

Rapport d'activité 2009

Registre des histiocytoses

**Groupe d'étude des histiocytoses
Centre de référence des histiocytoses
Comité histiocytose de la SFCE**

**Résumé des interventions de la journée
du 2 octobre 2009
Hôpital Trousseau**



Registre des histiocytoses
Service d'Hémo Oncologie
Pédiatrique
Hopital Trousseau
26 avenue du Dr Netter
75012 Paris

Centre de référence histiocytose : organigramme

Coordinateur - Atteinte pulmonaire adulte:

Pr A Tazi

Dr B Giroux Leprieur

Service de pneumologie

Hôpital Saint Louis 75010 Paris

Tel 01 42 49 9718

Mail benedicte.giroux-leprieur@sls.aphp.fr

Médecine interne Adulte

Pr L Guillevin

Dr M De Menthon

Service de médecine interne

Hopital Cochin 75014 Paris

Tel 01 58 41 21 43

Mail : mathilde.de-menthon@cch.aphp.fr

Pédiatrie

Site Trousseau

Dr J Donadieu

Service d'hémo oncologie pédiatrique

Hôpital Trousseau 75012 Paris

Tel 01 44 73 53 14

Mail : jean.donadieu@trs.aphp.fr

Site Nantes

Dr C Thomas

Service d'onco hémo pédiatrique

CHU de Nantes

Quai Moncousu

Nantes 44 000

Tel 02 40 08 36 10

Mail : caroline.thomas@chu-nantes.fr

Site Montpellier

[Dr Renaud Tichit](#)

Unité d'Activité Médicale d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique

Hôpital Arnaud de Villeneuve

371 avenue du Doyen Gaston Giraud

34295 MONTPELLIER CEDEX 5.

Téléphone : 04 67 33 65 66, Fax : 04 67 33 66 17

r-tichit@chu-montpellier.fr

Sommaire

1	Registre des histiocytoses langerhansiennes.....	4
1.1	Introduction : Justification d'un registre de patients.....	4
1.2	Rappel des objectifs du registre.....	5
1.3	Méthodes.....	5
1.3.1	Critères d'inclusion.....	5
1.3.2	Définition des atteintes d'organes (histiocytose langerhansienne)	5
1.3.3	Validation des cas	6
1.3.4	Organisation du registre et autorisation.....	7
1.3.5	Financement	7
1.3.6	Registre et réseaux de soins	7
1.4	Résultats synthétiques (histiocytose langerhansienne)	8
1.4.1	Distribution par âge pour l'ensemble des 1261 patients inclus dans le registre	9
1.4.2	Incidence annuelle.....	10
1.4.3	Nombre de patients par année et par centres (âge < 15 ans).....	12
1.4.4	Principaux organes atteints	13
1.4.5	Thérapeutique.....	14
1.4.6	Survie	15
2	Publications du registre et du centre de référence	17
2.1	Abstracts du groupe français à la société histiocyttaire septembre 2009.....	18
2.1.1	Death from Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in France 1979-2005. A combined study from the national death certification organization and the French LCH registry.	18
2.1.2	Efficacy of Vinblastine in mass lesions of the CNS due to Langerhans cell histiocytosis (LCH).....	19
2.1.3	Langerhans cell histiocytosis with hematological dysfunction, refractory to standard therapy could be cured by an association of 2-CdA and Ara-C: Outcome of a cohort of 23 patients treated in FRANCE between 1998 and 2008.	20
2.1.4	A NEW disease score in Langerhans cell histiocytosis: proposal of the French LCH study group.....	20
2.1.5	Initial symptoms and time from initial symptoms to diagnosis in childhood Langerhans cell histiocytosis: FRANCE, 2000-2005.	21
2.1.6	Juvenile Xanthogranuloma with haematological dysfunction cured by 2 cda and Aracytine: Report of 2 cases.....	22
2.1.7	Bone angiomatosis (Gorham disease): a rare disease which mimics Langerhans cell histiocytosis.....	23
2.2	Publications parues en 2009.....	24
2.3	Perspectives du registre en 2010	40
3	Journée du 2 octobre 2009.....	41
3.1	Session thérapeutique	41
3.1.1	Utilisation du 2 cda en monothérapie chez l'adulte J Haroche	42
3.1.2	Vinblastine à l'âge adulte B Giroux	46
3.1.3	2 cda en monothérapie chez l'enfant C Thomas.....	50
3.1.4	Résultat du protocole 2 cda arac chez l'enfant J Donadieu.....	52
3.1.5	Présentation du projet de protocole international LCH IV.....	57
3.1.6	Proposition d'un score global pour l'histiocytose de l'enfant J Donadieu	63
3.1.7	Transplantations d'organes et LCH 2000-2008 : Projet de M Piram.....	68
3.1.8	Registre – mise en place J Donadieu	71
3.2	Session : prédisposition génétique dans la LCH	73
3.2.1	Comment rechercher un terrain génétique dans une maladie sporadique : l'exemple de l'encéphalite herpétique L Abel	74
3.2.2	Données du registre français et de la littérature (Consanguinité / Cas multiplex / Associations morbides) J Donadieu.....	79
3.2.3	Physiopathologie et gènes candidats F Geissmann King's college Londres	83
3.2.4	Typage HLA et polymorphisme des gènes codants pour des cytokines dans l'HL : Ebru Tugrul Sanbeyoglu, Université d'IstanbulTurquie	85
3.2.5	Modèle animal. Le chien bouvier bernois – C André Rennes.....	88
3.2.6	Rétrovirus et histiocytose E Jeziorski.....	89
3.2.7	Projet GENE HISTIOCYTOSE.....	92
4	Registre Français des patients porteurs d'histiocytose langerhansienne : Procédure et documents d'inclusion.....	94

1 Registre des histiocytoses langerhansiennes

1.1 Introduction : Justification d'un registre de patients

Jusqu'aux années 1990, la connaissance de la maladie a été parcellaire, avec la publication de cas cliniques et de séries de moins de 100 cas. Depuis, plusieurs séries de patients à large échelle ont été publiées. La série française¹ publiée en 1996 reste la plus nombreuse (348 cas). Cette étude a permis de mieux cerner le profil de la maladie, les enjeux de santé à court terme pour la survie et les enjeux à long terme pour ce qui concerne l'apparition de séquelles. Il est apparu que les efforts pour améliorer la prise en charge de la maladie devaient passer par la mise en place d'une centralisation nationale. Parmi les très nombreuses spécialités médicales impliquées (en pratique toutes les spécialités sauf la cardiologie !) les pédiatres hémato oncologues se sont trouvés impliqués dans une position de coordination des soins car ils prenaient en charges les formes les plus sévères de la maladie et ils étaient responsables des traitements médicamenteux(en cas de nécessité) si ceux si s'avéraient nécessaires. Ainsi depuis 1993, un groupe de travail de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique, puis de la Société Française des Cancers de l'Enfant s'est constitué. Ce groupe de travail a pris la forme légale d'une association loi 1901 –Groupe d'Etude des Histiocytoses (GEH)– et a organisé d'une part des protocoles de soins, des protocoles de recherche et a pu constituer une cohorte de patients qui est pour un pays donné est la plus nombreuse existante ; L'extension de ce réseau vis-à-vis des patients adultes, en particulier ceux qui présentent une atteinte pulmonaire s'est mise en place. Des liens très solides se sont établis avec l'association nationale des patients et familles créée en 1999 (www.histiocytose.org). La mise en place de cette cohorte a produit depuis 1993 plus de 40 articles médicaux indexés dans Pubmed et de nombreuses collaborations scientifiques. Ces collaborations ont étayé la mise en place d'un centre de référence labélisé en juillet 2006.

La rareté de la pathologie, l'hétérogénéité des maladies et la vitesse d'apparition des séquelles (entre quelques mois et au delà d'une décade) ne permettent pas de mettre en place des travaux transversaux dans les délais usuellement impartis pour de telles études (c'est-à-dire par exemple 3 ans - le temps usuel d'un PHRC).

Seuls une accumulation d'informations prospectives et un travail au niveau national permettent de disposer d'un recrutement et d'un suivi suffisant pour autoriser l'étude des facteurs de risque d'apparition de la maladie, pour produire des indicateurs concernant l'incidence et la prévalence de la maladie, pour permettre un lien stable avec des équipes de recherche et pour permettre une évaluation du devenir à long terme de la maladie. L'absence d'un tel outil conduirait à limiter l'étude de ces maladies à des publications de cas ou à des études dont le temps d'observation serait de moins de 5 ans, bien en dessous du temps nécessaire pour observer et évaluer des séquelles.

¹ French Langerhans cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis. Child* 1996; **75**: 17-24.

1.2 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont de :

- 1) de mesurer l'incidence et la prévalence de la maladie
- 2) de mesurer la mortalité spécifique en population
- 3) de déterminer les facteurs de risque d'apparition de la maladie et les moyens de prévention éventuels
- 4) de 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 d'évaluer les méthodes de prévention
- 5) de 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) de permettre la réalisation d'études biologiques fondamentales sur des échantillons larges 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 (concernées par) le registre sont

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique ou radio clinique),
- b) Le xantho granulome juvénile,
- c) La maladie d'erdheim Chester,
- d) La maladie de rosai dorfman.

Il n'existe pas de critère d'âge.

L'inclusion dans le registre suppose l'exposition d'une information auprès du patient ou de ses parents et le recueil d'un consentement. Si le cas est identifié via une source administrative (par exemple DIM), il est demandé au clinicien responsable de recontacter le patient pour compléter cette procédure. Il existe une dispense d'information si le cas est décédé lors de son signalement.

1.3.2 Définition des atteintes d'organes (histiocytose langerhansienne)

L'atteinte d'un organe repose sur des examens biologiques ou radiologiques sous réserve que le diagnostic histologique soit disponible pour au moins un organe. On ne recommande pas de documenter chaque atteinte par une biopsie si une biopsie d'un organe est disponible – sauf si la présentation radiologique ou biologique est inhabituelle ou discordante.

Tableau 1 : Définition des atteintes d'organes

Atteinte hématopoïétique	Modérée si hémoglobine entre 10 gr/dl et 7 gr/dl ou thrombopénie entre 100 et 20 000/mm ³ . Sévère si hémoglobine < 7 g/dl et/ou plaquettes < 20 000/mm ³ . L'infiltration histiocytaire éventuelle sur le myélogramme n'est pas un critère de diagnostic ni d'évaluation. La biopsie ostéo médullaire permet de mesurer une éventuelle myélofibrose.
Atteinte splénique	Débord de plus de 2 cm sur la ligne médio claviculaire, confirmée à l'échographie. La mesure de la taille de rate par rapport à l'ombilic et au pubis est indispensable, par un examen clinique.
Atteinte hépatique	Débord de plus de 3 cm sur la ligne médio claviculaire. Anomalies du bilan hépatique (hyperbilirubinémie, hypoprotidémie, augmentation des GT, des phosphatases alcalines, des transaminases, ascite, œdèmes). Présence d'une masse nodulaire intra hépatique considérée comme une atteinte hépatique.
Atteinte pulmonaire	Lésion radiologique typique (nodules ou kystes) sur le TDM avec étude en coupes fines. Une image atypique doit faire l'objet d'un LBA voire d'une biopsie.
Atteinte osseuse	Toutes atteintes radiologiques documentées par un examen histologique, un aspect radiologique ou scannographique. Une fixation scintigraphique, ne correspondant pas à une symptomatologie, ni à une image radiographique n'est pas considérée comme une atteinte osseuse, de même qu'un hypersignal IRM.
Atteinte cutanée	Toute éruption cutanée documentée par un examen histologique ou toute lésion d'aspect compatible, si une histologie d'un autre organe est disponible.
Atteinte hypophysaire	Toutes déficiences en hormones hypophysaires. Présence d'un aspect tumoral au niveau de l'axe hypothalamo hypophysaire.
Atteinte neurologique tumorale	Tous processus expansifs intra crâniens - encéphaliques - ou méningés.
Atteinte neurologique dégénérative IRM	Aspect d'atteinte neuro dégénérative compatible sur l'IRM avec un hypersignal localisé au niveau des noyaux dentelés sur cervelet ou une atrophie cérébrale NON expliquée par une corticothérapie. La date de cette atteinte IRM est la date de la première IRM pathologique.
Atteinte neurologique dégénérative clinique	Présence d'une symptomatologie évocatrice (= soit syndrome cérébelleux – soit déficit des fonctions supérieures) avec un aspect IRM compatible en ayant éliminé une atteinte neurologique non histiocytaire.

1.3.3 Validation des cas

La validation des cas repose sur un 2^{ème} avis auprès du panel des anatomopathologistes coordonné par le Pr JF Emile, Hôpital A Paré. En attente de relecture, le cas est néanmoins incluant et peut faire l'objet d'un reclassement.

1.3.4 Organisation du registre et autorisation

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

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

Le coordinateur du registre est Jean Donadieu, le moniteur d'études cliniques est Mohamed Barkaoui et Mr Jean Miron assure une fonction de contrôle de qualité.

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. En 2009, le registre a co-financé avec le centre de référence une base de données web. La migration des données historiques sur ce système devrait intervenir avant le mois de mai 2010.

1.3.5 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 l'aide de la DRC ile de France (Mr Chaumet Riffaud, Mme Chastang), de la DRC des pays de Loire (Mme Omnes, Mme Dibon), de la DRC languedoc Roussillon (Mme O Bardet). Les 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. 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.

1.3.6 Registre et réseaux de soins

Le point de départ du registre est le réseau de soins des hémato onco-pédiatres. Sur ce réseau, qui comporte 33 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 eux-mêmes organisés en réseau : dermato-pédiatres, endocrino-pédiatres, orthopédistes pédiatres et aussi neuro-pédiatres, pneumo-pédiatres, hépato-pédiatres. Bien entendu, 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 associé, en particulier le Pr K Hoang Xuan sur les aspects neurologiques, le Dr N Martin-Duverneuil, le Dr C Garel, le Dr F Challard, le Pr H Ducou Le pointe sur le plan radiologique, le Pr M Polak sur le plan endocrinologique...

L'organisation adulte apparaît comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les spécialités pivots sont la médecine interne, la neurologie et la pneumologie, mais avec une fréquence de la maladie moindre dans l'absolu et aussi relativement.

1.4 Résultats synthétiques (histiocytose langerhansienne)

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 1996² 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 faites par T GENEREAU jusqu'aux années 2006 a été ajoutée à la base de données.

A la date de l'analyse (1/10/2009), toutes les années avant 2000, les années 2007, 2008 et 2009 pour l'enfant et en général le recrutement adultes ne peuvent pas être considérées comme exhaustives sur le territoire français.

A ce jour, un total de 1523 dossiers a été inclus dans la base de données. Les dossiers de 33 patients de nationalité étrangère et suivi à l'étranger ont été exclus de l'analyse, de même de 78 patients exclus en raison d'un diagnostic final autres que celui d'histiocytose langerhansienne (rosai dorfman, xantho granulome ou kyste dermoïde...) pour 151 cas par manque d'information sur le dossier (avant tout signalement par l'anatomopathologie).

Ainsi, pour cette analyse, les informations de 1261 dossiers sont présentées d'une façon synthétique. Les commentaires et analyses plus approfondies font l'objet soit d'abstracts, soit d'articles soumis à des revues.

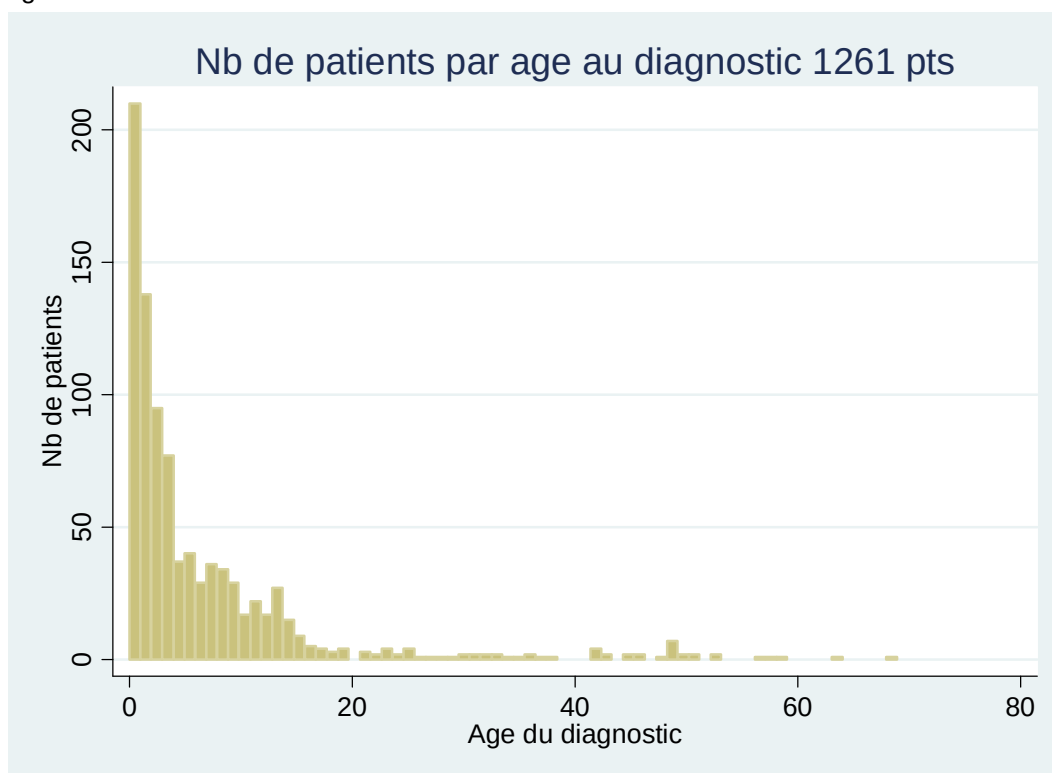
² The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group (1996) A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* **75**: 17-24

1.4.1 Distribution par âge pour l'ensemble des 1261 patients inclus dans le registre

A la date du 15/1/2010, 1261 patients ont été inclus (548 femmes/ 713 hommes soit 57%) avec un suivi médian de 3, 6 ans (Min 0 Max 36.8 ans) pour un total de 6723 personnes années. En fonction de l'âge au diagnostic 3 groupes sont considérés : a) enfants de moins de 15 ans (n=1117), b) adultes jeunes de 15 ans à 30 ans (n=73) etc) adultes d'âge supérieur à 30 ans (n=71).

La distribution d'ensemble des patients par âge au diagnostic est représentée dans la figure 1.

Figure 1 :



1.4.2 Incidence annuelle

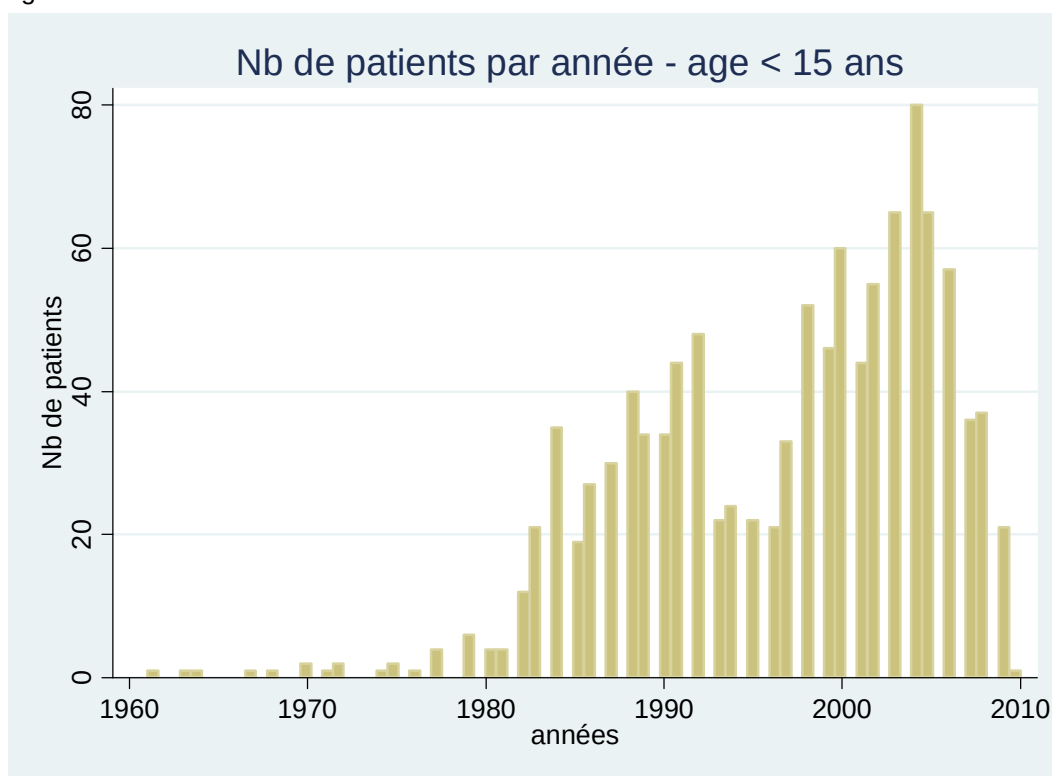
L'incidence annuelle de la maladie est connue chez l'enfant³ et entre 50 et 60 cas par an sont attendus chez l'enfant de moins de 15 ans, mais avec parfois des pics annuels jusqu'à 80 cas.

L'état du recrutement du registre montre que ce chiffre a été observé par le registre uniquement à ce jour entre 1998 et 2006, ce qui correspond à des données consolidées et validées. Pour les années 2007 et les suivantes, il est vraisemblable que des cas n'ont pas été déclarés, de même pour les années antérieures.

Pour l'adulte l'incidence reste complètement inconnue, même si le recrutement du réseau français est l'un des plus importants.

Nous livrons les chiffres bruts de recrutement, avec ces limites méthodologiques (figure 2 à 4), tandis que nous recommandons le lecteur de se référer aux données complètes publiées.

Figure 2 :



³ Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004 *Pediatr. Blood Cancer* 2008.

Donadieu J, Guyot-Goubin A, Clavel J, Thomas C. Présentation clinique et épidémiologie de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. *Arch. Pediatr* 2008; **15**: 520-522.

Figure 3 :

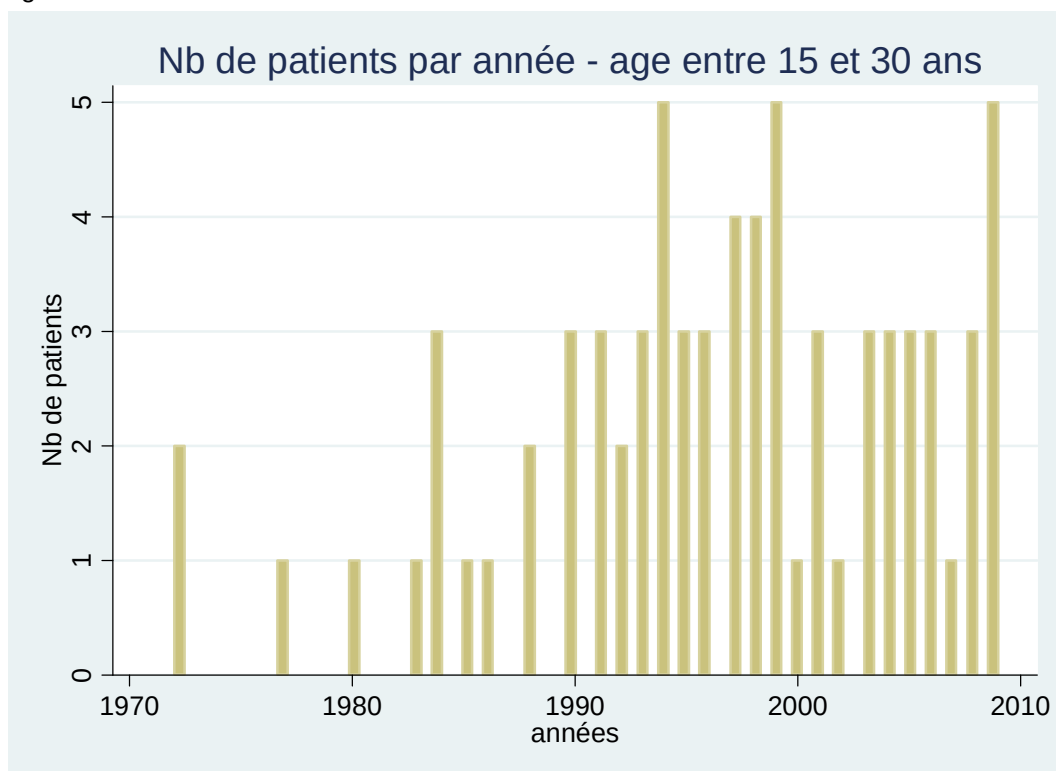
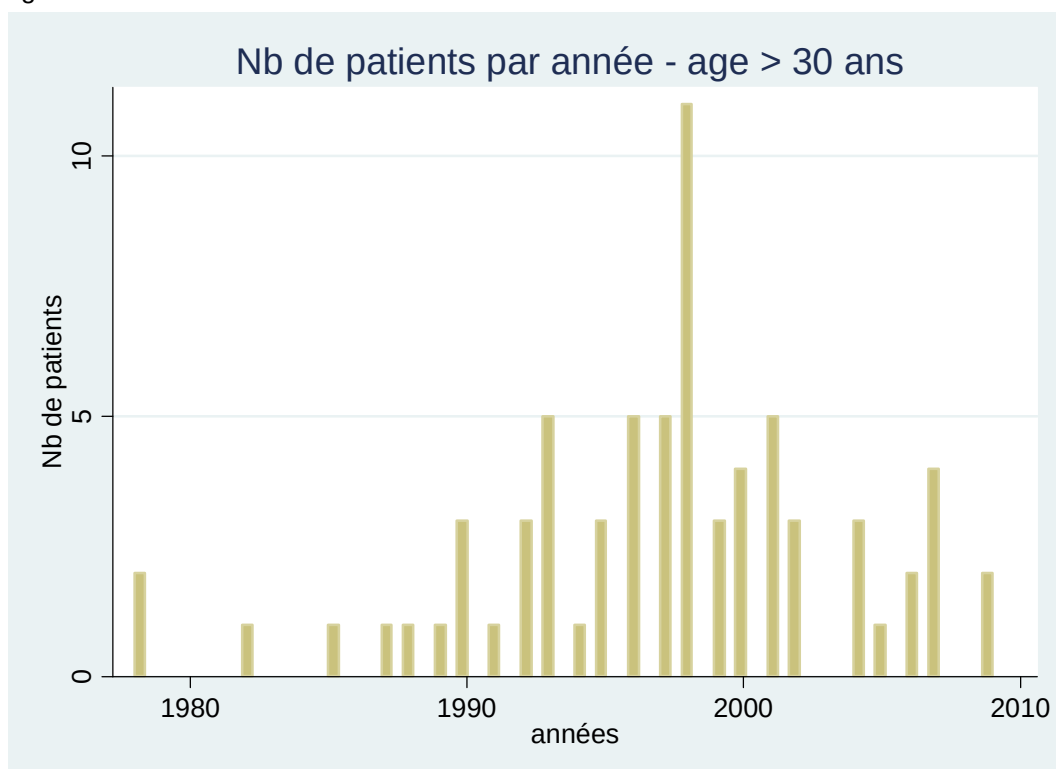


Figure 4



1.4.3 Nombre de patients par année et par centres (âge < 15 ans)

Il a été pris en compte les centres où les patients sont suivis usuellement.

Si 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.

Tableau 2 : Recrutement par centres pédiatriques

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2006	Nb de cas 2007 - 2008 – 2009
Amiens	4	3	3
Besançon	2	6	2
Bordeaux	29	11	3
Brest	10	6	0
Caen	1	15	5
Clermont Ferrand	12	4	2
Dijon	3	1	2
Grenoble	13	15	2
Lille (CAC+ CHU)	25	27	8
Limoges	7	7	3
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	62	39	15
Marseille onco	22	20	3
Marseille hémato	7	17	3
Montpellier	11	13	4
Nancy	20	21	8
Nantes	19	14	18
Nice	12	14	6
Paris Curie	22	17	3
Paris IGR	64	10	3
Paris Necker	80	43	15
Paris R Debré	4	7	3
Paris St Louis	7	2	0
Paris Trousseau	57	76	28
Poitiers	0	1	5
Reims	14	7	1
Rennes	23	9	2
Rouen	4	9	0
Saint Etienne	4	3	2
Strasbourg	5	12	5
Toulouse	48	30	7
Tours	10	7	0
KB	10	3	
Hors centre SFCE	15	9	7

Tableau 3 : Recrutement par les centres adultes pour les patients dont le diagnostic est > 15 ans

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2006	Nb de cas 2007 - 2008 – 2009
St Louis adulte	4	4	91
Saint Antoine	9	1	7
Cochin médecine Interne	3	1	4
Pitié salpêtrière	22	5	2
Nantes	3	0	2
Autres centres	57	15	14

1.4.4 Principaux organes atteints

Dans ce tableau, il est mentionné les atteintes d'organes toutes poussées confondues. Ce point est important à noter car la maladie s'enrichit de près d'un tiers d'atteinte en plus lors du suivi.

Tableau 4 : résumé des atteintes observées pour l'ensemble des patients et par tranche d'âge

Organes atteints	Quelque soit l'âge du diagnostic		Diagnostic entre 0 et 15 ans		Diagnostic entre 15 et 30 ans		Diagnostic au delà de 30 ans	
Os	1012	81,1%	907	81,2%	55	75,3%	50	70,4%
Peau	446	35,4%	412	36,9%	15	20,5%	19	26,7%
Foie	142	11,7%	124	11,1%	6	8,2%	12	16,9%
Poumon	163	13%	113	10,1%	27	37%	23	32,4%
Atteinte hématologique	119	9,9%	125	11,2%	0	0,0%	2	2,8%
Hypophyse	233	19,3%	192	17,2%	24	32,9%	17	23,9%
Atteinte neurologique	62	7.1%	62	5.5%	12	16.4%	16	22.5%
Neuro atteinte tumorale Neuro dégénérative Autre (contiguïté par ex)	51 28 4		29 25 4		12 0		10 3	
Nb total de patients	1261		1117		73		71	

1.4.5 Thérapeutique

Tableau 5 : résumé des traitements pour l'ensemble des patients et par tranche d'âge

Type de traitement ou d'attitude	Quelque soit l'âge du diagnostic		Diagnostic entre 0 et 15 ans		Diagnostic entre 15 et 30 ans		Diagnostic au delà de 30 ans	
Aucun traitement à aucun moment Sauf traitement local ou AINS seul	586	46%	536	48%	25	34%	25	35%
Vinblastine stéroïde Associé à 6MP ou Methotrexate	675	53%	609	54%	35	47%	31	43%
Autres traitements (VP16 Arac cysplatine doxorubicine Cyclophosphamide...)	139	11%	129	11,5%	5	6,8%	5	7%
Immunothérapie (SAL Cyclosporine A Thalidomide Anti Tnf alpha)	29	2,2%	23	2%	4	5,5%	2	2,8%
2 cda en 2 ème ligne	37	2.9%	26	2,3%	7	9,6%	4	5,6%
2 Cda Arac	23	1.8%	23	2,1%	0	0%	0	0%
Protocole thérapeutique CPRB /CPP (LCH II LCH III atra LCH S 2005)	103	8%	102	9,2%	1		0	
Radiothérapie	41	3.8%	32	3%	6	11.5%	3	7.3%
Vesanoid et 13 cis retinoïde*	25	1,9%	20	1,80%	2	2,7	3	4,2
Nb total de patients	1261		1117		73		71	

* L'indication de ces traitements a été 21 fois les atteintes neuro dégénératives tardives. Ce type de traitement est administré depuis 1999.

Tableau 6 : Participation à des essais thérapeutiques randomisés ou de phase II.

Le faible effectif des protocoles thérapeutiques est expliqué par des critères d'inclusion dans les essais très restrictifs. et dans les périodes d'étude, la non participation aux essais représente environ 10% des patients, *parmi ceux qui ont les critères d'inclusion ceux-ci étant restrictifs.*

Protocole Thérapeutique	N
LCH II	30
LCH III A	28
LCH III B	25
LCH S 2005	10
Acide rétinoïque	10
Total	103

1.4.6 Survie

Nous rapportons la survie des patients sous la forme de courbe de Kaplan Meier. La date de point est le 31/12/2009

Figure 5 : Survie chez l'enfant de moins de 15 ans par année du diagnostic

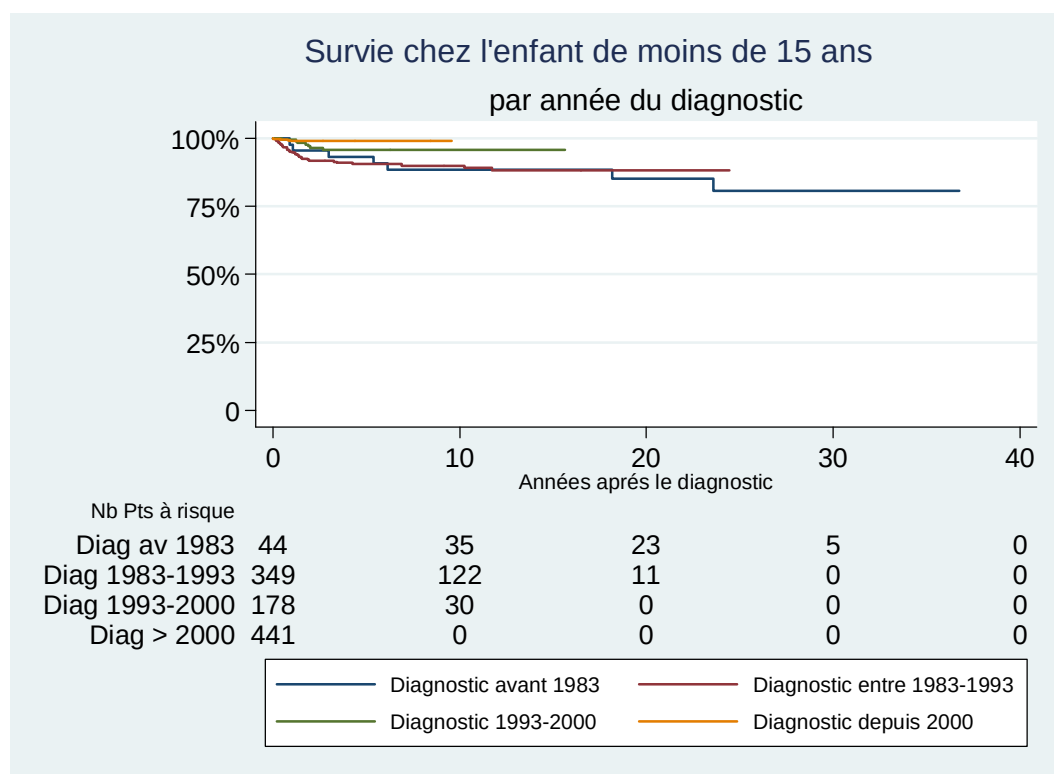


Figure 6 : Survie chez le jeune adulte entre 15 et 30 ans

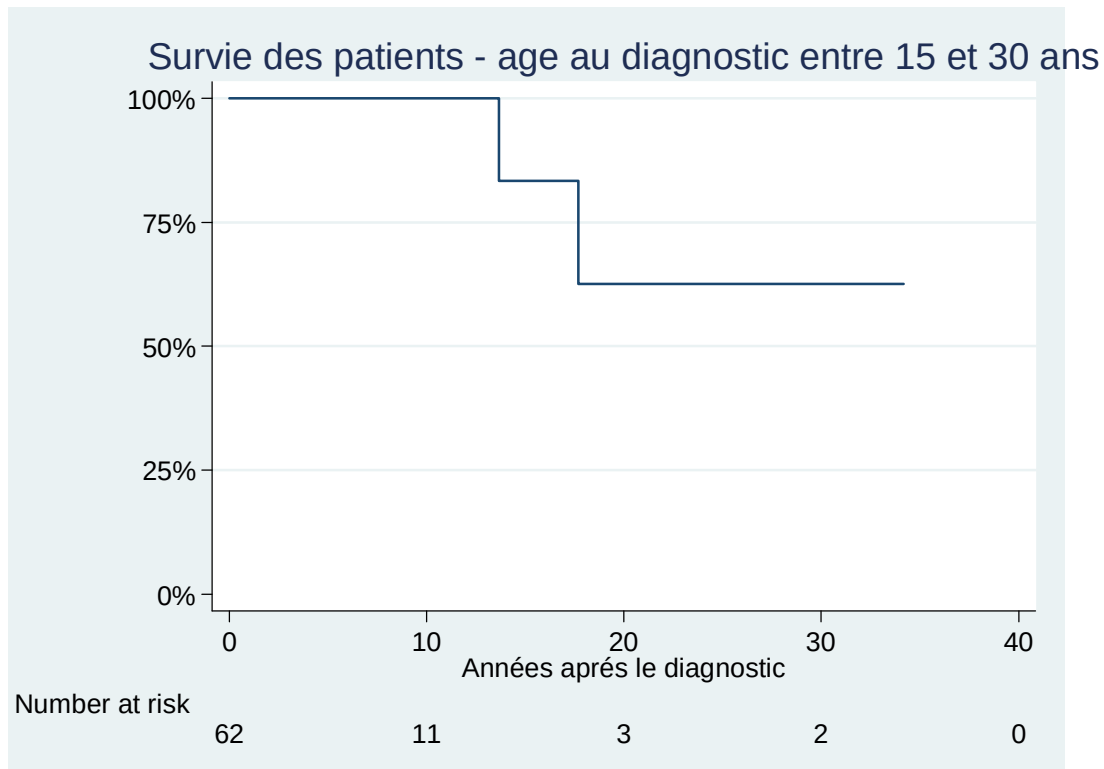
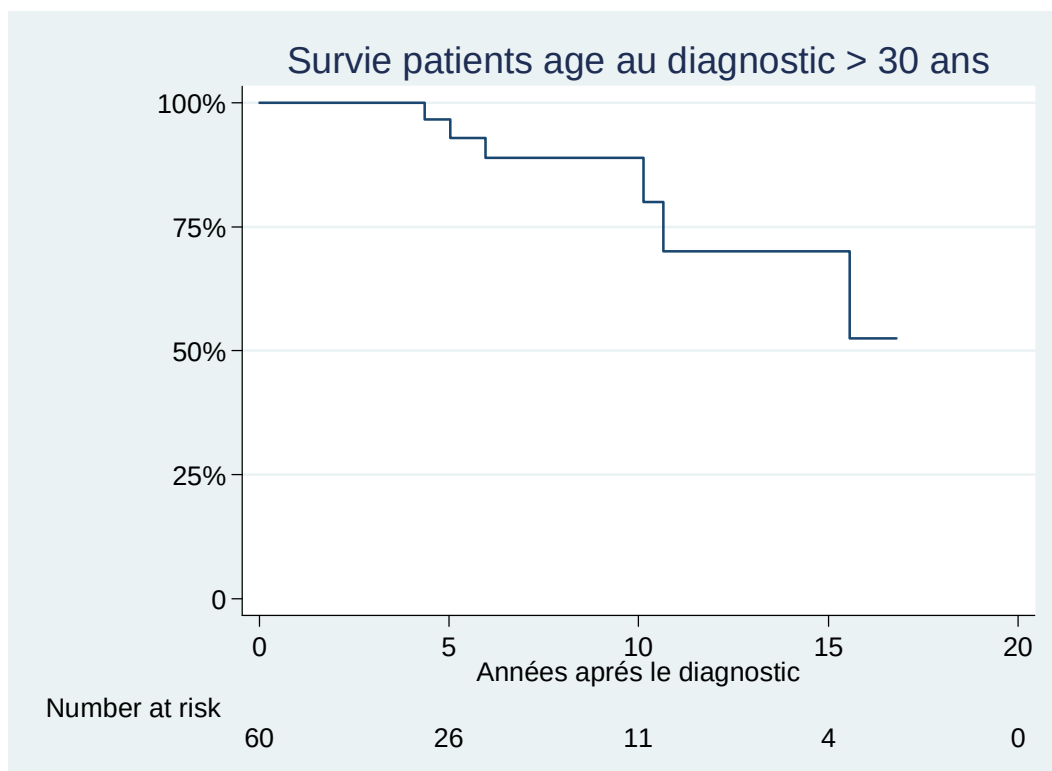


Figure 7 : Survie chez l'adulte de plus de 30 ans



2 Publications du registre et du centre de référence

Les publications du centre de référence et du registre sont jointes dans ce rapport. Chacune développe et approfondit un aspect particulier de la prise en charge ou des données épidémiologiques de la maladie.

2.1 Abstracts du groupe français à la société histiocytaire septembre 2009

Ces travaux ont fait l'objet de présentation au congrès annuel de la société histiocytaire qui s'est tenu en septembre à Bilbao. Ils vont être publiés dans la revue *Pediatric Blood and Cancer* au début 2010.

2.1.1 Death from Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) in France 1979-2005. A combined study from the national death certification organization and the French LCH registry.

J Donadieu, M Barkaoui, J Miron, G Pavillon, F Laurent, A Aouba Hopital Trousseau, Centre de référence des histiocytoses, Registre français des histiocytoses, Inserm CépiDc

Aims: to describe the mortality related to LCH in France during a 26 years period based on a patient registry and the on the national death certification registry.

Methods: The Inserm CépiDc (www.cephdc.vesinet.inserm.fr) is the national epidemiological center which gathered systematically all death certificates in France. Collection and treatment of death certificates follows the WHO recommendations. The French LCH registry is a national registry of patients focused on the long term outcome of patients suffering of LCH and associated syndromes. Between 1979 and 1999, all death certificates were coded according the ninth revision of the International Classification of Diseases (ICD9) and since 2000, according to ICD10. In ICD9, three codes correspond to LCH (2023, 2025 and 2778) and in ICD10 the codes D760; D 763; C961 and Z858 have been used to register Langerhans cell histiocytosis. Since 2000, the CépiDc data base registered all the original texts of the causes of death as well as the codes.

The data extracted from the CépiDc and the French LCH registry were cross-checked with the date of birth, the date of death and the place of death. Death ratio rate were further calculated by age according to the population characteristics (www.insee.fr).

Results: Between 1979 and 2005, 791 deaths were observed. The concordance of the two registries is very high for children less than 15 years old during the period 2000-2005, since the LCH register operates as a register, aiming at collecting exhaustively any new cases in France for this age group. During this period, in the overall population, the death rate varied between $0.8/10^6$ for years 1980-1983 to $0.35/10^6$ for years 2003-2005. During the same period, between 15 and 60 years old, the death rate appears to be stable at $0.38/10^6$. For age over 60, the death rate was $1.5/10^6$ over years 1980-1985. It decreases since 1990 and appears to be stable after this date at $0.8/10^6$. For children less than 15, the death rate markedly decreases from $1/10^6$ between 1980 and 1990, to $0.5/10^6$ between 1990 and 1999 and was about $0.1/10^6$ since 1999. This trend is consistent with the use of more aggressive therapeutic regimen in LCH and demonstrates that LCH in children is almost always curable. In adult, the most frequent causes of death are the late sequels of the disease: chronic respiratory insufficiency, liver failure and neurological complications.

Conclusion: Death certification can be used to monitor, at population level, the death rates related to LCH. Recently, more aggressive therapy results in a reduction of the death rate for childhood LCH, but the death rate of adults, although quite low, remains stable.

2.1.2 Efficacy of Vinblastine in mass lesions of the CNS due to Langerhans cell histiocytosis (LCH)

S Ng wing tin, N Martin-Duverneuil, A Idhahbi, C Garel, M Ribeiro, C Thomas, AS Defachelles, C Bear, D Plantaz, G Couillaut, P Marec-Berard, H Ducoy Le Pointe, M-A Barthez, J Haroche, K Moktari, J Donadieu, K Hoang-Xuan, for the French LCH study group.

Objective: To evaluate the activity of vinblastine in mass lesions of the CNS due to LCH.

Background: CNS complications of LCH (or neuro-histiocytosis) occur in about 5 % of cases. They can be subdivided into “degenerative like” and “tumor like” lesions. This latter complication corresponds to an infiltration of Langerhans cells in the CNS and present as unique or multiple contrast enhancing space-occupying lesions. It can be successfully treated with surgery when resection is possible. Vinblastine (VLB) is the standard treatment for systemic LCH, but little is known about its efficacy on CNS mass lesions.

Design/Methods: Thirty-one cases from the French LCH Study Group register were identified as suffering from CNS mass lesions and their charts retrospectively reviewed. Sixteen cases have been treated with VLB and were evaluable for radiological response analysis using adapted Mac Donald criteria.

Results: Median age was 13 years (range: 1-50), sex ratio M/F was 6/10; the CNS lesions were unique in 12 cases (11 in the hypothalamic region and 1 in the brainstem) and multifocal in 4 (2 patients had multiple parenchyma's lesions, one patient had a hypothalamic lesion and a dural involvement and the fourth patient had hypothalamic and brainstem lesions). The majority of patients received VLB at standard dose (6mg/m²). The median duration of treatment was 12 months (range: 3-30). Steroids were associated with Vinblastine in 10 patients. Eleven patients achieved an objective response including 4 complete responses (CR:25%) and 7 partial responses (PR: 44%), 4 patients had a stable disease (SD:25%) and 1 progressed (PD: 6%). Four out of the 6 patients who received vinblastine without steroids achieved an objective response (1 CR, 3 PR, 1SD, 1PD). The median PFS was 39 months and the median survival not reached at the time of analysis; the median follow-up was 44 months. Tolerance was acceptable, the main toxicity being a mild peripheral neuropathy in two cases and liver cytolysis in two cases.

Conclusions/Relevance: VLB chemotherapy combined or not with steroids is potentially active in mass lesions of the CNS due to LCH. It represents an interesting therapeutic option for non operable mass lesions of CNS, which warrants to be evaluated in a prospective trial but can be proposed as a front line therapy.

2.1.3 Langerhans cell histiocytosis with hematological dysfunction, refractory to standard therapy could be cured by an association of 2-CdA and Ara-C: Outcome of a cohort of 23 patients treated in FRANCE between 1998 and 2008.

J Donadieu, C Thomas, C Piguet, V Barlogis, C Galambrun, V Gandemer, Y Bertrand, M Munzer, C Behar, S Vanderbeckn, M Barkaoui, M Ouache, R Tichit, C Armari-Alla, D Plantaz, Y Perel, P Chastagner, P Bordigoni, A Robert, O Bardet, P Tiera, S Blanche, G Michel, G Leverger, F Bernard and the French LCH study group.

Context: In 2005, a pilot study of 2-CdA and Ara-C had shown that this regimen improves the survival of patients with LCH, haematological dysfunction, refractory to VLB-steroid. Among 10 patients initially reported, 9 from France, seven were cured, but three died, two of toxicity and one after a HSCT. This regimen is now proposed regularly in France as a second line of therapy, while HSCT remains a third line option.

Method: The protocol associated at least two courses of Ara-C (1000 mg/m²/d) and 2-CdA (9 mg/m²/d) for 5 days with a maintenance therapy associating 2-CdA in monotherapy, Vinblastine, 6MP. All patients treated in France between 1998 and 2008 were analysed, adding 14 patients (so called the group 2) to the initial cohort of 9 (group 1). 5 patients have been fully registered in the LCHS2005. Cut off date was May 1 st, 2009.

Results: The cohort is composed of 23 patients (median age at diagnosis 0.7 years). The delay between LCH's diagnostic and 2-CdA Ara-C onset was shorter in the group 2 (0.3 years) compared to group 1 (1 year). Group 1 had received several second line therapies before 2-CdA Ara-C, contrary to group 2. All children received the protocol schedule, except in one case a 2-CdA overdose (injection at 10-fold the dose). Grade IV WHO haematological toxicities were observed in all patients. Two patients died from sepsis during the initial course in group 1 but no toxic death was observed in the group 2. After 2 courses, 20 patients were assessable, with a clear improvement in 15 patients and a minor or stable response in 5. No progression was observed. After the two initial courses, 11 patients went to the maintenance phase and 8 received 1, 2 or 3 additional courses of 2 cda arac while one patient switched to HSCT. During the maintenance therapy, 3 patients have experienced a severe reactivation, treated in one case by 2cda arac, one by 2 cda monotherapy and one by HSCT. Overall, 4 deaths were observed, three in the group 1, as previously described, and one in the group 2, related to a systemic reactivation. Few severe late side effects were observed, all reversible with appropriate management: one parvovirus' anemia, one a viral associated bicytopenia. The overall survival rate of this cohort was 81%, with a plateau after 1.5 years. Early switch appeared to be favourable as the 5-year survival of the group 2 was 92% vs 66% in group 1.

Conclusion: For refractory LCH, early switch, with a very aggressive therapeutic regimen, associating 2 cda arac as a second line and HSCT as a third line, appears to be a feasible and a very efficient option.

2.1.4 A NEW disease score in Langerhans cell histiocytosis: proposal of the French LCH study group

J Donadieu, A Tazi, P Mary, G Roger, G Bollini, J Haroche, M Zerah, C Garel, H Ducou Lepointe, M Rybojad, M De Menthon, C Thomas, E Jeziorski, K Xuan-Hoang for the French Langerhans cell study group.

French LCH study, Centre de references des histiocytoses, Hopital Trousseau APHP, Paris, France

Context: LCH is systemic disease resulting to acute and chronic/ permanent lesions. As almost all organs may be involved, the evaluation of disease activity remains difficult. In 2004, a disease activity score was proposed, which is accurate to evaluate disease activity in case of multisystemic disease with haematological involvement. This score is less accurate to take into account the common bone lesions, the lung involvement and the sequels.

Method: We take into account literature recently published in the scoring of LCH, for lung, sequels. Experts in the domains (neuro surgeons, orthopaedists, ENT specialists, neurologists, pneumologists, radiologists, dermatologists) were solicited to give their advices. Only routine and reliable tests are considered. Skin and mucosal involvement are assessed by clinical symptoms. Systemic score have to consider clinical information, a Complete blood count, albuminemia and liver enzyme tests. A CNS mass lesion has to be evaluated by a MRI. Bones are evaluated by clinical symptoms, X rays and by MRI or CT scan if a soft tissue involvement is suspected. The bone activity, calculated bone by bone, takes into account the functional symptoms (like paraplegia or pain requiring opioid), the clinical examinations (like swelling), the soft tissue images and the X rays bone aspect. A silent bone x ray lesion is quoted at the minimum value, contrary to any threaten for deafness, blindness or a motor limitation. Lung is evaluated by the NYHA dyspnea score, a chest X rays and a CT scan. LCH lung activity takes into account the presence or not of pneumothorax, the dissemination of cysts and nodules on the CT scan. CNS sequels are evaluated by a clinical examination, with the help of the ICARS score for cerebellar symptoms as proposed by Nanduri.

Results: The score is divided in 5 sections: skin/ bone / systemic sign / lung/ sequels, which needs to be fulfilled one by one. Even if, overall, this score appears complex, for a single patient, the calculation of the score, takes no more than 5 ' once the information are documented. This approach is therefore feasible for a clinical use and can offers a simple scale to evaluate the disease outcome, particularly for therapeutic evaluation. A test on a sample of 40 patients, selected from our data base, is available

2.1.5 Initial symptoms and time from initial symptoms to diagnosis in childhood Langerhans cell histiocytosis: FRANCE, 2000-2005.

A Guyot-Goubin, M Barkaoui, J Clavel, J Donadieu.

Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, INSERM, UMR-S754, Université Paris-Sud, IFR69 Epidémiologie environnementale des cancers Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant

Registre des histiocytoses, Hopital Trousseau, APHP, Paris, and the french langerhans cell study group

Context: Knowledge about initial presentations and time from symptoms to diagnosis are important both to measure the access to care and to understand the early stage of Langerhans cell histiocytosis (LCH). The delay from symptoms to diagnosis has been only described in few unicentric surveys. The aim of this national study is to describe initial symptoms and to estimate the time elapsed between the symptoms and the diagnosis.

Methods: The study includes cases diagnosed from 2000 to 2005 and registered by the Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant and by the Registre des Histiocytoses. The first

manifestation reported by the patients or their parents, collected in the medical chart, was considered as the 'initial symptom'. Date of diagnosis was the date of the histological examination confirming the diagnosis, or the date of the radiological examinations in the absence of a biopsy (n=17).

Results:

Between 1/1/2000 and 31/12/2005, 352 cases of LCH were diagnosed in France in children less than 15 years. At the time of the initial staging, the disease involved a single organ in 215 patients, at least 2 organs other than risk organs in 93 patients, and at least one risk organs (disseminated LCH) in 40 patients. At initial presentations, bone was involved in 272 cases (77%) , skin in 101 cases (29 %), pituitary in 27 cases (8%), liver in 12 cases (3 %), lung in 23 cases (7%), spleen in 13 (3 %) cases and haematological dysfunction was diagnosed in 15 cases (3%).

Information about the initial symptoms was available for 333 files (95% of the files). Symptoms /complaints are unique in 96% of cases of uni organs involvement and in about 85% of others cases.

Median delay from initial symptoms to diagnosis ranged from 33 days for patients with unifocal disease to 48 days for those with multifocal or disseminated disease. The median time to diagnosis in the cases with a single organ involved was 30 days for patients with bone symptoms, 77 days for patients with skin manifestations and) 119 days for children with initial endocrine manifestations (mainly polyuria polydipsia). In 4 cases with disseminated LCH, the symptoms directly concerned a risk organ (3 cases with pulmonary symptoms and 1 case with haematological manifestations) and the median time to diagnosis was 18 days.

Conclusion: The nature of the initial manifestations was closely related to the primary sites involved. The time elapsed between initial symptoms and histological confirmation depended on subtypes of LCH and organs involved.

2.1.6 Juvenile Xanthogranuloma with haematological dysfunction cured by 2 cda and Aracytine: Report of 2 cases.

Blouin P, Arbion F, Pagnier A, Eitenschenck L, Yvert M, Machet MC, D Plantaz, C Armari-Alla, Donadieu J. Chu Tours, CHU grenoble and the French LCH study group

Context: Juvenile xanthogranuloma (JXG), is commonly a indolent and benign disease. Few cases with systemic involvement have been reported and extremely few (n=9) with pancytopenia, all treated by LCH's derived chemotherapy regimen. Among the 7 patients who had a good response to steroid, VLB or VP16 all survived, but the two reported patients who failed to such therapies died.

Methods: The medical charts of two cases of JXG with haematological dysfunction, recently observed in the French LCH network, were reviewed.

Results: A boy, 8 month old and a girl 2 month old, were hospitalized for pancytopenia, hepato splenomegalia and skin lesions. Biopsies of skin lesions revealed JXG. Bone marrow trephine revealed moderate histiocyte infiltration. As any other causes were ruled out, pancytopenia was considered as related to JXG. In the two cases, the first line therapy consisted of vinblastine and steroid, followed by a second line of VP16 in the lack of initial response. As VP16 was unable to improve the situation characterized by persistence of organo megalia and cytopenia, the salvage protocol for LCH, consisted of two courses of 2 cda 9mg/m² and Arac 1000Mg/m², two courses, was

started. During this treatment, the cytopenia worsened for about a 10 weeks period but haematological recovery was later observed, and the maintenance therapy, consisted in 7 courses of 2 cda alone at 5mg/m² 3 days, was subsequently administrated. The second patient had presented at the end of the second course of 2 cda arac, a meningo-encephalitis due to *Rothia Mucilaginosa*, with intracranial hypertension as sequel. At the 8-month of 2 cda Arac, during 2 cda maintenance therapy, she had presented too a fulminans purpura (N. meningitis B). Now, after respectively 20 months and 15 months of the follow up the two patients had recovered a normal complete blood count. The first patient had no more manifestations of JXG, while few JXG skin lesions persist in the second. She also presents a mild developmental delay at age of 17 months, possibly related to the meningo encephalitis or to the very long hospitalisation. Conclusion: The association of cytosine –arabinoside and 2-chlorodeoxyadenosine is efficient in patients with JXG and pancytopenia and who failed to a first course of vinca-alcaloid and corticosteroids, but it is also a very immunosuppressive regimen.

2.1.7 Bone angiomatosis (Gorham disease): a rare disease which mimics Langerhans cell histiocytosis.

S. Heritier, M. Le Merrer, M. Gillibert-Yvert, Y. Bertrand, C. Carrie, P. Chastagner, B. de Courtivron, C Bost- Bru, J.C. Léonard, F Jaubert, M Ouache, L Boccon-Gibod, P. Mary, de Blic J, I. Pin, D. Wendling, Y Revillon, Houdoin V, R. Epaud, B. Fauroux, and J. Donadieu for the French LCH study group.

Objective: Gorham's disease or bone angiomatosis may mimic Langerhans cell histiocytosis. As 3 cases were wrongly diagnosed and treated as LCH, we want to document the epidemiological, clinical, histological and radiological characteristics of bone angiomatosis in children.

Study design: Correspondents of the French Society of Childhood Malignancies were asked to notify all cases of bone angiomatosis diagnosed between January 1988 and March 2007.

Results: Eighteen cases were identified, 61% of the patients were boys. No familial cases were observed, and the disease appeared to be sporadic. Mean age at diagnosis was 9.4 years [1-16 years]. Median follow-up was 4 years (0.3 – 16 years). The main presenting signs were bone fracture (n=4) and respiratory distress (n=6) due to lymphangiectasies or pleural effusion, but more indolent onset was observed in 7 cases (particularly bone pain). Bisphosphonates, α interferon and radiotherapy were used as potentially curative treatments. High-dose radiotherapy appeared to be effective on pleural effusion but caused major late sequelae. The impact of antiangiogenic drugs was difficult to assess. Zoledrenate and α interferon appeared effective in one case, while α interferon, alone or combined with thalidomide or pamidronate was ineffective. The impact of bisphosphonates and α interferon on bone lesions was difficult to assess due to insufficient follow-up in most of the cases but can be occasionally effective. The prognosis depended mainly on pulmonary and spinal complications, and the overall 10-year mortality rate was about 20%, with severe sequelae in 25% of survivors.

Conclusion: Bone angiomatosis is extremely rare in childhood but its course is frequently fatal. It is important to put this disease as differential diagnosis of LCH and to recall that LCH diagnosis is based on histological examination.

2.2 Publications parues en 2009

Quatre publications ont été faites en 2009 en lien soit avec le registre, soit avec le centre de référence.

2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as Salvage Therapy for Langerhans Cell Histiocytosis (LCH). Results of the LCH-S-98 Protocol of the Histiocyte Society

Sheila Weitzman, MB,^{1*} Jorge Braier, MD,² Jean Donadieu, MD,³ R. Maarten Egeler, MD, PhD,⁴ Nicole Grois, MD,⁵ Stephan Ladisch, MD, PhD,⁶ Ulrike Pötschger, MSc,⁵ David Webb, MB,⁷ James Whitlock, MD,⁸ and Robert J. Arceci, MD, PhD⁹

Background. A prospective phase II Histiocyte Society study, LCH-S-98, evaluated the efficacy of 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) monotherapy as salvage therapy in Langerhans cell histiocytosis (LCH). **Procedures.** Patients with poor and intermediate risk LCH not responsive to initial therapy and patients with low-risk chronic recurrent LCH were evaluated for response and survival after treatment with 2–6 courses of 2-CdA. **Results.** Forty-six patients (55%) had involvement of risk organs; lung, liver, spleen, or hematopoietic system (RO+), 37 (45%) were RO–. Twenty-two percent of RO+ patients had a good response while 44% progressed, 62% RO– patients responded, and 11% progressed. Two-year predicted survival is 48% for RO+, 97% for RO– patients, 100% for RO+ patients reactivating in non-risk organs, 67% for RO– patients

reactivating in risk organs. Two-year pSU for the entire group is 68%. Seventy-three percent of patients with a poor response to 2-CdA died. Sixty-five percent patients >2 years old and 30% <2 years old survived. There was a median of 26 months from diagnosis to 2-CdA for responders compared to a median of 5 months for non-responders. Twenty-one percent of patients treated <12 months and 57% treated >12 months from diagnosis responded. **Conclusion.** 2-CdA is active in LCH. It produces a higher response rate in patients with low-risk multisystem or multifocal bone disease than those with risk organ involvement. "Risk" patients who fail to respond to 2-CdA have a high mortality. Patient age at 2-CdA therapy and length of time from diagnosis to 2-CdA significantly affect response and survival. *Pediatr Blood Cancer* © 2009 Wiley-Liss, Inc.

Key words: cladribine; 2-CdA; LCH; salvage therapy

INTRODUCTION

2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribine) is a nucleoside analogue with significant activity in the therapy of indolent lymphoid malignancies [1], and recurrent acute myeloid leukemia in children [2] and has been found to be toxic to monocytes in vitro and in vivo [3]. Following the report by Saven et al. [4] of three complete responses (CR) in three adults with Langerhans cell histiocytosis (LCH), a survey of the 2-CdA experience among members of the Histiocyte Society, as well as a literature review, suggested that 2-CdA might have significant activity in heavily pretreated patients with refractory and/or progressive LCH [5]. As a result, a prospective phase II study, LCH-S-98, was conducted by the Histiocyte Society to study the response rate to 2-CdA in patients with "risk" LCH which was not responsive to initial therapy. As originally defined in LCH-I, "risk" refers to the risk of death and includes patients with disease involving the liver, spleen, lung, and/or hematopoietic system. The trial also examined the response rate to 2-CdA in patients with chronic recurrent "low-risk" LCH, that is patients with two or more reactivations in non-risk organs. This report details the results of this study.

MATERIALS AND METHODS

The LCH-S-98 protocol which opened to patient accrual in April 1999 included three strata. Stratum 1 included refractory risk patients who had failed therapy after having been registered and treated on studies of the Histiocyte Society for patients with newly diagnosed LCH, that is, LCH-I, -II, and -III. The LCH-S-98 protocol required that a risk patient had received at least three drugs, excluding 2-CdA, before being eligible for the salvage protocol. In Stratum 1, therefore, a patient was eligible if he/she showed progression at week 6 of the three-drug regimen of LCH-II or III or at week 12 if the original assignment was to 6 weeks on the two-drug arm before non-responders were changed to the three-drug arm.

LCH-I compared monotherapy with vinblastine (arm A) to etoposide (arm B). All patients received methylprednisolone at the start of therapy. To be eligible for LCH-S-98, all LCH-I patients had to have had progressive disease and to have failed additional salvage therapy excluding 2-CdA. Stratum 2 included risk patients who had received at least three drugs but who were not registered on Histiocyte Society protocols and stratum 3 included low-risk patients (those without risk organ involvement) with chronic, reactivating disease defined as patients with a second or subsequent reactivation. This stratum includes patients with low-risk multisystem (MS) disease as well as multifocal bone (MFB) disease. Informed consent was required for all patients entered on study. The Histiocyte Society survey [5] found no dose–response relationship,

¹Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; ²Division of Pediatric Hematology/Oncology, Hospital Garrahan, Buenos Aires, Argentina; ³Division of Hematology/Oncology, Hopital Trousseau, Paris, France; ⁴Division of Immunology, Haematology, Oncology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; ⁵Division of Oncology, Santa Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; ⁶Division of Pediatric Oncology, Children's National Medical Center, Washington, District of Columbia; ⁷Division of Haematology/Oncology, Great Ormond St Hospital for Sick Children, London, UK; ⁸Division of Pediatric Hematology/Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, Tennessee; ⁹Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center at Johns Hopkins, Baltimore, Maryland

Grant sponsor: Histiocytosis Association of America; Grant sponsor: Histiocytosis Association of Canada.

*Correspondence to: Sheila Weitzman, Division of Hematology/Oncology, The Hospital for Sick Children, 555 University Ave, Toronto, Ontario, Canada M5G 1X8.
E-mail: sheila.weitzman@sickkids.ca

Received 24 February 2009; Accepted 8 July 2009

© 2009 Wiley-Liss, Inc.
DOI 10.1002/pbc.22229

2 Weitzman et al.

TABLE I. Definition of Disease State

Non active disease (NAD)	
No evidence of disease	Resolution of all signs or symptoms
Active disease (AD)	
Regressive disease	Regression of signs or symptoms, no new lesions
Stable disease	Persistence of signs or symptoms, no new lesions
Progressive disease ^a	Progression of signs or symptoms and/or appearance of new lesions
Definition of response criteria	
Better	
Complete resolution	NAD
Regression	AD-better
Intermediate	
Mixed	New lesions in one site, regression in another site
Stable	Unchanged
Worse	
Progression ^a	

^aIn isolated bone disease progression is defined as appearance of new bone lesions or lesions in other organs.

with complete remission (CR) being achieved at all dose levels of cladribine, suggesting that it would be reasonable to test an intermediate dose of 5 mg/m² daily for 5 days per course. Furthermore, pharmacokinetic studies showed that an intermittent infusion schedule produced a similar systemic exposure to continuous infusion [6,7] with less toxicity, particularly neurotoxicity [8]. Patients therefore received 5 mg/m² as a 2 hr infusion daily for 5 days per 21 day course, to a maximum of six courses. G-CSF was allowed at investigator discretion, but GM-CSF was prohibited. All patients received standard pneumocystis prophylaxis. Evaluations were requested after two, four, and six courses according to the Histiocyte Society standard response criteria (Table I). Patients who progressed on therapy at any time point were taken off treatment but remained eligible for survival assessment. The results were evaluated in terms of age at diagnosis, age at 2-CdA start, organs involved at diagnosis, period from diagnosis to start of

2-CdA, the organs involved at the start of 2-CdA, the duration of 2-CdA therapy, the response to 2-CdA, and the survival. Survival probabilities were calculated by the Kaplan–Meier method, with Greenwood standard error (SE). Comparisons between probabilities in different patient groups were performed using the log-rank test. In survival analysis, time from 2-CdA start to death from any cause or to date of last follow-up was used.

RESULTS

Ninety-two patients were registered on study. Eight were excluded from the analysis because of addition of another agent to the 2-CdA and one for lack of any follow-up data after registration. The study population included 83 patients with sufficient follow-up data for response evaluation and 81 with sufficient data for evaluation of survival. Not all data points were available for all patients. The demographics and response data by stratum is shown in Table II, confirming that the two strata can be combined for analysis of results. Information about risk organ involvement at diagnosis was available for 76 patients: 25 had no risk organ disease (RO–) and 51 had LCH in one or more risk organs (RO+). At study registration (2-CdA start), 45 patients (55%) were RO+, 37 (45%) RO–, of whom 21(25%) had RO– MS LCH, and 16 (20%) had disease reactivation at least twice in a single organ, usually MFB. For one patient who was RO+ at diagnosis of LCH, the RO status at 2-CdA was not given. This patient died from disease. Overall the patients were given 1–8 (median 4) courses of 2-CdA. RO+ patients received 1–6 (median 2), RO– patients 2–8 (median 6), non-responders received 0–5 (median 2) as one patient died on day 1 but was included as intent to treat (see below). Patients who responded to therapy received 5–6 courses (median 6).

The results of therapy with 2-CdA according to the HS response criteria are shown in Tables III and IV and will only be summarized here. At the first response assessment (Table III), 10 of 45 RO+ patients (22%) had a good response [active disease better (AD-better)] while 20 (44%) progressed. Two of the patients determined to have disease progression died at 1 and 10 days from 2-CdA start; their data has been included in the non-response (AD-worse) category. Any initial response (stable disease, AD-better, NAD) was seen in 38% of this high-risk group of patients. Of the RO– patients,

TABLE II. Demographics of Patients and Response by Stratum

	Stratum I	Stratum II	Stratum III
No.	38	7	37
Med age diag (months)	1.1	1.5	1.9
Med age at 2-CdA (months)	2.1	1.6	4.3
No. of organs at 2-CdA	2–9 (4.5)	2–6 (3.0)	1–4 (1.9)
No. of risk organs	1–4 (3.0)	1–3 (1.5)	0
Isolated lung	3	2	0
2-CdA first response			
NAD	0	0	6 (16%)
AD-better	8 (21%)	2 (28%)	17 (46%)
AD-stable	5 (13%)	2 (28%)	5 (14%)
AD-mixed	4 (11%)	0	3 (1%)
AD-worse	17 (45%)	3 (44%)	4 (11%)
Missing data	4 (11%)	0	0
2-CdA overall response			
No response	78%	71%	
Response	22%	29%	

Cladribine (2-CdA) as Salvage Therapy for LCH 3

TABLE III. First Response After 2-CdA Start by Risk Organ Involvement and Age at 2-CdA Start

Risk organ	ND	NAD	AD-better	SD	MR	AD-worse	Total no. of patients
Number (%) of patients according to response							
RO–	2 (5)	6 (16)	17 (46)	5 (14)	3 (8)	4 (11)	37
RO+	4 (8)	0	10 (22)	7 (16)	4 (8)	20 (44)	45
RO unknown	0	0	0	0	0	1 (1)	1
Total no. (%)	6 (7)	6 (7)	27 (33)	12 (14)	7 (8)	25 (30)	83
Age at 2-CdA							
<2 years	2 (7)	2 (7)	1 (3)	5 (18)	4 (14)	14 (50)	28
>2 years	4 (8)	4 (8)	25 (49)	6 (12)	3 (6)	9 (18)	51
Age unknown	0	0	1 (1)	1 (1)	0	2 (2)	4
Total no. (%)	6 (7)	6 (7)	27 (33)	12 (14)	7 (8)	25 (30)	83

ND, no data; NAD, no active disease; AD-better, active disease better; SD, stable disease; MR, mixed response; AD-worse, progressive disease.

23 of 37 (62%) had a good response (no active disease-NAD or AD-Better), while 4 (11%) progressed. Response evaluation at 24 weeks is shown in Table IV. Of 39 RO+ patients with data, 9 (20%) were AD-Better, and 20 (44%) were worse, while of 29 RO– patients with data, 18 (49%) had NAD or AD-better status, and 3 (8%) were worse. Six patients reported as having “stable” or “better” disease status at the end of therapy went onto achieve a NAD status without further therapy. One patient reported as having AD-stable disease after 2-CdA received misletoe and achieved a NAD status. Finally a single patient with liver involvement at diagnosis responded well to 2-CdA but nonetheless required a liver transplant for sclerosing cholangitis. Due to the apparent difficulty of differentiating active LCH from late sclerosis, the patient received other therapies following 2-CdA. She remains without active LCH at 62 months from 2-CdA therapy.

Twenty-three RO+ patients died, giving a 2-year predicted survival (2-year pSU) of $48 \pm 0.08\%$ from the start of 2-CdA and $56 \pm 0.07\%$ from the time of diagnosis of LCH (Fig. 1a,b). One low-risk patient died following a stem cell transplant; the 2-year pSU is $97 \pm 0.03\%$ for patients who were RO– at 2-CdA start. Figures 2 and 3 show the 2-year pSU for patients who were RO+ and RO– at diagnosis and at the start of 2-CdA, demonstrating that RO+ patients who had a reactivation of their disease in non-risk organs had a 2-year pSU of 100%, while those without RO disease at diagnosis but with disease reactivation in a risk organ had a 2-year pSU of 67%. The 2-year pSU for the entire group of patients is 68%. The age range at diagnosis of the patients who died was birth to

31 months (median 6 months) and the time range from the start of 2-CdA to death was 1 day to 18 months (median 3 months). Two of the patients died of complications of stem cell transplantation. Three patients who were “AD-worse” at first evaluation had no further follow-up reported. Twenty-two of 30 RO+ patients (73%) with a poor response to 2-CdA therapy died and 83% of RO+ patients who never achieved NAD status during the study died. Within the risk group, lack of response to 2-CdA therapy was an important predictor of poor survival. As shown in Tables III and IV, the age of the patients at the time of study entry significantly impacted on both response to therapy and survival with 61% of patients >2 years old achieving NAD or AD-better status compared to 32% of those <2 years old and 65% patients >2 years of age surviving compared to 30% of patients <2 years of age at 2-CdA start.

The time from diagnosis to 2-CdA therapy in the RO+ patients was longer for responders than non-responders with a range of 1.5–97 months (median of 26 months) for the responders compared to 1–19 months (median of 5 months) for non-responders. For the entire group of patients, 21.2% of patients treated less than 12 months from diagnosis responded compared to 56.7% of those treated >12 months from diagnosis.

The cause of death was given in 16 patients, 8 of whom died from progressive disease, 4 from respiratory/multiorgan failure likely due to progressive disease, and 4 from infection. Thus, where attributed, almost all the deaths on therapy were thought to be due to disease, but clearly it is difficult to differentiate drug-induced myelosuppression from pancytopenia due to disease in the risk group of

TABLE IV. Response at 24 Weeks From 2-CdA Start by Risk Organ and Age at 2-CdA Start

Risk organ	ND	NAD	AD-Better	SD	MR	AD-worse	Total no. (%)
Number (%) of patients according to response							
RO–	8 (21)	3 (8)	15 (41)	5 (14)	3 (8)	3 (8)	37 (45)
RO+	6 (13)	0	9 (20)	7 (16)	3 (7)	20 (44)	45 (54)
Unknown	0	0	0	0	0	1 (1)	1 (1)
Total no. (%)	14 (17)	3 (4)	24 (29)	12 (14)	6 (7)	24 (29)	83 (100)
Age at 2-CdA start							
<2 years	4 (14)	1 (4)	1 (4)	5 (18)	3 (11)	14 (50)	28 (34)
>2 years	10 (20)	2 (4)	22 (43)	6 (12)	3 (6)	8 (16)	51 (61)
Unknown	0	0	1 (2)	1 (2)	0	2 (4)	4 (5)
Total no. (%)	14 (17)	3 (4)	24 (29)	12 (14)	6 (7)	24 (29)	83 (100)

ND, no data; NAD, no active disease; SD, stable disease; MR, mixed response; AD-worse, progressive disease.

4 Weitzman et al.

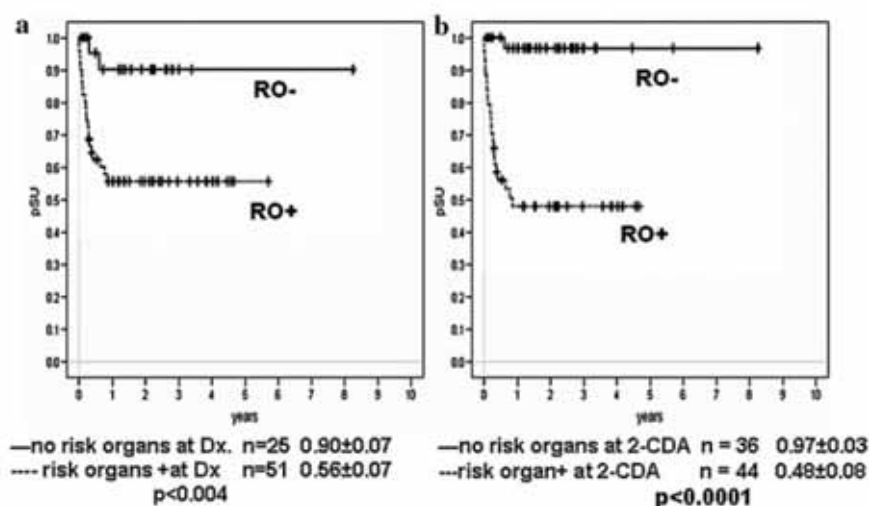


Fig. 1. Predicted 2-year survival (2-year pSU) by risk organ involvement at diagnosis of LCH (a) and at 2-CdA start (b).

patients. There was one risk patient who developed an Epstein-Barr virus induced lymphoproliferative disease (LPD) following treatment with 2-CdA; this patient had also received many other immunosuppressive drugs, including etanercept, over several years following the 2-CdA therapy. Very little toxicity was reported in the low-risk group which uniformly started 2-CdA treatment with normal peripheral blood cell counts. One low-risk patient, who responded slowly to 2-CdA after failing front-line therapy, received eight courses of 2-CdA rather than the protocol maximum of six; this patient demonstrated a high EBV titer which was prolonged as assessed by semi-quantitative PCR, although the patient remained clinically well at 4 years from 2-CdA therapy.

DISCUSSION

LCH manifests as a wide spectrum of disease involvement from a single lytic lesion in bone to widespread disseminated MS disease. Disease outcome varies from spontaneous resolution to rapid

deterioration and death. In addition, outcomes remain poor for patients with MS disease that is refractory to standard therapy, patients with chronic relapsing disease and those with late chronic progressive involvement of lung, liver, and central nervous system (CNS) [9].

The mortality for risk patients with disseminated disease that does not respond to upfront treatment is approximately 20% [10–12]. Features which predict a poor outcome include involvement and dysfunction of risk organs, that is, lung, liver, spleen, and hematopoietic system, and failure to respond after 6 weeks of therapy [12–14]. For patients with low-risk chronically reactivating disease, survival is excellent, but there is a high incidence of adverse long-term sequelae [9].

Saven et al. [4] initially reported several cases with refractory LCH who were treated with 2-CdA; several subsequent reports of anecdotal cases with refractory or recurrent LCH suggested that 2-CdA showed considerable activity [15–21]. Although the studies include risk patients, the majority of patients in the series reported had low-risk LCH characterized by chronic, relapsing disease. Overall response rates ranged from 66% [20] to 100% [22]. The report from Rodriguez-Galindo et al. [22] showing 100% responses included six patients, five with low-risk disease and one with risk disease, all of whom responded to 2-CdA with only one patient reactivating at the time of the report. Saven and Burian [16] treated 13 adult patients with 1–6 (median of 3) courses of 2-CdA. The overall response rate was 77% and median response duration 33 months. None of the patients had disseminated or high-risk disease [16]. The present study represents the largest and only prospective Phase II trial testing the use of 2-CdA in patients with refractory or recurrent LCH. The results confirm that 2-CdA has excellent activity in patients with LCH, but responses are not uniform across all risk groups. The efficacy was demonstrated to be significantly better in low-risk patients with 62% of patients showing NAD/AD-better, 14% showing stable disease, and 8% having a mixed response at the first response evaluation. In patients with risk organ involvement at the time of 2-CdA therapy, only 22% became AD-better while 16% had SD and 8% a mixed response. The

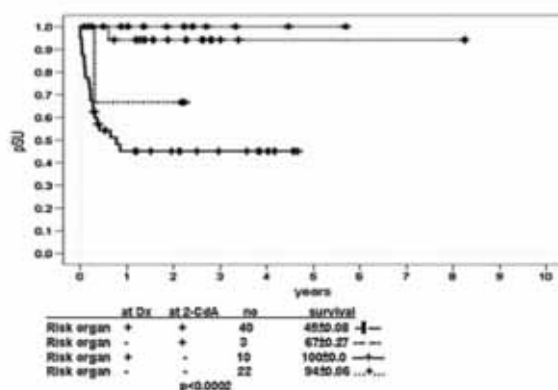


Fig. 2. Two-year survival according to risk organ involvement at diagnosis and at start of 2-CdA.

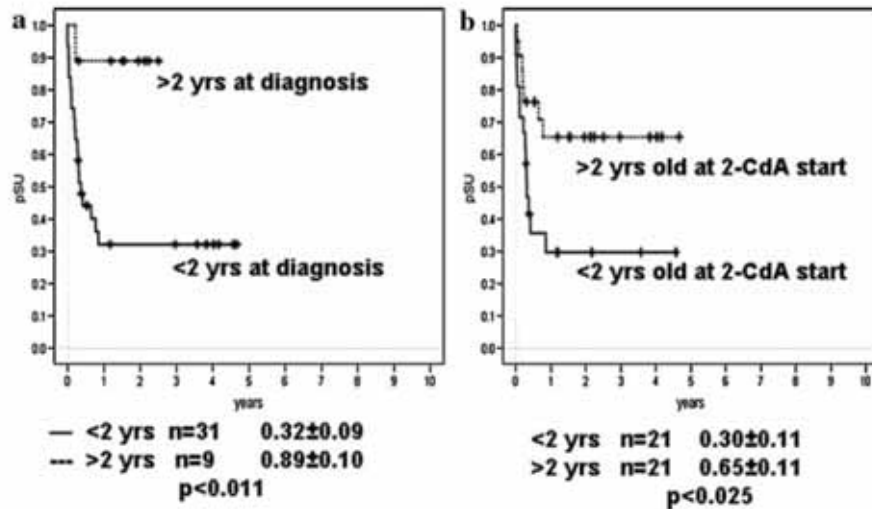


Fig. 3. Two-year pSU of RO+ patients by age at LCH diagnosis (a) and at 2-CdA start (b).

response correlated well with those reported in the literature and demonstrates that 2-CdA as monotherapy has significant activity in patients with disease in non-risk organs such as bone, but limited activity in refractory risk disease. The only other factors predictive of response to 2-CdA in the present study were age at 2-CdA therapy and the time from diagnosis to 2-CdA therapy. The response to 2-CdA and survival were significantly better in patients greater than 2 years of age, while the time from diagnosis to 2-CdA therapy was also significantly different in the responding patients compared to those who failed to respond. This may suggest that even in the RO+ group 2-CdA works better in less aggressive disease.

Reported toxicities of 2-CdA include transient neutropenia, absolute monocytopenia and T-cell suppression. Few patients with LCH previously reported appear to develop severe life-threatening infections, despite the transient myelosuppression and immunosuppression [5,13,18]. In the present study the majority of infections reported occurred in the RO+ group. Only one patient in the chronic recurrent low-risk LCH RO- group, who had received two more courses of 2-CdA than was mandated in the protocol, was reported to develop prolonged EBV-infection. No patient has thus far been reported to develop the mixed sensory and motor polyneuropathy or the nephrotoxicity described in patients with AML given higher doses of 2-CdA [21]. In addition, there were no patients on the current study who were reported to have developed prolonged thrombocytopenia, although a patient treated off study with seven courses of 2-CdA was reported to have developed a platelet transfusion requirement lasting 9 months. The other potential toxicity of concern is the development of second malignancies related to prolonged immunosuppression. In the series by Saven and Burian [16], one patient developed CMML with normal cytogenetics 38 months after 2-CdA therapy. An EBV-associated diffuse large cell lymphoma has been described in a 69-year old woman 5 months after cessation of 2-CdA for the treatment of macroglobulinemia [23], and a study in hairy cell leukemia patients treated with 2-CdA showed an observed -to- expected ratio of second malignancies of 2.03 [24], but other studies showed no such association [25–27]. Only one patient in the present study was reported to have developed an EBV-related LPD, which, in view of

the multiple therapies received after 2-CdA, could not be directly attributed to the 2-CdA therapy. Nonetheless, continued surveillance of patients with LCH treated with 2-CdA for the development of late malignancies is suggested. The potential serious side effects of 2-CdA calls for a careful risk-benefit evaluation in each case.

Less common complications reported in the literature but not identified in our current study include early as well as delayed onset of severe life-threatening autoimmune hemolytic anemia, refractory to usual therapy [28], and severe skin rash which may be life-threatening [29].

The lack of immediate toxicity, the small number of patients reported with long-term toxicity and the responses demonstrate the utility of 2-CdA as salvage therapy of low-risk LCH, however, the total number of courses using the schedule and dosage in the protocol, should be restricted to a maximum of six. The response rate in children with risk disease is considerably less and an alternative strategy is needed for this group of patients.

The currently open study of the Histiocyte Society (LCH-S-2005) for patients with refractory LCH is investigating whether the response rate can be improved by the addition of cytosine arabinoside (Ara-C) to 2-CdA. This strategy is based on a pilot study of 10 patients with refractory LCH treated with at least 2 courses of a combination of 2-CdA (9 mg/m²/day times 5 days) and Ara-C (1,000 mg/m²/day times 5 days) [30]. An interesting observation of this study, described also by Saven and Burian [16] was the slow improvement to NAD status in some patients following an initial partial response, some without any additional therapy.

In conclusion, the LCH-S-98 study showed that 2-CdA is an active drug in LCH but that as monotherapy it has a higher response rate in patients with low-risk MS or MFB disease. Approximately 30% of risk patients respond to 2-CdA and in that group the mortality from disease is low. Risk patients who fail to respond to 2-CdA, however, have a high-risk of mortality. Other approaches, including stem cell transplantation with non-myeloablative preparative regimens, are also being tested by the Histiocyte Society in patients whose disease fails to respond to 2-CdA as monotherapy or in combination with other agents.

ACKNOWLEDGMENT

The authors would like to acknowledge the assistance of the physicians who registered patients on this study, the staff of the Histiocytosis data base in Vienna, Austria, the staff of the Histiocytosis Association of America, Pitman, New Jersey, USA and Ashley Kattlus, Clinical Research Assistant, the Hospital for Sick Children, Toronto. The work was supported in part by the Histiocytosis Association of America and the Histiocytosis Association of Canada.

REFERENCES

- Van den Neste E, Cardoen S, Offner F, et al. Old and new insights into the mechanisms of action of two nucleoside analogs active in lymphoid malignancies: Fludarabine and cladribine (review). *Int J Oncol* 2005;27:1113–1124.
- Santana VM, Mitro JJ, Kearns C, et al. 2-chlorodeoxyadenosine produces a high rate of complete hematologic remission in relapsed acute myeloid leukemia. *J Clin Oncol* 1992;10:364–370.
- Saven A, Lemon RH, Kosty M, et al. 2-Chlorodeoxyadenosine activity in patients with untreated chronic lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol* 1995;13:570–574.
- Saven A, Foon K, Piro L. 2-chlorodeoxyadenosine induced complete remissions in Langerhans Cell Histiocytosis. *Ann Intern Med* 1994;21:430–432.
- Weitzman S, Wayne AS, Arcoci R, et al. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: A survey of members of the Histiocyte Society and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 1999;33:476–481.
- Lillemark J, Juliusson G. Cellular pharmacokinetics of 2-chloro-2'-deoxyadenosine nucleotides: Comparison of intermittent and continuous intravenous infusion and subcutaneous and oral administration in leukemia patients. *Clin Cancer Res* 1995;1:385–390.
- Larson RA, Mick R, Spielberger RT, et al. Dose-escalation trial of cladribine using five daily intravenous infusions in patients with advanced hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 1996;14:188–195.
- Dann EJ, Anastasi J, Larson RA. High dose Cladribine therapy for chronic myelogenous leukemia in the accelerated blast phase. *J Clin Oncol* 1998;16:1498–1504.
- Haupt R, Nandori V, Calevo MG, et al. Permanent consequences in Langerhans cell histiocytosis patients: A pilot study from the Histiocyte Society Late Effects Study Group. *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:438–444.
- Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis. Results of the DAL-HX 83 and DAL-HX 90 studies. *Klin Padiatr* 2000;212:139–144.
- Ladisch S, Gardner H, Arico M, et al. A randomized trial of etoposide vs. vinblastine in disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Med Pediatr Oncol* 1994;23:107–110.
- Gardner H, Grois N, Arico M, et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728–734.
- Minkov M, Grois N, Heitger A, et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans Cell Histiocytosis: An important prognostic indicator. *Med Pediatr Oncol* 2002;39:581–585.
- Anon. A multicentre retrospective survey of LCH: 348 cases observed between 1983 and 1993. The French LCH Study Group. *Arch Dis Child* 1996;75:17–24.
- Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E, et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2 chlorodeoxyadenosine. *Leuk Lymphoma* 1996;25:187–189.
- Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125–4130.
- Goh NS, McDonald CE, Macgregor DP, et al. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003;8:91–94.
- Stine KC, Saylor RL, Willimas LL, et al. 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA) for the treatment of refractory or recurrent Langerhans cell histiocytosis (LCH) in pediatric patients. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:288–292.
- Robak T, Blonski JZ, Kasznicki M, et al. Cladribine combined with cyclophosphamide is highly effective in the treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Hematol J* 2002;3:244–250.
- Grau J, Ribera JM, Tormo M, et al. Results of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis. Study of 9 patients. *Med Clin* 2001;116:339–342.
- Krance RA, Hurwitz CA, Head DR, et al. Experience with 2-chlorodeoxyadenosine in previously untreated children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and myelodysplastic diseases. *J Clin Oncol* 2001;19:2804–2811.
- Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M, et al. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Am J Hematol* 2002;69:179–184.
- Niesvizky R, Zhu AX, Louie D, et al. Epstein-Barr-virus-associated lymphoma after treatment of macroglobulinemia with cladribine. *N Engl J Med* 1999;341:55–56.
- Goodman GR, Burian C, Koziol JA, et al. Extended follow up of patients with hairy cell leukemia after treatment with cladribine. *J Clin Oncol* 2003;21:891–896.
- Kurzrock R, Stromm SS, Estey E, et al. Second cancer risk in hairy cell leukemia: Analysis of 350 patients. *J Clin Oncol* 1997;15:1803 (abstract).
- Au WY, Klasa RJ, Gallagher R, et al. Second malignancies in patients with hairy cell leukemia in British Columbia: A 20-year experience. *Blood* 1998;92:1160 (abstract).
- Cheson B, Vena DA, Barrett J, et al. Second malignancies as a consequence of nucleoside analog therapy for chronic lymphoid leukemia. *J Clin Oncol* 1999;13:2454–2464.
- Tetreault SA, Saven A. Delayed onset of autoimmune hemolytic anemia complicating cladribine therapy for Waldenstrom macroglobulinemia. *Leuk Lymphoma* 2000;37:125–130.
- Grey MR, Flanagan NG, Kelsey PR. Severe skin rash in two consecutive patients treated with 2-chlorodeoxyadenosine for hairy cell leukemia. *Clin Lab Haematol* 2000;22:111–113.
- Bernard F, Thomas C, Bertrand Y, et al. Multicentre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine -arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans Cell histiocytosis with haematological dysfunction. *Eur J Cancer* 2005;41:2682–2689.



Reçu le :
14 mai 2008
Accepté le :
23 mars 2009
Disponible en ligne
9 mai 2009

Manifestations pseudoneurologiques révélatrices d'une histiocytose langerhansienne

Inaugural trunk dystonia revealing Langerhans cell histiocytosis

E. Georget-Bouquinet¹*, F. Madhi¹, C. Delacourt¹, T. Billette², D. Debray³, P. Reinert¹, J. Donadieu⁴

¹ Service de pédiatrie générale, hôpital intercommunal de Créteil, 40, avenue de Verdun, 94000 Créteil, France

² Service de neurologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris, France

³ Service d'hépatologie pédiatrique, hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre, France

⁴ Service d'hématologie-oncologie pédiatrique, centre de référence des histiocytoses, hôpital Trousseau, Paris, France

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Summary

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a multisystemic disease, which may present with neurological involvement. We report the case of a 20-month-old girl with initial liver and skin involvement. Initial symptoms were recurrent episodes of trunk dystonia, lasting approximately 2 months prior to the diagnosis of LCH. No brain MRI abnormality was demonstrated at initial work-up and over 7 years of follow-up, except for a postpituitary involvement noted after 3 years of follow-up. These episodes of dystonia subsided during the first week of specific LCH chemotherapy (vinblastine and steroid), suggesting that they may have resulted from hepatalgia related to the histiocytic infiltration of the liver.

© 2009 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Résumé

L'histiocytose langerhansienne est une maladie multisystémique, responsable de symptômes variés, notamment neurologiques. Nous rapportons le cas d'une fille de 20 mois qui a présenté une histiocytose langerhansienne avec atteinte hépatique et cutanée, originale par son mode de révélation sous forme de manifestations pseudoneurologiques à type d'accès d'hypertonie du tronc, apparus dans les 2 mois précédant le diagnostic d'histiocytose. Il n'a pas été trouvé de lésions neurologiques initialement à l'imagerie par résonance magnétique, ni au cours des 7 années de suivi, en dehors d'une atteinte de la posthypophyse notée après 3 ans de recul. Ces accès ont disparu dès le début du traitement spécifique de l'histiocytose par vinblastine et corticoides, suggérant qu'il pouvait s'agir de manifestations douloureuses réactionnelles à l'infiltration hépatique par les cellules de Langerhans.

© 2009 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Histiocytose langerhansienne, Dystonie, Crises d'hyper-tonie du tronc

1. Introduction

L'histiocytose à cellules de Langerhans (HCL) correspond sur le plan histopathologique à une accumulation de cellules de Langerhans, le plus souvent organisées en granulomes au sein de différents organes [1]. Cette maladie peut atteindre tous les organes, notamment l'os, la peau, mais aussi le système nerveux central, le foie, le poumon. Nous rapportons le cas

d'une forme mutisystémique d'histiocytose chez un nourrisson de 20 mois, originale par son mode de révélation. Les symptômes initiaux étaient des mouvements anormaux du tronc. Cette présentation clinique n'a jamais été décrite dans la littérature.

2. Observation

Une petite fille âgée de 20 mois était admise pour des accès paroxystiques d'hyper-tonie caractérisés par une attitude en

* Auteur correspondant.
e-mail : emilie.georget@chicreteil.fr

opisthotonos (ou hyperextension) avec rotation du tronc vers la droite. Lors de ces épisodes, il n'était pas noté de contraction irrépressible des muscles paracrâniens, en particulier l'enfant pouvait être mobilisée sans que cela ne soit apparemment douloureux. Elle pouvait tourner la tête pour regarder ou attraper un objet, à partir de cette position, sans que cela ne semble difficile pour elle. Puis, cette attitude cédait spontanément. Entre ces épisodes paroxystiques, répétés plusieurs fois par jour, l'enfant reprenait son activité de façon tout à fait naturelle. Associés à ces accès d'hypertonie, étaient notés une stagnation pondérale, une anorexie, un fébricule irrégulier et des troubles du sommeil. Ces manifestations avaient débuté au décours d'une varicelle bénigne. Après un mois d'évolution, une altération franche de l'état général était apparue, associée à une éruption nummulaire eczématiforme. Les examens biologiques montraient un syndrome inflammatoire avec une hyperleucocytose, des transaminases sériques discrètement augmentées (2 fois la normale), des gamma GT franchement élevées à 8 fois la normale. L'imagerie cérébrale (imagerie par résonance magnétique [IRM] et tomographie par émission de positons [TDM]) était normale, y compris la région hypophysaire, de même que l'analyse du liquide céphalo-rachidien. L'ensemble des explorations métaboliques, dont les enzymes pancréatiques, la radiographie pulmonaire, la scintigraphie osseuse, et le myélogramme étaient normaux. À l'échographie abdominale, le foie était augmenté de volume, de contours réguliers, mais d'échostructure hétérogène, parsemé de multiples nodules hypoéchogènes, sans anomalies des voies biliaires. Le diagnostic d'HCL était finalement porté après 2 mois d'évolution, sur la biopsie cutanée. La biopsie hépatique montrait une fibrose portale de type biliaire, avec une prolifération ductulaire modérée dans 50 % des espaces portes, associée à une discrète dilatation sinusoidale contenant quelques macrophages et lymphocytes. Sur les recoupes en régions portales et périportales, on notait des histiocytes à noyaux irréguliers CD1A positifs et PS100 positifs. L'aspect histologique du foie était compatible avec une atteinte débutante des voies biliaires évocatrice de cholangite sclérosante.

Un traitement spécifique était entrepris comportant une induction par vinblastine et prednisone, suivie d'un traitement d'entretien par vinblastine, prednisone et mercaptopurine pour une durée totale de 15 mois. Un traitement par acide ursodésoxycholique était institué dans le même temps. Les accès d'hypertonie et l'atteinte cutanée avaient rapidement régressé dès la fin de la première semaine du traitement d'induction. Le bilan hépatique, la numération formule sanguine et le syndrome inflammatoire s'étaient normalisés.

Après 2 ans et demi d'évolution, une rechute ganglionnaire et pulmonaire, associée à un syndrome inflammatoire était notée. Un nouveau traitement par vinblastine et prednisone était repris pendant 11 mois.

Trois ans et 9 mois après le début de la maladie apparaissait un diabète insipide, traité par desmopressine. L'IRM cérébrale faite 6 mois plus tard révélait une lésion charnue de la région hypothalamohypophysaire mesurant 9 mm de haut, 7 mm de largeur et 8,5 mm dans l'axe antéro-postérieur, et l'absence d'hypersignal de la posthypophyse. Aucun traitement spécifique de l'histiocytose n'était repris. L'IRM cérébrale de contrôle réalisée 6 mois plus tard montrait une diminution nette de la lésion de la région hypothalamohypophysaire, qui avait disparu secondairement dans un délai de 18 mois.

Après 5 ans d'évolution, l'enfant présentait un pneumothorax bilatéral traité par une symphyse pleurale, et une nouvelle cure de chimiothérapie par vinblastine et corticoïdes pendant 1 an. Un an après l'arrêt de toute chimiothérapie, l'enfant ne présentait aucune rechute de sa maladie. Elle ne présentait aucune anomalie neurologique, ni clinique, ni à l'IRM cérébrale, elle suivait une scolarité normale et gardait une insuffisance respiratoire restrictive modérée. Les tests hépatiques étaient normaux. L'échographie et l'IRM hépatiques ne montraient aucun signe de cirrhose, ni d'hypertension portale. À la cholangio-IRM, étaient notées des lésions minimales des voies biliaires compatibles, avec une cholangite sclérosante indiquant la poursuite du traitement par acide ursodésoxycholique.

3. Discussion

L'HCL a une incidence de 4,6 sur 1 000 000 enfants par an chez l'enfant de moins de 15 ans, avec un sex-ratio de 1,2 garçons pour 1 fille [2]. Elle se révèle dans la grande majorité des cas avant l'âge de 4 ans. Les présentations cliniques sont variées. Des atteintes isolées et des formes multisystémiques ont été décrites. L'atteinte osseuse est la plus fréquente (80 à 90 % des cas) [1]. En dehors de l'atteinte hypothalamohypophysaire, l'HCL touche le système nerveux central (SNC) dans approximativement 4 % des cas et le foie dans 15 % des cas [3,4]. Deux types d'atteinte neurologique ont été décrites [3-6]. Le 1^{er} type est une atteinte tumorale correspondant à la présence de granulomes histiocytaires (de lésions actives) au sein du SNC, et tout particulièrement au niveau de l'axe hypothalamohypophysaire. Il se révèle par des signes d'hypertension intracrânienne et des signes focaux, selon la

localisation anatomique des lésions. Ces signes et ces lésions régressent sous traitement. Le 2^e type est une atteinte neurodégénérative qui se révèle par un syndrome cérébelleux, une atteinte pyramidale et des atteintes plus ou moins marquées des fonctions supérieures. L'IRM cérébrale montre un hypersignal en T2 des noyaux dentelés, associé à des lésions pontiques ou supratentorielles. À ce jour, aucun traitement n'est efficace sur cette atteinte dégénérative.

Dans le cas rapporté ici, les manifestations cliniques initiales ne correspondaient pas à une atteinte neurologique connue de l'HCL. L'absence de toute anomalie à l'IRM cérébrale initiale, la régression rapide des symptômes (en moins d'une semaine) dès le début du traitement spécifique de l'histiocytose et l'absence de complications neurologiques sus-tentorielles ou cérébelleuses après 7 ans de recul permettent d'exclure une atteinte neurologique liée à l'histiocytose. Un syndrome paranéoplasique à l'origine de cette symptomatologie, tel qu'observé dans le cas de certaines tumeurs solides comme le syndrome opsomyoclonique, présente une dynamique de régression beaucoup plus lente et n'a jamais été décrit au cours de l'HCL [7]. L'hypothèse d'une attitude antalgique secondaire à la localisation hépatique initiale de la maladie ne peut être exclue, quoique ce type de manifestation paroxystique ne soit pas un mode de révélation habituel d'une atteinte hépatique chez l'enfant, notamment liée à l'HCL [8,9]. En dehors des cas d'activation macrophagique ou de dilatation importante des voies biliaires ou de cholangite infectieuse qui peuvent être à l'origine d'hépatalgie, l'atteinte hépatique observée au cours de l'HCL est habituellement peu douloureuse. Dans la littérature, il n'a pas été décrit à ce jour de pathologie hépatique se manifestant par un syndrome douloureux à présentation neurologique, ce qui rend notre observation originale.

4. Conclusion

De très nombreuses manifestations cliniques conduisent au diagnostic d'HCL. La survenue de crises d'hypertonie du tronc est un mode de révélation original dans cette maladie. La négativité du bilan neurologique, l'association à une atteinte hépatique initiale, la rapidité de la disparition des symptômes initiaux dès le début du traitement font évoquer l'hypothèse de manifestations antalgiques réactionnelles à l'infiltration hépatique par les cellules de Langerhans.

Références

1. Donadieu J, Egeler M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler M, editors. *Histiocytic Disorders of Children and Adults*. Cambridge university press 2005. p. 95-129.
2. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatr Blood Cancer* 2008;51:71-5.
3. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. *J Child Neurol* 2000;15:150-6.
4. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.
5. Grois N, Prayer D, Prosch H, et al. Neuropathology of CNS disease in Langerhans cell histiocytosis. *Brain* 2005;128:829-38.
6. Martin-Duverneuil N, Idhahbi A, Hoang-Xuan K, et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur Radiol* 2006;16:2074-82.
7. Plantaz D, Michon J, Valteau-Couanet D. Syndrome opsoclonus-myoclonus associé au neuroblastome non métastatique. Suivi à long terme. Étude de la Société française d'oncologie pédiatrique. *Arch Pediatr* 2000;7:621-8.
8. Debray D, Pariente D, Urvoas E, et al. Sclerosing cholangitis in children. *J Pediatr* 1994;124:49-56.
9. Leblanc A, Hadchouel M, Jehan P, et al. Obstructive jaundice in children with histiocytosis X. *Gastroenterology* 1981;80:134-9.

Cholesteatoma Secondary to Temporal Bone Involvement by Langerhans Cell Histiocytosis: A Complication Amenable to Curative Surgery

*Gilles Roger, *Marie Dupré, *Nicolas Leboulanger, ‡Benoit Godey,
||Caroline Thomas, §Virginie Gandemer, ¶Philippe Bordure,
*Erea-Noel Garabedian, and †Jean Donadieu

*ENT Department, and †French Reference Center for Histiocytosis, Pediatric Hematology Department, Armand Trousseau Children's Hospital, University Paris VI, AP-HP, Paris; ‡ENT Department, and §Hematology Department, Pontchaillou Hospital, Rennes University, Rennes; and ||Hematology Department, and ¶ENT Department, CHU Nantes, Nantes University, Nantes, France

Objectives: To describe secondary acquired cholesteatoma in patients previously treated for Langerhans cell histiocytosis (LCH). To focus on misleading symptoms suggesting LCH relapse.

Patients: This study involved 3 patients aged 12, 20, and 58 months whose conditions were diagnosed with LCH. All 3 had involvement of the mastoid and of the skin of the external ear canal (EAC) at diagnosis. They were treated with steroids and vinblastine.

Interventions: Serial computed tomographic (CT) scans and clinical follow-up.

Main Outcome Measure: Exploratory surgery of the mastoid.

Results: Otorrhea recurred in all 3 patients at 24, 17, and 26 months, respectively, with difficulties to clinically identify a hole in the posterior part of the EAC. The otorrhea was considered a sign of a new occurrence of LCH, leading to systemic

chemotherapy in 2 cases. A CT scan showed a defect in the posterior wall of the EAC and suggested cholesteatomatous invasion of the mastoid (2 true cholesteatomas and 1 precholesteatomatous case). Surgery (canal wall up mastoidectomies) successfully removed the cholesteatoma (bilateral in 2 cases) and reconstructed the bony defect using cartilage. Biopsies ruled out LCH recurrence.

Conclusion: Secondary acquired cholesteatoma (through a bony defect of the EAC) may occur in patients previously treated for LCH. Recurrence of symptoms and bone destruction on CT may wrongly suggest LCH recurrence. Surgery allows removal of the cholesteatoma as well as EAC reconstruction and control biopsy.

Key Words: Acquired—Child—Cholesteatoma—Computed tomographic scan—External ear canal—Langerhans cell histiocytosis—Temporal bone.

Otol Neurotol 30:190–193, 2009.

Ear involvement occurs in approximately 15% of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) (1,2). Clinical manifestations are poorly specific. Otorrhea resistant to conventional antibiotic treatment is one of the most frequent signs, together with swelling of the mastoid region, polyp formation in the external ear canal (EAC), deafness, and vertigo (3–5).

Cholesteatoma may be congenital or acquired (6). Primary acquired cholesteatoma arises from retraction pockets located in the pars tensa or the pars flaccida,

whereas secondary acquired cholesteatoma develops from tympanic perforation or after skin entrapment (usually after ear trauma or surgery). Acquired cholesteatoma (primary or secondary) has never been reported in association with patients previously treated for temporal bone LCH.

Cholesteatoma and ear involvement by LCH can both cause otorrhea (7,8), which is frequently the revealing symptom of both disorders; in children with persistent otorrhea, these disorders are considered mutually exclusive (6–8).

We report 3 patients with cholesteatoma (2 cases of true cholesteatoma and 1 of a precholesteatomatous condition) acquired several months after treatment for mastoid LCH. Their conditions were diagnosed after LCH had apparently been successfully treated.

Address correspondence and reprint requests to Gilles Roger, M.D., Service d'Oto-rhino-laryngologie, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris, France; Email: gilles.roger@trs.aphp.fr

This study was supported by grants from PHRC 96 AOM96301/302/Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, GIS Maladie Rare 2003, PHRC 2001/CHU de Nantes, and Histiocytose France.

The 3 patients were enrolled in the French Histiocytosis Registry, which, on May 1, 2008, counted 965 patients, of whom 157 (16.3%) had temporal bone involvement (2,9).

CASE REPORTS

Case No. 1

This 2-year-old girl developed a polyuropolydipsic syndrome and a skin rash on the forehead and soles of the feet in January 2001. The diagnosis of LCH was confirmed by skin biopsy. Otorrhea revealed bilateral granulomas in the EACs. A CT scan showed bilateral involvement of the mastoids, and vinblastine–prednisone combination therapy was started. Otorrhea in the right ear recurred 5 months after the end of treatment (19

mo after diagnosis), and chemotherapy was resumed in September 2002, with more frequent vinblastine injections plus 6-mercaptopurine. After an initial improvement, otorrhea in the right ear recurred in January 2003. A CT scan showed lesions of the mastoid, with lysis of the right EAC. The diagnosis of chemotherapy-refractory LCH was challenged, and cholesteatoma was considered. Exploratory surgery and pathological examination showed cholesteatoma and chronic inflammatory lesions but not LCH. The cholesteatoma filled the whole mastoid cavity but did not extend to the attic. It was in continuity with the margins of the EAC defect located in the posterosuperior part of the bony canal, leaving a wide intact bony bridge between the tympanic ring and the defect. The tympanic membrane was normal. The EAC was reconstructed with a cartilaginous graft. Chemotherapy was stopped after surgery in April 2003.

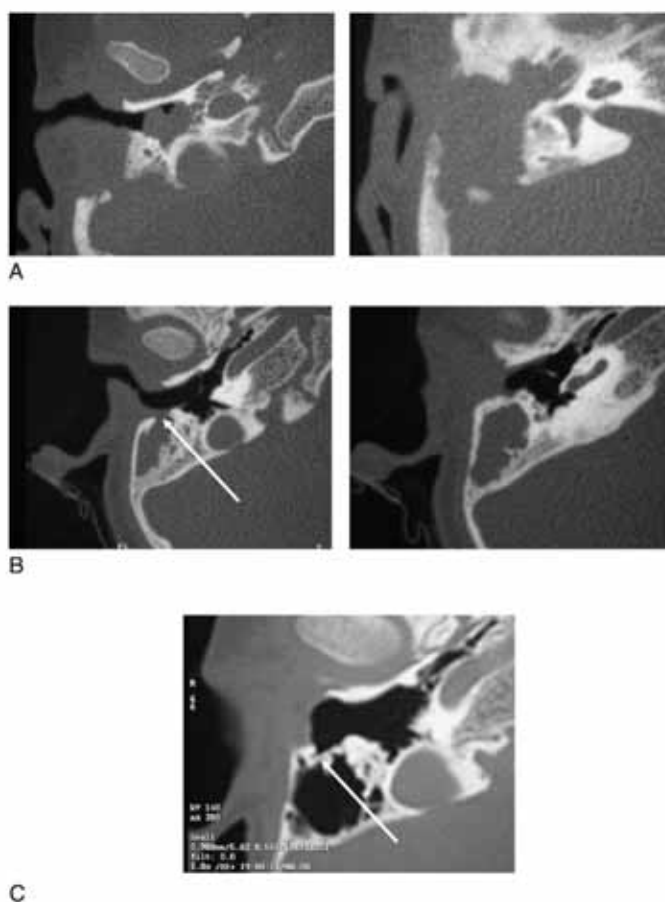


FIG. 1. Case 2. **A**, Initial CT scan. Note the destruction of the posterior wall of the bony canal. **B**, A CT scan at 19 months: note the persistent canal wall defect (arrow) and the mastoid opacity caused by cholesteatoma. **C**, A CT scan 1 year after surgical removal of cholesteatoma and closure of the defect with a piece of cartilage (secondarily ossified; arrow).

A new exacerbation occurred in November 2003, with skin lesions, pulmonary involvement, and a lesion of the left mastoid. Treatment with vinblastine and steroids was resumed in January 2004 for 1 year. No further exacerbations occurred. The diagnosis of left cholesteatoma was established in March 2004 based on the clinical detection of an EAC defect filled with squamous debris. Computed tomography confirmed the defect and showed a left mastoid opacity. Surgical findings were identical to those of the contralateral exploration performed 1 year before. Left revision surgery was performed in October 2006. No residual disease was found. In April 2008, her hearing on the right ear had declined by 20 dB.

Case No. 2

This 5-year-old boy was first observed in early 2001 with bilateral otorrhea and a fleshy bud in the EAC not responding to local treatments. A CT scan showed bilateral major lysis of the mastoids, the EACs (Fig. 1A, *right side*), and the tegmen tympani and signs of a fistula in the left lateral semicircular canal. Initial hearing tests showed a mild left-sided sensorineural hearing loss, associated with bilateral conductive deafness (air bone gaps, 40 dB). He was treated with vinblastine and prednisone. Repeat CT revealed a new mastoid opacity associated with a defect persisting in the posterior wall of the right EAC (Fig. 1B) 5 months after the end of treatment (17 mo after diagnosis). The tympanic membrane was normal, and the defect was located posterosuperiorly in the lateral part of the EAC. Surgical exploration showed a cholesteatoma arising from the bony defect and invading the mastoid cavity and antrum. A bridge of healthy bone separated the defect from the tympanic ring. The cholesteatoma was removed, and the ossicles preserved. The defect was reconstructed with a cartilaginous graft (Fig. 1C). A year later, he developed the same disorder on the left ear caused by the same mechanism. The treatment was identical. In November 2007, he was free of LCH lesions, and his hearing was normal.

Case No. 3

In July 2002, this 1-year-old boy developed skin lesions predominating on the buttock and inguinal folds, the back, and the scalp. Biopsy confirmed the diagnosis of LCH. The skin of both EACs was involved at diagnosis. The CT scan result of the mastoids was normal, and the extension workup identified no other site. He was first treated locally with Caryolysin (Genopharm, Saint Thibault des Vignes, France) (chlormethine chlorhydrate, a nitrogen mustard) for 6 months, but the persistence of otorrhea in the right ear and the appearance of a bulge in the right ear canal revealed mastoid involvement, with a lytic aspect on CT. Vinblastine-prednisone combination therapy was started in December 2002, tapered in March 2004, and finally halted in October 2004, after a total of 22 months. Throughout the treatment period, episodes of sometimes purulent and sometimes seborrhoeic ear effusion persisted, with no visible infiltration of the EAC. A CT scan of the

mastoid in September 2004 showed the disappearance of the soft tissue lesions and of the mastoid infiltration, but lysis of the posterior wall of the EAC persisted, without bone reconstruction in this particular area, whereas all other lytic lesions of the temporal bone had completely recovered. The patient had mild bilateral conductive deafness caused by otitis media with effusion but the eardrums were normal.

With the experience of the 2 previous cases in mind, an examination under general anesthesia was scheduled 3 months after the end of drug therapy to assess the size of the defect and the possible presence of a cholesteatoma. Retraction of the EAC skin within the bone defect was found, corresponding to a precholesteatomatous state, without true cholesteatoma. The EAC was reconstructed with a cartilaginous graft. Histological examination showed mastoid granulation tissue and osteolysis of the bony edge of the defect, without true cholesteatoma or signs of LCH. In January 2008, the patient was recurrence-free, but his hearing was subnormal on both ears.

DISCUSSION

We report 3 new cases of LCH complicated by secondary acquired cholesteatoma (2 true cases of cholesteatoma and 1 precholesteatomatous state). This outcome had not previously been described in LCH with mastoid involvement.

Most LCH-related lytic lesions of the mastoid heal completely, with bone repair and complete reconstitution (4,10,11).

On the other hand, a bony defect (related to trauma or surgery for instance) of the posterior EAC does not always heal spontaneously and may lead to secondary acquired cholesteatoma formation. Our 3 patients initially had a defect in the posterior wall of the EAC that did not reconstruct despite complete regression of the LCH.

The possibility of cholesteatoma in this setting has implications for patient management. In the three cases described here, the reappearance or persistence of otorrhea wrongly pointed to a new exacerbation of LCH. One of our 3 patients received a new course of chemotherapy for 4 months before the correct diagnosis was made, and treatment was prolonged in another case although there was no documented relapse of LCH. This assumption delayed appropriate treatment of the cholesteatoma and led to further extension.

Owing to their superficial position at the junction of the cartilaginous and bony parts of the EAC, these lesions may be missed on otoscopy, being masked by the overhang of the concha and by the presence of wax adhering tightly to the skin of the EAC in case of LCH skin involvement. These lesions were revealed by CT in our patients, but examination under general anesthesia might be required, particularly in young children.

Treatment of this form of cholesteatoma is exclusively surgical, consisting of excision associated with staged biopsies to rule out LCH recurrence. Reconstruction of the EAC perforation with a cartilage or bone graft lowers the risk of recurrence of the invagination.

Thus, the recurrence of clinical signs such as otorrhea in a former LCH patient calls for CT investigations to search for signs of a bone defect in the posterior wall of the EAC and for signs of cholesteatoma. This must be associated with a thorough examination of the EAC to confirm the perforation of the canal and the presence of cholesteatoma.

It thus seems reasonable to continue radiological monitoring of all mastoid locations of LCH until full reconstruction of lytic lesions, particularly if destruction (even partial) of the posterior wall of the EAC is present.

CONCLUSION

When treating a patient for temporal bone LCH, one should keep in mind that otorrhea recurrence is not synonymous with LCH relapse but may instead be related to secondary acquired cholesteatoma. Computed tomography and extensive clinical examination of the posterosuperior part of the EAC are required to detect a potentially masked defect associated with cholesteatoma. Surgery allows removal of the cholesteatoma, reconstruction of the EAC, and control biopsies.

REFERENCES

1. Surico G, Muggeo P, Muggeo V, et al. Ear involvement in childhood Langerhans' cell histiocytosis. *Head Neck* 2000;22:42-7.
2. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multi-centre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Arch Dis Child* 1996;75: 17-24.
3. Cunningham MJ, Curtin HD, Jaffe R, Stool SE. Otologic manifestations of Langerhans' cell histiocytosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:807-13.
4. Forster U, Klingebiel R, Schulte OU, Sarioglu N, Lehmann R. Langerhans cell histiocytosis: petrosal remodelling after chemotherapy—case report and review of the literature [in German]. *Laryngorhinootologie* 2003;82:166-70.
5. Hudson WR, Kenan PD. Otologic manifestations of histiocytosis X. *Laryngoscope* 1969;79:678-93.
6. Isaacson G. Diagnosis of pediatric cholesteatoma. *Pediatrics* 2007;120:603-8.
7. Quraishi MS, Blayney AW, Breatnach F. Aural symptoms as primary presentation of Langerhan's cell histiocytosis. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1993;18:317-23.
8. Schwartzman JA, Pulec JL, Linthicum FH Jr. Uncommon granulomatous diseases of the ear. Differential diagnosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1972;81:389-93.
9. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C, et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. *J Pediatr* 2004;144:344-50.
10. DeMarino DP, Dutcher PO Jr, Parkins CW, Hengerer AS. Histiocytosis X: otologic presentations. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 1985;10:91-100.
11. Devaney KO, Putzi MJ, Ferlito A, Rinaldo A. Head and neck Langerhans cell histiocytosis. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1997;106: 526-32.

Progressive diffuse pulmonary Langerhans cell histiocytosis improved by cladribine chemotherapy

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a group of disorders characterised by monoclonal proliferation of histiocytic cells (Langerhans cells) producing tumour-like masses in multiple organs including the bone, skin, lymph nodes and central nervous system. In contrast to multiorgan LCH, pulmonary LCH (PLCH) usually involves only a single organ and presents as an infiltrative lung disease. PLCH is strongly correlated with smoking and presumably reflects reactive Langerhans cell proliferation triggered by some inhaled agent.¹ In early cellular PLCH, Langerhans cells aggregate in multiple small bronchiolocentric granulomas which may further cavitate to form inflammatory thick-walled cysts, usually predominating in the upper lobes. With disease progression, PLCH may evolve towards irreversible lung destruction by cicatricial fibrotic thin-walled cysts, respiratory insufficiency and death or lung transplantation.¹

No treatment has hitherto proved effective in PLCH. Tumour-like LCH has been reported to respond to cladribine (2-chlorodeoxyadenosine),²⁻⁴ a chemotherapeutic agent cytotoxic for lymphocyte and monocyte cells. Cladribine was also observed to have an effect in one case of tumour-like LCH involving the lung.⁵ One patient with PLCH improved after multiple treatments including cladribine, but the effect of this agent could not be clearly established.⁶ Whether cladribine as a single agent is effective in PLCH presenting as infiltrative lung disease is currently unknown. We report the effect of cladribine chemotherapy in one patient with PLCH presenting as infiltrative lung disease with progressive lung function impairment.

A 39-year-old woman presented with dry cough, dyspnoea class II NYHA, fatigue and weight loss. She had smoked 1.5 packs/day between the ages of 25 and 27 years, then reduced her consumption to 1 cigarette/day and had maintained it unchanged since then. Between the ages of 22 and 31 years she was exposed to passive smoking while working as a nurse in a psychiatric hospital. Clinical examination was unremarkable. There were no features of extrathoracic

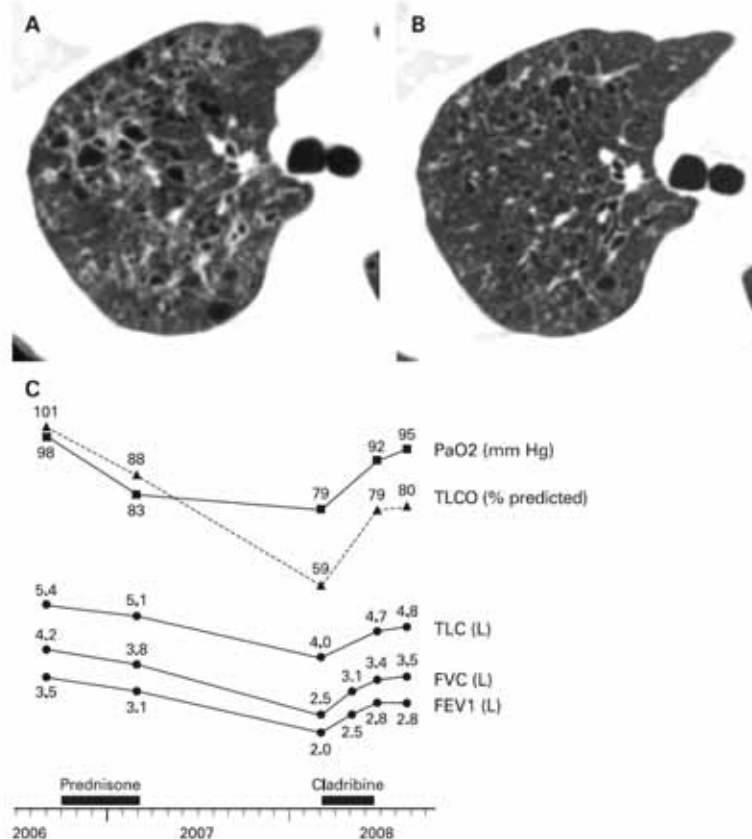


Figure 1 (A) High-resolution computed tomography (HRCT) scan of the chest showing reticulonodular infiltrative lung disease with multiple solid and cavitary lung nodules. (B) Decrease in number and size of lung nodules and decrease in thickness of the walls of the cavitary lesions after cladribine treatment. (C) Sustained deterioration in forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), forced vital capacity (FVC), total lung capacity (TLC), arterial oxygen tension (PaO₂) and carbon monoxide transfer factor (Tlco) with no benefit with prednisone 0.5 mg/kg/day for 5 months. A marked improvement in lung volumes was observed after two cycles of cladribine and further confirmed after the fourth cycle. PaO₂ and Tlco also improved markedly.

disease. Lung function tests were normal except for reduced residual volume. A presumptive diagnosis of PLCH was made based on a typical chest high-resolution CT (HRCT) scan showing diffuse thick-walled cavitary nodules (fig 1). Prednisone 0.5 mg/kg/day was administered for 5 months but her lung function worsened. Positron emission tomography (PET) showed diffuse 18-fluorodeoxyglucose uptake limited to the lungs. The diagnosis of PLCH was confirmed by surgical lung biopsy showing typical cavitary granulomas with abundant

Langerhans cells and no fibrosis. In the following months her dyspnoea worsened to class II–III NYHA and lung function tests further deteriorated (fig 1).

A treatment decision was taken based on sustained deterioration in lung function predicting a poor prognosis and the active and cellular nature of the disease suggested by lung histopathology and PET. After receiving informed consent from the patient, four cycles of cladribine were administered at, respectively, 3, 4, 5 and 5 mg/m² every 4 weeks, with pegfilgrastim to prevent

neutropenia. Self-limited gastroenteritis and sinusitis were the only side effects. Lung volumes improved markedly (fig 1). The HRCT scan showed reduced thickness of the walls of the cavitary nodules and reduction in the size and number of nodules (fig 1). PET showed disappearance of abnormal 18-fluorodeoxyglucose uptake in the lungs and dyspnoea improved to class I NYHA. Her smoking habits and exposure had remained unchanged during the 8 years preceding the diagnosis and over the entire follow-up period.

We conclude that single-agent cladribine chemotherapy might constitute a therapeutic option for PLCH presenting as infiltrative lung disease in patients with sustained deterioration in lung function and active Langerhans cells proliferation, before the occurrence of late-stage cicatricial cystic pulmonary disease. A clinical trial is warranted to further evaluate the role of cladribine in PLCH.

R Lazor,¹ B Etienne-Mastroianni,¹ C Khouatra,¹ A Tazi,² V Cottin,¹ J-F Cordier¹

¹Department of Respiratory Medicine and Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel Hospital, Claude Bernard University, Lyon, France; ²Department of Respiratory Medicine and Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Saint-Louis University Hospital, Paris, France

Correspondence to: Professor J-F Cordier, Department of Respiratory Medicine, Claude Bernard University and Department of Respiratory Medicine, Reference Center for Rare Pulmonary Diseases, Louis Pradel University Hospital, 69677 Lyon (Bron), France; jean-francois.cordier@chu-lyon.fr

Competing interests: None.

Patient consent: Obtained.

Accepted 6 November 2008

Thorax 2009;64:274–275. doi:10.1136/thx.2008.108944

REFERENCES

- Vassallo R, Ryu JH, Schroeder DR, et al. Clinical outcome of pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *N Engl J Med* 2002;**346**:484–90.
- Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult Langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;**93**:4125–30.
- Pardanani A, Phikry RL, Li CY, et al. 2-chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin Proc* 2003;**78**:301–6.
- Dhall G, Finlay JL, Dunkel LJ, et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Blood Cancer* 2008;**50**:72–9.
- Aerni MR, Aubry MC, Myers JL, et al. Complete remission of nodular pulmonary Langerhans cell histiocytosis lesions induced by 2-chlorodeoxyadenosine in a non-smoker. *Respir Med* 2008;**102**:316–9.
- Goh NL, McDonald CF, MacGregor DP, et al. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology* 2003;**8**:91–4.

2.3 Perspectives du registre en 2010

En 2010 notre programme consiste dans la réalisation de plusieurs objectifs:

1 Mise en production de la base de données web, c'est à dire la rendre opérationnelle. L'intérêt par rapport au système actuel (sous access 2003) est de rendre accessible cette base, dans les conditions de sécurité validées par la CNIL, à plusieurs utilisateurs en même temps et à distance. Le travail de migration entre la base access 2003 et la nouvelle base de données est pratiquement terminé. La mise en production de cette nouvelle base de données devrait intervenir entre mars et avril 2010.

2 Deux projets PHRC ont été déposés par le centre de référence pour 2010: un concerne les atteintes pulmonaires de l'adulte et l'autre concerne l'évaluation des recommandations de prise en charge thérapeutique. Nous espérons bien sur leur acceptation pour mieux pouvoir répondre à des questions thérapeutiques et aussi disposer de moyens pour poursuivre la recherche clinique sur la maladie.

3 Les recommandations de prise en charge doivent être validés par le conseil scientifique de la SFCE et aussi rentrer ces recommandations dans le cadre d'un PNDS – demande faite à l'HAS.

4 La mise en place d'une banque de cellules est un des projets inclus dans les recommandations qui font l'objet d'un des PHRC. Ce projet repose sur un accord entre le GEH, l'association des patients et le généthon. Le financement est assuré par l'association histiocytose france et ce projet est opérationnel dès maintenant. Cette banque de cellules et de prélèvements s'intègrent dans le projet GENE histiocytose pour la recherche de facteurs de risque génétique de la maladie.

5) Manuscrits déjà rédigés à finaliser :

- Atteinte hématologique lors de xantho granulome juvénile
- Séries françaises de la maladie de gorham
- Atteinte tumorale du système nerveux central lors d'une histiocytose langerhansienne.
- Diabète insipide et histoire naturelle de la maladie histiocytaire.
- Atteinte hépatique à l'âge adulte
- L'homme de cro magnon : première évidence d'une histiocytose langerhansienne

6) Manuscrits et études à finaliser

- Transplantations hépatiques et pulmonaires de 2000 à 2007 en France : états des lieux
- Premiers signes et délais diagnostiques dans l'histiocytose.
- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Atteinte pulmonaire chez l'enfant.
- Atteinte thymique et médiastinale lors de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- 2 CDA-Cytosine–arabinoside (AraC) et mortalité en France dans la LCH de l'enfant.
- Mortalité en France par histiocytose
- Histiocytose langerhansienne secondaire à un vaccin.
- PET scan et atteinte neurologique (série des 27 patients).
- TDM poumon de l'enfant/établissement d'un score d'activité.

7) Une réunion du registre et du centre de référence est prévue en octobre ou novembre 2010.

3 Journée du 2 octobre 2009

3.1 Session thérapeutique

3.1.1 Utilisation du 2 cda en monothérapie chez l'adulte J Haroche



**2CDA chez l'adulte dans
l'Histiocytose Langerhansienne**

GEH 2 Octobre 2009

J. Haroche
Service de médecine interne,
Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière

Epidémiologie

- Incidence chez l'adulte probablement 30 à 40 cas/an en France
- Prévalence estimée: 300 - 600 cas en France

Principales causes de décès à l'âge adulte:

insuffisance respiratoire chronique	} = <u>séquelles</u>
insuffisance hépatique (cholangite sclérosante)	
complications neurologiques (dégénératives)	

Dynamique de la maladie



- 20 à 60 % des enfants font une rechute
- 20 % formes localisées
- 60 % formes multi-viscérales
- Nombre de rechutes: jusqu'à 10 épisodes
- Délai Diagnostic – rechute # 1 : 14 mois

Principes thérapeutiques (1)

- Une maladie chronique
- La cible
 - Accompagner la guérison pour les formes localisées
 - Détecter les formes très sévères à court terme
 - Limiter les séquelles à long terme

Principes thérapeutiques (2)

- Involution spontanée possible...savoir attendre
- Indication à un traitement par voie locale (peau, os): toujours.
 - corticoïdes ou caryolysine topique,
 - infiltrations de corticoïdes intra-lésionnelles.
- Indication par voie générale:
 - Formes multi-viscérales: toujours
 - Formes localisées: si menace fonctionnelle
- Difficultés à évaluer l'activité de la maladie +++
- Nombreux séquelles fixées

Thérapeutique - Moyens

- Le temps...
- Sevrage tabagique
- La chirurgie
- Radiothérapie: NON
- Pharmacopée:
 - AINS (indométhacine très efficace sur douleurs osseuses)
 - Séroïdes
 - Poisons du fuseau
 - Anthracyclines
 - Anti-métabolites
 - Et récemment Anti-TNF alpha, bisphosphonates, imatinib, thalidomide...

Médecine interne GHPS

• Etude rétrospective descriptive HL prouvée histologiquement monocentrique Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière entre 1991 et janvier 2009.

• Contact avec patients, familles ou médecin traitants. Perdu de vue: n = 1 cas

→ 26 patients

SNFMI 2009

Résultats

26 patients (15 hommes, 11 femmes)

Age médian = 41,1 ans (extrêmes : 10,8-84,7 ans)

Durée médiane d'évolution depuis le diagnostic = 8,1 ans (extrêmes : 0,1-35,8 ans)

Age médian au premier symptôme = 26,6 ans (2,0-78,9 ans)

Délai diagnostique médian de 4,6 mois (1-85,2 mois).

Treize patients étaient fumeurs (50%).

Résultats

Répartition des atteintes parmi les 26 patients

Atteintes	n	%
OS : multifocale	16 / 11	62 / 42
SNC	11	42
Poumon	10	38
DI	9	35
Pan-hypo	3	12
Ophthalmo	4	15
Peau	5	19
Digestif	2	8

Dix-sept patients (65%) avaient au moins 2 atteintes viscérales.

Traitements

Abstention thérapeutique pour 5 patients.

14 patients (54%) ont reçu des corticoides, 11 (42%) de la vinblastine, 3 (12%) une radiothérapie locale, 2 (8%) du 2-CdA et 2 (8%) une intensification thérapeutique avec autogreffe de cellules souches.

Une patiente : exérèse d'une tumeur frontale gauche unique.

Un seul patient est décédé (3,8%) avec une atteinte cérébelleuse et une atteinte pulmonaire sévères.

CLADRIBINE (2-Cda) Effets secondaires (1)

Les effets indésirables les plus fréquents lors du traitement par Cladribine sont :

- **Hypoplasie médullaire :**
 - Hypoplasie prévisible avec un Nadir à 15-21 jours, réversible en 4 à 8 semaines (neutropénie, anémie et thrombopénie)
 - Surveillance hebdomadaire de la NFS
 - Prudence chez les patients ayant une insuffisance médullaire.
- **Immunodépression :**
 - Lymphopénie (diminution prolongée du taux des CD4) dès la phase aiguë du traitement, pouvant se compliquer d'infections opportunistes.
- **Fèvre et infections :**
 - Fièvre chez la majorité des patients au cours du premier mois : des infections avérées se développent dans un tiers de l'ensemble des épisodes fébriles.
 - Des infections sévères telles que des pneumonies, septicémies ont été observées chez 7% des patients
 - Des pneumopathies interstitielles ont également été décrites.

CLADRIBINE (2-Cda) Effets secondaires (2)

- **Troubles digestifs :** 30% des cas
Nausées, vomissements, diarrhées, flatulence

Effets indésirables moins fréquents lors du traitement par Cladribine:

- **Neurotoxicité :** à type de neuropathie sensitromotrice
 - Une toxicité dose dépendante, sévère, progressive et irréversible, a été décrite chez des patients traités à forte dose (4 à 9 fois la dose thérapeutique).
 - Une toxicité neurologique de sévérité modérée et réversible a également été décrite à dose thérapeutique, chez 15% des patients.
 - Arrêt du traitement doit être envisagé
 - Une surveillance des signes neurologiques à doses thérapeutiques est donc recommandée
- **Altération de la fertilité :**
 - Éviter la procréation au cours des 6 mois suivants l'arrêt du traitement
 - Une éventuelle cryoconservation de sperme avant le traitement peut être envisagée en raison du risque d'hypogonadisme.
- **Autres :** asthénie (49%), anorexie (20%), céphalées (23%), myalgies, arthralgie, tachycardie, anxiété, syndrome de lyse tumorale

Plusieurs publications montrent l'intérêt du 2-CdA chez l'adulte (1)

- Atteinte pulmonaire isolée chez 1 femme 39 ans, 4 cycles 2-CdA (Lazor, Thorax 2009)
- 3 patients avec formes essentiellement cutanées (dont 1 avec DI), réfractaires au VLB et aux stéroïdes en RC après 1 à 4 cycles (Saven, Ann Intern Med 1994)
- 13 patients avec formes multisystémiques dans essai phase II. Médiane de 3 cycles, 58% RC, 17% RP. Médiane de suivi 42 mois, 1 mort (Saven, Blood 1999)
- 5 patients (dont 1 avec SNC) suivis à la Mayo Clinic de 1994 à 2001, en moyenne 4 cycles: RC chez 3 (dont celui avec atteinte SNC) et 2 RP (Pardanani, Mayo Clin Proc 2003)

2-CdA chez l'adulte (2)

- RC d'une forme pulmonaire nodulaire d'une HL chez un homme de 66 ans qui avait aussi des signes systémiques (nb de cures ?) (Aerts, Respir Med 2000)
- Homme 25 ans HL pulmonaire et osseuse, s'aggravant après 4 CHOP, en RC 5 ans après 5 cycles de 2CdA sur 10 mois (Goh, Respirology 2003)
- 9 patients âgés en médiane de 25 ans (6-63). Multicentrique espagnole, atteintes multisystémiques, avec atteintes sévères d'organe chez 4. 2CdA en 2^{ème} ligne chez 7 pts et en 3^{ème} ligne chez 2. RC obtenue chez 2 pts, RP chez 4 pts. Neutropénie grade > 2 (n=5), thrombopénie > 2 (n=5). Infections (n=4) dont 1 décès. Après une médiane de suivi de 8 mois (2-17 mois), 2 pts restaient en RC (à 12 mois), 4 en RP (2-12 mois) et 1 était évolutif (à 17 mois). 2 autres pts décédèrent, l'un de maladie l'autre d'une aspergillose. (Grau, Med Clin (Barc) 2001)

Intérêt du 2-CdA chez l'adulte et l'enfant dans l'atteinte du SNC

- 8 enfants, 4 adultes
 - Atteintes très disparates avec des lésions hypothalamo-hypophysaires, des masses intraparenchymateuses, des lésions dures ou des plexus choroïdes et des atteintes atrophiques.
 - 8 RC radiologiques, 4 RP. 1 décès non lié au TT ou à l'HL
 - Mais pas d'efficacité sur séquelles (DI, Panhypo, altération cognitive)
- ⇒ Efficacité sur composante tumorale et non neurodégénérative

(Dhall, Pediatr Blood Cancer 2008)

Pt	Présent Clin	Age (mois)	Loge TT	Traitements avant 2 ^{ème} ligne (n° de cycles)	Examen après	Réponse	SNC	Surv. Mo de 18
1	Tumeurs SNC	38	3 et 4 ^{ème}	HL 20 cycles	7 mois	Non	HL, atrophie	7 ans
2	Tumeurs	38	2	5 12 cycles	7 mois	Non	Panhypo, atrophie	8 ans
3	HL (masses pneum.)	11	4	4 20 cycles	8 mois	Non	HL	8 ans
4	Tumeurs SNC	37	2 (et 3 ^{ème} prostate)	4 20 cycles	10 mois	Non	Thrombopénie à lymphogénèse	17 ans
5	HL (tumeurs)	38		4 10 cycles	8 mois	Non	HL, atrophie	18 ans
6	Tumeurs SNC	37	3 et 4 ^{ème}	HL 20 cycles	7 mois	Non	HL, atrophie	7 ans
7	HL	38	2	4 40 cycles	7 mois	Non	atrophie	7 ans
8	Tumeurs du SNC (masses)	40	2	4 10 cycles	8 mois	Non	HL	8 ans
9	Lymphogénèse	31	2	1000 1000	1000	1000	1000	1000
10	HL	38	2	4 20 cycles	7 mois	Non	HL, atrophie	8 ans
11	Tumeurs SNC	27	2	4 20 cycles	7 mois	Non	HL	8 ans
12	Tumeurs SNC, Tumeurs SNC	40	2	4 20 cycles	7 mois	Non	HL (SNC)	8 ans

Pt	Présent Clin	Age (mois)	Loge TT	Traitements avant 2 ^{ème} ligne (n° de cycles)	Examen après	Réponse	SNC	Surv. Mo de 18
13	HL (tumeurs)	38	2	4 10 cycles	7 mois	Non	HL, atrophie	7 ans
14	HL	38	2	4 10 cycles	7 mois	Non	HL, atrophie	7 ans

Actuellement en médecine interne GHPS

- 1 patient HL avec atteintes SNC et osseuse traité par 2CdA pour atteinte osseuse évoluant malgré VLB + CT, 3^{ème} cure, pas d'EI
- 1 patiente avec forme fronto- HL + MEC avec comitativité, lésion du TC, atteinte cutanée et péri-aortite. Réponse à IFNa à 9Mx/sem mais dépression, perte de vue...
Mise en route 2CdA. Après 1^{ère} cure, neutropénie sévère et pneumopathie.
- 1 patient MEC avec atteinte cerveau à reçu 6 perfusions de 2CdA, arrêt car infection pulmonaire et hypogammaglobulinémie profonde; pas de progression de la maladie.

Conclusions (1)

Grande hétérogénéité du spectre clinique à l'âge adulte

• Majorité des patients = atteinte multi-viscérale VS atteintes spécifiques d'organe (osseuses, pulmonaires).

• Prise en charge thérapeutique adulte = enfant.

⇒ nécessité d'homogénéiser la conduite thérapeutique chez l'adulte

⇒ valider de manière prospective le score d'activité

• Regrouper les observations et inclure dans le registre ++, ce qui permettra notamment d'avoir des données sur les traitements et le devenir des patients

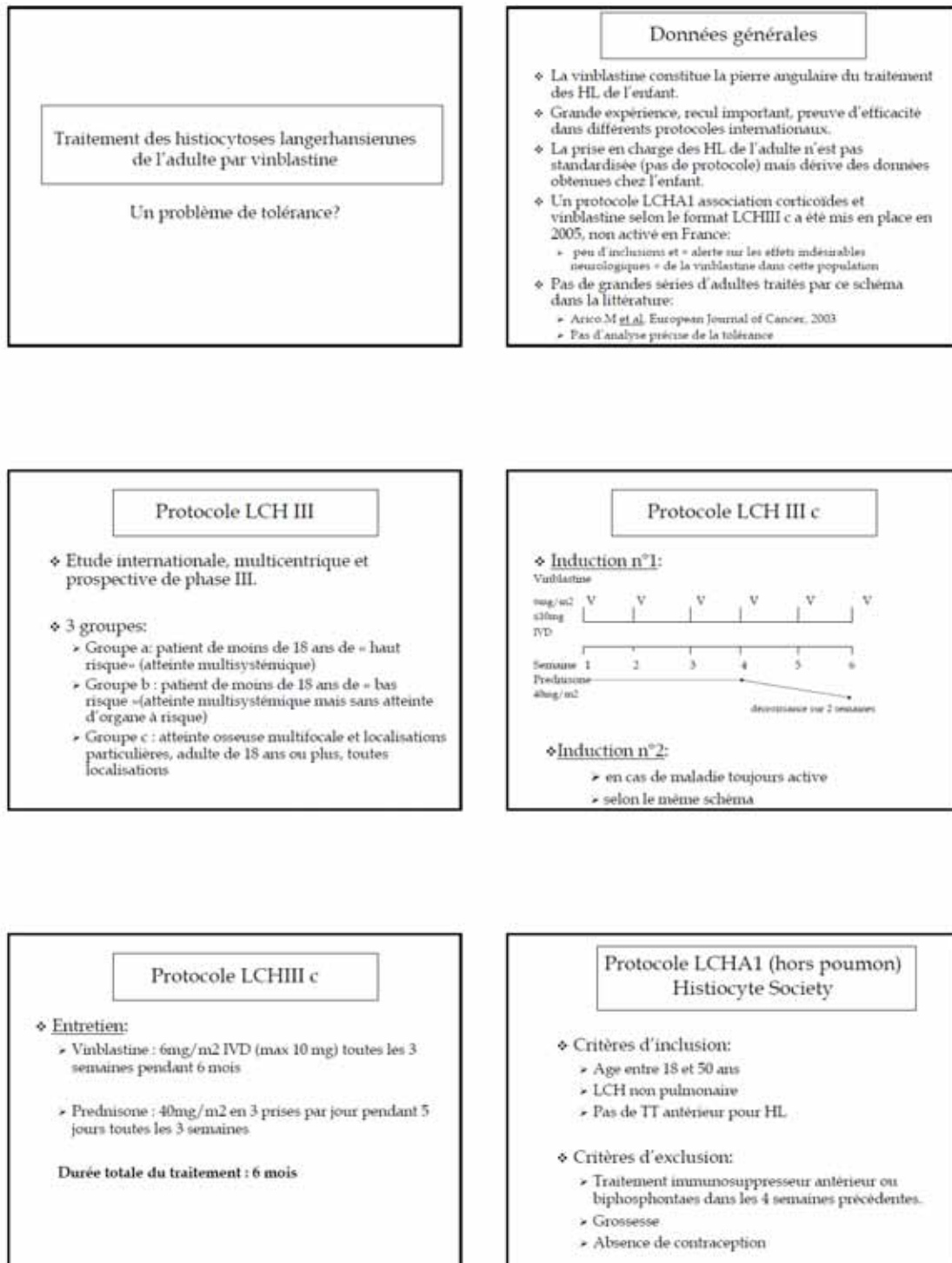
Conclusions (2)

- Si traitement nécessaire chez l'adulte :
vinblastine + prednisone pendant 1 an
- Si formes réfractaires : 2-CdA ?
- Faut-il chez l'adulte proposer un protocole
multicentrique randomisé vinblastine +
prednisone pendant 1 an versus 2-CdA
(nombre de cures à préciser) ?

Merci

julien.haroche@psl.aphp.fr

3.1.2 Vinblastine à l'âge adulte B Giroux



♦ **Groupe 1:** atteinte osseuse multifocale ou lésions vertébrales avec risque de compression médullaire ou lésions « à risque » pour le SNC

♦ **Traitement:**

► **Phase d'induction**

Vinblastine 6mg/m² V V V V V V
PDN

Semaine 1 2 3 4 5 6

Prednisone 1mg/kg/j (60mg max)

decrémentation sur 2 semaines

► **Phase d'entretien:** à partir de J43

o Mercaptopurine 30mg/m²/j (50mg max)
Prednisone 1mg/kg/j (60mg max) de J1 à J5 toutes les 3 semaines
Vinblastine 6mg/m² IVD (10mg max) toutes les 3 semaines

Durée du traitement : 6 mois

♦ **Groupe 2:** atteinte multisystémique

♦ **Traitement:**

► **Phase d'induction**

Vinblastine 6mg/m² V V V V V V
PDN

Semaine 1 2 3 4 5 6

Prednisone 1mg/kg/j (60mg max)

decrémentation sur 2 semaines

► **Phase d'entretien:** à partir de J43

o Mercaptopurine 30mg/m²/j (50mg max)
Prednisone 1mg/kg/j (60mg max) de J1 à J5 toutes les 3 semaines
Vinblastine 6mg/m² IVD (10mg max) toutes les 3 semaines

Durée du traitement : 6 (Bras A) ou 12 mois (Bras B)

Principaux effets indésirables de la vinblastine

- ♦ Neuropathies périphériques, paresthésies
- ♦ Douleurs mandibulaires
- ♦ Dysphagie, iléus paralytique
- ♦ Convulsions
- ♦ Myelosuppression
- ♦ Alopecie
- ♦ SIADH
- ♦ Nausées, vomissements
- ♦ Nécrose cutanée si extravasation

« Alerte » sur fréquence des EI neurologiques vinblastine chez l'adulte

- ♦ Données de Mc Klain
 - Nr of pts. intended to treat with VBL/PDN (LCH A1): 6
 - Nr of pts. treated with VBL/PDN (LCH A1): 6
 - How many of these pts. developed neurotoxicity: 4

Description des EI neurologiques de la vinblastine (Mc Klain)

Nr	other risk for neuropathy (e.g. diabetes)	day of onset of neuropathy	Vbl continued or delayed (if not stopped due)	drug replaced with	treatment of neuropathy	outcome of neuropathy	therapy response of LCH
Nr 1	No	None	NA	NA	NA	NA	Not assessed (it stopped therapy because of a pulmonary infection)
Nr 2	No	28	S	GMF	steroids	CR	CR
Nr 3	No started at day 10	49	C decrease vbl to 2mg/m ²		steroids	CR	PD
Nr 4	No	None	NA	NA	NA	NA	CR
Nr 5	No	42	D	GMF	None	CR	PR
Nr 6	No	21	S	2da	Morphine	CR	PR

But de ce travail

- ♦ Analyse rétrospective des observations des patients adultes ayant une HL et ayant reçu de la vinblastine :
 - Schéma thérapeutique utilisé
 - Dose unitaire et dose cumulée de vinblastine
 - Recueil des effets indésirables observés
 - Type de patients traités
- ♦ Élaboration d'un protocole thérapeutique chez l'adulte en France

Population étudiée

- ❖ Patients recensés dans la base ou connus du CR
- ❖ Étude rétrospective
- ❖ Critères d'inclusion :
 - Patients adultes (≥ 15 ans) au moment du traitement par vinblastine
 - Histiocytose langerhansienne (HL)
 - Traitement par vinblastine

Paramètres recueillis

- ❖ Critères démographiques
- ❖ Facteurs de risque de neuropathie:
 - Diabète, alcool, artériopathie, antécédents neuro-vasculaires, antécédents de polyradiculonévrites, TT antérieurs neurotoxiques, (thalidomide) ATCD de radiothérapie, ATCD de traumatismes
- ❖ Pathologies associées:
 - Insuffisance rénale chronique, néoplasie sous-jacente, pathologie thyroïdienne, immunodépression et autres ATCD
- ❖ TT habituel associé
- ❖ Caractérisation de l'HL

Paramètres recueillis concernant le traitement par vinblastine

- ❖ date de début et de fin
- ❖ âge de début
- ❖ dose unitaire
- ❖ schéma thérapeutiques
- ❖ nombre d'injection
- ❖ dose cumulée
- ❖ surveillance neurologique par EMG pendant le traitement
- ❖ incidence sur traitement (arrêt définitif, transitoire, espacement des intervalles...)

Tolérance de la vinblastine

- ❖ Effets secondaires neurologiques:
 - Date de début
 - Signes cliniques (moteurs, sensitifs, neurovégétatifs) et leurs caractéristiques
 - Confirmation par EMG et résultats
 - Nécessité d'interrompre le TT? Suite de prise en charge
 - Évolution
 - Séquelles
- ❖ Effets secondaires non neurologiques
- ❖ Nombre de patients potentiels: 73 dont 34 patients traités à partir de 2000
- ❖ Données parcellaires pour beaucoup; courrier adressé aux correspondants

Données préliminaires

	sexe	tabac	ATCD	TT associé	âge	induction
013	H	Fumeur	Aucun	Aucun	41	3dalt systémique
012	H	Fumeur	Aucun	Aucun	35	3dalt systémique
013	H	Serice	SCN	insomnie puis paralysie	36	3dalt systémique
014	H	Fumeur	Aucun	Aucun	52	3dalt systémique
015	F	Serice	Aucun	CCP	52	3dalt systémique
016	F	OT	Transmittance cardiaque	CCP	26	3dalt systémique
017	F	Fumeuse	Aucun	CCP	29	3dalt systémique
018	H	Serice	Radiothérapie de la tête primitive	Levodopa, amantadine, antidépresseur	23	3dalt systémique
019	H	Fumeur	Transmittance cardiaque	Idem	21	3dalt systémique
010	H	OT	Hypertension CDV et EAA	Aucun	15	Levon - à risque - BSC
011	H	Serice	Diabète de type II	TT par thalidomide avant la VBL	36	3dalt systémique

Schéma thérapeutique

Age moyen de début de TT	33 ans [18;59]
Dose /m2	6mg/m2
Dose unitaire (mg)	10.4 [8.3-14]
Induction	2 patients ont eu 2 phases d'induction 8 patients ont eu 1 phase d'induction 1 patiente a eu 3 TT
Entretien	Durée variable
Dose cumulée (mg)	196.39 [50-420]
Surveillance par EMG	aucun

	Intervention	Site de TTE	PHL, antécédents / Substance A / Contaminant	Autre TTE ou autre place	PHL	Evolution de la maladie
10.1	Site					
10.2	Site					
10.3	Site					
10.4	Site					
10.5	Exposition des cylindres	Site g	C	avant	avant	Regression
10.6	Site					
10.7	Site					
10.8	Exposition des cylindres	Site g	S	Transfert part. 2.4b	PHL non gélifié polyéthylène croisé	Stable
10.9	Exposition de la tête droite	Site g	A (avant) avant (avant)	avant	avant	Regression
10.10	Exposition avant deux cylindres	Site g	C	avant	avant	Regression
10.11	Exposition avant deux cylindres	Site g	C	avant	avant	Regression
10.12	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.13	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.14	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.15	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.16	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.17	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.18	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.19	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.20	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.21	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.22	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.23	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.24	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.25	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.26	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.27	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.28	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.29	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.30	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.31	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.32	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.33	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.34	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.35	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.36	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.37	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.38	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.39	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.40	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.41	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.42	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.43	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.44	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.45	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.46	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.47	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.48	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.49	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.50	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.51	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.52	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.53	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.54	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.55	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.56	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.57	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.58	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.59	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.60	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.61	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.62	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.63	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.64	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.65	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.66	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.67	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.68	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.69	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.70	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.71	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.72	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.73	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.74	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.75	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.76	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.77	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.78	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.79	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.80	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.81	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.82	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.83	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.84	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.85	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.86	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.87	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.88	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.89	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.90	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.91	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.92	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.93	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.94	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.95	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.96	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.97	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.98	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
10.99	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression
11.00	Exposition avant gauche	Site g	C	avant	avant	Regression

Effets thérapeutiques sur l'HL

- ❖ 3 patients avec HL multisystémique sans atteinte pulmonaire ont eu une rémission complète
- ❖ 3 patients avec HL multisystémique et atteinte pulmonaire ont eu une rémission complète sur les localisations extra-pulmonaires. Pas d'efficacité sur le poumon.
- ❖ 3 patients sont en cours de TT

Perspectives

- ❖ Recueil rapide d'observations supplémentaires***
- ❖ Série comprenant un nombre suffisant de patients traités selon le même schéma
- ❖ Rapporter cette expérience
 - Tolérance
 - Efficacité
 - (données parcellaires dans la littérature; pas de série)
- ❖ Elaboration d'un protocole thérapeutique l'adulte pour un PHRC national multicentrique
- ❖ Essai particulier poumon

3.1.3 2 cda en monothérapie chez l'enfant C Thomas

Monothérapie par 2Cda chez l'enfant



Caroline THOMAS
Service d'oncologie
pédiatrique
CHU de NANTES
caroline.thomas@chu-nantes.fr

2CDa

- Utilisé en hématologie depuis 1981
- Analogue synthétique de 2-déoxyadénosine
- $\frac{1}{2}$ vie intra cellulaire de 30 heures
- Utilisé en perfusion continue ou discontinue
- Ou par voie sous cutanée
- Dose: 0,1mg/kg/jour 7 jours, ou même dose sur 5 jours
- Chez l'enfant: 4 mg/m²/ jour, ou 5.6mg/m²/ jour pendant 5 jours

Toxicité du 2CDa Extra hématologique

- Nausées vomissements: faible incidence (12%)
- Pas d'alopécie
- Rashs cutanés
- Toxicité neurologique: rare, maux de tête, constipation

Toxicité hématologique du 2CDa

- Neutropénie: grade 3 ou 4 chez 20-40% des patients pré traités
- Lymphopénie+++ : globale, CD8, CD4
- Infections virales: herpès, VZV+++

Utilisation dans l'histiocytose chez l'enfant.

(Stine et col, MPO, 1997)

- 3 enfants de 2.5, 1.5, 18 ans traités. Atteinte osseuse multiple
- Nombre de cures reçues: 4 à 6
- Excellente tolérance
- Bonne réponse au traitement

2 Cda chez l'enfant

Weitzman et col, MPO, 1999

- Questionnaire aux membres de la société histiocytaire
- Etude rétrospective
- 15 patients traités par 2 Cda, 2 à 6 cycles
- Effets secondaires: lymphopénie, infection HSV
- Résultats: 1 décès précoce à J6, 6: RC, 3: PR, 5: NR.

2 Cda chez l'enfant

Rodriguez et col, american J haematol, 2002

- 6 enfants traités de 18 mois à 8ans
- Tous ont reçus un traitement antérieur
- Localisations: osseuse multifocale: 3, peau-poumon-foie-rate: 1, peau: 2enfants
- Nombre de cures: 6 pour 5 enfants, 7 pour un enfant
- 6 réponses complètes

2 Cda chez l'enfant

(Dhall et col, Ped Blood cancer, 2007)

- 8 enfants et quatre adultes porteurs d'une atteinte cérébrale tumorale
- Doses: 5 à 13mg/m²/jour, 5 jours
- Durée: 3 mois à un an de traitement
- Réponses: 8 réponses complètes, 4PR

2 Cda chez l'enfant

(Weitzman et col, Ped Blood Cancer, 2009)

- LCH-S-98 study
- 83 patients évaluable
- 5 mg/m²/jour 5 jours par mois, max 6 cures
- Réponses:
 - si atteinte organe à risque: 22%
 - si pas d'atteinte organe à risque: 62%

Expérience française

- 14 patients traités:
 - 6 avec atteinte hématologique: 6 échecs
 - 3 atteintes cérébrale tumorale: 3 réponses durables (recul: 12 mois, 15 mois, 5 ans)
 - 2 atteintes osseuses: 1 en cours, 1 RC
 - 3 autres: 3 réponses

Garçon de 4 ans



Au total

- 2 Cda seul est actif dans l'histiocytose
- Efficacité démontrée dans les formes tumorales neurologiques, et dans les atteintes sans atteinte des organes à risque
- Insuffisant dans les formes graves

3.1.4 Résultat du protocole 2 cda arac chez l'enfant J Donadieu

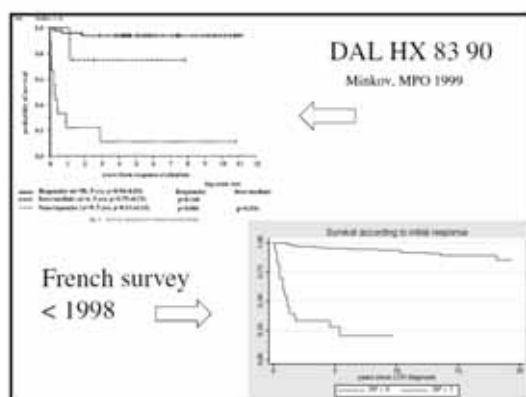
Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction refractory to standard therapy, can be cured by the association of 2 cda and AraC

from the French LCH study group
J Donadieu, C Thomas, C Pignatelli, V Barlogie, C Golembiewski, V Gendreau, Y Bertrand, M Monnier, C Bahr, S Vazirani, M Barakat, M Ouchet, R Tikhonov, C Armeri-Abu, D Plantat, Y Perel, P Chastagner, P Bordignon, A Robert, O Barde, P Theria, S Blanche, G Michel, G Lemerle, F Bernard and the French LCH study group.

French reference center for LCH Registre Français des histiocytoses Hôpital Trousseau APHP DRC du CHU de Montpellier.

Aims

- To measure the impact of 2 cda Arac on the survival of patients with LCH
- To analysis the difficulties arisen by this therapy used in a multicenter network and to propose some recommendations



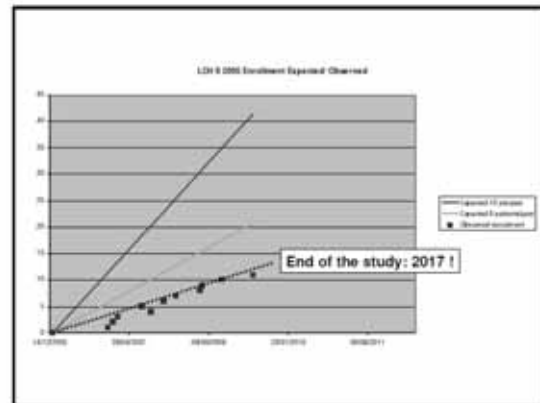
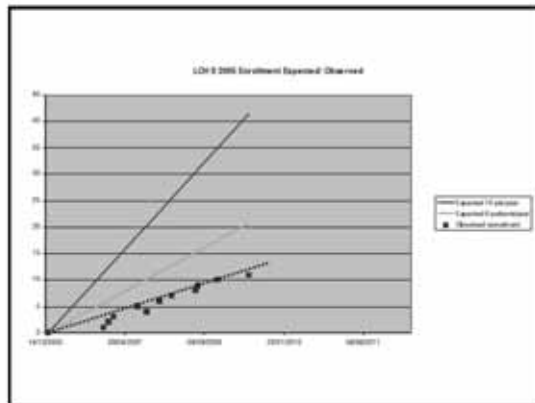
The rationale

- 2 cda alone: not enough
- 2 cda and AraC: a synergy
- HSCT is more difficult procedure to organise and almost not reported as second line therapy
- Promising results for the first 10 patients (F Bernard, Eur J Cancer, 2005)
- The LCH S 2005 protocol had difficulties to enroll patients
- Concern about the potential toxicity of 2 cda arac in a multicenter network

Continent	country	Opening	
EU	France	Yes 15/12/06	
	Italy	Yes	
	Sweden	Yes	
	Austria	No	
	Germany	No	
	Netherlands	Yes and no	
	UK	No	No funding for DRB activation but UKCCSG approval
USA	Yes but in a limited number of institutions	No visibility	
	Canada	Yes	
	Argentina	No	

Enrolment: 11 patients

Continent	country	N
EU	France	8
	Italy	0
	Sweden	0
	Austria	0
	Germany	0
	Netherlands	3
	UK	0
	USA	0
	Canada	0
	Argentina	No



Methods

- Exhaustive report of all cases treated in France with 2 cda and Arac
- Hematological dysfunction = transfused patients
- Refractory : AD worse
- Study-years: 1998 - 2008
- The french LCH study group operates as a study group of the french SFOP/ SFCE since 1993
- The cases have been collected prospectively since 1994 and data are monitored on site by a clinical research associate since 1998
- Several sources of information are currently used to be exhaustive

Therapeutic strategy

First line: participation to clinical trial
VLR steroid + VP16 or + MTX
A second course if poor response to the first one
No early switch recommended

Second line
1998 → 2003: no recommendation
2003 → 2008: Second line ≤ 2 cda Arac

Aracytine 1gr/m² IV 2 hours once a day D1-D5
2 Cda 9 mg/m² IV continuously D1-D5
At least two courses recommended* dose adapted for age & weight

Maintenance therapy had changed: 2 cda mono (3 to 9 courses) ± VLR steroid

formal protocol: 2004 → 2008:
LCHS 2005 like 2004 → 2005

LCH 2005: 2005 → 2008

In the same period: HSCT considered as a third line option

Supportive care

- Always recommended
 - Teams trained in acute myeloid leukemia management
 - Positive air pressure room
 - Antibiotics following local policies
 - Albumin perfusion → Albumin level > 30gr/dl
 - Immunoglobulin perfusion
 - ICU if necessary

Evaluation

Endpoints

- main: activity of the disease after the second course (D28 to D35)
 - HS criteria : Active disease Better Worse
 - LCH activity score: an objective tool
- secondary:
 - Toxicity Death
 - Long term follow up
 - Maintenance therapy

Enrollment

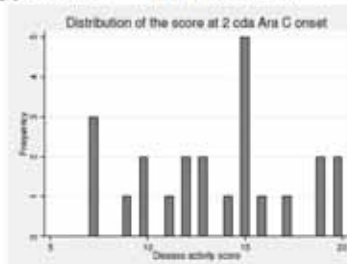
- 23 patients treated in France between 1998 and 2008
 - 9 in the initial survey 1998-2003
 - 14 since 2003-2008
- *2.3 patients /year in a country of 60 10⁶ inhabitants (800 000 births /year)*
- *From 12 centers (out of 34 SFCE centers)*

Patients: demography

- 13 male 10 female
- Age of diagnosis: 0.73 years (0.03- 3.3 years)
- Risk organs: Always : hematological dysfunction + liver + spleen + skin
- Follow-up period: 1.9 (0.03 to 8.3 years)
 - 6.81 Years in the 1998-2003 group (6 patients long term survivors)
 - 1.7 Years in the 2003-2008 group (14 patients with evaluation at short term but no long term follow up)

•Risk organs: Always : hematological dysfunction + liver + spleen + skin (hemophagocytic syndrome)

•Score at therapy onset: **14 (7 to 20)**



Patient's condition prior therapy

- Karnofsky index between 20% and 30% at the time of therapy onset for 20 patients
- Fever was present at onset in 19 patients
- One have just recovered from a candida septicemia
- Neutrophils always < 1000/mm³
- Platelets always < 100 000/ mm³

Patient's therapies prior pilot phase

- Interval between diagnosis and 2 cda Arac
 - Before 2003: median time 1.06 years
 - 2003-2008: median time 0.3 year
- Initial group (n=9)
 - 2cda+Arac was:
 - Second line: n = 2
 - Third line: n = 3
 - Fourth line: n = 5
- Since 2003: 2cda+arac was the second line therapy for all the patients

Compliance with the protocol

- Nb of courses of 2 cda +Ara C
 - 1: n=3;
 - two early septic deaths
 - One AD stable at D28 and physician choice: HSCT → death
 - 2: 12
 - 3: 4
 - 4: 3
 - 5: 1
- Association drug: Anti TNF α: n=1
- One overdose and the same patient interval between courses >>> 2 months

Outcome – After 2 consecutives courses

- Evaluable 21
 - AD Better 17
 - AD stable 2
 - AD worse or death 2

RESULT: LCH Activity score

BEFORE

After 2 courses



23 patients

2 early toxicities: septic death

1 considered as a failure after the course 1 and switch to HSCT: death of toxicity

1 major violation (overdose then more than 2 months between courses) switch to HSCT survival

19 patients evaluable after 2 courses

1 stable : HSCT: OK

18 still active disease better

1 early severe reactivation 2 cda arac ..HSCT

1 late severe reactivation death

2 reactivations mild

14 no active disease no relapse > 6 months

23 patients

2 early toxicities: septic death

1 considered as a failure after the course 1 and switch to HSCT: death of toxicity

1 major violation (overdose then more than 2 months between courses) switch to HSCT survival

19 patients evaluable after 2 courses

1 stable : HSCT: OK

18 still active disease better

1 early severe reactivation HSCT

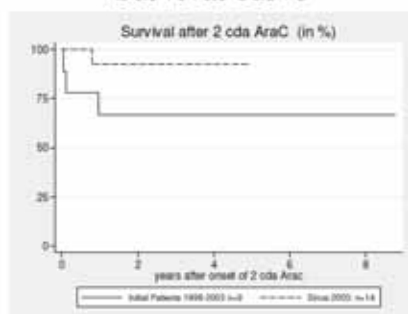
1 late severe reactivation death

2 reactivations mild

14 no active disease no relapse > 6 months

16 patients cured

Survival curve



After the initial 2 courses

- Activity score slowly decreased
- Null or limited LCH activity (score < 2) was achieved between 4 months to 1 year
- Various maintenance therapies when achieving NAD
 - No therapy: n=1
 - VLB steroid again: n=2
 - 2 Cda alone: n=4
 - Retinoic acid n=1
 - LCH S 2005 regimen n= 11

Toxicity

- Major events : septic deaths n=2 (only if 4th line)
- Death after HSCT n=1
- Death during a reactivation n=1
- Constant:
 - Fever
 - Pancytopenia at least 25 days
- Neurological pain: n=3
- Seizure n=1
- Late effects
 - ITP n=1
 - Pancytopenia transient by year 5: parvovirus B19
 - Anemia chronic parvovirus B19: 1

Late sequel: 1 sclerosing cholangitis

Reactivations

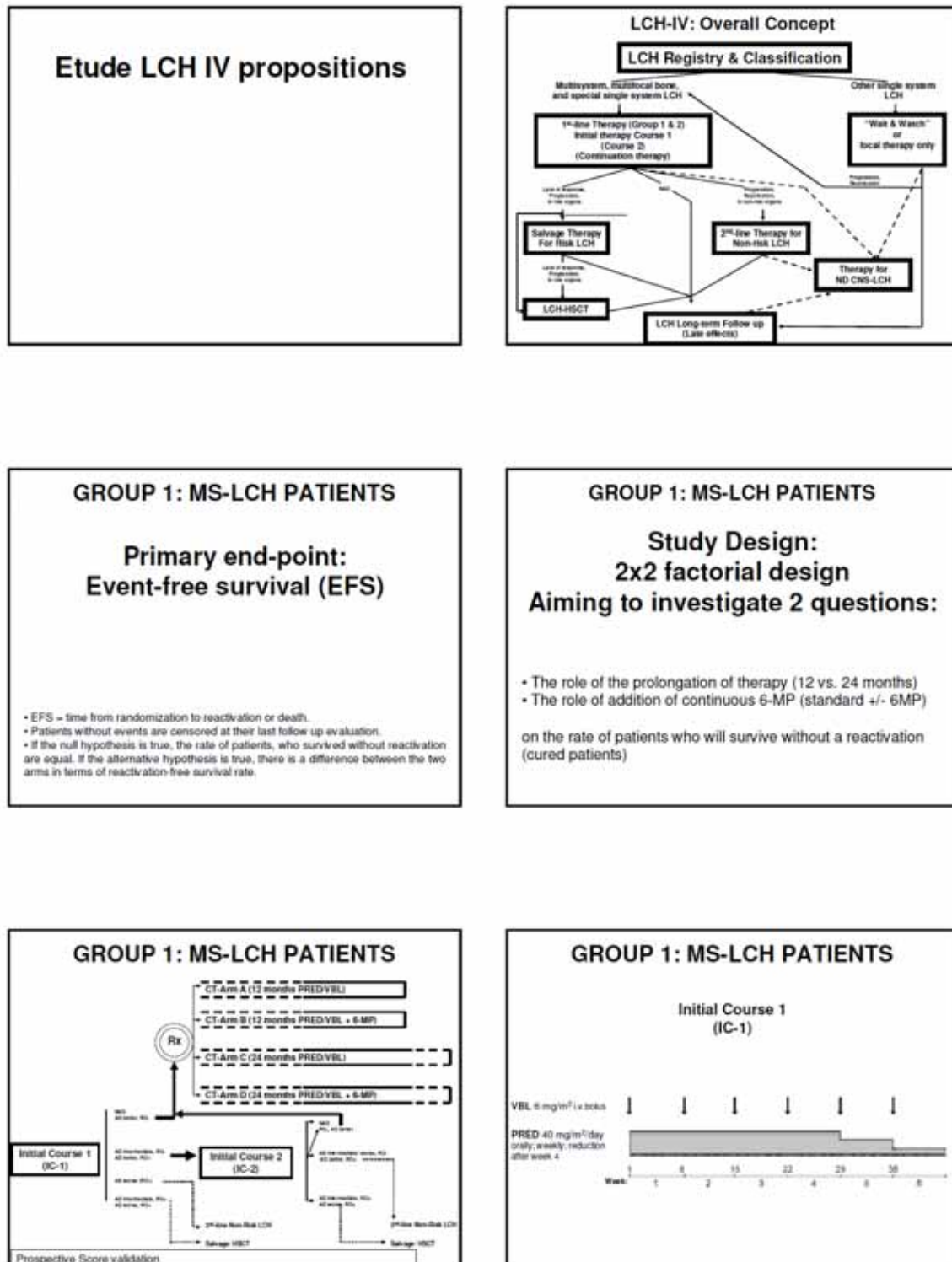
- 4 reactivations of the disease
 - two mild (recovery with minor or no therapeutic change)
 - Two severe reactivations
 - One lethal (lung but severe sclerosing cholangitis)
 - One controlled by a new course of 2 cda Arac

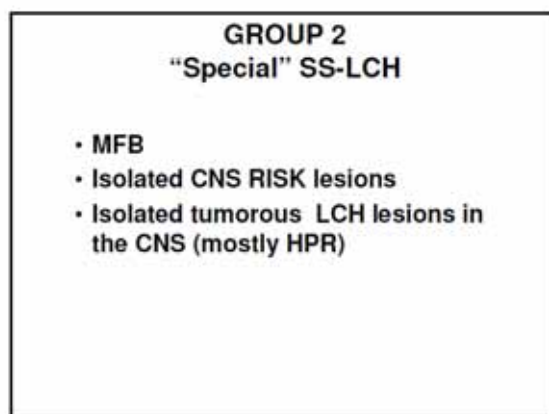
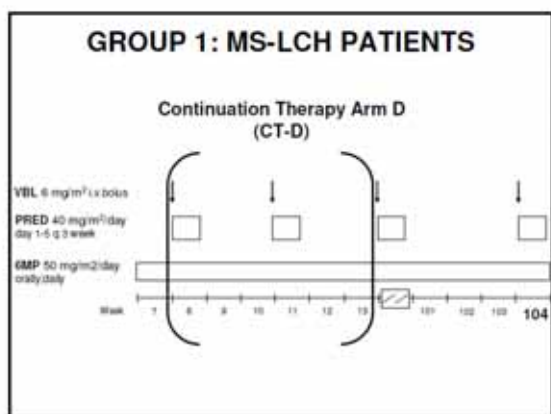
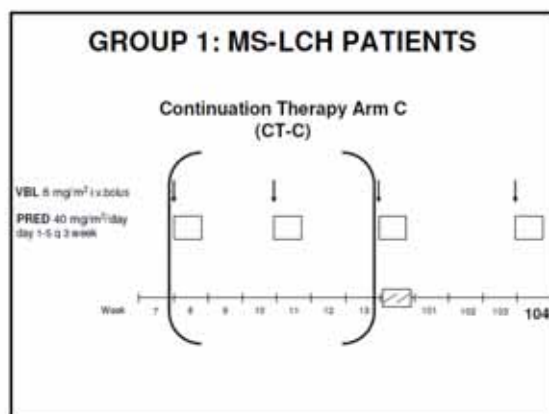
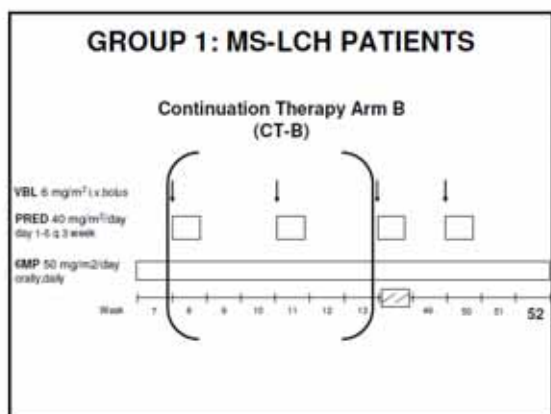
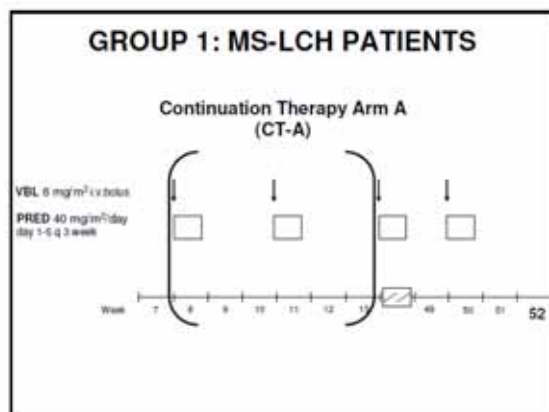
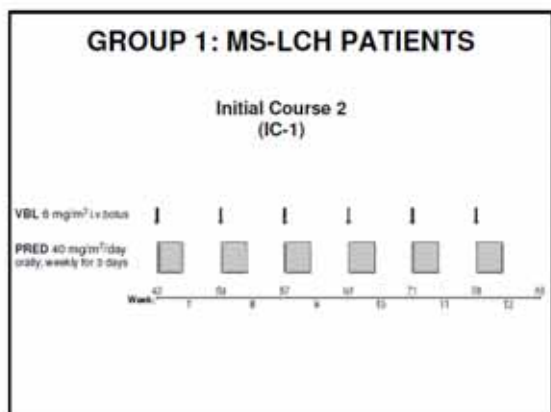
Summary

- 2cda+Arac: a AML like regimen changes the outcome of patients with extremely severe LCH
- High toxicity for patients in very poor condition but manageable
- The disease response was delayed
- The number of courses and maintenance remains to be precised
- Still a room for HSCT
- Disease activity score is very useful to monitor such patients and may be to adapt the number of 2cda Arac courses
- The protocol is manageable in a multicentric network
- *No major concern about the dosage of 2 cda and Aracytine*

Yes, we can cure
'refractory'
langerhans cell
histiocytosis !

3.1.5 Présentation du projet de protocole international LCH IV

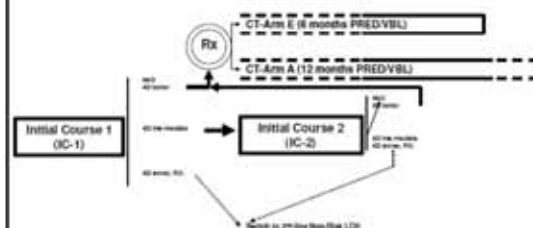




GROUP 2
"Special" SS-LCH
Primary end-point:
Event-free survival (EFS)

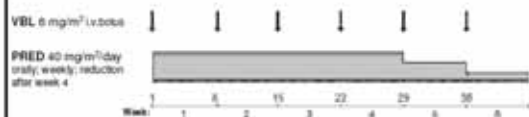
- EFS = time from randomization to reactivation or death.
- Patients without events are censored at their last follow up evaluation.
- If the null hypothesis is true, the rate of patients, who survived without reactivation are equal. If the alternative hypothesis is true, there is a difference between the two arms in terms of reactivation-free survival rate.

GROUP 2: "Special" SS-LCH



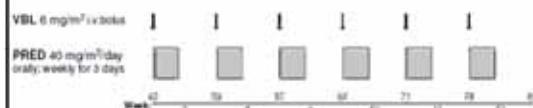
GROUP 2: "Special" SS-LCH

Initial Course 1
(IC-1)



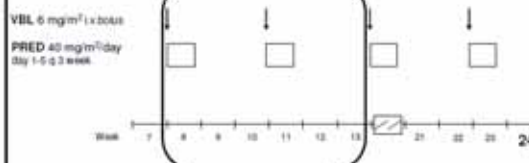
GROUP 2: "Special" SS-LCH

Initial Course 2
(IC-2)



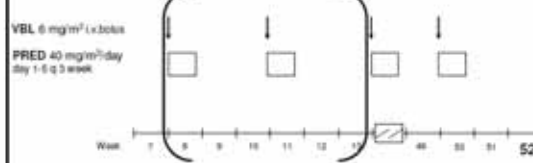
GROUP 2: Special SS-LCH

Continuation Therapy Arm E
(CT-E)



GROUP 2: Special SS-LCH

Continuation Therapy Arm A
(CT-A)

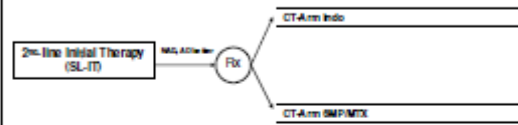


2nd-line Therapy for Non-Risk LCH

Aims of the Study

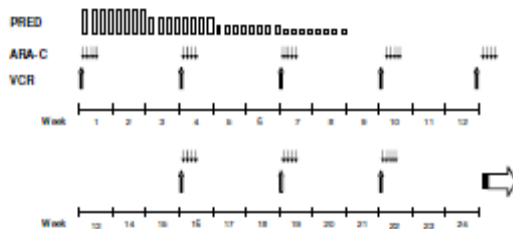
- The role of PRED/ARA-C/VCR on disease activity (Response)
- The impact of INDO and 6-MP/MTX on EFS

2nd-line Therapy for Non-Risk LCH



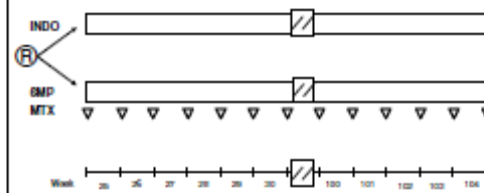
The role of PRED/ARA-C/VCR on disease activity (Response)
The impact of INDO and 6-MP/MTX on the rate of patients who will survive without a reactivation (cured patients)

2nd-line Initial Therapy (SL-IT)



PRED orally every other day 6mg/m² for 2 weeks, 4mg/m² for 2 weeks, 2mg/m² for 2 weeks, 1mg/m² for 2 weeks
Ara-C 100mg/m² d.i.v. bolus or s.c. on day 1-4 of weeks 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22
VCR 1.5 mg/m² d.i.v. (max 2.0mg) i.v. bolus on day 1 of weeks 1, 4, 7, 10, 13, 16, 19, 22

2nd-line Continuation Therapy (SL-CT)

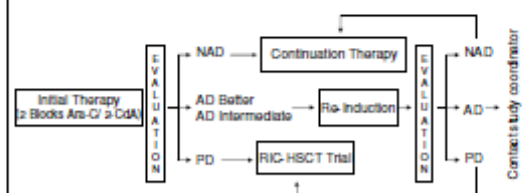


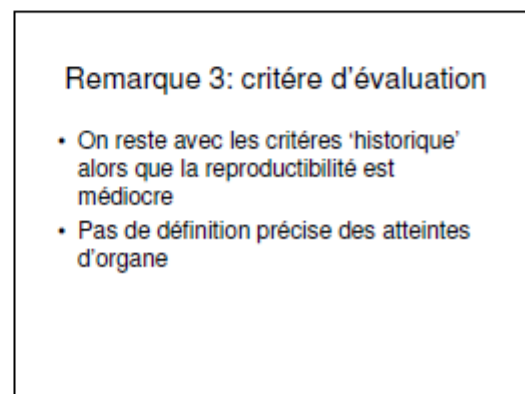
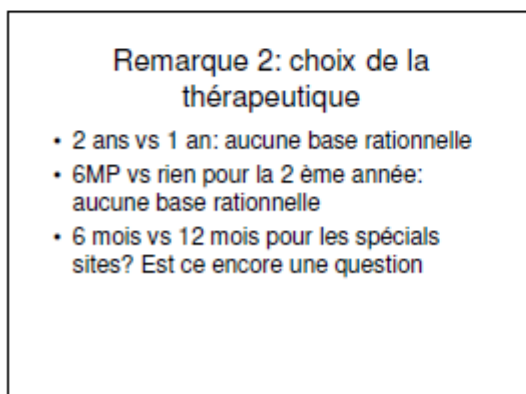
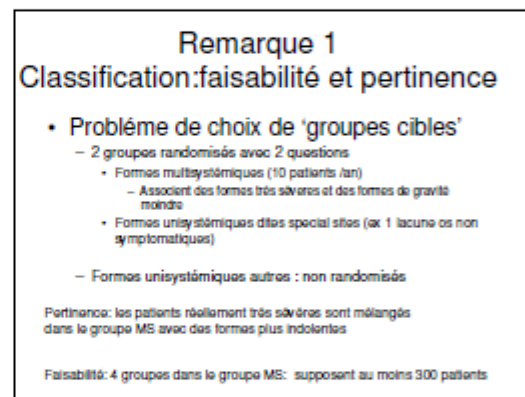
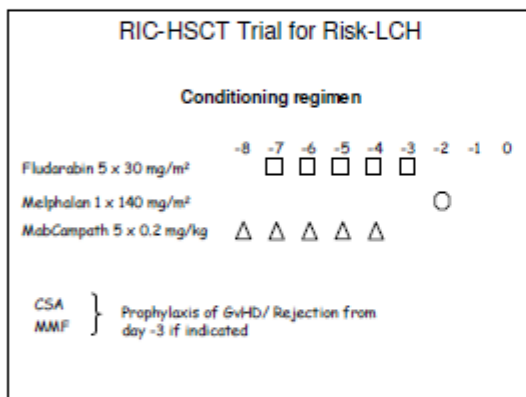
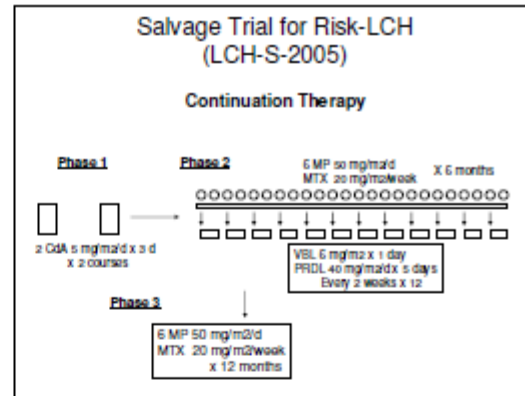
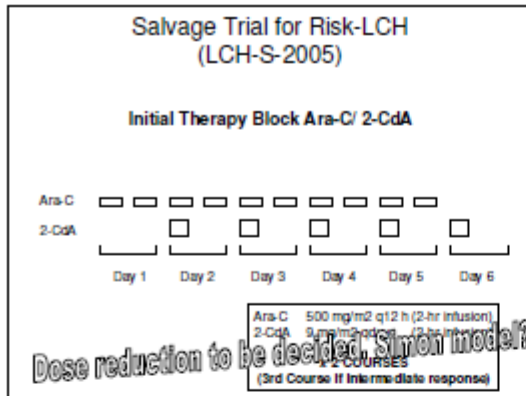
INDO 2mg/kg/d daily orally (gastric protection strongly recommended)
6MP 50mg/m² d.i.v. daily orally
MTX 20mg/m² d.i.v. weekly orally

Eligibility Criteria for Salvage

- Non-Response in risk organs (AD Intermediate or AD worse) at week 6 or 12
- AND Hematologic dysfunction
 - Hb < 8.0 g/dl or transfusion dependency
 - PLT < 50 G/l or transfusion dependency (both criteria have to be fulfilled)
- AND/OR Liver dysfunction
 - Total protein < 55 g/l or substitution dependency
 - Albumin < 25 g/l or substitution dependency (at least one of both criteria fulfilled)
- AND/OR Splenomegaly
 - ≥ 3 cm below the costal margin
 - no reduction of size compared to the evaluation at therapy start

Salvage Trial for Risk-LCH (LCH-S-2005) General concept





Existe t il une contre proposition ?

Classification

- en terme de pronostic vital, le score systémique différencie bien les formes graves des autres (score > 5)
- pour toutes les autres formes cliniques: l'enjeu = les rechutes et surtout les séquelles

Existe t il une contre proposition ?

Thérapeutique

- Formes sévères (score syst. > 5)
 - 2cda arac vs VLB stéroïde en 1^{ère} ligne ?
- Pour toutes les formes cliniques 'symptomatiques'
 - Questions sur le type de traitement de maintenance ? VLB stéroïde vs VLB 6MP vs VLB seul ?

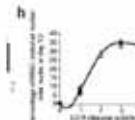
3.1.6 Proposition d'un score global pour l'histiocytose de l'enfant J Donadieu

Evaluation de la maladie histiocytaire et proposition d'un score global

Evaluation dans l'HL

- Un besoin clinique...
 - Une rechute ou une progression de la maladie peut être ou ne pas être un problème clinique

- Validation de biomarqueurs !



Langerhans cell histiocytosis reveals a new IL-17A-dependent pathway of dendritic cell fusion

Bellocq-Comet^{1,2}, Maru-Roussel³, Aronow-Roussel⁴, Simon-Vilard⁵, Alexandre-Simon⁶, Fardet-Simon⁷, Chappard^{8,9}, Bismuth-Roussel¹⁰, Nogués-Roussel¹¹, Jouve-Roussel¹², Bismuth-Roussel¹³, Bismuth-Roussel¹⁴, Bismuth-Roussel¹⁵, Bismuth-Roussel¹⁶, Bismuth-Roussel¹⁷, Bismuth-Roussel¹⁸, Bismuth-Roussel¹⁹, Bismuth-Roussel²⁰

Histiocyte society criteria

Better	Complete resolution	NAD
	Regression	AD better
Intermediate	mixed	new lesions in one site, regression in another site
	stable	unchanged
Worse	progression	AD worse

Système de la société histiocytaire pour les protocoles LCH II /III

Mieux	Aucune lésion	Maladie non active MNA
	Regression	Maladie active Mieux MAM
Intermediaire	mixte	Nouvelle lésion dans un site et amelioration dans une autre
	stable	Pas de changement
Pire	progression	Maladie active pire MAP

Défaut

- Jamais validé
- Caractère très subjectif
- Caractère « relatif » Il faut toujours se référer à un avant... Le score n'est pas utilisable au départ
- Pas de règles pour évaluer les organes clés (hématologie – foie – poumon)

Proposition du groupe français

- En partant de l'expérience des formes graves,
- Partir des critères utilisés en pratique pour changer de thérapeutique
- Des critères simples non ambigus
- Ne doit pas dépendre d'un examen complémentaire complexe (ou sinon valeur =0)
- Score assez robuste pour supporter des avis différents

Les variables du score

- Douleurs
- Fièvre
- Taille foie et rate et ganglion
- Importance de la surface cutanée atteinte
- NFS et Bilan hépatique et albumine
- Rythme des transfusions
- Signes cliniques de détresse respiratoire
- Apport minime de l'imagerie (mais si disponible peut être utilisé)
- Pondération: subjective mais consensuelle...

Le cout du score: 10 + de synthèse d'un dossier

Score détails 1

Variable		Score
Os (S)	Exclusif pas de douleur	1
Os (S)	Compression d'organe infiltration osseuse Pas de compression	2
Hypertension (S-M-SC)	Oui Non	1 0
Proctus (S)	Reperforation Pas de perforation	1 0
Proctus (S)	Contusion intestinale Organe non atteint Anomalie de diffusion au CT diffusion native Pas de diffusion	2 1 1 0
Pneus	> 25% 4-25% ≤ 5%	2 1 0
Indicateur histologique des Tumeurs (indicateur obtenu du SNC)	> 4 en trois échantillons 3-4 en trois échantillons 0-2 en trois échantillons	2 1 0
Autopsie (S) (S-M)	Oui Non	1 0

Score détails 2

Foie	Score l'antécédent Augmenté au-dessus de l'antécédent Non augmenté	2 1 0
Rate	Score l'antécédent Augmenté au-dessus de l'antécédent Non augmenté	2 1 0
Foie (enzymes)	> 10 N entre 5 N et 10 N ≤ 5 N	2 1 0
Foie (gamma GT)	> 10 N entre 5 N et 10 N ≤ 5 N	2 1 0
Albumine	Perfusion nécessaire depuis la dernière semaine Pas de perfusion mais sous 30 g/l Taux > 30 g/l	3 1 0
Besoin transfusionnel en propre dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions/semaine 1 ou 2 transfusions/semaine pas de transfusion transfusionnel Taux physiologique normal	4 3 2 0
Besoin transfusionnel en GR dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions/semaine 1 ou 2 transfusions/semaine Pas de transfusion	4 3 0

Validation

- D'abord les dossiers de patients avec atteintes multiviscérales
 - Puis les formes localisées.
- Distribution
– Valeur pronostique au diagnostic

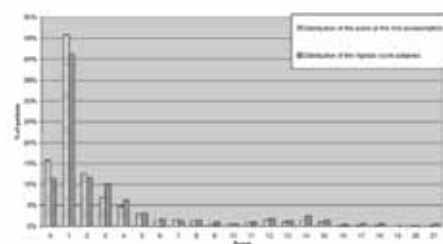
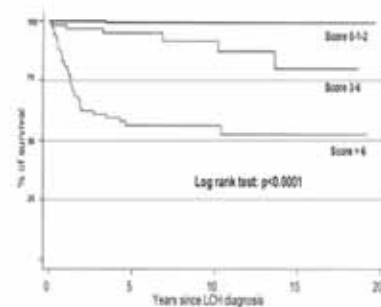


Fig. 2. Distribution of the scores among the 412 patients.



SCORE PEAU		
Peau saine	-25%	3
	5-25%	2
	> 5% et >0%	1
	0	0
Mugurues buccale	Lésions éparses sur les mugurues, sans gêne fonctionnelle	1
	Lésions confluentes, gênant la nutrition	2
	Lésions confluentes, rendant impossible l'alimentation normale	3
Mugurues génitales et anales	Lésions éparses sur les mugurues, sans gêne fonctionnelle	1
	Lésions confluentes, entraînant une gêne intermittente	2
	Lésions confluentes, entraînant une gêne à la défécation ou nécessitant un traitement antalgique	3

OS				
6 orthopédistes 1 ORL 1 neuro chirurgien 1 radiologue				
OS Site anatomique	Fonction	Symptômes	Iconography - tisation trait	Iconography - in
Liste de tous les Os atteints	Valeur 15	Valeur 10	Valeur 5	Valeur 1 ou 2

Atteinte d'une fonction	15	Exanthème avec baisse d'acide urique
	15	Arthrite osseuse et/ou vertébrale
	15	Compression médullaire - Para paralysie voire paraplegie
	15	Syndrôme du cheval trottoir
	15	Compression focale d'un tronc nerveux
	15	Fragilité osseuse
	15	Douleurs localisées et/ou diffuses à l'ischémie sans atteinte d'une racine nerveuse
	15	Cambium peu sensible à l'anesthésique
Symptômes cliniques	15	Transpiration parée moelle à dosers évolutifs et/ou d'absence absolue
	15	Signes profonds du SCI à dosers
	15	Signes ischémiques et/ou de choc des myotomes non myotomisés sans atteinte d'une racine nerveuse
	15	Signes ischémiques localisés d'un myotome
	15	Insensibilité thermique
Imagerie – atteintes des parties molles	5	Arthrites ischémiques au regard d'une atteinte osseuse localisée 1 an
	5	Traumatisme des parties molles et du disque 2 ans à 3 ans
Imagerie – pas d'atteinte des parties molles	5	Lesions médullaires à intensité fluctuante ou répétitives
	5	Lesions médullaires intermittentes plus d'une localisation ou lesions médullaires étendues du grand axe soit > 5 ans sans réponse thérapeutique
	5	Lesions < 5 ans, atrophiées sans réponse thérapeutique

[illegible]

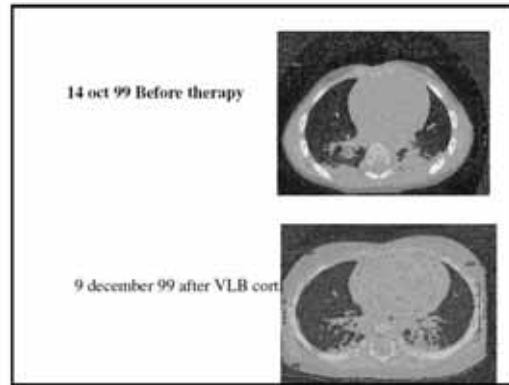
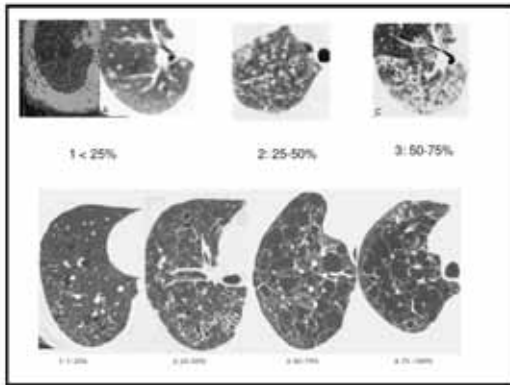
Poumon

- Symptômes: non pertinent
- Lavage Broncho alveolaire : non pertinent
- Evaluation fonctionnelle
 - Test de marche de 6 min
 - EFR
 - Score de dyspnée NYHA → déjà séquelles
- Il reste la radiographie et le scanner

Usually not performed in children at diagnosis

Pharmathorax					
Sexe					
Etat matrimonial - Veuf/ve					
Etat matrimonial - Marié(e)					
Etat matrimonial - Célibataire					

Score de TDM post-test								
Niveau 0 pas de kyste			Niveau 0 pas de nodules			Conduite post-test adéquate		
1 < 25 %			1 < 25 %			1 < 25 %		
2 25-50%			2 25-50%			2 25-50%		
3 > 50%			3 > 50%			3 > 50%		
	Droit	Gauche		Droit	Gauche		Droit	Gauche
Bas			Bas			Bas		
Moyenne			Moyenne			Moyenne		
Bas			Bas			Bas		



Sequelles Nanduri EJC 2006

- Endocrinopathie
- SNC impact sur la motricité – symptômes cerebelleux
- SNC impact sur les fonctions cognitives
- Oreille
- Yeux
- Poumon
- Foie
- *Obesité*

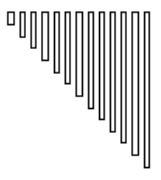
Faisabilité

- Durée de remplissage
 - Une fois les bilans disponibles
 - Entre 5 et 10' selon l'état du patient

Conclusion

- Le score embrasse toutes les situations potentielles
- C'est un synthèse de la littérature
- Y a t il un score plus simple pour une maladie si multiforme ?

3.1.7 Transplantations d'organes et LCH 2000-2008 : Projet de M Piram



PERFORMANCE RELATIVE DES BASES DE DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES GENERALES ET D'UNE BASE DE DONNEES SPECIFIQUE COMME CELLE DU REGISTRE DES HISTIOCYTOSES POUR IDENTIFIER UN EVENEMENT DE SANTE EXTREMEMENT RARE.

L'EXEMPLE DES TRANSPLANTATIONS D'ORGANE DANS L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

M Piram
CHU de Bioêtre



HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE (HL)

- ☐ Une maladie rare
- ☐ $I_{\leq 15 \text{ ans}} \sim 4,6 \text{ pour } 10^6 / \text{an en France}$
- ☐ Début de la maladie
 - avant l'âge de 5 ans++
 - pic d'incidence pour $\leq 1 \text{ an}$
 - puis incidence diminuée avec l'âge

Guyot-Goubin A. *Pediatr Blood Cancer* 2008.
The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996



FORMES D'HL

- ☐ 57% unifocale
- ☐ 29% multifocale
- ☐ 14 % disséminée

↓

Foie/rate
poumon
moëlle osseuse

Guyot-Goubin A. *Pediatr Blood Cancer* 2008



Étude rétrospective 348 cas de LH

- ☐ Atteinte hépatique 14,4 %
- ☐ Atteinte pulmonaire 12,6 %
- ☐ Dont 1/3 IHC et IR
- ☐ Forme pulmonaire de l'adulte jeune fumeur

The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. *Arch Dis Child* 1996



- ☐ Formes graves d'atteinte pulmonaire
 - Obstruction importante
 - Hypoxie
 - HTAP
- ☐ Ou hépatique
 - Cholangite sclérosante évoluant vers une IH terminale

⇒ **Transplantation d'organe**



Transplantations d'organe

- ☐ Peu de littérature: case report +
- ☐ Etude des formes graves d'HL
- ☐ Coût élevé
- ☐ Impact élevé pour le malade

Transplantations pulmonaires

39 cas de transplantations pulmonaires chez des adultes souffrant d'HL entre 1988 et 2003

↓

Non exhaustif
Transplantations hépatiques?

Dauriat G, Transplantation 2006

Transplantations hépatiques

□ Revue de la littérature: 18 cas en 5 ans

Melendez, Transplantation 1996

□ 182 cas d'HL entre 1987 et 1999. 36 atteintes hépatiques, 5 transplantations

Braier, Med Pediatr Oncol 2002

OBJECTIF

Estimation de l'incidence annuelle des transplantations pulmonaires et hépatiques réalisées entre 2000 et 2006 chez les patients – enfants et adultes – atteints d'HL

Incidence?

□ Histiocytose
 ⇒ maladie rare

□ Transplantation d'organe dans l'histiocytose
 ⇒ événement extrêmement rare

INCIDENCE

Estimation incidence d'une maladie

- Surveillance épidémiologique
- Données de mortalité
- Registres de morbidités

↪ Collecte permanente

□ exhaustivité ?	} Biais++
□ représentativité ?	

COMMENT FAIRE?

■ Études exhaustives?

■ Enquêtes par échantillonnage?

Long ++
Coût ++
Biais de non participation

UNE SOLUTION?

La méthode capture – recapture



Croisement de plusieurs sources d'information issues d'une même population

- Estimation du n de cas identifié par aucune des sources
- Nombre total de cas de la maladie
- Exhaustivité de chaque source

Gallay A. Rev Epidemiol Sante Publique 2002

LES SOURCES

- ☐ Agence de biomédecine
- ☐ La base de mortalité du CépiDc
- ☐ La base de données du PMSI
- ☐ NRCH enregistre tous les cas d'HL depuis 2000

MÉTHODE CAPTURE RECAPTURE

				A				
				oui		non		
C	oui	D	oui	B		B		
				oui	non	oui	non	
					x1111	x1211	x2111	x2211
				non	x1112	x1212	x2112	x2212
	non	D	oui	x1121	x1221	x2121	x2221	
			non	x1122	x1222	x2122	x2222?	

1= présence, 2=absence des cas dans les sources ABCD

Croisement et identification des cas communs
Test d'indépendance

FAISABILITÉ

- ☐ ≥ 2 sources
4 sources => demandes autorisations
- ☐ Cas et population bien définis
transplantations foie ou poumon dans HL
- ☐ Zone géographique et période déterminée
France 2000 à 2006

FAISABILITÉ

- ☐ Cas communs identifiables
identifiants communs tels que codes CIM et CCAM et date de naissance
- ☐ Homogénéité totale de capture
Non car NRCH collige des données pédiatriques
>> adultes mais prise en compte par création de strates de probabilité de capture homogène

BUT DE L'ETUDE

- ☐ Objectif principal:
 - Identification d'un évènement de santé rarissime par l'exploitation de base de données institutionnelles et d'une base de données spécifique
- ☐ Objectif secondaire:
 - Description des patients transplantés
 - Survie après transplantation

3.1.8 Registre – mise en place J Donadieu



Définitions

Arrêté 1995:
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. Il est constitué à des fins de recherche épidémiologique et de santé publique, par une équipe ayant les compétences appropriées.

Particularité maladies rares
Registre ET cohorte

Intérêts

- Epidémiologique descriptive et analytique
 - Incidence prévalence
 - Facteurs de risque de la maladie
- Suivre des cohortes de patients
 - Mesurer l'impact des soins
 - Mesurer l'impact des séquelles sur la qualité de vie
- Aider des projets de recherches fondamentaux – biomarqueurs – évolution -

Critères d'inclusion

- 1 Présenter l'événement de santé concerné:
 - Histiocytose langerhansienne
 - Histiocytose non langerhansienne
 - Erdheim chester
 - Rosai dortman
 - Xantho granulome juvenile...
- 2 Aucun critère d'âge
- 3 Cas incident et Cas prévalent
- 4 Note d'information et consentement
 - Sauf si décès – tolérance pour cas prévalent

Organisation pratique

- Collecte d'informations multisources
 - Réseau de cliniciens enfants et adultes
 - Réseau anapath
 - Pour l'enfant – lien avec Rf4-E
 - Pour l'adulte – pas de réseaux associés
 - PMSI
 - CEPIDC
 - Agence de biomédecine
- Confirmation de l'information
 - Panel anatomopathologique
 - Expertise radiologique
- Centralisation de l'information
 - Une base de données Access -> Web
 - Monitoring M Barakat J Miron
 - Analyse état et coordination J Donadieu
- Moyens financiers
 - 20 000 € par an IrV/S Inserm (0.4 ETP de monitoring)
 - Soutien association Histiocytose france
 - Synergie avec des protocoles thérapeutiques et des DRIC
 - Synergie avec des projets recherche ou santé publique comme eurohisio.net

Comité de pilotage

- Role
 - orientation
 - Décisions pour des priorités d'étude
 - Régulations pour la réalisation d'études
- Composition
 - L'équipe organisatrice
 - Les 'usagers'
 - Le centre de référence
 - Des experts – anapath Rx et par spécialités (ortho, endocrino, neuro, pneumo. Ou par maladies pour erdheim or rosai)

Agenda

- Le registre est ouvert !
- Trouver des financements complémentaires avec un temps de secrétariat – saisie
- Finaliser des travaux en cours
- Mettre en place un comité de pilotage
- Organiser le registre afin qu'il soit un lieu de stage pour doctorant

3.2 Session : prédisposition génétique dans la LCH

- Une maladie du système immunitaire
 - Sporadique
 - Réactionnelle à des stimuli variés comme
 - Le tabac
 - Un vaccin
 - Des infections virales variées
 - Un allo antigène comme les antigènes maternels
 - Associés plus fréquemment avec des hémopathies malignes
 - Associés plus fréquemment à des syndromes malformatifs
 - Parfois avec des regroupements familiaux ou survenant dans des familles consanguines

peut-elle ne pas être génétique ?

3.2.1 Comment rechercher un terrain génétique dans une maladie sporadique : l'exemple de l'encéphalite herpétique L Abel

Human Genetics of Herpes Simplex Encephalitis

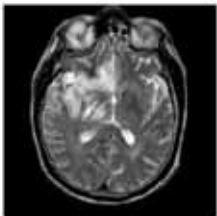
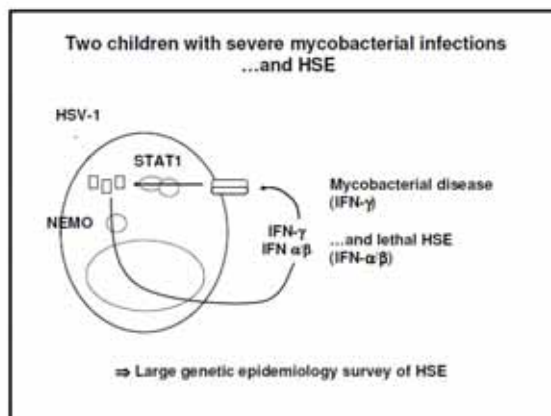
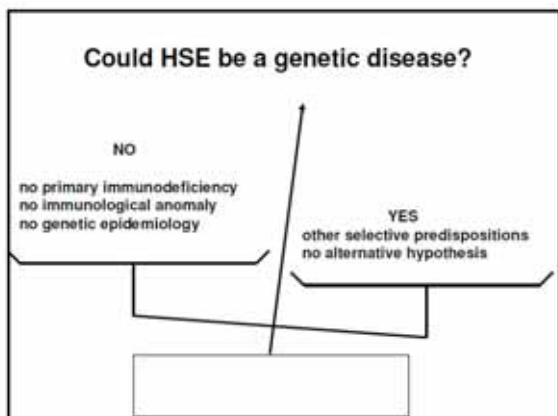
Herpes Simplex Encephalitis (HSE)

Caused by Herpes Simplex Virus-1
>90% adults seropositive

~1/250,000 cases/yr
Incidence peaks 6mos-8yrs

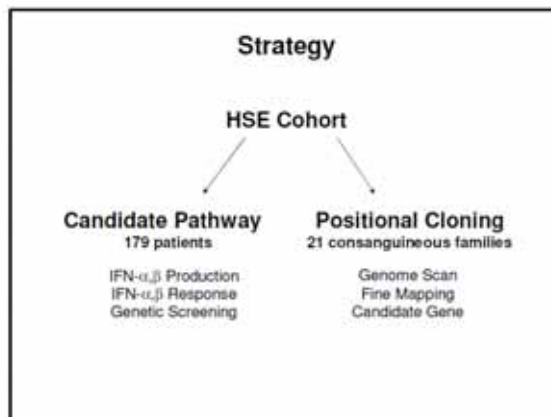
70% mortality if untreated
30-50% neurological sequelae

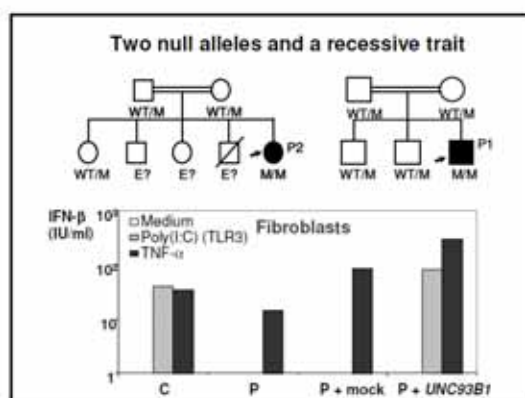
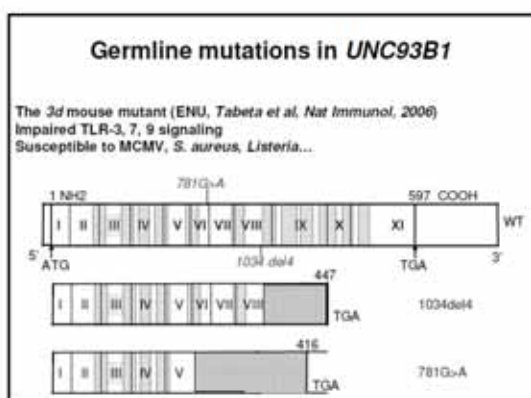
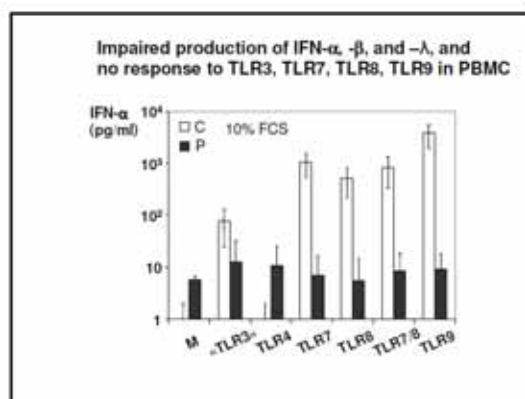
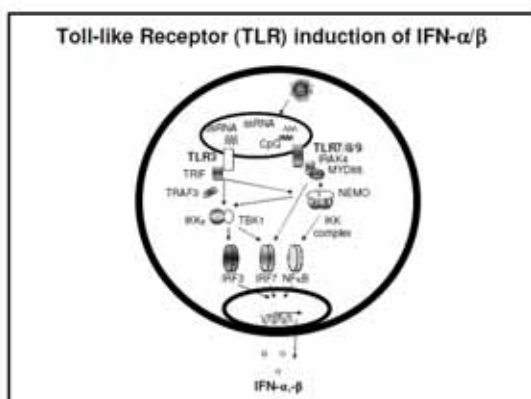
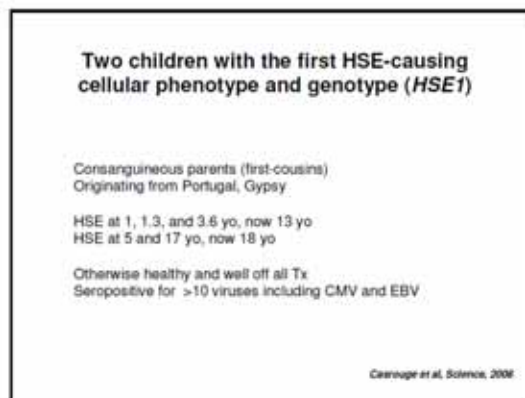
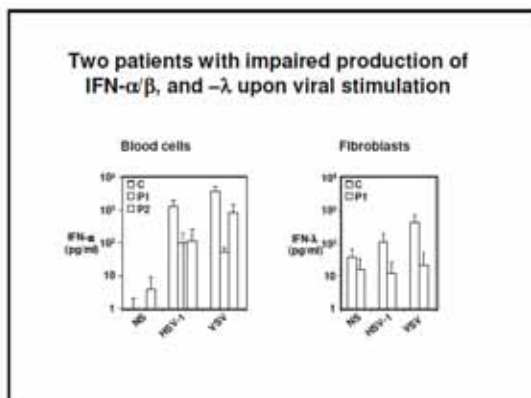
Pathogenesis remains unknown

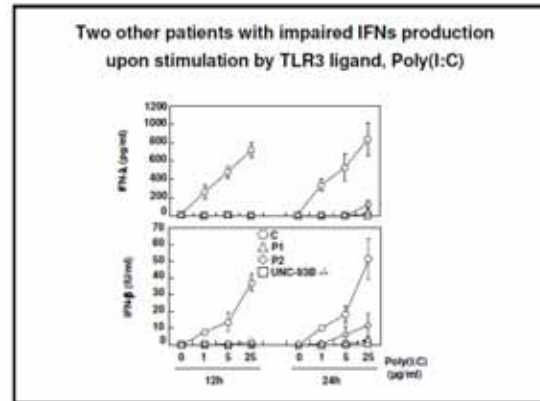
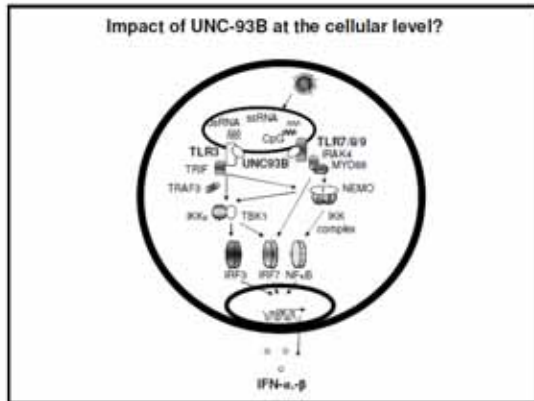



A genetic epidemiological survey of childhood HSV-1 encephalitis

- Among a total of 85 French patients/kindreds
 - high rate of consanguineous families (14%)
 - 5 severe herpetic infections in 1st degree relatives
- Numerous other consanguineous families abroad







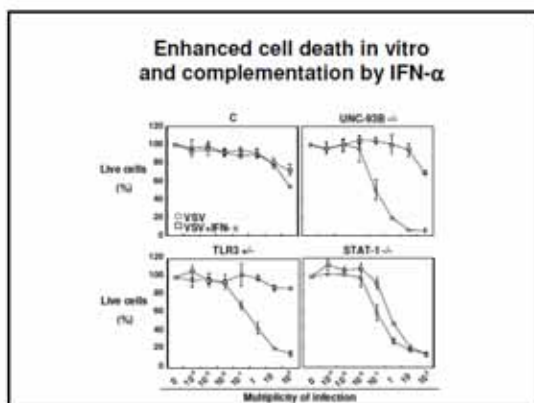
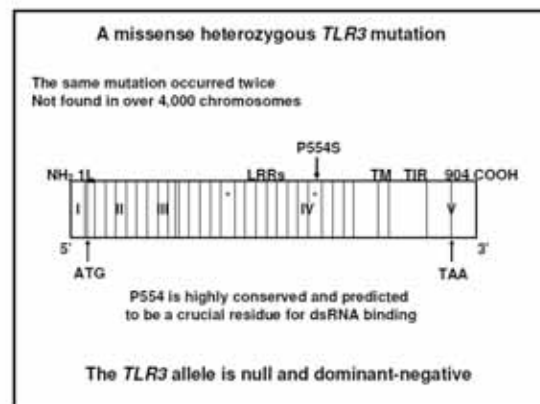
Two children with a second HSE-causing cellular phenotype and genotype (*HSE2*)

Non-consanguineous parents
Originating from France

HSE at 2 yo, now 14 yo
HSE at 1 yo, now 16 yo

Otherwise healthy and well off all Tx
Seropositive for >10 viruses including CMV and EBV

Zhang et al, Science, 2007



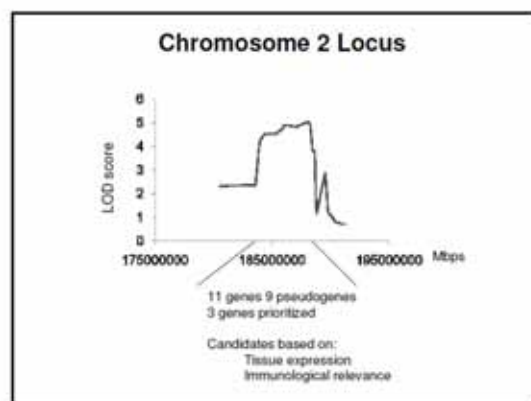
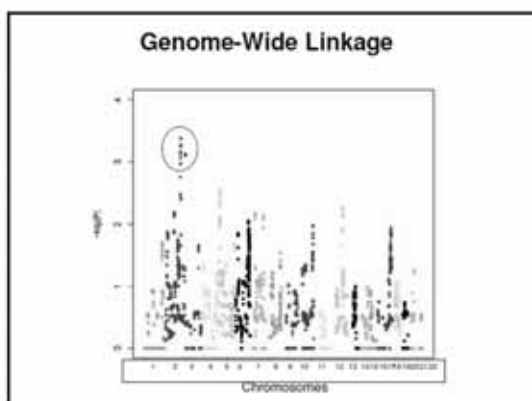
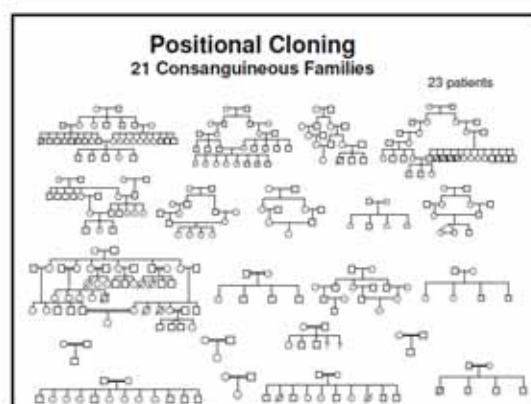
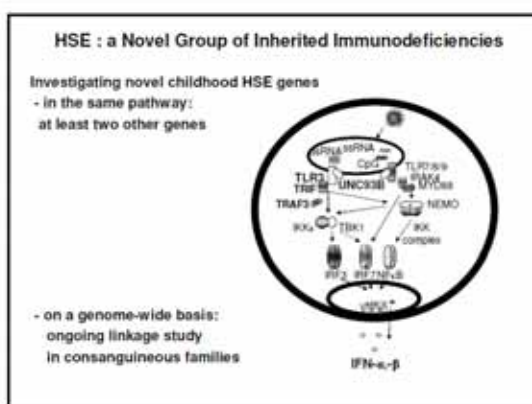
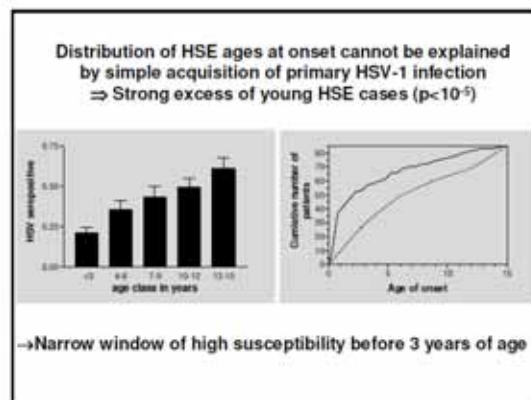
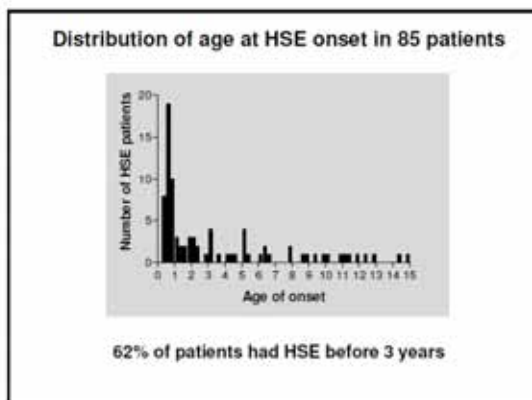
HSE : Immunological/genetic implications

UNC93B/TLR3 deficient HSE patients present a highly selective predisposition to CNS infection by HSV-1:

- TLR3 and 7:8:9 are redundant for defense against many viruses in natural conditions of infections
- Absence of disseminated infection? (Differential effect observed in keratinocytes and some blood cells)

UNC93B/TLR3 deficient healthy subjects

- Incomplete clinical penetrance (same cellular phenotype)
- effect of age at primary infection?



inserm UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Laboratory of Human Genetics of Infectious Diseases

Virus

- A. Cardon
- Laure Gileau
- E. Jeangoury
- Lazaro Lorenzo
- Etienne Patin
- R. Perez de Diego
- S. Planckaert
- V. Sancho-Shimizu
- Shenyang Zhang

Mycobacteria

- Alexandre Aicoli
- Guillemette Antoni
- Jacinta C. Bustamante
- Aurélien Cobat
- S. Boisson-Dupuis
- Jacqueline Feinberg
- Aushey Grant
- Margaux Hudneux
- Lucile Jannin
- N. Pfeiffer-Smadja
- Natascha Riemus
- Younn Rose
- Anna Samarin

Bacteria

- Blita Bonbrat
- Maya Chahieh
- Pegah Gandi
- A. Natividad-Sancho
- Cécilie Picard
- Anne Puel

ANR **HHMI**

Laurent Abel & Jean-Laurent Casanova

78

3.2.2 Données du registre français et de la littérature (Consanguinité / Cas multiplex / Associations morbides) J Donadieu

Histiocytose langerhansienne et « terrain »

Formes familiales

- Des observations sporadiques
- Revue de la littérature
Arico Haematologica 2001
 - Concordance parmi les jumeaux vrais
 - Quelques cas de regroupements familiaux
 - Consanguinité ?

Table 1. LCH in monozygotic twins: summary of published cases.

Case (Ref)	Sex	Age at onset (years)	Organ involvement	Course and outcome
Lightfoot 1982	M	9	Soft tissue, Regional	Spontaneous (skin, bone, lymph nodes); Recurrence at 77 years
Stevens 1983	M	9	Not defined	Spontaneous (cutaneous); Spontaneous (cutaneous)
Calzavara 1985	M	9	Soft tissue, Regional	Spontaneous (skin, lymphadenopathy); Spontaneous (skin, lymphadenopathy)
Calzavara 1987	M	12	Soft tissue	Spontaneous (skin, nail); Spontaneous (cutaneous, skin, distant organs)
Calzavara 1987	M	13	Not defined	Spontaneous (bone, gingiva); Spontaneous (skin, bone)
Calzavara 1988	M	10	Not defined	Cutaneous (bone); Cutaneous (bone)
Abel 1988	M	13	Not defined	Spontaneous (skin, nail + nail); Spontaneous (skin, nail + nail)
Epstein 1988	M	8/6	Not defined	Cutaneous (skin); Cutaneous (skin)
David 1989	F	4	100% skin, 100% bone	Spontaneous (cutaneous); Spontaneous (cutaneous)

Concordance parmi les jumeaux vrai 86% 12% parmi les faux jumeaux

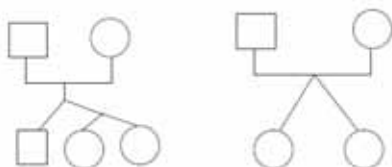
Table 1. Monozygotic twins with LCH.

Case	Sex	Age at onset (years)	Organ involvement	Course and outcome
1	F	10	Cutaneous (skin)	Spontaneous (skin, bone, lymph nodes); Recurrence at 77 years
2	M	9	Not defined	Spontaneous (cutaneous); Spontaneous (cutaneous)
3	M	9	Soft tissue, Regional	Spontaneous (skin, lymphadenopathy); Spontaneous (skin, lymphadenopathy)
4	M	12	Soft tissue	Spontaneous (skin, nail); Spontaneous (cutaneous, skin, distant organs)
5	M	13	Not defined	Spontaneous (bone, gingiva); Spontaneous (skin, bone)
6	M	10	Not defined	Cutaneous (bone); Cutaneous (bone)
7	M	13	Not defined	Spontaneous (skin, nail + nail); Spontaneous (skin, nail + nail)
8	M	8/6	Not defined	Cutaneous (skin); Cutaneous (skin)
9	F	4	100% skin, 100% bone	Spontaneous (cutaneous); Spontaneous (cutaneous)

Concordance parmi les jumeaux vrai 86% 12% parmi les faux jumeaux

Base de données françaises

- 1363 cas
- 2 familles multiplex / jumeaux vrais



consanguinity

Study of Consanguinity in Twenty-one Cases of Hand-Schüller-Christian Disease (Systemic Reticuloendothelial Granuloma)

By HANS FORSBERG and BERTA RITBERG

Acta Medica Scandinavica. Vol. 168, fasc. 5—6, 1960

Table 1. Consanguinity among parents of 21 persons with Hand-Schüller-Christian disease

	Consanguinity		
	Established	Excluded	Uncertain
1st-cousin mating...	0	15	6
2nd-cousin mating...	0	12	9

Etudes familiales

- 1 gène de la LCH : NON
- N'exclus par l'impact de plusieurs gènes et des formes multigéniques

Base de données françaises

- 1363 cas
 - Information environ 200 cas
 - Consanguinité 2 familles

Association morbide

- Sheils & Dover 1989
->> aux controles

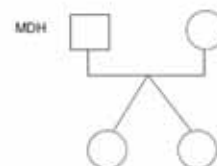
NACE 1.2 - Grouped Industries Present in 1993-1995 Data and Relative Weights		Real GDP
Grouped Industry	Weight	
Manufacturing - all groups	1.00	
Automotive and transportation	1.40	
Chemical and allied products	1.20	
Electronics	1.20	
Food processing	1.20	
Engineering products	1.20	
Furniture	1.20	
Glass	1.20	
Health products	1.20	
Household appliances	1.20	
Information goods	1.20	
Iron and steel products	1.20	
Metals and metal products	1.20	
Plastics and rubber	1.20	
Textiles	1.20	
Transportation	1.20	
Non-ferrous metals	1.20	
Non-metallic minerals	1.20	
Paper products	1.20	
Petroleum products	1.20	
Rubber, leather and plastics	1.20	
Textiles and apparel	1.20	
Wood and wood products	1.20	
Other products	1.20	
Total manufacturing	1.20	
Construction	1.20	
Building construction	1.20	
Non-building construction	1.20	
Total construction	1.20	
Services	1.20	
Retail trade	1.20	
Food and beverage services	1.20	
Health and personal services	1.20	
Education and health services	1.20	
Government services	1.20	
Other services	1.20	
Total services	1.20	
Total GDP	1.20	

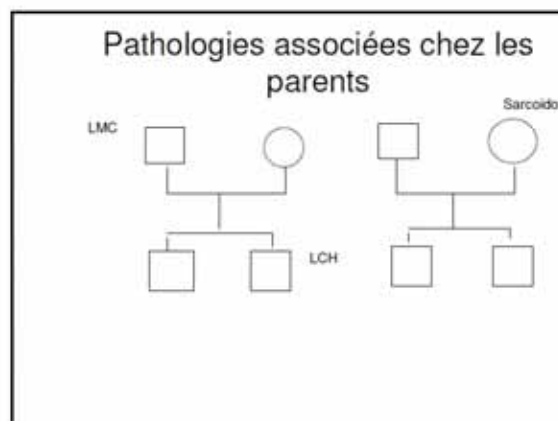
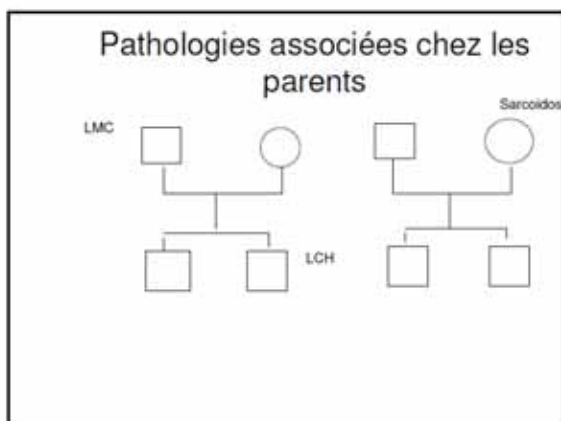
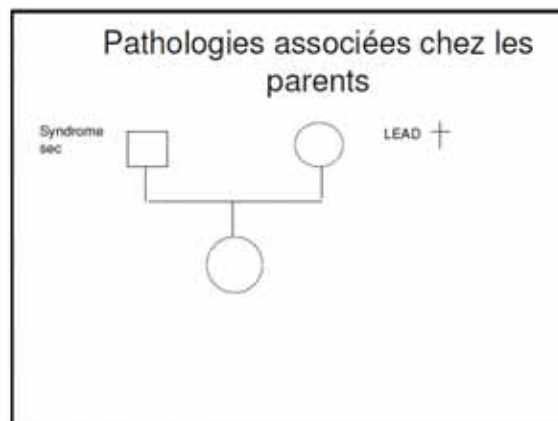
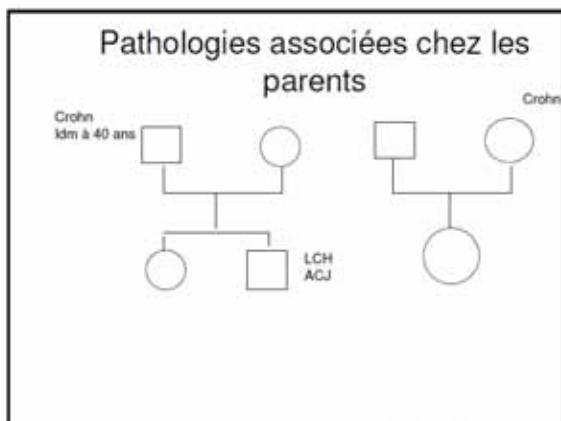
Base de données Française

- Environ 10% de pathologies associées sévères
 - Hétérogénéité
 - Hirschsprung
 - Valve urethre post
 - Uropathie malformatif
 - Defect osseux
 - Arthrite chronique juvénile
 - Lysencephalie
 - Hypertrophie d'un membre
 -

Pathologies associées chez les parents

Pathologies associées chez les parents





Base de données

- Données manquantes ou non renseignés pour les atcd familiaux
- Une 'atmosphère' de maladies inflammatoires chez les parents

Cytogénétique

- Pas d'anomalie récurrente / un cas t(7 12)
- Cytogénétique constitutionnelle: 1 étude Spappaticci BJH 2000
16 patients
0 anomalie structurale
13 anomalies type augmentation des cassures

Conclusion

- Le facteur "familial"
 - Environnement
 - Génétique
- En général: manque d'information et manque de puissance des études
 - Sur le plan phénotypique
 - Généalogie imprécise
 - Cytogénétique / peu étudié
 - HLA peut être

Polymorphisme des cytokines et typage HLA

- Bernstand 76 cas / DR B1*03
- Mc Clain

3.2.3 Physiopathologie et gènes candidats F Geissmann King's college Londres

The “histiocytoses” represent a group of diseases that include Langerhans cell histiocytosis (LCH), juvenile xanthogranuloma (JXG), Rosai-Dorfman disease (RD), Multicentric reticulohistiocytosis (MR). In these conditions there is accumulation of activated macrophages / dendritic cells in soft tissues, mainly the skin, but also bones, joints, lung, liver, and lymphoid organs. Although clonality of lesional macrophages has been proposed, little is currently known about the underlying molecular pathology. This can lead to delay or errors in diagnosis and difficulties in determining optimal treatments and predicting prognosis. Several cases of identical twins concordant for the disease have been reported. Based on these findings, we postulate that histiocytosis lesions may result from an inappropriate response to infectious or mechanic stimuli in individuals with genetically susceptibility, i.e. germline mutations. To address these deficiencies, in collaboration with a national clinical network in France (Dr Jean Donadieu) we have begun to collect patient/family details and samples. At the present we aim to:

- 1) Identify genetic polymorphisms (in particular SNPs) associated with histiocytoses, using candidate gene analysis. At present, candidate genes are chosen among molecules and pathways known to control macrophage/dendritic cell development and activation.

In addition, we also plan to generate a second and independent set of candidate genes, based on exome sequencing of a small number of unrelated, affected individuals as recently described (Ng SB et al Nature, 10 September 2009 Vol 461 pp :272-278)

- 2) assess the relevance of these SNPs to diagnosis of particular subtype of histiocytoses, and the clinical parameters/disease characteristics.

- 3) assess the biological relevance of genetic polymorphisms/mutations to the pathophysiology of the diseases, and their possible link to drug targets. We use lentiviral vectors to transduce relevant mutant and control molecules in myeloid cells and analyse the consequences of mutations using both standard biochemical/functional assay as well as new FRET/FLIM assay developed in the laboratory.

4) Further, based on the expected results from the efforts by the French clinical network to identify families with several cases or common ancestors of patients, we want to develop linkage studies by homozygosity mapping. Toward this aim, we are also trying to establish a network of research on patients with histiocytoses in the UK, in collaboration with Prof Prof Tony Chu (Imperial), Dr Vasanta Nanduri (UK LCH network), and the St John's Institute of Dermatology at the Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust.

3.2.4 Typage HLA et polymorphisme des gènes codants pour des cytokines dans l'HL : Ebru Tugrul Saribeyoglu, Université d'IstanbulTurquie

SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISMS AND HLA SUBTYPES IN LCH PATIENTS

Ebru Tugrul Saribeyoglu, Omer Devecioglu, Fatma Savran Oguz , Cigdem Kekik , Ayse Emel Onal, Sema Anak, Aysegul Unuvar

Istanbul University, Istanbul School of Medicine,
Department of Pediatric Hematology and Oncology
Department of Medical Biology
Department of Public Health

- technical advances in the field of human genetics over the past few years have catalyzed an explosion of new information about the genetics of human autoimmunity.
- In particular, the ability to scan the entire genome for common polymorphisms that associate with disease has led to the identification of numerous new risk genes involved in autoimmune phenotypes.
- Over the past 10 years, a plethora of information concerning the influence of gene polymorphisms on cytokine expression has been made available in the literature.

HLA system: The specific immune response is initiated by the presentation of antigens, either the body's own or foreign, bound to HLA molecules to T lymphocytes. The HLA genes, located on the short arm of chromosome 6, represent the most polymorphous section of the human genome.

- HLA-A1,B8,DR3 haplotype has a strong association with SLE
- HLA DR3 antigen has an association with SLE
- HLA B27 is associated with JRA

- Cytokines, signaling proteins produced by a variety of cell types, are essential for the development and functioning of both innate and adaptive immune response. Cytokine gene expression is tightly regulated, and aberrant expression from environmental and genetic polymorphism has been implicated in a range of diseases, susceptibility to infections, and responses to treatment.

- Tumour necrosis factor gene polymorphism: a predictive factor for the development of post-transplant lymphoproliferative disease.Br J Cancer. 2009 Sep 15;101(6):1019-27.
- Tumor necrosis factor alpha -308 gene locus promoter polymorphism: an analysis of association with health and disease.Biochim Biophys Acta. 2009 Mar;1792(3):163-72.
- An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles.J Exp Med. 1993 Feb 1;177(2):557-60.

- Tumor necrosis factor-alpha is a common genetic risk factor for asthma, juvenile rheumatoid arthritis, and systemic lupus erythematosus in a Mexican pediatric population. *Hum Immunol.* 2009;70(4):251-6.
- TNF block haplotypes associated with conserved MHC haplotypes in European, Asian and Australian Aboriginal donors. *Tissue Antigens.* 2009;74(1):57-61.
- Implications of cytokine gene polymorphisms on the orchestration of the immune response: lessons learned from oral diseases. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2009;20(3):223-32.
- Recent advances in the genetics of autoimmune disease. *Annu Rev Immunol.* 2009;27:363-91.

TNF- α G/A (-308)
proinflammatory cytokine
genetic alterations in the TNF α locus are known to be involved in high TNF α production.
genetic associations: cerebral malaria, leishmaniasis, sepsis, chronic viral infections, SLE, RA, primary sclerosing cholangitis, asthma, allergic diseases
Treatment strategy: anti TNF alpha therapy
IL-6 G/C (-174)
proinflammatory
no correlation with IL-6 -174 G/C genotype and secreted IL-6 levels
IL10 G/A (-1082), T/C (819), A/C (-592)
inhibits the production of proinflammatory cytokines. (antiinflammatory)
IL-10 $\uparrow$: SLE, Asthma
SNP results increased secretion of IL-10
IFN γ A/T (+874)
is produced by effector T and natural killer cells and its vital for host defence
proinflammatory
TGF- β 1 (C/T codon 10, C/G codon 25)
antiinflammatory

Table 1. Cytokine polymorphisms, their locations, and the level of cytokine secretion according to genotypes

Cytokine Gene Polymorphism	Genotype	Level of secretion
TNF- α (-308 G/A)	G/G G/A, A/A	Low High
TGF- β 1 (C/T codon 10, C/G codon 25)	T/T G/G, T/C G/G T/C G/G, T/T G/C C/C G/G, C/G G/C, G/C G/A, T/C G/C	High Intermediate Low
IL-10 (-1082 G/A, -819 T/C, -592 A/C), IL-6 (-174 G/C)	G/G G/GC G/G G/C, G/G G/A A/C G/GC, A/C G/A, A/A G/A	High Intermediate Low
IL-6 (-174 G/C)	G/G G/C G/C	High High Low
IFN- γ (+874 A/T)	T/T T/A A/A	High Intermediate Low

The role of different polymorphisms in cytokines and HLA types as probable susceptibility factors for LCH have been explored in the present study. The aim of the study was to determine of HLA types and different cytokine polymorphisms in LCH patients and to search for a prognostic correlation.

A total of 19 LCH patients (14 male, 5 female) and 52 (33 male, 19 female) age matched healthy donors were included in this study.

HLA and cytokine genotyping were conducted at the Department of Medical Biology, Istanbul School of Medicine, which is accredited to perform clinical tissue and HLA typing by the European Federation of Immunogenetics (EFI).

Cytokine genotypes were determined using PCR-SSP method by a commercially available kit (One lambda, Inc., Canoga Park, CA, USA) that contained sequence specific primers to determine the following polymorphisms: TNF- α (-308 G/A), TGF- β 1 (C/T codon 10, C/G codon 25), IL10 (-1082 G/A, -819 T/C, -592 A/C), IL-6 (-174 G/C), and IFN- γ (+874 A/T).

Median age of LCH patients was 8 years (range: 4 - 16 years; mean age: 7.63 ± 2.89). All patients were classified and treated according the LCH study group criteria.

Six patients were LCH I, six were LCH II and seven were LCH III. Age did not differ in LCH subgroups (Kruskal Wallis χ^2 : 3.10, p: 0.21).

[illegible][illegible]

HLA A2, B8, DR3 ($\chi^2: 15.38, p<0.001; \chi^2: 4.25, p<0.04; \chi^2: 5.40, p<0.02$, respectively) subtypes were less frequent in the patient population, while patient population had more frequently A3 ($\chi^2: 4.36, p<0.04$).

Has the haplotype HLA A2, B8, DR3 a protective effect?????

A3 genotype increasing the subsibility????

An allelic polymorphism within the human tumor necrosis factor alpha promoter region is strongly associated with HLA A1, B8, and DR3 alleles.
J Exp Med. 1993 Feb 1;177(2):557-60.

Interestingly the patient population did not express CW18.

- The genotype TGF- β 1 (G/C) was significantly over-expressed in the patient group, while TGF- β 1 (G/G) was lower expressed in the patient population ($p < 0.001$).
- Antiinflammatory cytokin secretion low???

- In terms of HLA subtypes and cytokine polymorphisms, a correlation between LCH subtypes and disease outcome could not be demonstrated as the patient population was too small. Relaps and reactivation rate and HLA subtypes, cytokine polymorphisms were also not significantly different.

Genetic factors play an important role in the development and process of immunopathological diseases. Certain gene polymorphisms act as risk or as protective factors. Several studies have demonstrated that cytokine gene polymorphisms are correlated with susceptibility to, or protection from, disease development.

3.2.5 Modèle animal. Le chien bouvier bernois – C André Rennes

Apports du modèle canin à l'identification de gènes en oncologie humaine: exemple de l'histiocytose maligne chez le Bouvier Bernois

Catherine André¹, Jean Donadieu², Mathieu Le Gallo¹, Benoit Hédan¹, Patrick Devauchelle³, Clotilde de Brito¹, Jérôme Abadie⁴

¹UMR 6061 CNRS, Génétique et Développement, Université de Rennes1, Rennes, France

²Service d'Hémo-Oncologie pédiatrique, Hopital Trousseau, Paris 12eme, France

³Centre Anticancéreux Vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort, France.

⁴Unité d'Anatomie Pathologique, Ecole Nationale Vétérinaire de Nantes, France

Le chien, et particulièrement certaines races, présentent ses différents types d'histiocytoses. L'intérêt et l'originalité du chien pour identifier les bases moléculaires de maladies humaines complexes, tiennent à sa structure génétique: une seule espèce, répartie en plus de 350 races, se comportant chacune comme un isolat génétique.

La pathologie comparée chez le chien et l'Homme montre que des mêmes entités cliniques sont diagnostiquées, mais surtout qu'elles sont spécifiques de races. En effet, chaque race canine, homogène sur le plan phénotypique et génotypique se comporte comme un isolat génétique à cause d'effets fondateurs forts, dus à la sélection « non naturelle » des races canines. Face à la difficulté chez l'Homme de recruter des familles informatives ou suffisamment de cas et de contrôles pour les études génétiques, le chien offre une alternative intéressante. Par exemple, chez le Bouvier Bernois, différentes formes d'histiocytoses sont diagnostiquées et ségrègent avec de fortes fréquences : histiocytoses réactionnelles, correspondant à des dérégulations immunitaires, histiocytoses malignes (sarcome histiocytaire) représentant un excellent modèle pour les sarcomes histiocytaires chez l'Homme.

Nous présentons les résultats obtenus sur le sarcome histiocytaire, une forme de cancer très agressif des histiocytes. Ce cancer ségrège de façon spécifique et avec une incidence de l'ordre de 20% dans la race Bouvier Bernois. Nous avons collecté plus de 800 prélèvements d'ADN de Bouviers Bernois d'effectif français, une famille de 300 chiens comportant 200 chiens atteints a permis de proposer un mode de transmission héréditaire oligogénique. Nous présenterons les résultats de l'étude épidémiologique, clinique et génétique de cette affection chez le bouvier bernois. Les études génétiques ont convergé vers l'identification de plusieurs locus chromosomiques, dont deux sont en cours d'analyse pour rechercher les régions génomiques et les mutations impliqués. Des travaux de CGH et de transcriptome en cours seront présentés.

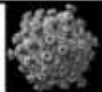
Dans cette race, d'autres cancers, présents avec des fréquences particulièrement élevées (lymphomes, mastocytomes et mélanomes), sont également en cours d'étude sur le plan de la prédisposition génétique. En fait, cancers hématopoïétiques, tumeurs mammaires, mélanomes, ostéosarcomes, gliomes, ... présentent des caractéristiques, cliniques, histologiques et de réponses aux traitements comparables entre l'Homme et le chien. Ces cancers ségrègent souvent de façon héréditaire avec des spécificités raciales fortes, des fréquences élevées et surtout sont spontanés, ce qui fait du chien un modèle unique, de la prédisposition génétique à l'étude de nouvelles thérapies.

3.2.6 Rétrovirus et histiocytose E Jeziorski

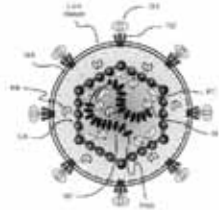
Les retrovirus en pathologie humaine et
histiocytose Langerhansienne

Réunion GEH 2/10/2009
Hôpital Trousseau
E Jeziorski, V Cournaud, M Sitbon

Les Retrovirus



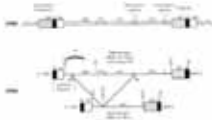
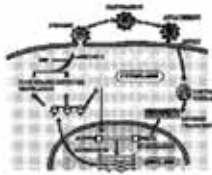
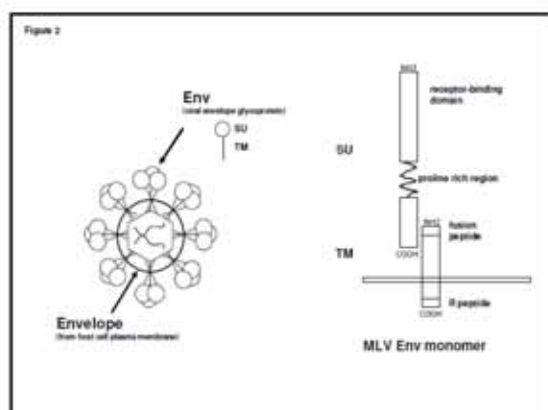
- Agents infectieux viraux caractérisés par :
 - ARN simple-brin diploïde
 - Reverse Transcriptase
 - ADN proviral intégré
- Constitués
 - ARN dimère simple brin
 - Core
 - Capside
 - Enveloppe externe
 - Protéine transmembranaire



Vertebrates Retroviruses (<i>gag-pol</i>)	
The Retroviridae family	
Genus	Examples
Alpharetrovirus	(Avian leukemia and sarcoma viruses, ALV, RSV...)
Betaretrovirus	(MMTV, MPHV, sheep Jaagsiekte retrovirus...)
Gammaretrovirus	(Murine leukemia viruses MLV, feline FeLV, gibbon GaLV, Human EMRV...)
Deltaretrovirus	(Human HTLV, simian STLV, bovine BLV)
Epsilonretrovirus	(Wallaby demersus carcinoma virus, WDSV...)
Lentivirus	(primate HIV, SVV) equine VISA, CAEV... feline FIV...)
Spumavirus	(Foamy viruses, primate, feline, bovine...)

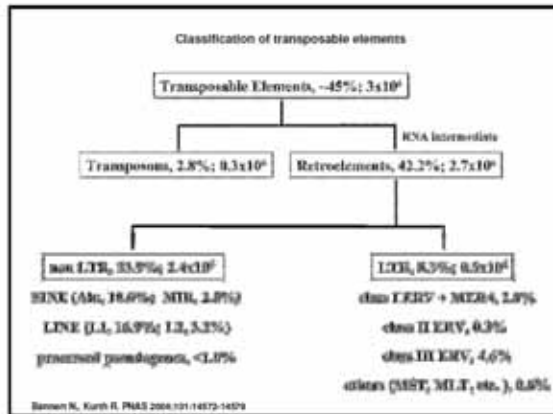
Génome et cycle

- Génome retrovirus
 - LTR
 - Gag/Pol/Env
- Cycle retroviral
 - Entrée du virus : SU/recepteur
 - RT : ARN → ADN
 - Intégration ADN
 - Activation Cell.
 - Transcription
 - ARN
 - Prot
 - Assemblage excretion

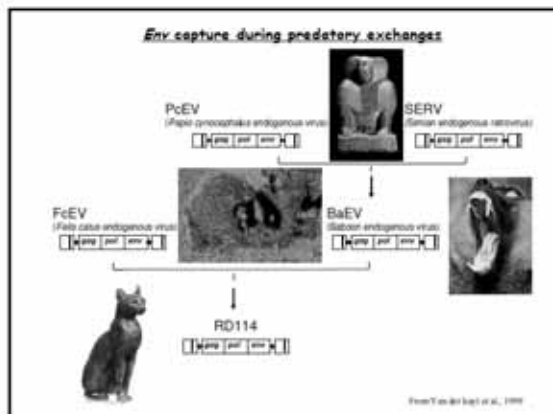
Les retrovirus endogènes

- ADN proviral intégré dans le génome Humain cellules germinales
- On considère que 42% du génome est constitué de rétro-éléments
- Le plus souvent éléments défectifs
 - Gag, pol+++
 - Rarement env avec ORF « ouvert »
- Rôle évolutif d'intégration de nouveau gène :
 - Syncitin
- Pathologie
 - HERV-E cacinome rénaux? (J. Clin. Invest. 118:1099–1109)
 - Imliqués en pathologie tumorales et auto-immunes mais controversés+++



Les recombinaisons

- La génétique des rétrovirus est complexe.
- Ont une capacité de recombinaison importante
- Avec des rétrovirus
 - Endogènes
 - Exogènes
- Une recombinaison d'un virus exogène et endogène va dépendre de l'hôte



Pathologie humaine

- Principalement HIV et HTLV
 - HIV atteinte du SI
 - HTLV endémique en Asie/océane/afrique
 - Lymphomes T en asie
 - HAM/TSP (associated myelopathy/tropical spastic paraparesis)
 - Cas cliniques : lymphome cutané T?
- J Am Acad Dermatol 2003;44:525-9
- apparemment exclus Cournaud et al



Fig. 2. T-cell lymphoma (cutaneous T-cell lymphoma) on the lower back.

Retrovirus Emergent humain

- XMRV (Xenotropic Murine Leukemia Viruses)
 - Découverte récente par Viroship en 2006 sur tissus de prostate, virus très proche du virus murin MLV
- (Identification of a novel gammaretrovirus in prostate tumors of patients homozygous for RAG2/RAG3 variant. PLoS Pathog 2(3): e25.)
- Retrouvé dans des tissus de tumeur de prostate mais pas de rôle pathologique démontré à ce jour

Pathologies animales

- Les rétrovirus ont un impact important dans le monde vétérinaire (50% ovins VMV, virus Visna-Maedi)
- Responsables de nombreuses maladies à connotation hémato/carcino/immunologique/neurologique
 - Sarcomes
 - Leucoses
 - Encéphalites/maladies dégénérative
 - Arthrites
- Atteintes proches l'HL
 - Pneumopathies interstitielles (VMV, FIV Feline Immunodeficiency Virus)
 - Lésions granulomateuses :
 - Lapins infectés par BLV (Epidemiol Infect 1997;119:243-244)
 - MDV et encéphalite granulomateuse murine (Acta Med Okayama 1979;34:291-317)

Pourquoi retrovirus et HL

- Epidemiologique
 - Distribution sporadique
 - Cas familiaux compatibles
- Mode évolutif
 - Théorie infectieuse et post infectieuse
 - Formes spontanément résolutive
 - Atteinte jeunes enfants
- Les champs d'atteintes de rétrovirus recoupent ceux de l'HL
 - Système immunitaire (HIV)
 - Hématologie (HTLV)
 - Neurologique (HTLV)

Méthodologie de recherche

- Difficulté d'étude des rétrovirus du fait de la présence des rétrovirus endogènes
- Approche utilisant la protéine d'entrée du virus
 - Protéines transmembranaires de surface
 - Liaison au récepteur
 - Zone hypervariable entourée de domaines constants qu'on utilise pour définir des amorces
 - Permet retrouver virus proches et enveloppe d'un virus recombinant

Méthodologie de recherche

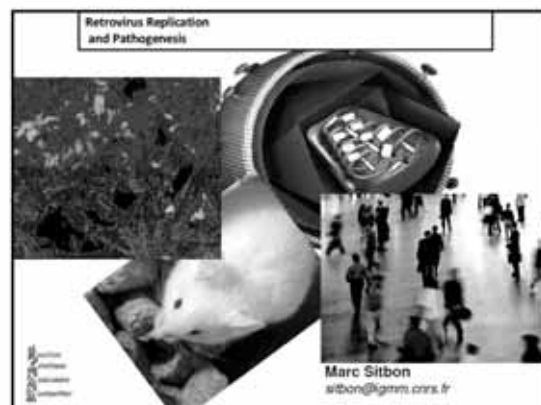
- Critères de selection des retrovirus :
 - Rapports de prédation
 - Transmission par ingestion de lait
- Virus sélectionnés (reconnaissance d'un récepteur « humain »)
 - BLV virus leucémie bovine
 - FELV Virus leucémies félines
 - XMRV
 - PERV retrovirus endogene porcin
 - PTLV primate T Cell leukemia virus

Autres approches

- Séquençage haut débit :
 - séquençage de tout le génome, soustraction du génome attendu
 - Analyse du reste et comparaison à banque de données
 - Coût++++
- Viroship puce ADN/ARN couvrant génomes viraux
- Etude activité RT

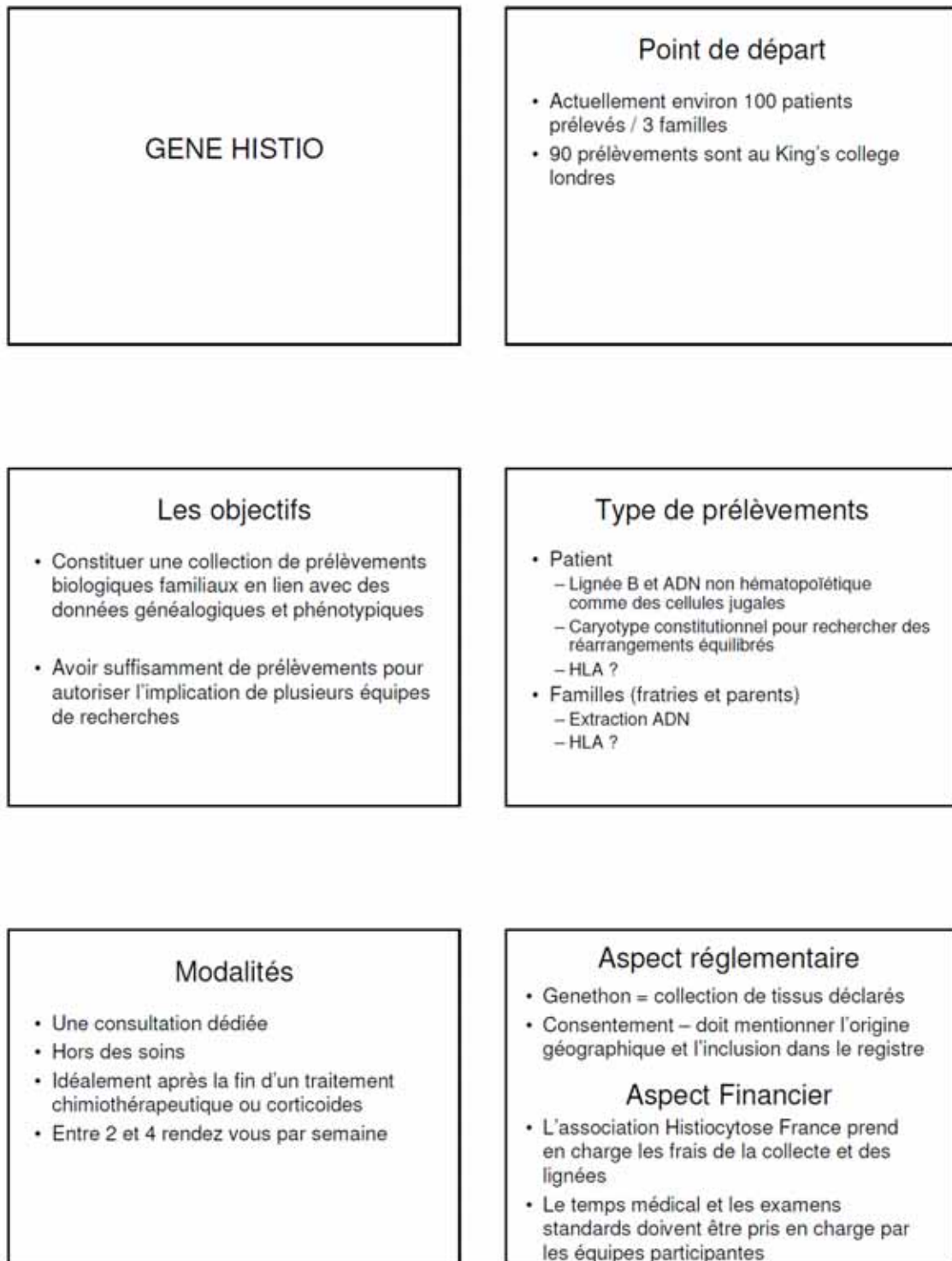
Conclusion

- Dans l'hypothèse infectieuse les retrovirus sont une hypothèse à envisager
- Le nombre de retrovirus infectant l'homme et les pathologies engendrées est amené à évoluer
- Intérêt des modèles animaux (chien)
- Nouvelles techniques : séquençage haut débit



3.2.7 Projet GENE HISTIOCYTOSE

Organisation – base légale – calendrier



Aller vers l'étape 2:

- Exploitation de l'échantillon
- Appel d'offres ou approche de consortium
- Valorisation de l'investissement associatif
- A partir de combien de familles incluses ?
100 ? 300 ? 1000 ?

4 Registre Français des patients porteurs d'histiocytose langerhansienne : Procédure et documents d'inclusion

FICHE D'ENREGISTREMENT DES PATIENTS

Par fax avec confirmation écrite :

Registre des histiocytoses, Service d'hémo oncologie pédiatrique, Hopital Trousseau 26 avenue du Docteur Netter 75012 Paris : FAX 01 44 73 65 73

CENTRE:

Médecin référent:

Téléphone médecin ou e mail :

Patient:

NOM: - - -	
PRENOM: - - -	
SEXE:	
DATE DE NAISSANCE	
LIEU DE NAISSANCE:	
DATE DU DIAGNOSTIC:	
ORGANES ATTEINTS:	

DIAGNOSTIC:

☐ **Histologique**

☐ **Clinique et radiologie**

INCLUSION DANS UN ESSAI THERAPEUTIQUE : oui ☐ non ☐

DATE D'ENTREE DANS LE REGISTRE :

Signature du Médecin

Joindre une copie du consentement dûment signé par le médecin et le patient. et compte-rendu d'anapath si le diagnostic est histologique

Information aux patients concernant le registre Français des patients porteurs d'Histiocytose et l'informatisation des données.

Afin d'évaluer à la fois l'incidence des nouveaux cas en France et aussi d'évaluer le devenir à long terme des patients porteurs d'un histiocytose dite langerhansienne (anciennement histiocytose X) mais aussi des maladies proches (xantho-granulome, maladie de Rosai-Dorfman, maladie d'Erdheim-Chester...), un enregistrement des données médicales est proposé pour l'ensemble des patients présentant un tel diagnostic. Les objectifs de cet enregistrement sont de surveiller à l'échelle nationale le taux d'apparition de la maladie, et aussi d'évaluer d'une façon rigoureuse l'évolution de ces maladies, la prise en charge thérapeutique proposée et le taux de séquelles induit par ces maladies. En aucun cas il ne s'agit de préconiser des traitements ou des examens biologiques ou radiologiques supplémentaires par rapport à la pratique habituelle dans ces maladies. Le registre se propose de recueillir régulièrement auprès de vous ou de votre médecin traitant les données médicales vous concernant, ainsi que des données de qualité de vie en particulier l'insertion professionnelle pour mesurer l'impact de la maladie dans la vie quotidienne. Une collaboration est organisée avec des laboratoires de recherche biologique afin de mettre en corrélation des données biologiques et une évolution particulière de la maladie. Cette collaboration n'entraîne, pour vous, aucun prélèvement supplémentaire par rapport à la pratique habituelle. Si des prélèvements tissulaires ou à visée de recherche sont effectués, ils doivent avoir été autorisés par un consentement spécifique.

Ainsi, il n'y a pas de contrainte particulière liée à la participation au registre, puisque le suivi sera celui habituellement recommandé.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous êtes libres d'accepter ou de refuser de participer à ce registre. Quelle que soit votre décision, vous serez traités avec les meilleurs traitements possibles et ceci ne modifiera en aucun cas les soins dont vous bénéficierez. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL et du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Libertés " (loi modifiée du 6 janvier 1978). Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification ou de retrait auprès du médecin en charge de vos soins ou auprès du centre coordinateur du registre qui est situé dans le centre de référence des histiocytoses, service d'hémo oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris 12^{ème}.

Les informations médicales confidentielles pourront être consultées par un représentant des Autorités de Santé. L'ensemble des personnes responsables de ce registre sont soumises au secret médical. Les résultats de ces études pourront faire l'objet de publications scientifiques qui ne feront apparaître aucune donnée individuelle nominative et seront communiqués via le site internet www.histiocytose.org. Afin de fournir des statistiques au niveau européen, les données médicales strictement anonymes pourront être transférées à la base de données européenne des histiocytoses, dans le cadre du projet EURO HISTIO NET.

Consentement de participation au registre Français des patients porteurs d'une histiocytose (adultes)

Je soussigné(e)..... accepte librement et volontairement que les données de santé me concernant soient adressées de façon confidentielle au centre coordinateur du registre des Histiocytoses et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les responsables du registre dans le respect de la loi « Informatique et Liberté ».

Une notice d'information concernant la maladie et le registre français des histiocytoses* m'a été remise. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe coordinatrice du registre, les personnes dûment mandatées pour des recherches éventuelles et le responsable médical qui s'occupe de mes soins. J'accepte également que les informations médicales me concernant puissent, une fois rendues anonymes, être transférées à la base de données européennes, dénommée Euro Histio Net.

Je suis informé de mon droit de refuser de participer à cet enregistrement d'information ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et cela quelles que soient mes raisons. Le fait de ne plus participer à ce registre ne portera pas atteinte à mes relations avec l'équipe médicale qui me prend en charge, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables du registre* (article 40-1 de la loi modifié du 6 janvier 1978).

Fait à :le :

Signature du patient :

J'ai expliqué au patient les objectifs du registre des histiocytoses. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse ou Tampon :

Signature du médecin :

* Registre des histiocytoses Service d'hémato oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Information aux parents – ou au responsable légal - concernant le registre Français des patients porteurs d'Histiocytose et l'informatisation des données.

Afin d'évaluer à la fois l'incidence des nouveaux cas en France et aussi d'évaluer le devenir à long terme des patients porteurs d'un histiocytose dite langerhansienne (anciennement histiocytose X) mais aussi des maladies proches (xantho-granulome juvenile, maladie de Rosai-Dorfman, maladie d'Erdheim-Chester...), un enregistrement des données médicales est proposé pour l'ensemble des patients présentant un tel diagnostic. Les objectifs de cet enregistrement sont de surveiller à l'échelle nationale le taux d'apparition de la maladie et aussi d'évaluer d'une façon rigoureuse l'évolution de ces maladies, la prise en charge thérapeutique proposée et le taux de séquelles induit par ces maladies. En aucun cas il ne s'agit de préconiser des traitements ou des examens biologiques ou radiologiques supplémentaires par rapport à la pratique habituelle dans ces maladies. Le registre se propose de recueillir régulièrement auprès de vous ou de votre médecin traitant les données médicales concernant votre enfant, ainsi que des données de qualité de vie en particulier l'insertion scolaire pour mesurer l'impact de la maladie dans la vie quotidienne. Une collaboration est organisée avec des laboratoires de recherche biologique afin de mettre en corrélation des données biologiques et une évolution particulière de la maladie. Cette collaboration n'entraîne, pour votre enfant, aucun prélèvement supplémentaire par rapport à la pratique habituelle. Si des prélèvements tissulaires ou à visée de recherche sont effectués, ils doivent avoir été autorisés par un consentement spécifique.

Ainsi, il n'y a pas de contrainte particulière liée à la participation au registre, puisque le suivi sera celui habituellement recommandé.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous êtes libres d'accepter ou de refuser de participer à ce registre. Quelle que soit votre décision, votre enfant sera traité avec les meilleurs traitements possibles et ceci ne modifiera en aucun cas les soins dont votre enfant bénéficiera. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL et du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Libertés " (loi modifiée du 6 janvier 1978). Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification ou de retrait auprès du médecin en charge de votre enfant ou auprès du centre coordinateur du registre qui est situé dans le centre de référence des histiocytoses, service d'hématologie oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris 12^{ème}.

Les informations médicales confidentielles pourront être consultées par un représentant des Autorités de Santé. L'ensemble des personnes responsables de ce registre sont soumises au secret médical. Les résultats de ces études pourront faire l'objet de publications scientifiques qui ne feront apparaître aucune donnée individuelle nominative et seront communiqués via le site internet www.histiocytose.org. Afin de fournir des statistiques au niveau européen, les données médicales strictement anonymes pourront être transférées à la base de données européenne des histiocytoses, dans le cadre du projet EURO HISTIO NET.

Consentement de participation (enfants) au registre Français des patients porteurs d'histiocytose

Nous, soussignés.....(mère et père, tuteur ou responsable légal de l'enfant) responsable de l'enfant.....acceptons librement et volontairement que les informations concernant la santé de notre enfant soient transmises au registre des français des histiocytoses. et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les responsables du registre dans le respect de la loi « Informatique et Liberté ».

Une notice d'information concernant la maladie et le registre français des histiocytoses* nous a été remise.

Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe coordinatrice du registre, les personnes dûment mandatées pour des recherches éventuelles et le responsable médical qui s'occupe des soins de mon enfant. Nous acceptons également que des informations médicales concernant notre enfant puissent, une fois rendues anonymes, être transférées à la base de données européennes, dénommée Euro Histo Net.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous voulions concernant ce registre. Le Docteur a répondu clairement à toutes nos questions.

Nous sommes informés de notre droit de refuser que notre enfant participe à cet enregistrement d'information ou de retirer notre consentement à tout moment, sans encourir aucune responsabilité, et cela quelles que soient nos raisons. Le fait de ne plus participer à ce registre ne portera pas atteinte à nos relations avec l'équipe médicale qui prend en charge notre enfant, ni à la qualité des soins qui sera donnée à notre enfant.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables du registre* (article 40-1 de la loi modifié du 6 janvier 1978).

Signature des parents, des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur ou du représentant légal de l'enfant

Mère :

Père :

Fait à :

le :

signature de l'enfant :

J'ai expliqué aux parents la nature de cette étude. J'ai répondu à leurs questions.

Je les informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse ou tampon :

Signature du médecin :

* Registre des histiocytoses Service d'hémato oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Rapport d'activité du registre des histiocytoses – janvier 2010

Ce document rappelle les bases méthodologiques, les objectifs du registre des histiocytoses labélisé en décembre 2008 par le comité national des registres, en lien avec le centre de référence. Il fournit les premiers indicateurs produits par le registre concernant le recrutement, la présentation de la maladie et la survie des 1261 patients inclus.

Les articles publiés en 2009, soit avec la participation du registre, soit avec le centre de référence sont joints à ce rapport, de même que les abstracts et communications orales faites par l'équipe française à l'occasion de la réunion de la société histiocyttaire de septembre 2009 à Bilbao.

L'ensemble des interventions faites à l'occasion de la journée du 2 octobre 2009 figure également dans ce document.

Les objectifs du centre de référence et du réseau de soins fédéré autour sont d'améliorer l'état de santé des patients souffrant d'histiocytose. Le registre national offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie de la maladie et des indicateurs sur le devenir des patients. C'est 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. Nous animons aussi le projet euro histio net www.eurohistio.net afin d'étendre les collaborations scientifiques au delà de notre territoire. Cette année, se met en place un projet de recherche des facteurs génétiques de risque de la maladie, qui passe par le recrutement d'échantillons du patient et de sa famille. Ce projet est un défi dans une maladie a priori sporadique.