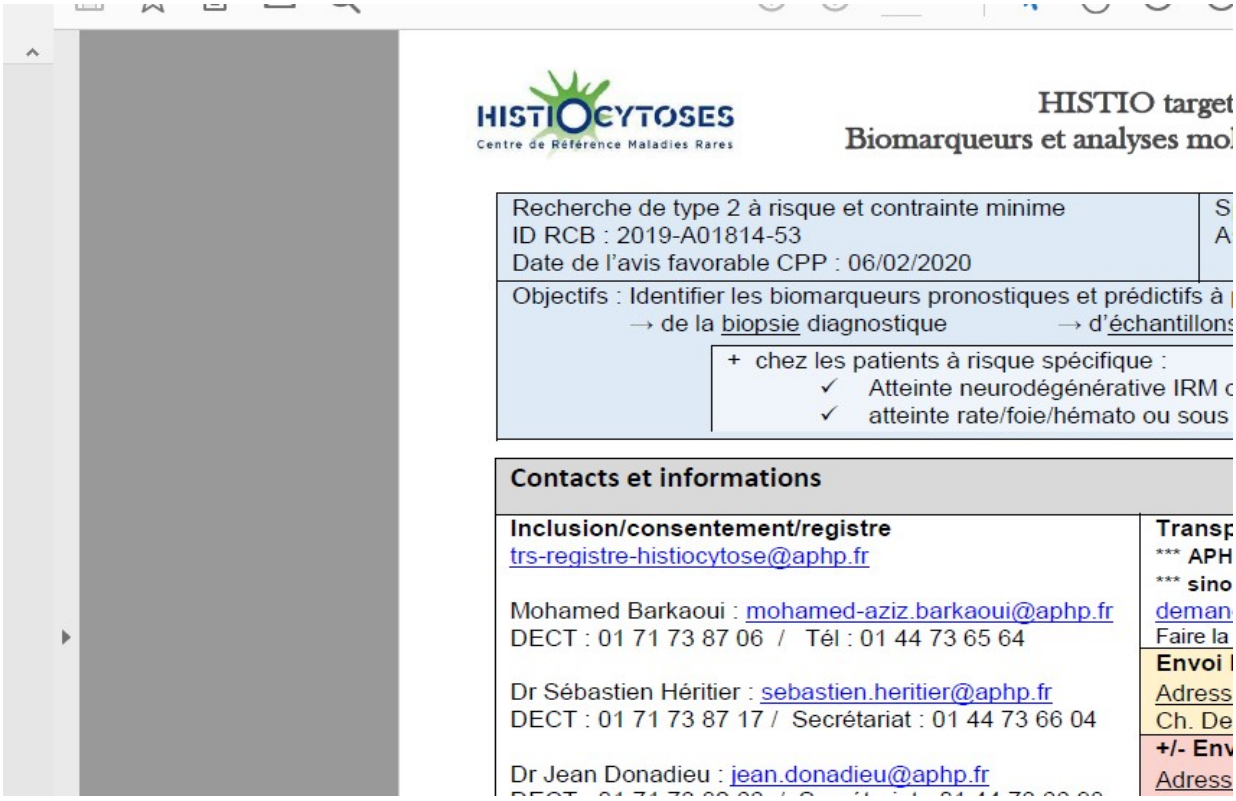
Cohorte 5 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose maligne (groupe «M»)

Les patients peuvent être inclus lors du diagnostic initial de la maladie ou après une réactivation ultérieure de la maladie.

Critères de non inclusion

Absence de consentement éclairé écrit du patient ou des parents ou du représentant légal

Patient pour lequel le suivi par le centre d'investigation n'apparaît pas réalisable



HISTIOCYTOSES
Centre de Référence Maladies Rares

HISTIO target
Biomarqueurs et analyses mo

Recherche de type 2 à risque et contrainte minime
ID RCB : 2019-A01814-53
Date de l'avis favorable CPP : 06/02/2020

Objectifs : Identifier les biomarqueurs pronostiques et prédictifs à
→ de la biopsie diagnostique → d'échantillons
+ chez les patients à risque spécifique :
✓ Atteinte neurodégénérative IRM
✓ atteinte rate/foie/hémato ou sous

Contacts et informations

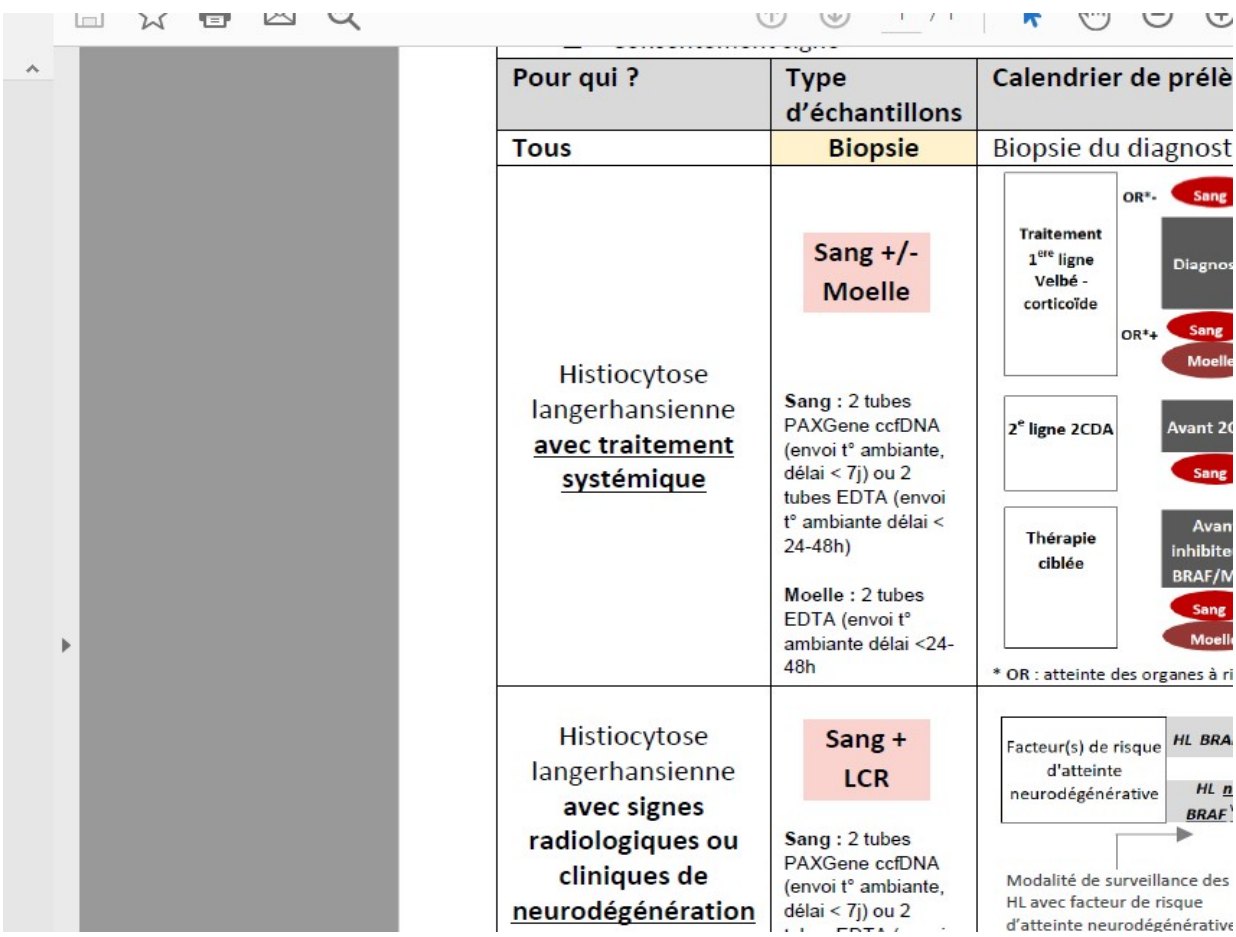
Inclusion/consentement/registre
trs-registre-histiocytose@aphp.fr

Mohamed Barkaoui : mohamed-aziz.barkaoui@aphp.fr
DECT : 01 71 73 87 06 / Tél : 01 44 73 65 64

Dr Sébastien Héritier : sebastien.heritier@aphp.fr
DECT : 01 71 73 87 17 / Secrétariat : 01 44 73 66 04

Dr Jean Donadieu : jean.donadieu@aphp.fr

Transp
*** APH
*** sino
deman
Faire la
Envoi
Adress
Ch. De
+/- Env
Adress



Pour qui ?	Type d'échantillons	Calendrier de prélè
Tous	Biopsie	Biopsie du diagnost
Histiocytose langerhansienne **avec traitement systémique**	**Sang +/- Moelle** **Sang** : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h) **Moelle** : 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai <24-48h	Traitement 1ère ligne Velbé - corticoïde OR*- Sang Diagnos OR*+ Sang Moelle 2e ligne 2CDA Avant 2 Sang Thérapie ciblée Avan inhibite BRAF/M Sang Moell * OR : atteinte des organes à ri
Histiocytose langerhansienne **avec signes radiologiques ou cliniques de neurodégénération**	**Sang + LCR** **Sang** : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2	Facteur(s) de risque d'atteinte neurodégénérative HL BRA HL n BRAF Modalité de surveillance des HL avec facteur de risque d'atteinte neurodégénérative

2.7.1.3 Etat des inclusions dans l'étude HISTIO target

Un total de 40 patients a été inclus en jusqu'au 30/4/2022 depuis le début de 'l'étude.

Centres SFCE / SHIP	04/2022	Reims	0
Amiens	1	Rennes	2
Angers	1	Rouen	0
Besançon	1	Saint Etienne	0
Bordeaux	2	Strasbourg	0
Brest	1	Toulouse	1
Caen	1	Tours	3
Clermont Ferrand	0	Ile de la Réunion	0
Dijon	0	Total	40
Grenoble	1		
Lille	0		
Limoges	0		
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	0		
Marseille onco hémato	2		
Montpellier	**0**		
Nancy	2		
Nantes	0		
Nice	0		
Paris Curie	0		
Paris IGR	0		
Paris Necker	1		
Paris R Debré / st Louis	1		
Paris Trousseau	20		
Poitiers	0		

2.7.1.4 Résultats des études transrationnelles : Corrélation entre la présentation clinique de la maladie et le statut mutationnel BRAFV600E

Le travail initial a montré un lien entre le statut BRAFV600E et tous les éléments qui, dans une histiocytose, constituent l'agressivité et la gravité de la maladie : Les patients BRAFV600E sont plus fréquemment multi viscéraux, ont une activité plus forte de la maladie, sont plus souvent réfractaires et ont plus fréquemment de séquelles [Heritier et al., 2016].
L'étude des facteurs de risque l'atteinte neurologique dégénérative constitue un extension de ce travail[Heritier et al., 2018].

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 ont été en œuvre en 2019 pour réaliser ces techniques en routine auprés du laboratoire d'anapath de l'hopital Ambroise Paré. Ceci est effectif depuis le début 2022.

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 donnés moléculaires sont en cours en 2022

- Description clinique et moléculaire d'une cohorte de sarcome histiocytaire
- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne 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 européenne

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 Pharmakokinetics study

Après un résumé de l'étude au cette étude dans le travail de cohorte [Donadieu et al., 2019], une étude de pharmaco dynamique est en cours avec l'implication de l'équipe du Pr ALVAREZ (APHP Laboratoire de pharmacologie / Hôpital 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 2021

Le PNDS HL 2021 est réalisée et disponible sur le site de l'HAS : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3301927/fr/histiocytose-langerhansienne-enfant-de-moins-de-18-ans

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

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. Les inclusions sont terminées et les analyses sont actuellement en cours.

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

Synopsis COBRAH

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

Study Design

Study Type : Interventional (Clinical Trial)

Estimated Enrollment : 54 participants
Allocation: Randomized
Intervention Model: Parallel Assignment
Masking: Quadruple (Participant, Care Provider, Investigator, Outcomes Assessor)
Primary Purpose: Treatment
Official Title: Cobimetinib for BRAF-wild-type Histiocytoses : a Randomized, Placebo-controlled, Double Blind Study" COBRAH Study
Actual Study Start Date : July 25, 2019
Estimated Primary Completion Date : September 22, 2021
Estimated Study Completion Date : June 22, 2023

Outcome Measures

Primary Outcome Measures :

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

   The objective metabolic responses is the percentage of patients with a complete metabolic response, partial metabolic response (reduction of a minimum of 30% in target lesions), stable metabolic disease or progressive metabolic disease according to PERCIST criteria (Haroche, et al. 2015) at Month 3. PERCIST criteria is defined by the PET response and will be used to evaluate the overall therapeutic response at month 3.

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

Secondary Outcome Measures :

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

Inclusion Criteria:

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

Exclusion Criteria:

- Patients with severe hepatic, renal and cardiac outcomes
- Patients with myopathies at baseline
- Patients with retinal detachment at baseline
- Patients with inherited disorders of galactose intolerance, Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption
- Patients with high bleeding risk.
- Allergies to iodized contrast media
- Simultaneous participation in another medical research
- Pregnancy or breast-feeding.

- No affiliation to the French Health Care System "sécurité sociale"

2.7.4 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

Depuis le 1/1/2021 jusqu'à la fin avril 2022 17 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, Site Ambroise Paré) contribuent. Nous présentons si possible la page 1 de l'article.

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

Seminar

Histiocytosis

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

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

Published Online
April 23, 2021
https://doi.org/10.1016/
S0140-6736(21)00311-1

EA 4340 BECCOH, Université de Versailles SQY, Service de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France (Prof J-F Emile MD, J Donadieu MD); Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique, Centre de Référence des Histiocytoses,

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

Images in...

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

Amira Benattia,[1] Céline Delestrain,[2] Jean Donadieu,[3] Abdellatif Tazi[1,4]

[1]National Reference Centre for Histiocytoses, Pulmonology Department, Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique - Hopitaux de Paris, Paris, Île-de-France, France
[2]Pediatrics Department, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Creteil, Île-de-France, France
[3]National Reference Centre for Histiocytoses, Paediatric Haemato-Oncology Department, Hôpital Trousseau, Assistance Publique - Hopitaux de Paris, Paris, Île-de-France, France
[4]INSERM U976, Institut de Recherche Saint-Louis, Université de Paris, PARIS, Île-de-France, France

DESCRIPTION

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

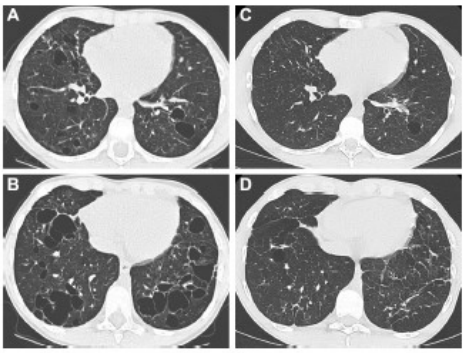


Figure 1 Transverse sections of high-resolution CT scans of the chest at the lung window (widths of –600 to 1600 HU). (A, B) At the end of 1 year of treatment with vinblastine and corticosteroids, diffuse pulmonary cystic

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

PLOS ONE

RESEARCH ARTICLE

Psychological features of adult patients with langerhans cell histiocytosis

Emmanuelle Bugnet[1], Nishant Gupta[2,3], Gwenaël Lorillon[1], Sayena Arbabzadeh-Bouchez[4], Cédric Lemogne[5,6], Sylvie Chevret[5,7,8], Abdellatif Tazi[1,5,8]*

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

* abdellatif.tazi@aphp.fr

Check for updates

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

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

Orphanet Journal of Rare Diseases

LETTER TO THE EDITOR Open Access

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

Cormac McCarthy[1,2], Emmanuelle Bugnet[3], Amira Benattia[3], Michael P. Keane[1,2], Benoit Vedie[4], Gwenaël Lorillon[3] and Abdellatif Tazi[3,5,6*]

Abstract

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

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

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

Mitogen-activating protein kinase pathway alterations in Langerhans cell histiocytosis

Fanélie Jouenne[a,b], *Amira Benattia*[c], *and Abdellatif Tazi*[a,c]

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

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

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

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

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

DOI: 10.1002/ppul.25153

LETTER TO THE EDITOR

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

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

Images in Thorax

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

Laure Delaval,[1,2] Jean-David Bouaziz,[1,3] Maxime Battistella,[1,4] Gwenaël Lorillon,[2] Abdellatif Tazi[1,2]

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

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

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Radiology

journal homepage: www.clinicalradiologyonline.net

MRI features of intra-axial histiocytic brain mass lesions

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

[a] Russell H. Morgan Department of Radiology and Radiological Science, Division of Neuroradiology, The Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, USA
[b] APHP, Department of Neuroradiology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[c] APHP, Department of Neuropathology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[d] APHP, Department of Neuro-oncology, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France
[e] APHP, Department of Hematology, Trousseau Hospital, Paris, France
[f] APHP, Department of Internal Medicine, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France

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

HEMATOPOIESIS AND STEM CELLS

High frequency of clonal hematopoiesis in Erdheim-Chester disease

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

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

KEY POINTS

- **ECD patients have a very high frequency of clonal hematopoiesis and concomitant overt myeloid malignancies.**
- **ECD patients with clonal hematopoiesis are older and have more frequent retroperitoneal involvement and *BRAF*V600E mutations.**

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

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

Received: 12 August 2020 | Revised: 16 September 2020 | Accepted: 17 September 2020
DOI: 10.1111/apa.15590

REGULAR ARTICLE

ACTA PÆDIATRICA WILEY

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

Egle Kvedaraite[1,2] | Magda Lourda[1,2] | HongYa Han[3] | Bianca Tesi[4,5] | Jenée Mitchell[6] | Maja Ideström[7] | Natalia Mouratidou[7] | George Rassidakis[8] | Tatiana von Bahr Greenwood[1,9] | Fleur Cohen-Aubart[10] | Martin Jädersten[3,11] | Selma Olsson Åkefeldt[1,12] | Mattias Svensson[2] | George Kannourakis[6] | Yenan T. Bryceson[3] | Julien Haroche[10] | Jan-Inge Henter[1,9]

[1]Childhood Cancer Research Unit, Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[2]Center for Infectious Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[3]Center for Hematology and Regenerative Medicine, Department of Medicine Huddinge, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[4]Centre for Molecular Medicine, Department of Molecular Medicine and Surgery, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden
[5]Department of Clinical Genetics, Karolinska University Laboratory, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[6]Fiona Elsey Cancer Research Institute and Federation University Australia, Ballarat, Vic., Australia
[7]Department of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[8]Department of Oncology-Pathology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[9]Department of Pediatric Oncology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[10]Institut E3M, Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, France
[11]Department of Hematology, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden
[12]Department of Pediatric Infectious Diseases, Karolinska University Hospital, Stockholm, Sweden

13: Site Saint Louis International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults.

Goyal G, Tazi A, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, Young JR, Cox CW, Van Laar J, Hermiston ML, Cao XX, Makras P, Kaltsas G, Haroche J, Collin M, McClain KL, Diamond EL, Girschikofsky M. Blood. 2022 Apr 28;139(17):2601-2621. doi: 10.1182/blood.2021014343. PMID: 35271698

American Society of Hematology
2021 L Street NW, Suite 900,
Washington, DC 20036
Phone: 202-776-0544 | Fax 202-776-0545
editorial@hematology.org

Expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults.

Tracking no: BLD-2021-014343R2

Gaurav Goyal (University of Alabama at Birmingham, United States) Abdellatif Tazi (French National Reference Center for Histiocytoses, France) Ronald Go (Mayo Clinic, United States) Karen Rech (Mayo Clinic, United States) Jennifer Picarsic (Cincinnati Children's Hospital Medical Center, United States) Robert Vassallo (Mayo Clinic, United States) Jason Young (Mayo Clinic, United States) Christian Cox (Mayo Clinic, United States) Jan van Laar (Erasmus University Medical Center, Netherlands) Michelle Hermiston (University of California, San Francisco, United States) Xin-xin Cao (State Key Laboratory of Complex Severe and Rare Diseases, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, China) Polyzois Makras (251 Hellenic Air Force General Hospital, Greece) Gregory Kaltsas (National and Kapodistrian University of Athens, Greece) Julien Haroche (Centre National de Référence des Histiocytoses, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Sorbonne Université, France) Matthew Collin (Newcastle University, United Kingdom) Kenneth McClain (Baylor College of Medicine, United States) Eli Diamond (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, United States) Michael Girschikofsky (Ordensklinikum Linz Elisabethinen, Austria)

Abstract:
Langerhans cell histiocytosis (LCH) can affect children and adults with wide variety of clinical manifestations, including unifocal, single-system multifocal, single-system pulmonary (smoking-associated), or multisystem disease. The existing paradigms in the management of LCH in adults are mostly derived from the pediatric literature. Over the last decade, the discovery of clonality and MAPK-ERK pathway mutations in most cases led to the recognition of LCH as a hematopoietic neoplasm, opening the doors for treatment with targeted therapies. These advances have necessitated an update of the existing recommendations for the diagnosis and treatment of LCH in adults. This document presents consensus recommendations that resulted from the discussions at the annual Histiocyte Society meeting in 2019, encompassing clinical features, classification, diagnostic criteria, treatment algorithm, and response assessment for adults with LCH. The recommendations favor the use of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography based imaging for staging and response assessment in majority of cases. Most adults with unifocal disease may be cured by local therapies, while the first-line treatment for single-system pulmonary LCH remains smoking cessation. Among patients not amenable or unresponsive to these treatments and/or have multifocal and multisystem disease, systemic treatments are recommended. Preferred systemic treatments in adults with LCH include cladribine or cytarabine, with emerging role of targeted (BRAF- and MEK-inhibitor) therapies. Despite documented response to treatments, many patients struggle with high symptom burden from pain, fatigue, and mood disorders that should be acknowledged and managed appropriately.

14: Site Trousseau Pediatrie Cutaneous adverse events in children treated with vemurafenib for refractory BRAFV600E mutated Langerhans cell histiocytosis.

Tardieu M, Néron A, Duvert-Lehembre S, Amine Larabi I, Barkaoui M, Emile JF, Seigneurin A, Boralevi F, Donadieu J. Pediatr Blood Cancer. 2021 Sep;68(9):e29140. doi: 10.1002/pbc.29140. Epub 2021 Jun 9. PMID: 34109735

Received: 28 December 2020 | Revised: 16 April 2021 | Accepted: 29 April 2021

DOI: 10.1002/pbc.29140

Pediatric Blood & Cancer

HEMATOLOGY: RESEARCH ARTICLE

Cutaneous adverse events in children treated with vemurafenib for refractory *BRAF*^{V600E} mutated Langerhans cell histiocytosis

Mathilde Tardieu[1] | Amélie Néron[2] | Sophie Duvert-Lehembre[3] | Islam Amine Larabi[4] | Mohamed Barkaoui[5] | Jean-Francois Emile[6] | Arnaud Seigneurin[7] | Franck Boralevi[8] | Jean Donadieu[5]

[1] Pediatric Dermatology Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

[2] Dermatology Department, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

[3] Dermatology Department, Lille University Hospital, Lille, France

[4] Department of Pharmacology and Toxicology, Paris-Saclay University (Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University), Inserm U-1173, Raymond Poincaré Hospital, Garches, France

[5] French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Paris, France

[6] Pathology Department & EA4340-BECCOH, Ambroise Paré Hospital, AP-HP & Versailles SQY University, Boulogne, France

[7] TIMC-IMAG Laboratory, Grenoble Alpes University, Grenoble Alpes University Hospital, Grenoble, France

[8] Pediatric Dermatology Unit, Hôpital Pellegrin-Enfants, Bordeaux, France

Correspondence
Mathilde Tardieu, Pediatric Dermatology Department, Grenoble Alpes University Hospital, 43 Boulevard de la Chantourne, 38700 La Tronche, France.
Email: MTardieu@chu-grenoble.fr

Abstract

Background: The somatic *BRAF*^{V600E} mutation occurs in 38–64% of pediatric cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH). Vemurafenib (VMF), a BRAF inhibitor, was approved for refractory *BRAF*^{V600E} mutated LCH. In adults, VMF causes frequent cutaneous adverse events (CAE) including skin tumors (squamous cell carcinomas, melanomas), but little is known in children. The objective of this study was to evaluate the frequency, clinical spectrum, and severity of CAEs in children treated with VMF for LCH. In addition, a correlation between CAE occurrence and VMF dose, residual plasma levels (RPLs), and efficacy was searched for.

Procedure: Multicentric retrospective observational study including patients <18 years treated with VMF alone for refractory *BRAF*^{V600E} mutated LCH in 13 countries between October 1, 2013 and December 31, 2018.

Results: Fifty-seven patients: 56% female, median age 2.1 years (0.2–14.6), median treatment duration 4.1 months (1.4–29.7). Forty-one patients (72%) had at least one CAE: photosensitivity (40%), keratosis pilaris (32%), rash (26%), xerosis (21%), and neutrophilic panniculitis (16%). No skin tumor was observed. Five percent of CAEs were grade 3. None were grade 4 or led to permanent VMF discontinuation. Dose reduction was necessary for 12% of patients, temporary treatment discontinuation for 16%, none leading to loss of efficacy. VMF dose, median RPL, and efficacy were not correlated with CAE occurrence.

Conclusions: At doses used for pediatric LCH, CAEs are frequent but rarely severe and have little impact on the continuation of treatment when managed appropriately. Regular dermatological follow-up is essential to manage CAEs and screen for possible induced skin tumors.

KEYWORDS
BRAF inhibitor, cutaneous adverse event, Langerhans cell histiocytosis, melanoma, neutrophilic panniculitis, pediatric, photosensitivity, rash, skin toxicity, squamous cell carcinoma, vemurafenib

15 Site Trousseau Pédiatrie: A circulating subset of BRAFV600E -positive cells in infants with high-risk Langerhans cell histiocytosis treated with BRAF inhibitors.

Poch R, Le Louet S, Hélias-Rodzewicz Z, Hachem N, Plat G, Barkaoui MA, Lapillonne H, Delhommeau F, Emile JF, Donadieu J, Héritier S. Br J Haematol. 2021 Aug;194(4):745-749. doi: 10.1111/bjh.17721. Epub 2021 Jul 26. PMID:34312844

bjh short report

A circulating subset of *BRAF*^{V600E}-positive cells in infants with high-risk Langerhans cell histiocytosis treated with BRAF inhibitors

Rita Poch,[1] Solenne Le Louet,[1] Zofia Hélias-Rodzewicz,[2,3] Nawa Hachem,[1] Geneviève Plat,[4] Mohamed-Aziz Barkaoui,[5] Hélène Lapillonne,[1] François Delhommeau,[1] Jean-François Emile,[2,3] Jean Donadieu[1,2,5] and Sébastien Héritier[1,5]

[1]*INSERM, Centre de Recherche Saint-Antoine, CRSA, Sorbonne Université, Paris,* [2]*EA4340-BECCOH, Versailles SQY University,* [3]*Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, AP-AP, Boulogne,* [4]*Department of Pediatric Hematology and Oncology, Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse, Toulouse, and* [5]*Department of Pediatric Hematology and Oncology Trousseau Hospital, French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, AP-AP, Paris, France*

Received 26 May 2021; accepted for publication 8 July 2021

Correspondence: Sébastien Héritier, French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France.
E-mail: sebastien.heritier@aphp.fr

Summary

BRAF inhibitors are an effective treatment for *BRAF*^{V600E}-mutated, risk-organ-positive Langerhans cell histiocytosis (RO$^+$ LCH). However, cell-free *BRAF*^{V600E} DNA often persists during therapy and recurrence frequently occurs after therapy discontinuation. To identify a pathological reservoir of *BRAF*^{V600E}-mutated cells, we studied peripheral blood cells obtained from six infants with RO$^+$ multisystem (MS) LCH that received targeted therapy. After cell sorting, the *BRAF*^{V600E} mutation was detected in monocytes (n = 5), B lymphocytes (n = 3), T lymphocytes (n = 2), and myeloid and plasmacytoid dendritic cells (n = 2 each). This biomarker may offer an interesting tool for monitoring the effectiveness of new therapeutic approaches for weaning children with RO$^+$ LCH from targeted therapy.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Biomarker, BRAF, targeted therapy, circulating tumour cells.

16: Site Trousseau Pédiatrie Additive Prognostic Impact of Gastrointestinal Involvement in Severe Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis. Minkov M, Pötschger U, Thacker N, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Henter JI, Lehrnbecher T, Rodriguez-Galindo C, Sieni E, Nanduri V, van den Bos C, Abla O; LCH Study Group of the Histiocyte Society. J Pediatr. 2021 Oct;237:65-70.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.06.016. Epub 2021 Jun 17. PMID:34146548

THE JOURNAL OF PEDIATRICS • www.jpeds.com ORIGINAL ARTICLES

Additive Prognostic Impact of Gastrointestinal Involvement in Severe Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis

Milen Minkov, MD, PhD[1,*], Ulrike Pötschger, PhD[1,*], Nirav Thacker, MD[2], Itziar Astigarraga, MD, PhD[3], Jorge Braier, MD[4], Jean Donadieu, MD[5], Jan-Inge Henter, MD, PhD[6], Thomas Lehrnbecher, MD[7], Carlos Rodriguez-Galindo, MD[8], Elena Sieni, MD[9], Vasanta Nanduri, MD[10], Cor van den Bos, MD, PhD[11], Oussama Abla, MD[2], for the LCH Study Group of the Histiocyte Society

Objective To evaluate the prognostic impact of gastrointestinal involvement on the survival of children with Langerhans cell histiocytosis (GI-LCH) registered with the international clinical trials of the Histiocyte Society.

Study design This was a retrospective analysis of 2414 pediatric patients registered onto the consecutive trials DAL-HX 83, DAL-HX 90, LCH-I, LCH-II, and LCH-III.

Results Among the 1289 patients with single-system LCH, there was no single case confined to the GI tract; 114 of 1125 (10%) patients with multisystem LCH (MS-LCH) had GI-LCH at initial presentation. GI-LCH was significantly more common in children aged <2 years at diagnosis (13% vs 6% in those aged >2 years; $P < .001$) and in those with risk organ involvement (15% vs 6% in those without risk organ involvement; $P < .001$). The 5-year overall survival (OS) in patients without risk organ involvement was excellent irrespective of GI disease (98% vs 97% in patients with GI-LCH; $P = .789$). In patients with risk organ involvement, the 5-year OS was 51% in 70 patients with GI-LCH vs 72% in 394 patients without GI-LCH ($P < .001$).

Conclusions GI-LCH has an additive unfavorable prognostic impact in children with MS-LCH and risk organ involvement. The emerging need for more intensive or alternative treatments mandates prospective evaluation. *(J Pediatr 2021;237:65-70).*

17: Site Ambroise Paré ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition.

Kemps PG, Picarsic J, Durham BH, Hélias-Rodzewicz Z, Hiemcke-Jiwa L, van den Bos C, van de Wetering MD, van Noesel CJM, van Laar JAM, Verdijk RM, Flucke UE, Hogendoorn PCW, Woei-A-Jin FJSH, Sciot R, Beilken A, Feuerhake F, Ebinger M, Möhle R, Fend F, Bornemann A, Wiegering V, Ernestus K, Méry T, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Dembowska-Baginska B, Evseev DA, Potapenko V, Baykov VV, Gaspari S, Rossi S, Gessi M, Tamburrini G, Héritier S, Donadieu J, Bonneau-Lagacherie J, Lamaison C, Farnault L, Fraitag S, Jullié ML, Haroche J, Collin M, Allotey J, Madni M, Turner K, Picton S, Barbaro PM, Poulin A, Tam IS, El Demellawy D, Empringham B, Whitlock JA, Raghunathan A, Swanson AA, Suchi M, Brandt JM, Yaseen NR, Weinstein JL, Eldem I, Sisk BA, Sridhar V, Atkinson M, Massoth LR, Hornick JL, Alexandrescu S, Yeo KK, Petrova-Drus K, Peeke SZ, Muñoz-Arcos LS, Leino DG, Grier DD, Lorsbach R, Roy S, Kumar AR, Garg S, Tiwari N, Schafernak KT, Henry MM, van Halteren AGS, Abla O, Diamond EL, Emile JF. Blood. 2022 Jan 13;139(2):256-280. doi: 10.1182/blood.2021013338. PMID:34727172

Regular Article

MYELOID NEOPLASIA

ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition

Paul G. Kemps,[1,2,*] Jennifer Picarsic,[3,*] Benjamin H. Durham,[4,5] Zofia Hélias-Rodzewicz,[6,7] Laura Hiemcke-Jiwa,[2] Cor van den Bos,[2,8] Marianne D. van de Wetering,[2,8] Carel J. M. van Noesel,[9] Jan A. M. van Laar,[10,11] Robert M. Verdijk,[12] Uta E. Flucke,[13] Pancras C. W. Hogendoorn,[1] F. J. Sherida H. Woei-A-Jin,[14] Raf Sciot,[15] Andreas Beilken,[16] Friedrich Feuerhake,[17] Martin Ebinger,[18] Robert Möhle,[19] Falko Fend,[20] Antje Bornemann,[20] Verena Wiegering,[21] Karen Ernestus,[22] Tina Méry,[23] Olga Gryniewicz-Kwiatkowska,[24] Bozenna Dembowska-Baginska,[24] Dmitry A. Evseev,[25] Vsevolod Potapenko,[26,27] Vadim V. Baykov,[28] Stefania Gaspari,[29] Sabrina Rossi,[30] Marco Gessi,[31] Gianpiero Tamburrini,[32] Sébastien Héritier,[33] Jean Donadieu,[7,33] Jacinthe Bonneau-Lagacherie,[34] Claire Lamaison,[35] Laure Farnault,[36] Sylvie Fraitag,[37] Marie-Laure Jullié,[38] Julien Haroche,[39] Matthew Collin,[40] Jackie Allotey,[41] Majid Madni,[42] Kerry Turner,[43] Susan Picton,[44] Pasquale M. Barbaro,[45] Alysa Poulin,[46] Ingrid S. Tam,[46] Dina El Demellawy,[47] Brianna Empringham,[48] James A. Whitlock,[48] Aditya Raghunathan,[49] Amy A. Swanson,[49] Mariko Suchi,[50] Jon M. Brandt,[51] Nabeel R. Yaseen,[52] Joanna L. Weinstein,[53] Irem Eldem,[54] Bryan A. Sisk,[54] Vaishnavi Sridhar,[55] Mandy Atkinson,[55] Lucas R. Massoth,[56] Jason L. Hornick,[57] Sanda Alexandrescu,[57,58] Kee Kiat Yeo,[59] Kseniya Petrova-Drus,[5] Stephen Z. Peeke,[60] Laura S. Muñoz-Arcos,[61] Daniel G. Leino,[3] David D. Grier,[3] Robert Lorsbach,[3] Somak Roy,[3] Ashish R. Kumar,[62,63] Shipra Garg,[64] Nishant Tiwari,[64] Kristian T. Schafernak,[64] Michael M. Henry,[65] Astrid G. S. van Halteren,[2,66] Oussama Abla,[48] Eli L. Diamond,[67,†] and Jean-François Emile[6,7,†]

[1]Department of Pathology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [2]Princess Máxima Center for Pediatric Oncology, Utrecht, The Netherlands; [3]Division of Pathology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, Cincinnati, OH; [4]Human Oncology and Pathogenesis Program, Department of Medicine, and [5]Department of Pathology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; [6]Department of Pathology, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Boulogne, France; [7]EA4340-Biomarqueurs et Essais Cliniques en Cancérologie et Onco-Hématologie, Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines University, Boulogne, France; [8]Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital, and [9]Department of Pathology, Amsterdam University Medical Centers, Amsterdam, The Netherlands; [10]Department of Internal Medicine and Immunology, and [11]Section of Clinical Immunology, Department of Immunology, and [12]Department of Pathology, Erasmus Medical Center University Medical Center Rotterdam, Rotterdam, The Netherlands; [13]Department of Pathology, Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [14]Department of General Medical Oncology, University Hospitals Leuven, Leuven Cancer Institute, Leuven, Belgium; [15]Department of Pathology, University Hospitals Leuven, Katholieke Universiteit Leuven, Leuven, Belgium; [16]Department of Pediatric Hematology and Oncology, and [17]Department of Pathology, Hannover Medical School, Hannover, Germany; [18]Department I – General Pediatrics, Children's Hospital, Hematology and Oncology, [19]Department of Hematology and Oncology, and [20]Department of Pathology and Neuropathology and Comprehensive Cancer Center, University Hospital Tuebingen, Tuebingen, Germany; [21]Department of Oncology, Hematology and Stem Cell Transplantation, University Children's Hospital Würzburg, Würzburg, Germany; [22]Department of Pathology, University of Würzburg and Comprehensive Cancer Center Mainfranken, Würzburg, Germany; [23]Division of Pediatric Hematology and Oncology, Department of Pediatrics, Klinikum Chemnitz, Chemnitz, Germany; [24]Department of Oncology, Children's Memorial Health Institute, Warsaw, Poland; [25]Dmitriy Rogachev National Center for Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia; [26]Department of Hematology and Oncology, Municipal Educational Hospital N°31, Saint Petersburg, Russia; [27]Department of Bone Marrow Transplantation and [28]Department of Pathology, Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia; [29]Department of Hematology/Oncology, Cell and Gene Therapy, Bambino Gesù Children's Hospital Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), Rome, Italy; [30]Pathology Unit, Laboratories Department, Bambino Gesù Children's Hospital IRCCS, Rome, Italy; [31]Department of Pathology and [32]Department of Pediatric Neurosurgery, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Rome, Italy; [33]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Trousseau Hospital, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; [34]Department of Pediatric Onco-Hematology and [35]Department of Pathology, Rennes University Hospital, Rennes, France; [36]Department of Hematology, La Conception, University Hospital of Marseille, Marseille, France; [37]Department of Pathology, Necker-Enfants Malades Hospital, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France; [38]Department of Pathology, University Hospital of Bordeaux, Bordeaux, France; [39]Department of Internal Medicine, University Hospital La Pitié-Salpêtrière Paris, French National Reference Center for Histiocytoses, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, Paris, France; [40]Newcastle upon Tyne Hospitals, Newcastle upon Tyne, United Kingdom; [41]Department of Pathology and [42]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Nottingham University Hospitals, Nottingham, United Kingdom; [43]Department of Histopathology and [44]Department of Pediatric Oncology, Leeds Children's Hospital, Leeds, United Kingdom; [45]Department of Hematology, Queensland Children's Hospital, Brisbane, QLD, Australia; [46]Department of Pathology and Laboratory Medicine, University of Saskatchewan, Saskatoon, SK, Canada; [47]Department of Pathology, Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa, ON, Canada; [48]Department of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, University of Toronto, Toronto, ON, Canada; [49]Division of Anatomic Pathology, Mayo Clinic Rochester, Rochester, MN; [50]Department of Pathology, Medical College of Wisconsin, Milwaukee, WI; [51]Department of Pediatric Oncology, Hospital Sisters Health System St Vincent Children's Hospital, Green Bay, WI; [52]Department of Pathology, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; [53]Department of Hematology, Oncology and Stem Cell Transplantation, Ann & Robert H. Lurie Children's Hospital of Chicago, Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, IL; [54]Department of Pediatric Hematology and Oncology, St Louis Children's Hospital, Washington University in St Louis, St Louis, MO; [55]Department of Pediatric Hematology and Oncology, Carilion Children's Pediatric Hematology and Oncology, Roanoke, VA; [56]Department of Pathology, Massachusetts General Hospital, and [57]Department of Pathology, Brigham and Women's Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA; [58]Department of Pathology, Boston Children's Hospital, Boston, MA; [59]Department of Pediatric Oncology, Dana Farber/Boston Children's Cancer and Blood Disorders Center, Boston, MA; [60]Department of Hematology and

Downloaded from http://ashpublications.org/blood/article-pdf/139/2/256/1863353/bloodbld2021013338.pdf by Jean DONADIEU on 27 May 2022

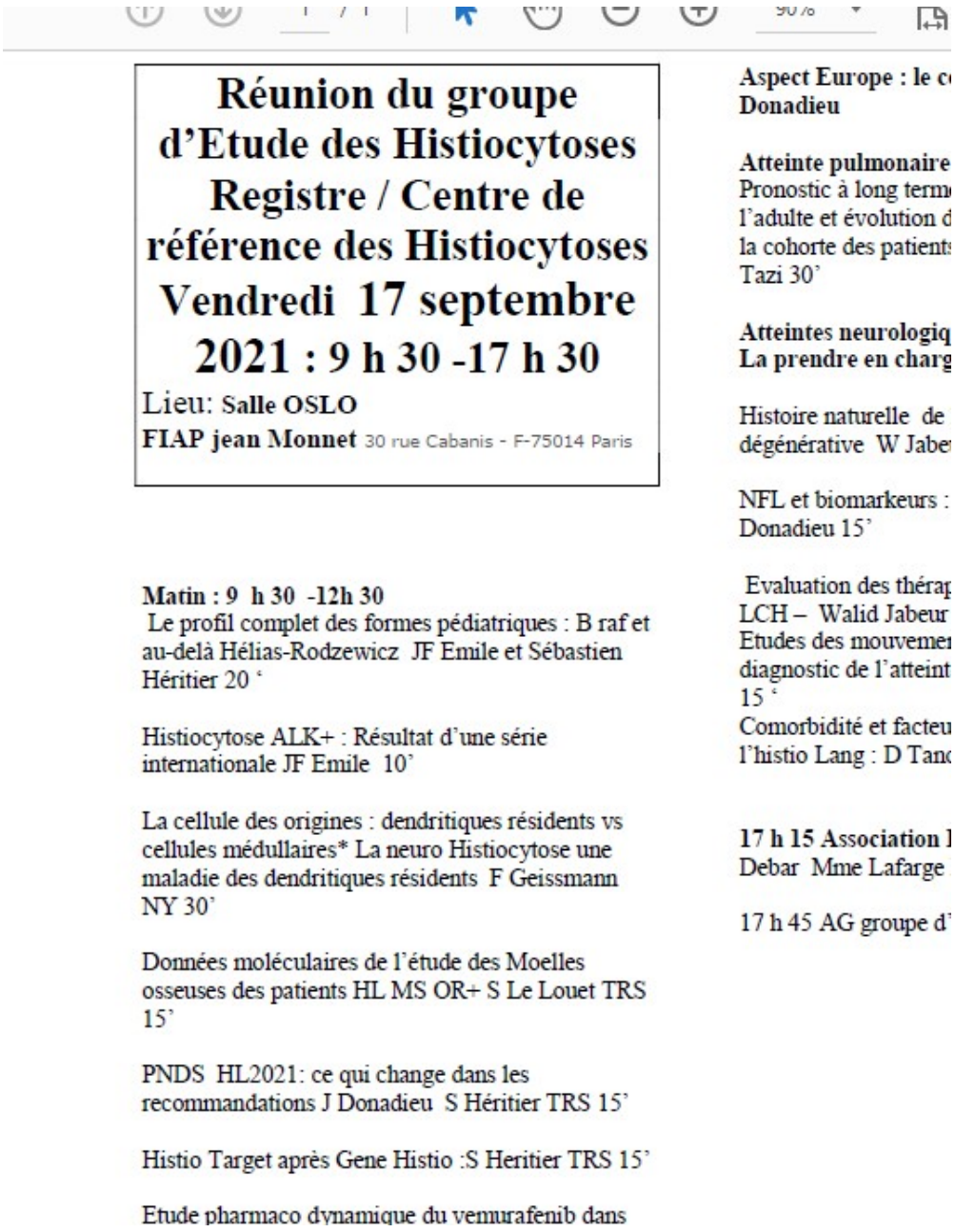
© 2022 by The American Society of Hematology

2.7.5 Participation et organisation de reunions

2.7.5.1 Réunion familles/ patients ECHO le 17/4/2021

2.7.5.2 EHA 2 juin 2021 : *Langerhans cell histiocytosis* - Clinical presentation, molecular biology and novel targeted therapies J DONADIEU

2.7.5.3 Organisation de la réunion annuelle le 17 Septembre 2021



Réunion du groupe d'Etude des Histiocytoses Registre / Centre de référence des Histiocytoses Vendredi 17 septembre 2021 : 9 h 30 -17 h 30

Lieu: **Salle OSLO**
FIAP jean Monnet 30 rue Cabanis - F-75014 Paris

Matin : 9 h 30 -12h 30
Le profil complet des formes pédiatriques : B raf et au-delà Hélias-Rodzewicz JF Emile et Sébastien Héritier 20 '

Histiocytose ALK+ : Résultat d'une série internationale JF Emile 10'

La cellule des origines : dendritiques résidents vs cellules médullaires* La neuro Histiocytose une maladie des dendritiques résidents F Geissmann NY 30'

Données moléculaires de l'étude des Moelles osseuses des patients HL MS OR+ S Le Louet TRS 15'

PNDS HL2021: ce qui change dans les recommandations J Donadieu S Héritier TRS 15'

Histio Target après Gene Histio :S Heritier TRS 15'

Etude pharmaco dynamique du vemurafenib dans

Aspect Europe : le c
Donadieu

Atteinte pulmonaire
Pronostic à long term
l'adulte et évolution d
la cohorte des patient
Tazi 30'

Atteintes neurologiq
La prendre en charg

Histoire naturelle de
dégénérative W Jabe

NFL et biomarkeurs :
Donadieu 15'

Evaluation des thérap
LCH – Walid Jabeur
Etudes des mouvemer
diagnostic de l'atteint
15 '
Comorbidité et facteu
l'histio Lang : D Tanc

17 h 15 Association
Debar Mme Lafarge

17 h 45 AG groupe d'

2.7.5.4 Participation à la réunion annuelle de la SHIP sept 2021

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

2.7.5.5 Congrés société marocaine d'hématologie 22 octobre 2021

الجمعية المغربية لأمراض الدم
Société Marocaine d'Hématologie

XVII° CONGRES MAGHREBIN D'HEMATOLOGIE

8 Octobre 2021 : Session Leucémies Aigues Lymphoïdes
15 Octobre 2021 : Session Maladie Thromboembolique Veineuse et Éducationnelle
22 Octobre 2021 : Session Éducationnelle
29 Octobre 2021 : Session Lymphome Hodgkinien

PREPROGRAMME

Vendredi 22 Octobre 2021 : Sessions éducationnelles

Modérateurs :	....	
14h00 – 14h30 :	Histiocytoses	J Donadieu
14h30 – 15h00 :	CAT devant une neutropénie	J Donadieu
15h00 – 15h30 :	Sympo Novartis: Place du JAKAVI dans la prise en charge de la Myélofibrose	N. Szuber
15h30 – 16h00 :	Sympo AbbVie : Actualités thérapeutiques dans la Leucémie Lymphoïde Chronique	A.S Michallet
16h00 – 16h10 :	Q & A	

2.7.5.6 Participation à la réunion ECHO 15-16 octobre 2021

ECHO Annual Meeting

October 15-16, 2021 in Athens

(hybrid mode, agenda based on the local time in Greece)

Board meeting

Day 1 (Oct 15, 2021) 10:00 – 18:00

10:00 – 12:00 **Board meeting (closed)**

12:00 – 13:00 Lunch for the participants in person

12:45-13:00 Dial-in of the members joining virtually

13:00 – 13:15 Welcome address (V. Papadakis - Local organizer; A. Katamis President HeSPHO; P Kontoyanis Nikolas Symposium & Artemis Association)

13:15 – 14:30 Update on ongoing projects:

- Astrid van Halteren: Genotype study (15 Min + 5 Min Discussion)
- Elena Sieni: Circulating mutation copies (15 Min + 5 Min Discussion)
- Jean Donadieu: Updating the survey on inhibitor therapy (15 Min + 5 Min Discussion)
- Jan-Inge Henter: Monitoring activity and treatment response of ND-CNS-LCH (15 Min + 5 Min Discussion)

14:30 – 14:45 Break

14:45 – 16:30 Round table think-tank: Using MAPK inhibitors for a definitive cure: regimens and trial design

- Jean Donadieu: Clinical experience with VEM (10 Min)
- D. Evseev: Results of a multicenter study: VEM + 2CdA/Ara-C (10 Min)

Closed session :

16:30 – 18 :00 Biology Working Group

19 :00 Dinner for the participants in person

Day 2 (Oct 16, 2021) 08:30 – 12:30 General Assembly (hybrid mode)

All members kindly requested to join and actively contribute to the discussions and vote on Board proposals.

08:15 – 08:30 Dial-in of the members joining virtually

08:30 – 08:40 Welcome address (M. Minkov - President; V. Papadakis - Local organizer)

08:40 – 09:30 Exchange on activities and needs in the countries

09:30 – 09:45 President's report

09:45 – 10:00 Treasurer's report (+ vote on membership fee).

10:00 – 10:15 a wrap-up of the Round table discussion of the previous day

10:15 – 10:30 Break

Discussion and agreement on the Board proposal: Creating a frame to stimulate open collaboration

(Moderator: tbd)

10:30 – 11:30 Part 1: Rules and a gentlemen agreement for a coordinated ECHO scientific plan and transparent assignment of Working Group (Project) leads.

11:30 – 12:30 Part 2: Agreement on priorities and Working Groups => Action plan for the next 1-2 years.

2.7.5.7 Journée d'hématologie de l'université de paris 19 novembre 2021

3eme Journée d'hématologie de l'université de Paris 2021 -PROGRAMME –

19 novembre 2021

De l'enfant à l'adulte : actualité en Hématologie

11H00 – 11H15	**Pause**	**(20')**
11H20 – 12H20	2ème Session : Pathologie Myéloide	
	Leucémie myélomonocytaire juvénile (Hélène Cavé)	(15')
	Leucémie myélomonocytaire chronique (Raphael Itzykson)	(15')
	Histiocytose chez l'enfant et l'adulte (Jean Donadieu)	(15')
	VEIXAS (Olivier Kosmider)	(15')

2.7.5.8 Participation au congrès de la SIOPE europe (avril 2022)

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 www.echo-histio.net . Cet ensemble intégré d'interventions constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

3 Correspondants du registre

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU AMIENS **HOPITAL NORD** Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Victor Pauchet 80054 AMIENS	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN Dr Antoine GOURMEL
CHU ANGERS Service d'Oncologie Pédiatrique 4 avenue Larrey 49033 ANGERS CEDEX	Dr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST
CHU BESANÇON **HOPITAL SAINT JACQUES** Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Nathalie CHEIKH Dr Stéphane KLEIN
CHU BORDEAUX **HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN** Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Dr Nathalie ALADJIDI Dr Stéphane DUCASSOU Dr Cécile VERITE
CHU BREST **HOPITAL MORVAN** 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Liana CARAUSU
CHRU CAEN Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Odile MINCKES Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET
CHU CLERMONT-FERRAND **HOTEL DIEU** Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMOND-FERRAND CEDEX 1	Pr Justyna KANOLD Dr Florentina ISFAN Dr Lucille BESSI
CHU DIJON **HOPITAL D'ENFANT** Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Claire BRIANDET Dr Claire DESPLANTES Dr Florent NEUMAN
CHU GRENOBLE **HOPITAL A. MICHALLON** Département de Pédiatrie BP 217 38045 GRENOBLE CEDEX	Pr Dominique PLANTAZ Dr Anne PAGNIER Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Dalila ADJAOUD Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT Dr Pauline GIRARD

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

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER
APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr André BARUCHEL Dr Benoit BRETON Dr Thierry LEBLANC Dr Karima YACOUBEN Dr Saba AZARNOUSH
INSTITUT CURIE Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Pr François DOZ Dr Daniel ORBACH Dr Hélène PACQUEMENT Dr Gudrun SCHLEIERMACHER
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Dr Laurence BRUGIERES Dr Véronique MINARD Pr Dominique VALTEAU-COUANET
CHU POITIERS **HOPITAL JEAN BERNARD** Service d' Oncologie Pédiatrique 2 rue de la Milétrie BP 577 86021 POITIERS CEDEX	Dr Laurence BLANC Pr Frédéric MILLOT
CHU REIMS **HOPITAL MAISON BLANCHE** Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 51000 REIMS	Dr Gregory GUIMARD
CHU RENNES **HOPITAL SUD** Service d'Hématologie Pédiatrique 16 boulevard de Bulgarie 35056 RENNES CEDEX	Dr Céline CHAPPE Dr Virginie GANDEMER Dr Sophie TAQUE
CHU ROUEN **HOPTIAL CHARLES NICOLLE** Service d' Immunologie, Hématologie Oncologie Pédiatrique 1 rue de Germont 76000 ROUEN	Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Aude MARIE-CARDINE Pr Pascale SCHNEIDER
CHU SAINT ETIENNE **HOPITAL NORD** Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Avenue Albert Raimond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Dr Claire BERGER Pr Jean-Louis STEPHAN Dr Sandrine THOUVENIN-DOULET
CHU STRASBOURG **HOPITAL DE HAUTEPIERRE** Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	Pr Patrick LUTZ Pr Catherine PAILLARD Pr Natacha ENTZ-WERLE

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU TOULOUSE **HOPITAL DES ENFANTS** Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 330 avenue de Grande Bretagne 31026 TOULOUSE CEDEX	Dr Marlène PASQUET Dr Geneviève PLAT
CHU TOURS **HOPITAL CLOCHEVILLE** Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Cécile AUVIN Dr Pascale BLOUIN Pr Philippe COLOMBAT Dr Anne JOURDAIN Dr Marion YVERT
CHU de Saint Denis **Hôpital Felix GUYON** Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique La Réunion	Dr Yves REGUERRE Dr Mathilde JEHANNE Dr Cécile STOVEN
APHP **HOPITAL PITIE SALPETRIERE** Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Pr Julien HAROCHE Dr Fleur AUBART COHEN
APHP **HOPITAL PITIE SALPETRIERE** Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Khê HOANG-XUAN Dr Ahmed IDBAIH
APHP **HOPITAL SAINT LOUIS** Service de Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Baptiste HERVIER
APHP **HOPITAL SAINT LOUIS** Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON
APHP **HOPITAL DE BICETRE** Service de Médecine Interne 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Dr Mathilde De MENTHON

4 Bibliographie

Donadieu J, Bernard F, van NM, Barkaoui M, Bardet O, Mura R, Arico M, Piguet C, Gandemer V, Armari AC, Clausen N, Jeziorski E, Lambilliote 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, Lambilliote 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, rmari-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, rmari-Alla C, Reguerre Y, Fraitag S, Coulomb A, Gandemer V, Leboulanger N, Moshous D, Hoang-Xuan K, Tazi A, Heritier S, Emile JF, Donadieu J (2016) Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. *Br J Haematol* **174**: 887-898

5 Conclusion

Le registre national des histiocytoses continue son travail et offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie des histiocytoses et 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 HISITIO qui se poursuit par l'étude HISTIO TARGET. Nous pouvons aussi mesurer par ce registre l'arrivée des thérapies ciblées et leur impact.

Nous déplorons dans les 2 dernières années, 1 décès sur l'ensemble des patients inclus récemment et observons que le seul décès est apparue lié à une maladie dont la rapidité d'évolution n'a pas permis de mettre en œuvre une stratégie thérapeutique efficace.

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

Le registre national des histiocytoses

Qu'est ce qu'un registre ?

Un registre de patients est un outil de santé publique définie par l'Arrêté du 6 nov. 1995: « Au sens du présent arrêté, un registre est défini comme un recueil continu et exhaustif de données nominatives intéressant un ou plusieurs événements de santé dans une population géographiquement définie, à des fins de recherche et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées. »

Il existe d'autres exemples de registre en France pour des maladies fréquentes: registre des cancers, registre des malformations congénitales…

Objectifs du registre

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 – trouble neurologique et psychiatrique) et 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 des échantillons larges de patients dont le profil évolutif est déterminé.

En augmentant les connaissances, le registre contribue a améliorer les soins

Méthodes

Critères d'inclusion:
a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique 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)
f) Les histiocytoses non classées

La recherche des données est basée sur un réseau national de services d'hématologie oncologie pédiatriques et adultes (environ 35 service de pédiatrie et près de 75 services d'hématologie adultes, médecine interne)

Le recueil des données se fait sur chaque site avec l'aide d'un moniteur d'étude clinique

L'exhaustivité des cas est faite par confrontation entre les listes de patients des services et des laboratoires

La saisie des données se fait sur une base de données informatique (Access) qui n'est pas disponible sur internet. La base de données électroniques est anonymisée.
La base de données et les analyses statistiques sont faites par l'équipe du registre. Une collection de tissus est adossée au registre.

Sur le plan réglementaire: la base de données est déclaré aux autorités publiques (CCTIRS et CNIL). Une lettre d'information doit être transmise aux patients et un consentement signé.

Financements

Le registre coute environ 70 000 € par an (salaire du data manager; voyages..) hors projet 'recherche'

Nos revenus proviennent
- D'une aide du CRMR et de la filière MARIH
- De dons d'industriel : parfois (2018 -2019)
- De Dons d'association pour entre 30 et 60 000€/an
  - Histiocytose France
  - Société francaise des Cancers de l'enfant
  - 111 les Arts
  - Association La petite maison dans la prairie
  - De patients et de famille

Productions scientifiques et diffusion d'information

220 publications indexées dans PUB MED qui est le site Internet qui recense les publications médicales et scientifiques

Un rapport d'activité annuel disponible sur www.histiocytose.org

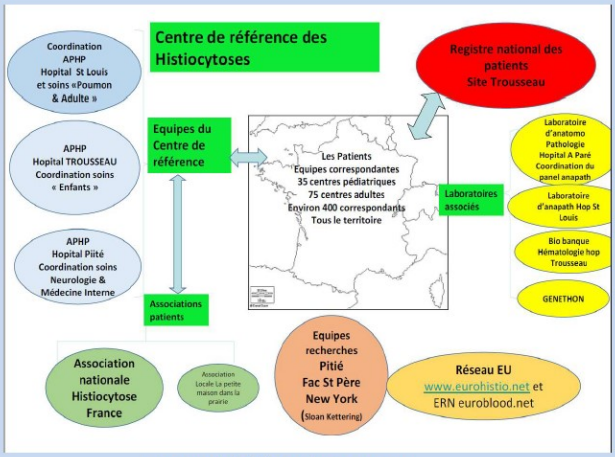
Quelques exemples de travaux:
* Epidémiologie de l'histiocytose Langerhansienne en france
* Survie des patients en France depuis 1980
• Score d'activité de la maladie
• Description de plusieurs formes
  - Atteintes hormonales
  - Atteinte neurologique
  - Atteinte ORL
  - Atteinte pulmonaire
• La mutation Braf et ces conséquences
• Therapeutique par inhibiteur de Braf

Des projets en cours
atteinte hématologique
Cholangite sclérosante
Facteurs génétiques de l'histiocytose
Cohorte rosai Dorfman
Xantho granulome base moléculaire
Histiocytose maligne
Etude européenne sur les thérapies ciblées dans l'histio de l'enfant

Avancées produites par l'équipe du registre

•1er utilisation d'un inhibiteur de Braf dans les formes sévères d'HL du nourrisson
•Utilisation de l'adn Libre Braf
•Classification des histiocytoses

Un lien fort avec le centre de référence



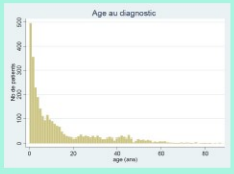
www.histiocytose.org

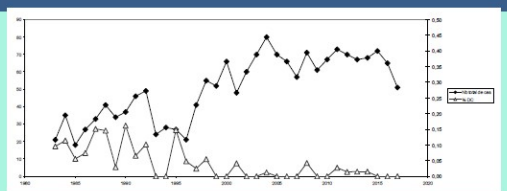
Les histiocytoses en chiffre (pour plus ..www.histiocytose.org)

Nb de cas cumulés depuis 30 ans

Diagnostic	N
Histiocytose langerhansienne	3032
Erdheim Chester	167
Rosai Dorfman	104
Syndrome SLC29A3	13
Xantho granulome Juvénile	76
Histiocytose maligne primitive	63
Histiocytose maligne secondaire	26
Histiocytose non classée***	12
Gorham	45

Age au diagnostic de l'histiocytose langerhansienne





Evolution 1980 2018 du nombre de cas d'histio. Lang. <15 ans inclus et du pourcentage de décès

CONCLUSION

Les histiocytoses sont très rares. Pour un peu, on ne les verrait pas ! Le but du registre est de donner de la visibilité à ce sujet, c'est-à-dire à la fois de permettre sa reconnaissance comme problème de santé et d'apporter des solutions aux patients. Il est important aussi de faire profiter aux patients des progrés des thérapies ciblées, ici pratiquement toujours utilisées hors AMM, tout en surveillant attentivement les patients qui en bénéficient.