

Février 2011

Rapport d'activité 2010

Registre des histiocytoses

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

Sommaire

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses langerhansiennes	3
1.1	Justification d'un registre de patients	3
1.2	Rappel des objectifs du registre.....	3
1.3	Méthodes.....	4
1.3.1	Critères d'inclusion	4
1.3.2	Validation des cas.....	4
1.3.3	Organisation du registre et autorisation	4
1.3.4	Financement	5
1.3.5	Sources d'informations et réseaux de soins	5
1.4	Comité de pilotage	6
2	Résultats	8
2.1	Répartition des cas par année, par sexe, par région et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas	8
2.1.1	Nombre de patients par centre et par région	9
2.2	Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements.....	11
2.3	- les travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre	12
2.3.1	Travaux de recherche en cours	12
2.3.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	15
2.3.3	Travaux en cours de rédaction	16
2.3.4	Abstracts à des congrès	16
2.4	- les travaux de surveillance et les travaux de santé publique.....	18
3	Conclusion.....	19

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :

1.1 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 étayées 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 toujours 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.

1.2 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont de :

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) 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.
- e) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elles présentent des similarités dans sa présentation radiologique et est pris en charge par un réseau de soins similaires.

Il n'existe pas de critère d'âge.

1.3.2 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 inclus, mais peut faire l'objet d'un reclassement.

1.3.3 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 Donadiou, 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 devait intervenir avant le mois de mai 2010. Elle a été retardée en raison de difficultés techniques pour harmoniser les données entre le registre – d'origine pédiatrique – et le recueil des données adultes en particulier pneumologique et devrait être effective en avril 2011. Le prestataire informatique est HC Forum/ technidata.

1.3.4 Financement

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

1.3.5 Sources d'informations 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. 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 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 apparait comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les sur spécialités pivots sont la médecine interne, la neurologie et la pneumologie, mais avec une fréquence de la maladie qui n'est pas connue, et qui ne dispose pas d'un dispositif de centralisation.

Enfin, les laboratoires d'anatomopathologie sont une source importante, mais le recours à cette source apparait complexe et doit faire l'objet de conventions particulières.

Accès aux bases de données institutionnelles : Une demande d'accès aux bases de données du PMSI national, du CEPIDIC et de l'agence de biomédecine a été faite. A ce jour, les données du PMSI national (année 2004-2007) et du CEPIDIC (année 1978-2005) ont été transmises au registre. Le croisement entre ces sources, anonymes et les données nominatives du registre, impliquent des contacts au niveau à la fois de chaque institution hospitalière ou des médecins certificateurs, afin de valider les diagnostics. Ce travail est en cours mais reste très fastidieux.

1.4 Comité de pilotage

Comité de pilotage commun : Centre de référence histiocytose et registre histiocytose

Coordinateur du centre de référence - Atteinte pulmonaire adulte:

Pr A Tazi

Service de pneumologie

Hôpital Saint Louis 75010 Paris

Tel 01 42 49 9718

Mail abdellatif.tazi@sls.aphp.fr

Coordinateur du registre et de l'activité pédiatrique du centre de référence/ 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

Médecine interne Adulte

Dr M De Menthon

Service de médecine interne

Hôpital Saint Louis 75010 Paris

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

Dr Julien Haroche

Service de médecine interne

Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris

Mail : julien.haroche@psl.aphp.fr

Association des patients Histiocytose France

Mme Debar

Mail : asso.hystiocytose@voila.fr

Personnel non médical :

Mohamed Aziz Barkaoui

Service d'hémo oncologie pédiatrique

Hôpital Trousseau 75012 Paris
mohamed-aziz.barkaoui@trs.aphp.fr

Pédiatrie

Site Nantes
Dr C Thomas
Service d'onco hémato pédiatrique
CHU de Nantes Quai Moncousu
Nantes 44 000
Mail : caroline.thomas@chu-nantes.fr

Site Montpellier
Dr Eric Jeziorski Service de pédiatrie
Hôpital Arnaud de Villeneuve
371 avenue du Doyen Gaston Giraud
34295 MONTPELLIER CEDEX 5.
e-jeziorski@chu-montpellier.fr

2 Résultats

2.1 Répartition des cas par année, par sexe, par région et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas

Les données présentées ici sont les données accumulées depuis 1993 dans le registre des patients. L'origine de ces données vient de plusieurs sources.

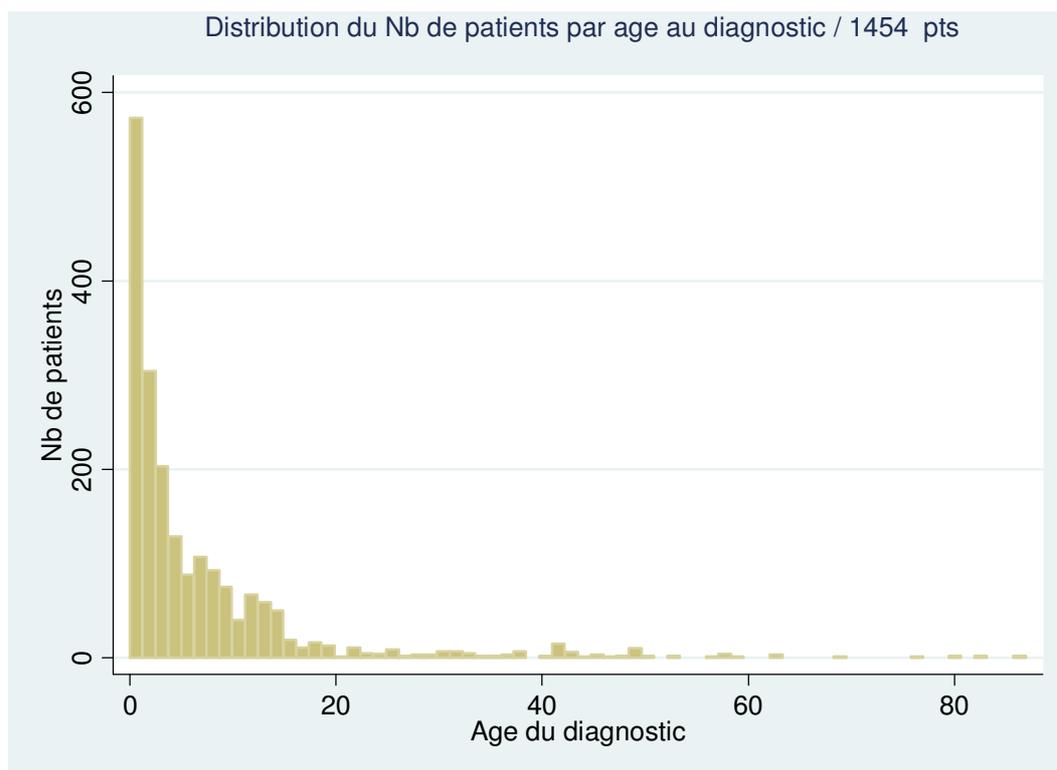
Le départ a été l'étude rétrospective publiée en 1996² et le travail de collecte s'est alors poursuivi à travers des essais thérapeutiques et des PHRC (LCH II : 27 patients HL97 72 patients ; LCH III groupe 1 27 patients groupe 2 78 patients, LCH S 2005 10 patients) et le registre depuis 2004. Les données 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 ce jour, un total de 1759 dossiers a été inclus dans la base de données. Les dossiers de 51 patients de nationalité étrangère et suivi à l'étranger ont été exclus de l'analyse, de même de 29 patients non analysés ici en raison d'un diagnostic d'histiocytose sinusale (n=15), de xanto granulome juvénile (n=11), de maladie d'erdheim chester (n=3). Deux cents vingt cinq dossiers n'ont pas été validés à ce jour et ne sont pas inclus dans l'analyse.

Ainsi, pour cette analyse, les informations de 1454 dossiers sont présentées d'une façon synthétique. A la date du 15/2/2011, 1454 patients sont inclus (dont 637 femmes / 817 hommes) avec un suivi médian de 3,3 ans (min 0 max 37,5 ans) pour un total de 7549 personnes années. En considérant 3 groupes d'âge au diagnostic– vu le faible effectif et la distribution très asymétrique – il a été inclus 1276 patients d'âge < 15 ans au diagnostic, 90 pour les adultes jeunes entre 15 et 30 ans et 83 pour les adultes au delà de 30 ans. La distribution d'ensemble des patients par âge au diagnostic est représentée dans la figure 1.

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

Figure 1 :



2.1.1 Nombre de patients par centre et par région

A ce jour, le recueil de l'information sur la région de résidence n'est disponible que pour moins de 10% des effectifs du registre et cette information est en cours de renseignements. Par contre, les centres de suivis des patients sont toujours renseignés avec néanmoins la possibilité d'un suivi dans plusieurs centres simultanément. Ainsi le patient est suivi sur 2 centres, le patient peut être attribué aux 2 centres en question. Le cas de Paris apparaît tout à fait complexe et les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement. Néanmoins, cette information étant renseignés, elle est mentionnée dans le tableau 1 et dans le tableau 2.

Tableau 1 : 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	2010
Amiens	5	3	3	1
Besançon	2	6	1	0
Bordeaux	29	11	5	0
Brest	10	6	0	0
Caen	1	15	5	0
Clermont Ferrand	12	4	1	1
Dijon	3	2	2	1
Grenoble	13	15	2	1
Lille (CAC+ CHU)	25	30	12	3
Limoges	7	8	3	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	62	40	15	9
Marseille onco hémato	29	38	6	3
Montpellier	11	13	4	1
Nancy	19	21	3	6
Nantes	16	14	15	3
Nice	11	14	6	0
Paris Curie	22	17	3	0
Paris IGR	66	11	4	0
Paris Necker	82	44	10	6
Paris R Debré	5	6	5	0
Paris St Louis	7	2	0	0
Paris Trousseau	55	77	28	5
Poitiers	0	1	5	1
Reims	14	8	1	1
Rennes	23	9	2	0
Rouen	4	9	0	1
Saint Etienne	4	3	2	1
Strasbourg	5	12	5	2
Toulouse	48	30	7	4
Tours	11	7	0	0
KB	10	3		0
Hors centre SFCE	18	9	7	2

Tableau 2 : 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	2010
St Louis adulte	4	8	5	5 (80 dossiers non validés)
Saint Antoine	8	1	0	7
Cochin médecine Interne	3	1	4	1
Pitié salpêtrière	27	5	1	1
Nantes	3	0	1	2
Autres centres	58	17	14	13

Le tableau 3 offre, sous réserve d'un dédoublement qui n'est pas complet, de la distribution par région pour les cas pédiatriques (age < 15 ans). L'indication de prévalence n'a pas de valeur épidémiologique mais est simplement mentionnée pour pointer des régions avec des prévalences 'aberrantes' sur lequel nous portons un effort de recrutement particulier.

Tableau 3 : Répartition par région des cas pédiatriques / les régions 'aberrantes' sont surlignées

Région	Nb d'habitants	Nb de patients diagnostiqués entre 2007 et 2010	
Alsace	1 837 087	7	3,8 E-06
Aquitaine	3 177 625	5	1,5 E-06
Auvergne	1 341 863	2	1,4 E-06
Bourgogne	1 638 588	3	1,8 E-06
Bretagne	3 149 701	2	6,3 E-07
Centre	2 531 588	0	0
Champagne-Ardenne	1 338 004	2	1,4 E-06
Corse	302 966	0	0
Franche-Comté	1 163 931	1	8,5 E-07
Ile-de-France	11 659 260	61	5,2 E-06
Languedoc-Roussillon	2 581 718	5	1,9 E-06
Limousin	740 743	4	5,3 E-06
Lorraine	2 346 361	9	3,8 E-06
Midi-Pyrénées	2 838 228	11	3,8 E-06
Nord-Pas-de-Calais	4 024 490	15	3,7 E-06
Basse-Normandie	1 467 522	5	3,4 E-06
Haute-Normandie	1 825 667	1	5,4 E-07
Pays de la Loire	3 510 170	18	5,1 E-06
Picardie	1 906 601	4	2,0 7E-06
Poitou-Charentes	1 752 708	6	3,4 E-06
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 882 913	15	3,0 E-06
Rhône-Alpes	6 117 229	30	4,9 E-06
France métropolitaine	62 134 963	206	3,3 E-06

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

Le délai médian entre 2 visites est de 0.99 ans (p25 0.32 ans p75 3,4 ans). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 3,2 années.

La comparaison des situations entre janvier 2010 et 2011 montre un effort important de recrutement et de mise à jour de suivi – tableau 4.

Tableau 4 : Principaux indicateurs montrant la progression du recrutement et du suivi enregistré par la cohorte entre janvier 2010 et février 2011

	15/1/2010	15/2/2011
Effectif total	1261	1454
Effectif < 15 ans	1117	1276
Effectif 15 -30 ans	73	90
Effectif > 30 ans	71	83
Personne- années de suivi	6723	7549

2.3 travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre

2.3.1 Travaux de recherche en cours

2.3.1.1 Etude Gene histio :

Une étude a été mise en place et soumise à un PHRC en novembre 2010. Elle se dénomme GENE HISTIO.

Les objectifs de l'étude GENE HISTIO sont les suivants :

1) Evaluer l'impact des mutations du gène BRAF sur la sévérité et le profil clinique de la maladie à partir d'une large série de patients afin de définir un groupe thérapeutique candidat pour une thérapie ciblée avec un inhibiteur de BRAF.

2) Rechercher des biomarqueurs sanguins tels que les mutations de BRAF dans les cellules mononuclées du sang afin de surveiller l'activité de la maladie

3) Rechercher un terrain de susceptibilité génétique à l'histiocytose langerhansienne en étudiant par puce haute densité SNP/CNV (puce Illumina), les familles multiplex existantes et en séquençant les récepteurs au cytokine impliqués dans les voies de différenciation des cellules dendritiques.

4) Etudier chez les patients LCH la voie métabolique de l'axe de ras-braf. Cette étude comprend: la mesure de l'activation du gène BRAF dans les cellules myéloïdes des patients LCH et le séquençage de RTK et de BRAF dans les cellules LCH, d'autres cellules du granulome, et les monocytes de patients. Ces études permettront de tester l'importance de la dérégulation cellulaire secondaire à cette voie métabolique, afin de conduire à de nouvelles cibles diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

Cette étude fait l'objet d'un accord de plusieurs 5 équipes et du réseau de soins du centre de référence.

Les équipes impliquées sont :

Equipe A : Registre français des histiocytoses / Coordination – analyse statistique

Equipe B Laboratoire d'hématologie / biothèque Hôpital Trousseau

Equipe C : Service de pathologie / Etude des mutations B raf sur les prélèvements tumoraux

Equipe D : Center for Molecular and Cellular Biology of Inflammation –CMCBI. King's College London

/ Etude de la voie d'activation de B Raf / Etudes des polymorphismes des récepteurs aux cytokines

Equipe E : Laboratoire de cytogénétique Hopital Trousseau / Etude génétique des familles mutliplex

Avec le soutien de l'association des patients, il est prévu de démarrer cette étude, dès cette année, en attendant le résultat du PHRC et après avis d'un CPP.

2.3.1.2 Exploitation de la base de données PMSI et pertinence pour la surveillance épidémiologique des histiocytoses

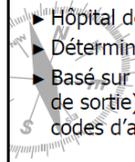
Ce travail a fait l'objet d'une présentation lors de la journée du registre le 4 février 2011. Les diapositives de cette présentation sont jointes.

Programme Médicalisé des Systèmes d'Information – un outil pour estimer la prévalence de l'histiocytose ?



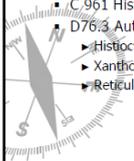
Contexte: Le PMSI

- ▶ Mise en place en 1982
- ▶ Obligatoire pour MCO (médecine Chirurgie Obstétrique)
- ▶ Décret 1996 / MCO public = 1989 ; privé = 1997
- ▶ Privé / public
- ▶ Hôpital de jour / hôpital classique
- ▶ Déterminant car Tarification à l'activité T2A
- ▶ Basé sur l'analyse d'un RSS (résumé standardisé de sortie) avec des codes de diagnostic et des codes d'actes (CCAM)



PMSI et Histiocytose(s)

- ▶ Les codes diagnostics = CIM 10
- ▶ Code CIM 10 et histiocytoses:
 - D76.0 Histiocytose à cellule de langerhans non classée ailleurs
 - C960 Maladie de Letterer siwe
 - C 961 Histiocytose Maligne
 - D76.3 Autres syndromes histiocytaires
 - ▶ Histiocytose sinusale
 - ▶ Xantho granulome
 - ▶ Reticulo histiocytome à cellules géantes



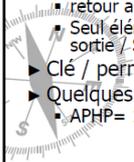
PMSI base de données

- ▶ Recueilli dans les services
- ▶ Transmis au DIM → ATIH
- ▶ Anonymisation par logiciel de Hachage
- ▶ Base de données nationales
- ▶ Accès possible sur demande (après autorisation CNIL + registre)



Méthode

- ▶ Pas de garantie d'exhaustivité
 - Codage aléatoire pour pathologie rare
 - Consultation non prise en compte
- ▶ Anonymisation:
 - pas de croisement avec base de registre nominative
 - retour au dossier uniquement via DIM
 - Seul élément potentiellement identifiant – âge à la sortie / Sexe / code postal de résidence
- ▶ Clé / permet de suivre les séjours multiples
- ▶ Quelques particularités:
 - AHP= 1 établissement



Résultat:Années d'études 2002-2007

- ▶ 20384 séjours (sur 300 M séjours en 5 ans)
- ▶ Pas de clé d'anonymisation n=907 (4,5%)

4403 personnes physiques distinctes

année	n
2002	848
2003	597
2004	910
2005	654
2006	660
2007	734



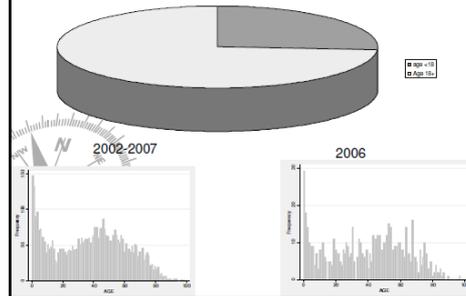
19477 séjours analysables

Moy 4.4 (1 - 172)

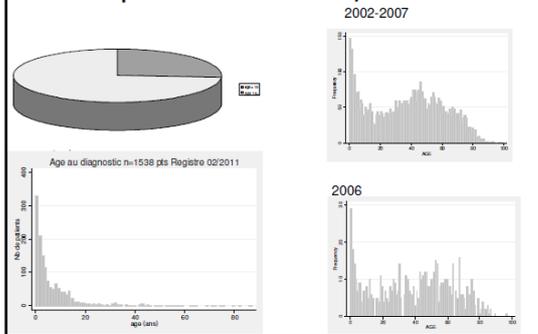
Les codes diagnostiques Séjours multiples et âges

- ▶ Sur 4403 - dans 90 % des cas cela ne bouge pas
 - 2128 LCH seule
 - 1549 Non LCH seule
 - 724 Histiocytose maligne seule
- ▶ Plus de non LCH chez l'adulte
 - < 18 ans: Non LCH vs LCH 318 / 833
 - > 18 ans: Non LCH vs LCH 1549 / 1703

Répartition enfant / adulte



Répartition enfant / adulte



Des chiffres vraisemblables ?

REGION	< 18 ans	>=18 ans	Total
Auvergne	77	140	217
Alsace	29	54	83
Aquitaine	51	169	220
Auvergne	6	43	49
Bourgogne	18	61	79
Bretagne	54	121	175
Centre	33	103	136
Champagne Ard	35	87	122
Franche Comté	15	40	55
I d F	230	827	1,057
Languedoc Rouss	54	126	180
Limousin	17	40	57
Loire	52	102	154
Midi_Pyr	32	74	106
Nord	63	144	207
B_Normand.	26	44	70
Bt_Normand.	35	71	106
Pays_Loire	44	144	188
Picardie	62	140	202
Poitou	19	129	148
PACA	93	322	415
Rhone_Alpes	106	271	377
Total	1,151	3,252	4,403

Des chiffres vraisemblables ?

Nombre de cas observés en 5 années 2002-2007 par région de domicile et par âge

REGION	< 18 ans	>=18 ans	Total
Auvergne	77	140	217
Alsace	29	54	83
Aquitaine	51	169	220
Auvergne	6	43	49
Bourgogne	18	61	79
Bretagne	54	121	175
Centre	33	103	136
Champagne Ard	35	87	122
Franche Comté	15	40	55
I d F	230	827	1,057
Languedoc Rouss	54	126	180
Limousin	17	40	57
Loire	52	102	154
Midi_Pyr	32	74	106
Nord	63	144	207
B_Normand.	26	44	70
Bt_Normand.	35	71	106
Pays_Loire	44	144	188
Picardie	62	140	202
Poitou	19	129	148
PACA	93	322	415
Rhone_Alpes	106	271	377
Total	1,151	3,252	4,403

7 nouveaux patients

33 nouveaux patients dans cette période pour Lyon Grenoble St Etienne

▶ Chiffre vraisemblable

▶ La preuve = retour au dossier / méthode par sondage

Région	Population	N	Prévalence Quinquennale pour 100 000 ha
Alsace	1 855 989	83	4,5
Aquitaine	3 327 483	220	6,6
Auvergne	1 345 441	49	3,6
Bourgogne	1 642 757	79	4,8
Bretagne	3 195 317	175	5,5
Centre	2 545 399	136	5,3
Champagne-Ardenne	1 334 117	122	9,1
Corse	310 763		
Franche-Comté	1 173 270	55	4,7
Ile-de-France	11 798 427	1 057	9,0
Languedoc-Roussillon	2 632 071	180	6,8
Limousin	745 893	57	7,6
Lorraine	2 350 209	154	6,6
Midi-Pyrénées	2 892 893	106	3,7
Nord-Pas-de-Calais	4 025 605	207	5,1
Basse-Normandie	1 473 789	70	4,7
Haute-Normandie	1 833 456	106	5,8
Paris de la Seine	3 565 322	188	5,3
Picardie	1 913 689	202	10,6
Poitou-Charentes	1 773 541	148	8,3
Provence-Alpes-Côte d'Azur	4 951 388	415	8,4
Rhône-Alpes	6 211 811	377	6,1

De 1 à 3 en prévalence

Quelques indicateurs médicaux

- ▶ Hôpital de jour: La majorité 15 438 séjours soit 79 %
- ▶ Si hospitalisation classique (4040 séjours) durée moyenne de séjour 9.5 jours (1 -326 jours)
- ▶ Transplantations : n=25 (2 HSCT 23 organes)

Conclusions

- ▶ Analyse préliminaire
- ▶ Contrôle à faire du dé doublonnage / retour aux dossiers
- ▶ *Adulte – une proportion beaucoup massive qu'attendue*
- ▶ Indicateur de prévalence / pas d'incidence
- ▶ Simplicité d'accès de la base
- ▶ Sous évaluation
 - Des patients ambulatoires
 - Des patients en soins neurologiques

Remerciements

- ▶ Equipe ATIH Pierre Métrard
- ▶ DIM APHP Josiane Holstein

2.3.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.3.2.1 Publications acceptées dans des revues à comité de lectures

1. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Oct;55(4):757-60.

Juvenile xanthogranuloma with hematological dysfunction treated with 2CDA-AraC.

Blouin P, Yvert M, Arbion F, Pagnier A, Emile JF, Eitenschenc L, Machet MC, Plantaz D, Colombat P, Alla CA, Donadieu J. Juvenile xanthogranuloma was diagnosed in two infants aged 8 and 2 months with skin lesions, hepatosplenomegaly, and pancytopenia. Disease control was not achieved with first-line vinblastine-steroid-VP16 combination therapy. Two courses of 2-chlorodeoxyadenosine (2CDA) (0.3 mg/kg) and cytosine arabinoside (AraC) (1 g/m²) were then administered for 5 days and were followed, after hematological recovery, by maintenance therapy. Both patients had normal complete blood cell counts and no signs of JXG, respectively, 31 and 24 months after diagnosis.

2. *Orphanet J Rare Dis*. 2010 Feb 3;5:3.

Retrospective French nationwide survey of childhood aggressive vascular anomalies of bone, 1988-2009.

Héritier S, Le Merre r M, Jaubert F, Bigorre M, Gillibert-Yvert M, de Courtivron B, Ziade M, Bertrand Y, Carrie C, Chastagner P, Bost-Bru C, Léonard JC, Ouache M, Boccon-Gibod L, Mary P, de Blic J, Pin I, Wendling D, Revillon Y, Houdoin V, Forin V, Lepointe HD, Languépin J, Wagnon J, Epaud R, Fauroux B, Donadieu J

OBJECTIVE: To document the epidemiological, clinical, histological and radiological characteristics of aggressive vascular abnormalities of bone in children. STUDY DESIGN: Correspondents of the French Society of Childhood Malignancies were asked to notify all cases of aggressive vascular abnormalities of bone diagnosed between January 1988 and September 2009. RESULTS: 21 cases were identified; 62% of the patients were boys. No familial cases were observed, and the disease appeared to be sporadic. Mean age at diagnosis was 8.0 years [0.8-16.9 years]. Median follow-up was 3 years [0.3-17 years]. The main presenting signs were bone fracture (n = 4) and respiratory distress (n = 7), but more indolent onset was observed in 8 cases. Lung involvement, with lymphangiectasies and pleural effusion, was the most frequent form of extrasosseous involvement (10/21). Bisphosphonates, alpha interferon and radiotherapy were used as potentially curative treatments. High-dose radiotherapy appeared to be effective on pleural effusion but caused major late sequelae, whereas antiangiogenic drugs like alpha interferon and zoledrenate have had a limited impact on the course of pulmonary complications. The impact of bisphosphonates and alpha interferon on bone lesions was also difficult to assess, owing to insufficient follow-up in most cases,

but it was occasionally positive. Six deaths were observed and the overall 10-year mortality rate was about 30%. The prognosis depended mainly on pulmonary and spinal complications.

CONCLUSION: Aggressive vascular abnormalities of bone are extremely rare in childhood but are life threatening. The impact of anti-angiogenic drugs on pulmonary complications seems to be limited, but they may improve bone lesions.

2.3.2.2 Travaux soumis

Soumis à Journal of clinical endocrinology and metabolism

Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: Natural history and medical evaluation of 26 children.

Isis Marchand¹, Mohamed Aziz Barkaoui², Catherine Garel³, Michel Polak¹, Jean Donadieu² And the writing committee Nathalie Aladjidi⁴, Sergio Boetto⁵, Jacques Beaurin⁶, Serge Blond⁷, Raja Brauner⁸, Laurence Brugieres⁹, Anne Marie Cardine¹⁰, Pascal Chastagner¹¹, Gérard Couillault¹², Regis Coutant¹³, Michel Dautheribes¹⁴, Dominique Debray¹⁵, Marianne Debré⁶, Anne Sophie Defachelles¹⁷, Anne Deville¹⁸, Michel David¹⁹, Brigitte Delemer²⁰, Patrick Dhellemmes⁷, Christine Edan²¹, Stephane Dominique²², Thierry Genereau²³, Odile Gorla²⁴, Khé Hoang-Xuan²⁵, Frederic Huet¹², Guy Jacquet²⁶, Claire Jeandel²⁷, Eric Jeziorski²⁷, Kamila Kebaili²⁸, Marc De Kerdanet²⁹, Chahéra Khouatra³⁰, Robert Lamaze³¹, A Lamblotte³², Juliane Leger³³, Bruno Le Heup³⁴, Patrick Lutz³⁵, Eric Mallet¹⁰, Perrine Marrec-Berard²⁶, Françoise Mazingue³², Marguerite Micheau⁴, Carmine Mottolese³⁶, Christophe Piguet³⁷, Dominique Plantaz³⁸, Alain Robert³⁹, Sylvie Sauvion⁴⁰, Philippe Thieblot⁴¹, Philippe Touraine⁴², Veronique Pascal-Vigneron⁴³, Yves Reguerre¹³, Christian Sainte Rose⁴⁴, Abdellatif Tazi⁴⁵, Caroline Thomas⁴⁶, Jacques Weill⁴⁷, Catherine Wright⁴⁸, Michel Zerah⁴⁴

Soumis à Neurology

Central nervous system mass lesions in langerhans cell histiocytosis: efficacy of vinblastine.:

Sophie Ng Wing Tin (1), Nadine Martin-Duverneuil (2), Ahmed Idbaih (1), Catherine Garel (3), Maria Ribeiro (4), Judith Landman Parker (5), Anne Sophie Defachelles (6), Anne Lamblotte (7), Mohamed Barkaoui (8), Martine Munzer (9), Martine Garbendas (10), Jean Sibilla (11), Thierry Genereau, Jean Loup Pennaforte, Patrick Lutz(12), Renato Fior (13) Michel Polak (14), Alain Robert (15), Olivier Dumaitre (16), Dominique Plantaz (17), Corinne Armari Alla (17), Gérard Couillault (18), Perrine Marec Berard (19), Hubert Ducou Le Pointe (3), Marie-Anne Barthez (20), Julien Haroche (21), Karima Mokhtari (22), Jean Donadieu (5, 8), Khé Hoang-Xuan (1), for the French LCH

Soumis à Research and Clinics in Hepatology and Gastroenterology

Langerhans cell histiocytosis of the liver in adults Meya Abdallah*, Thierry Généreau**, Jean Donadieu***, Jean-François Emile^o, Olivier Chazouillères^{oo}, Cécile Gaujoux-Viala^{ooo}, Jean Cabane^{ooo}

Soumis à **American Journal of Physical Anthropology**

A case of Langerhans cell histiocytosis 28 000 years BP: radiological evidence in Cro-Magnon No. 1
Pierre L. Thillaud¹, Nadine Martin-Duverneuil², Hubert Ducou Lepointe³, Antoine Balzeau⁴, and Jean Donadieu⁵.

2.3.3 Travaux en cours de rédaction

- 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 et morbidité en France par histiocytose 1983 - 2008
- 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.

2.3.4 Abstracts à des congrès

2.3.5 Congrès de l'american society of hematology

Association of Langerhans Cell Histiocytosis with Erdheim-Chester Disease: How Close Monocyte/Macrophage and Dendritic Cell Lineages Are?

Baptiste Hervier, MD^{*,1}, Julien Haroche, MD, PhD^{*,2}, Olivier Hermine, MD, PhD^{*,3}, Jean Donadieu, MD, PhD⁴, Frederic Charlotte, MD^{*,5}, Nicole Brousse^{*,6}, Eric Hachulla, MD, PhD^{*,7} and Zahir Amoura^{*,8}

Abstract 4716

Objectives: Histiocytoses are a heterogeneous group of diseases that can be classified into either Langerhans cell histiocytosis (LCH) or non-Langerhans cell histiocytosis. The latter includes Erdheim-Chester disease (ECD). This study investigated the clinical association between LCH and ECD.

Methods: This retrospective study included 16 patients (10 males, 6 females, median age 41 years) treated at twelve different university hospitals between 1970 and 2010. Inclusion criteria were biopsy-proven LCH in association with two or more diagnostic signs of ECD.

Results: LCH and ECD were diagnosed simultaneously in 4/16 cases, whereas LCH preceded ECD in 12/16 cases. The median time interval was 7.5 years (range 2–22) in these cases. Major organs involved in LCH were the bones (n=12), skin (n=8) and lungs (n=3). ECD mainly affected the large vessels (n=11), bones (n=11) and retroperitoneum (n=9). Non-biopsy proven central nervous system (n=6) and pituitary gland (n=6) involvement also occurred. No specific histologic features were identified in the 65 biopsies studied, including platelet-derived growth factor receptor β expression. Between one and four lines of treatment were required in nine patients diagnosed with LCH. Nine patients were treated with interferon α -2a after the diagnosis of ECD was made. A partial improvement occurred in all assessable patients concerning ECD (n=5) and/or LCH (n=2). These 16 patients were compared with a monocentric cohort of 48 ECD patients; the only difference between the groups was a lower frequency of bone involvement in ECD patients with concomitant LCH (9/13 vs 47/48, $p < 0.003$).

Conclusions: This study suggests that a pathogenic link exists between LCH and ECD. Although the mechanisms responsible for both diseases remain unknown, the present association could argue for transitions between monocyte/macrophage and dendritic cell lineages. The patient characteristics of LCH in association with ECD were similar to those in patients with LCH alone, whereas bone involvement may have been less common in ECD when it was in association with LCH. Clinicians should be aware of this association and should consider the possibility of ECD in patients with LCH, especially in the case of treatment resistance.

2.3.5.1 Organisation de la réunion du réseau le 4 février 2011-02-28

**Réunion du groupe d'étude des histiocytoses
Registre / centre de référence des histiocytoses**

Le vendredi 4 février 2011 : 9 h 30 -17 h 30

Cité Universitaire Salon David Weill

Métro Cité Universitaire

Introduction 9 h 30

Base fondamentale de l'histiocytose langerhansienne

Rôle de l'Interleukine-17A et de l'Interféron- γ dans la régulation de la survie des cellules dendritiques C Delprat ENS Lyon – 9 h 40

B Raf et Histiocytose langerhansienne : F Geissmann, King's college, London, UK – 10 h 10

GENE HISTIO –J Donadieu Hémato Oncologie Trousseau 10 h 40

Histiocytose du chien C André UMR6061 CNRS/Université de Rennes1 10 h 50

Epidémiologie et recherche clinique dans l'histiocytose langerhansienne

Registre – mise à jour de la cohorte J Donadieu Hémato Oncologie Trousseau 11 h 15

Estimation de la prévalence des histiocytoses chez l'adulte et l'enfant en utilisant la base de données du PMSI nationale J Donadieu Hémato Oncologie Trousseau 11 h35

Evaluation des atteintes osseuses – un point de vue orthopédique : A Journée Orthopédie Necker 11 h 50

Atteinte Thymique et LCH : S Ducassou Hémato Oncologie pédiatrique Strasbourg 12 h 10

Histiocytose langerhansienne – association morbide chez les patients et leur apparentés. A-Laure MOREAU Hemato onco pédiatrie CHU Bordeaux 12 h 25

Atteinte hépatique histiocytaire chez le patient adulte J Cabane Hôpital St Antoine 12 h 40

Repas à la cité Universitaire 13 h – 14 h

Epidémiologie et recherche clinique dans l'histiocytose langerhansienne (suite)

Résultat du protocole des atteintes pulmonaires Corrélation fonction / TDM A Tazi Pneumologie Hôpital Saint Louis 14 h 15

Protocole 2 cda dans les atteintes pulmonaires A Tazi Pneumologie Hôpital Saint Louis 14 h

Expérience Marocaine – prise en charge de l'histiocytose langerhansienne au Maroc : Saadia Zafad Casablanca 14 h 30

Euro Histo net/ présentation des résultats de 2 ans de programme : E Schaefer 14 h 50

Histiocytose NON Langerhansienne 15 h 10

Rosai dorfman Cas pédiatrique – cohorte française: D Moshous UIH Necker 15 h 10

Gene SLC29A3 et rosai dorfman syndromique Neil Morgan Birmingham 15 h 25

Gene SLC29A3 et RD : expérience française L Jonard Hôpital Trousseau 15 h 45

Gene SLC29A3 et Rhinosclérome : L De Pontual Hôpital Jean Verdier 16 h

Erdheim chester – 16 h 15

Profil cytokinique de la maladie d'erdheim chester : L Arnaud Pitié 16 h 15

Interféron alpha et maladie d'erdheim Chester : J Haroche Médecine Interne Pitié Salpêtrière 16 h 35

Formes frontières LCH & ECD et Rosai dorfman : B Hervier Médecine Interne Pitié Salpêtrière 17 h

Fin de la réunion prévue vers 17 h 30

Merci de confirmer votre présence en envoyant un e mail à

Registre.histiocytose@trs.aphp.fr

Si vous souhaitez recevoir un compte rendu mais que vous ne pouvez assister à cette réunion merci également de vous signaler à la même adresse.

2.4 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.

Le travail du registre tient à la fois à un travail de surveillance épidémiologique, à l'évaluation des pratiques de soins et à une base de données pour des travaux de recherche. Les recommandations de prise en charge doivent être validés par le conseil scientifique de la société française des cancers

de l'enfant³ sont ainsi évalués par le registre des indicateurs aussi important que la mortalité, le taux de séquelles graves sont fournis par le registre. Ce registre/ cohorte est partie prenante de la cohorte des maladies rares RADICO et garde des liens avec le RNHE et le projet HOPE, tous deux financés par l'ANR récemment.

3 Conclusion

Le registre national offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie d'histiocytoses 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. Ce projet s'insère dans le cadre du projet euro histio net www.eurohistio.net soutenue par la DG Sanco afin d'étendre les collaborations scientifiques au delà de notre territoire et de développer des outils similaires en europe. 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.

En 2011 notre programme consiste dans la réalisation de plusieurs objectifs:

1 La Mise en production de la base de données web, c'est à dire la rendre opérationnelle. Le travail est en cours depuis 2009 et les tests de la migration des données sont en cours. Nous espérons la mise en production de cette nouvelle base de données devrait intervenir entre avril 2011.

2 A partir d'un recrutement national, d'une biothèque existante et collaborations scientifiques, un projet GENEHISTIO pour la recherche de facteurs de risque génétique de la maladie.

3 La valorisation scientifique des données accumulées par le registre apparait possible en 2011, plusieurs parts du projet ayant été réalisés à ce jour (rédaction des recommandations, rédaction du projet GENE HISTIO, mise en place du projet Euro Histio net).

• 3

http://www.sfpediatrie.com/fileadmin/mes_documents/Groupe_de_Spe/SHIP/documents_histiocytose/HL2010-recommandations_Histiocytose_Diagnostic-Bilan_traitement-Suivi.pdf