

Février 2012

Rapport d'activité 2011

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 :	3
1.1	Rappel des objectifs du registre.....	3
1.2	Méthodes.....	3
1.2.1	Critères d'inclusion	3
1.2.2	Validation des cas.....	3
1.2.3	Organisation du registre et autorisation	4
1.2.4	Financement	4
1.2.5	Sources d'informations et réseaux de soins	4
1.3	Comité de pilotage	5
2	Résultats	7
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	7
2.1.1	Nombre de patients par centre	8
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.....	10
2.3	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre	11
2.3.1	Travaux de recherche en cours	11
2.3.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture.....	13
2.3.3	Travaux en cours de rédaction	18
2.3.4	Abstracts à des congrès	19
2.3.5	Réunion du réseau du 4 février 2011	22
2.3.6	Programme de la réunion du réseau le 11 mai 2012	22
2.4	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique	23
3	Conclusion.....	24

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :

1.1 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.

1.2 Méthodes

1.2.1 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.

1.2.2 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.

1.2.3 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 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 devait intervenir avant le mois de mai 2010. Elle a été retardée en raison de difficultés techniques puis le prestataire (HC forum) s'est désisté pour une autre entreprise (technidata) qui n'a pas fini à ce jour la prestation et réclame un budget important pour finir ce travail. *Ce budget étant au delà des capacités financières de notre registre et du centre de référence, la base de données actuellement fonctionnelle sous access 2003 reste l'outil du registre.*

En 2011, le registre a obtenu sa requalification pour 4 ans.

1.2.4 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, de la DRC des pays de Loire, de la DRC Languedoc Roussillon. 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.

Pour 2012, le budget proposé par l'invs reste modeste (10 000 €) et sera donc en diminution de 33% par rapport au budget proposé en 2008 ! La partie du budget venant de l'inserm reste lui inconnue !

1.2.5 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 35 centres et qui s'avère avoir un rôle pivot, d'autres sur spécialités s'avèrent clés pour le diagnostic et la prise en charge des patients 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 qui sont au delà des capacités organisationnelles et financières du registre.

Les liens avec le centre de référence se sont renforcés dans l'année, et une charte de fonctionnement, avec constitution d'un comité d'orientation se sont institués. Les conséquences sont une plus grande intégration dans le registre des correspondants adultes. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes restent imparfaites, mais devrait progresser en 2012.

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

1.3 Comité de pilotage

Le comité d'orientation du centre de référence est l'entité qui fixe les orientations du registre, ce qui témoigne d'un lien très fort (documents datés du 28 novembre 2011).

CHARTRE DE FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE REFERENCE DES HISTIOCYTOSES

3) Afin d'établir un fonctionnement harmonieux entre les différents sites et les différentes équipes, un Conseil d'Orientation est mis en place dont la composition est la suivante :

- Equipe Saint-Louis, Pr A. TAZI, Dr G. LORILLON
- Equipe médecine interne Cochin, Pr L. GUILLEVIN
- Equipe Trousseau et registre, Dr J. DONADIEU
- Equipe médecine interne Saint Louis, Dr M. DE MENTHON
- Equipe médecine Interne Pitié-Salpêtrière, Dr J. HAROCHE
- Equipe neurologie, Pitié-Salpêtrière, Pr K. HOANG-XUAN
- Association des parents: Mme L DEBAR et Mr J MIRON
- Enfin, 2 représentants de personnel non médical sont désignés : Mr Mohamed BARKAOUI, moniteur d'étude du registre et Mme Emmanuelle BUGNET coordinatrice d'études cliniques, service de pneumologie, hôpital Saint-Louis.
- Sont également membres de droit : le Dr C. THOMAS du CHU de Nantes et le Dr E. JEZIORSKI du CHU de Montpellier.
- Enfin, le Pr JF. EMILE représente le panel anatomo-pathologique au sein de ce Conseil d'Orientation

Recherche – Epidémiologie

Le registre des histiocytoses labellisé par le comité national des registres est l'entité responsable de la surveillance épidémiologique de ces pathologies, aussi bien chez l'adulte que l'enfant. Le registre est coordonné par le Dr Donadieu. Les décisions stratégiques engageant le registre sont discutées par le Conseil d'Orientation du centre de référence selon les modalités indiquées dans sa charte de fonctionnement.

Il est convenu qu'un outil unique de recueil de données va être adopté, à la fois en terme de cahier de recueil de données et d'outil informatique.

Le registre fournira un rapport d'activité annuel du centre de référence, en lien avec les DIM. Les équipes du centre de référence participent au registre (en particulier inclusion des patients, suivi dans le registre et monitoring des dossiers). Les moniteurs d'études cliniques du centre de référence et du registre travaillent en lien pour cet objectif.

L'exploitation des données du registre se fait sous la responsabilité des différents acteurs (médecine interne, pneumologie, pédiatrie) et en fonction des projets de recherche agréés par le centre de référence. Chaque centre participant reste responsable des données transmises pour leur exploitation scientifique.

Cependant à partir des données globales, nationales, le registre produit un rapport annuel avec des statistiques générales (nb de nouveaux cas, morbidité, mortalité). Ce rapport doit être approuvé par le Conseil d'Orientation.

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 1996¹ 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 1962 dossiers a été inclus dans la base de données. Les dossiers de 112 patients de nationalité étrangère et suivi à l'étranger ont été exclus de l'analyse, de même de 27 patients non analysés ici en raison d'un diagnostic d'exclusion. Enfin pour 309 patients, nous disposons juste d'un signalement du cas, sans pour l'instant vérification des données, tandis que 100 dossiers sont aussi incomplets concernant la date du diagnostic ou des variables démographiques. Ces 309 dossiers sont des dossiers de patients adultes. Ainsi un total de 1614 dossiers sont inclus dans la base de données du registre, dont 1557 patients porteurs d'histiocytose langerhansienne, 21 dossiers de maladie d'erdheim chester, 15 dossiers d'histiocytose sinusale (maladie de Rosai Dorfman) et 12 dossiers de xantho granulome juvénile. 4 dossiers sont des formes mixtes associant Erdheim Chester et Histiocytose langerhansienne.

Tableau 1 : répartition par diagnostic

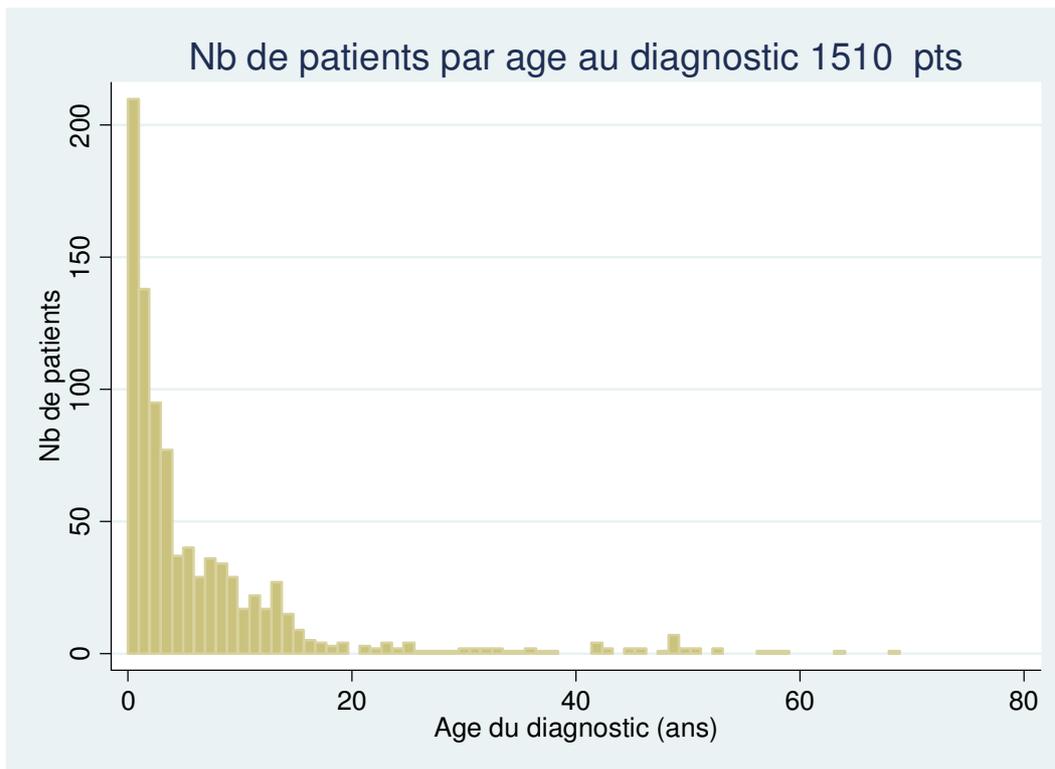
Diagnostic	N
Histiocytose langerhansienne	1522
Erdheim Chester	2
Association Erdheim chester Histiocytose langerhansienne	4
Rosai Dorfman	7
Xantho granulome Juvenile	14
Autre histiocytose	3

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

A la date du 15/2/2012, 1514 patients sont inclus (dont 661 femmes / 853 hommes) avec un suivi médian de 3,7 ans (min 0 max 37,5 ans) pour un total de 8678 personnes années.

En considérant 3 groupes d'âge au diagnostic– vu le faible effectif et la distribution très asymétrique – il a été inclus 1321 patients d'âge < 15 ans au diagnostic, 100 pour les adultes jeunes entre 15 et 30 ans et 89 pour les adultes au delà de 30 ans. La distribution d'ensemble des patients par âge au diagnostic est représentée dans la figure 1.

Figure 1



2.1.1 Nombre de patients par centre

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, mais 100 % sur les 3 dernières années. 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 apparait tout à fait complexe et les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement. Néanmoins, cette information étant renseignés, elle est mentionnée dans le tableau 2a et dans le tableau 2b.

Tableau2a : Recrutement par centres pédiatriques

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012
Amiens	5	3	0	1	1	0	
Angers	2	7	1	2	1	2	
Besançon	3	6	1	0	0	1	
Bordeaux	29	12	2	6	0	2	
Brest	12	6	0	0	0	0	
Caen	1	14	0	5	0	0	
Clermont Ferrand	12	4	1	1	1	1	
Dijon	3	2	0	2	3	0	
Grenoble	13	16	3	1	3	3	
Lille (CAC+ CHU)	25	30	7	3	9	3	1
Limoges	8	8	1	1	0	2	
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	62	40	7	4	9	6	
Marseille onco hémato	29	39	2	1	2	2	
Montpellier	11	14	1	0	1	1	1
Nancy	19	21	2	4	1	2	
Nantes	16	16	2	6	2	1	
Nice	11	14	4	1	3	2	
Paris Curie	24	17	1	0	0	2	
Paris IGR	65	12	1	3	0	0	
Paris Necker	85	46	8	3	2	3	1
Paris R Debré / st Louis	12	8	6	2	0	1	
Paris Trousseau	58	83	12	5	10	13	
Poitiers	0	1	4	0	1	0	
Reims	14	7	0	1	3	1	
Rennes	23	9	1	0	1	2	
Rouen	4	9	0	0	1	0	
Saint Etienne	4	3	0	0	1	0	
Strasbourg	5	12	1	1	1	0	1
Toulouse	48	31	0	2	2	5	
Tours	12	8	1	0	0	1	
Hors centre SFCE	29	13	3	1	4	0	

Tableau 2b : Recrutement par les centres adultes

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012
St Louis adulte	5	8	2	2	0	0	0
Saint Antoine	8	1	0	0	0	0	0
Cochin médecine Interne	3	2	1	1	0	0	0
Pitié salpêtrière	28	7	1	1	2	0	0
Nantes	4	0	0	0	0	0	0
Autres centres	59	17	2	2	1	3	0

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 3,7 années.

La comparaison des situations entre février 2011 et 2012 montre un effort continu de recrutement et de mise à jour de suivi – tableau 3. Le recrutement par année est donnée dans le tableau 4.

Tableau 3 : 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	15/2/2012
Effectif total	1261	1454	1614
Nb de dossiers exploitables	1261	1449	1510
Effectif < 15 ans	1117	1276	1321
Effectif 15 -30 ans	73	90	100
Effectif > 30 ans	71	83	89
Personne- années de suivi	6723	7549	8678

Tableau 4 : Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge au diagnostic)

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30					
1961	1	1	0	0	1987	33	32	0	1
1962	0	0	0	0	1988	43	40	2	1
1963	0	1	0	0	1989	35	34	0	1
1964	1	1	0	0	1990	41	34	3	3
1965	0	0	0	0	1991	49	45	3	1
1966	0	0	0	0	1992	53	48	2	3
1967	1	1	0	0	1993	31	22	4	5
1968	1	1	0	0	1994	33	26	6	1
1969	0	0	0	0	1995	32	24	5	3
1970	2	2	0	0	1996	30	21	3	6
1971	1	1	0	0	1997	45	35	4	6
1972	5	2	3	0	1998	70	55	4	11
1973	1	0	0	0	1999	55	47	5	3
1974	1	1	0	0	2000	68	62	2	4
1975	2	2	0	0	2001	55	46	3	5
1976	1	1	0	0	2002	64	60	1	3
1977	5	4	1	0	2003	72	68	3	1
1978	2	0	0	2	2004	89	81	5	3
1979	6	6	0	0	2005	74	69	4	1
1980	5	4	1	0	2006	68	62	4	2
1981	5	4	1	0	2007	55	46	2	7
1982	13	12	0	1	2008	75	66	5	3
1983	22	21	1	0	2009	56	43	7	5
1984	37	34	3	0	2010	65	53	7	5
1985	20	19	0	1	2011	57	51	5	1
1986	28	27	1	0	2012	6	6	0	0
					total	1514	1321	100	89

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 :

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP idf 3.

Fiche de résumé de l'étude GENE HISTIO

Type d'étude : Etude non interventionnelle Multicentrique / Recherche à partir d'une collection biologique

Promoteur : Groupe d'étude des histiocytoses Hopital Trousseau Paris 12

Assureur : HDI Gerling

Durée de l'étude : 6 ans

Effectifs prévus : 400 patients

Centres participants : Ensemble des services d'hémo oncologiques pédiatriques en France et quelques centres adultes de médecine interne, de pneumologie ou d'hématologie.

Contexte : L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare multi systémique d'étiologie inconnue à ce jour. En lien avec le registre national de patients et le centre de référence, en utilisant les ressources des collections de ressources biologiques du Genethon, Evry et du laboratoire d'hématologie de l'hôpital Trousseau, une étude est mise en place pour collecter des échantillons sanguins à l'occasion des prélèvements usuels de la maladie et pour effectuer, sur le tissu du diagnostic initial ; une étude biologique.

La prise en charge usuelle de la maladie fait l'objet de recommandations accessibles sur le site de la société française de pédiatrie.

Objectifs : Il s'agit d'étudier la valeur pronostique des mutations de l'oncogène B Raf et la voie d'activation de cet oncogène dans cette pathologie, pour rechercher des bio marqueurs biologiques de suivi de la maladie et pour explorer d'une façon systématique l'impact du polymorphisme génétique des récepteurs aux cytokines dans la survenue et le profil de la maladie, pour réaliser une étude génétique des familles présentant plusieurs cas de la maladie (familles multiplex) et en général dans les familles concernées. Les objectifs de l'étude GENE HISTIO sont donc les suivants : 1) Evaluer l'impact des mutations du gène BRAF sur la sévérité et le profil clinique de la maladie à partir d'une large série de patients afin de définir un groupe thérapeutique candidat pour une thérapie ciblée avec un inhibiteur de BRAF. 2) Rechercher des biomarqueurs sanguins 3) Rechercher un terrain de susceptibilité génétique à l'histiocytose langerhansienne en étudiant par puce haute densité SNP/CNV (puce Illumina), les familles multiplex existantes et en séquençant chez les patients les récepteurs aux cytokines impliqués dans les voies de différenciation des cellules dendritiques. Pour les formes non familiales, l'étude des fratries et parents est utile pour connaître la valeur causale éventuelle d'un polymorphisme 4) Etudier chez les patients LCH la voie métabolique de l'axe ras-braf.

Critères d'inclusion: 1) le diagnostic d'histiocytose langerhansienne doit être documenté sur le plan histologique. 2) le patient doit avoir fait l'objet d'un enregistrement au sein du registre des histiocytoses et faire l'objet d'un suivi régulier 3) Une note d'information et la signature d'un consentement express par le patient ou les parents pour l'étude GENE HISTIO doit être réalisée.

Cette étude inclut les **cas prévalent** = les patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne diagnostiquée avant le début de l'étude et pour lesquels la recherche de marqueurs biologiques sanguins ne peut être organisée d'une façon prospective, et les **cas incident**, = les cas qui surviennent à partir du début de l'étude et pour lesquels un suivi biologique peut être organisé.

Résultats attendus :

- 1) Définition du profil des patients éligibles pour un essai thérapeutique par des inhibiteurs de BRAF
- 2) Définition de biomarqueurs pour surveiller l'activité de la maladie Histiocytose langerhansienne
- 3) Détermination de mutation supplémentaire de la voie BRAF associée à l'Histiocytose langerhansienne
- 4) Identification des gènes de susceptibilité génétique pour l'histiocytose langerhansienne
- 5) Compréhension des conséquences moléculaires de mutations du gène BRAF dans l'Histiocytose langerhansienne au moyen de modèles animaux

Organisation : L'étude GENE HISTIO est une étude globale qui comporte plusieurs modules différents qui peuvent être implémentés à des temps différents ou pour certains non réalisés par exemple si le patient est un cas 'prévalent', inclus après la période de traitement initial. Dans un tel cas, le patient peut participer à la partie de l'étude concernant soit les caractéristiques B Raf de sa tumeur et ou l'étude de ces caractéristiques génétiques, mais pas à la partie suivie / biomarqueurs. Cette étude prévoit : A) **Pour les cas prévalent** : une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion d'une consultation de suivi, le prélèvement d'un échantillon de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. B) **Pour les cas incident** : une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion des consultations de suivi, le prélèvement d'échantillon de sang pour recherche de biomarqueurs et à une reprise un prélèvement de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. C) **Pour les parents et les fratries des cas** : une consultation pour prélèvement sanguin et prélèvement de muqueuse buccale

2.3.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.3.2.1 Publications publiées en 2011 dans des revues à comité de lectures

7 publications sont issues des travaux du registre.

1. Abdallah M, Genereau T, Donadieu J, Emile JF, Chazouilleres O, Gaujoux-Viala C, Cabane J: **Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults.** *Clin.Res.Hepatol.Gastroenterol.* 2011, **35**:475-481.
2. Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J: **Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents.** *J Clin.Endocrinol.Metab* 2011, **96**:E1352-E1360.
3. Ng Wing TS, Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Garel C, Ribeiro M, Landman PJ, Defachelles AS, Lambilliotte A, Barkaoui M, Munzer M, Gardembas M, Sibia J, Lutz P, Fior R, Polak M, Robert A, Aumaitre O, Plantaz D, rmani-Alla C, Genereau T, Marec BP, Nokam TG, Pennaforte JL, Ducou Le PH, Barthez MA, Couillault G, Haroche J, Mokhtari K, Donadieu J, Hoang-Xuan K: **Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nation wide retrospective study.** *Orphanet.J Rare.Dis.* 2011, **6**:83.
4. Arnaud L, Hervier B, Neel A, Hamidou MA, Kahn JE, Wechsler B, Perez-Pastor G, Blomberg B, Fuzibet JG, Dubourguet F, Marinho A, Magnette C, Noel V, Pavic M, Casper J, Beucher AB, Costedoat-Chalumeau N, Aaron L, Salvatierra J, Graux C, Cacoub P, Delcey V, Dechant C, Bindi P, Herbaut C, Graziani G, Amoura Z, Haroche J: **CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients.** *Blood* 2011, **117**:2778-2782.
5. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F, Lvovschi V, Parizot C, Larsen M, Ghillani-Dalbin P, Hervier B, Kahn JE, Deback C, Musset L, Amoura Z, Haroche J: **Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients.** *Blood* 2011, **117**:2783-2790.
6. Haroche J, Arnaud L, Amoura Z: **Erdheim-Chester disease.** *Curr.Opin.Rheumatol.* 2012, **24**:53-59.
7. Paris A, Dib M, Rousselet MC, Urban T, Tazi A, Gagnadoux F: **[Pulmonary Langerhans histiocytosis and Hodgkin's lymphoma].** *Rev.Mal Respir.* 2011, **28**:928-932.

Central Diabetes Insipidus as the Inaugural Manifestation of Langerhans Cell Histiocytosis: Natural History and Medical Evaluation of 26 Children and Adolescents

Isis Marchand, Mohamed Aziz Barkaoui, Catherine Garel, Michel Polak, and Jean Donadieu, for the Writing Committee

Service d'endocrinologie Pédiatrique (I.M., M.P.), Université Paris Descartes, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), 75015 Paris, France; and Service d'hématologie Oncologie Pédiatrique (M.A.B., J.D.), Centre de référence des histiocytoses, registre des histiocytoses, and Service de radiologie pédiatrique (C.G.), APHP Hôpital A. Trousseau, 75012 Paris, France

Context: Isolated central diabetes insipidus (CDI) can be the first manifestation of Langerhans cell histiocytosis (LCH), creating diagnostic dilemmas such as dysgerminoma and other inflammatory lesions.

Method: In 2010, the French national LCH registry had enrolled 1236 LCH patients under 18 yr of age. Isolated CDI was the initial presentation of LCH in 26 patients. We reviewed their clinical and magnetic resonance imaging (MRI) features.

Results: Median age at the diagnosis of CDI was 9.6 yr (1.8–16.3), and median follow-up after CDI diagnosis was 9.9 yr (3.5–26.6). In addition to CDI, two patients had visual field defects, four had secondary amenorrhea, and 11 had anterior pituitary deficiency. Cerebral imaging (including computed tomography in two cases), performed in 22 patients within 3 months of CDI diagnosis, showed pituitary stalk thickening in 14 patients, which was moderate (3.0–7 mm) in nine cases and marked (>7 mm) in five cases. In eight cases, the lesion extended to the floor of the third ventricle. One child with LCH presented with a mild enlarged sellar content. During follow-up, 22 patients developed extrapituitary involvement, mainly of bone (n = 15), lung (n = 9), and skin (n = 9). Pituitary biopsy was performed in eight cases and was conclusive in six cases.

Conclusions: Pituitary stalk thickening can be observed in LCH as well as lesions extending to the floor of the third ventricle. In all cases but one, the intrasellar content was not enlarged. Long-term follow-up with close attention to bone, skin, and lung disorders may lead to the diagnosis of LCH. (*J Clin Endocrinol Metab* 96: 0000–0000, 2011)

Central diabetes insipidus (CDI) is rare in children. Etiological diagnosis of CDI in children is straightforward when CDI follows meningitis, neurosurgery, trauma, or the diagnosis of Langerhans cell histiocytosis (LCH). In contrast, etiologic diagnosis can be much more difficult in patients with apparently isolated CDI. LCH and dysgerminoma are differential diagnoses in this setting, and CDI may remain idiopathic. Inflammatory and infectious diseases (sarcoidosis, autoimmune hypophysitis, tuberculosis, etc.) and ge-

netic disorders also are occasionally responsible for apparently isolated CDI (1–9).

CDI occurs in about one quarter of patients during the natural course of LCH (10). In this case, CDI may be isolated and inaugural (4%), occur concomitantly with another location (7%), or occur after extrapituitary involvement (14%) (11, 12). The search for an etiology must include magnetic resonance imaging (MRI) to identify tumoral, inflammatory, or malformative lesions.

ISSN Print 0021-972X; ISSN Online 1944-7197
Printed in U.S.A.
Copyright © 2011 by The Endocrine Society
doi: 10.1210/jc.2011-0513 Received February 25, 2011. Accepted June 27, 2011.

Abbreviations: CDI, central diabetes insipidus; CI, confidence interval; CNS, central nervous system; CT, computed tomography; CSF, cerebrospinal fluid; LCH, Langerhans cell histiocytosis; MRI, magnetic resonance imaging.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



ORIGINAL ARTICLE

Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults

Meya Abdallah^a, Thierry G n reau^b, Jean Donadieu^c, Jean-François Emile^d,
Olivier Chazouill res^e, Cécile Gaujoux-Viala^f, Jean Cabane^{f,*}

^a Service de médecine interne, CHU Mongi Slim, La Marsa, Tunis, Tunisia

^b Nouvelles cliniques nantaises, rue Eric-Tabarly, 44000 Nantes, France

^c Service d'hématologie pédiatrique, hôpital Armand-Trousseau, faculté de médecine Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 27, rue du Dr-Arnold-Netter, 75012 Paris, France

^d Service d'anatomopathologie, hôpital Ambroise-Paré, faculté de médecine Paris-Ouest, 9, avenue Charles-de-Gaulle, 92104 Boulogne, France

^e Service d'hépatologie, hôpital Saint-Antoine, faculté Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, 184, Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

^f Consultation des histiocytoses, service de médecine interne, hôpital Saint-Antoine, faculté Pierre-et-Marie-Curie Paris-6, pavillon Horloge 2, 184, Faubourg-Saint-Antoine, 75571 Paris cedex 12, France

Summary Among adults, liver involvement is relatively frequent in Langerhans' cell histiocytosis (LCH), even though it is often overlooked. In fact, the liver involvement may be missed in apparently localized LCH or when it is the sole site of involvement. We present 23 cases of liver involvement in LCH out of a cohort study of 85 adult patients included in the French Histiocytosis Study Group Registry. The most frequent clinical setting was multiorgan involvement (87% of our cases). The main histological pattern in liver LCH was sclerosing cholangitis (56% of the cases). The symptoms included hepatomegaly (48%) and/or liver biochemistry abnormalities (61%, including cholestasis associated with increased transaminases levels in 35% of cases, cholestasis only in 22% and increased transaminases levels only in 4% of the cases). Particularly suggestive of the diagnosis was the observation of biliary tree abnormalities through magnetic resonance imaging (MRI). The natural history of liver LCH fits into two stages: early infiltration by histiocytes and late sclerosis of the biliary tree. We found that liver involvement had a significant impact on survival. Thus we suggest that clinical and biological liver evaluation must be performed regularly onwards to screen every LCH adult patient from the time of the initial diagnosis. MRI and liver biopsy should be considered as soon as the data point to a possible liver localization. If this diagnosis is confirmed, we suggest a treatment with ursodesoxycholic acid, as in other cholestatic diseases, together with treatments specifically directed towards LCH. However, the ideal treatment of liver LCH remains to be found, and in advanced cases transplantation is the sole option.

  2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Introduction

* Corresponding author. Fax: +33 (0)1 49 28 23 87.
E-mail address: jean.cabane@sat.aphp.fr (J. Cabane).

Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is a rare disease involving clonal proliferation and migration of Langerhans' cells.

2210-7401/\$ - see front matter   2011 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.
doi:10.1016/j.clinre.2011.03.012

Please cite this article in press as: Abdallah M, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults. Clin Res Hepatol Gastroenterol (2011), doi:10.1016/j.clinre.2011.03.012

This Provisional PDF corresponds to the article as it appeared upon acceptance. Fully formatted PDF and full text (HTML) versions will be made available soon.

Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nation wide retrospective study.

Orphanet Journal of Rare Diseases 2011, 6:83 doi:10.1186/1750-1172-6-83

Sophie Ng Wing Tin (sophie.ngwingtin@avc.aphp.fr)
Nadine Martin-Duverneuil (nadine.martin-duverneuil@psl.aphp.fr)
Ahmed Idbaih (ahmed.idbaih@psl.aphp.fr)
Catherine Garel (catherine.garel@trs.aphp.fr)
Maria Ribeiro (maria.ribeiro@univ-tours.fr)
Judith Landman Parker (judith.landman-parker@trs.aphp.fr)
Anne-Sophie Defachelles (AS-Defachelles@o-lambret.fr)
Anne Lambilliotte (Anne.LAMBILLIOTTE@chru-lille.fr)
Mohamed Barkaoui (mohamed-aziz.barkaoui@trs.aphp.fr)
Martine Munzer (mmunzer@chu-reims.fr)
Martine Gardembas (MaGardembas@chu-angers.fr)
Jean Sibia (jean.sibia@chru-strasbourg.fr)
Patrick Lutz (patrick.lutz@chru-strasbourg.fr)
Renato Fior (renato.fior@abc.aphp.fr)
Michel Polak (michel.polak@nck.aphp.fr)
Alain Robert (robert.a@chu-toulouse.fr)
Olivier Aumaitre (oaumaitre@chu-clermont.fr)
Dominique Plantaz (DPlantaz@chu-grenoble.fr)
Corinne Armari-Alla (CArari-Alla@chu-grenoble.fr)
Thierry Genereau (dr.genereau@ncn.fr)
Perrine Marec Berard (marec@lyon.fnclcc.fr)
Ghislain Nokam Talom (docteur.gnt@gmail.com)
Jean-Loup Pennaforte (jlpennaf@chu-reims.fr)
Hubert Ducou Le Pointe (hubert.ducou-le-pointe@trs.aphp.fr)
Marie-Anne Barthez (ma.barthez@chu-tours.fr)
Gerard Couillaud (gerard.couillaud@chu-dijon.fr)
Julien Haroche (julien.haroche@psl.aphp.fr)
Karima Mokhtari (karima.mokhtari@psl.aphp.fr)
Jean Donadieu (jean.donadieu@trs.aphp.fr)
Khe Hoang-Xuan (khe.hoang-xuan@psl.aphp.fr)

Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients

Running title: Cytokine profile in Erdheim-Chester disease

Authors:

Laurent ARNAUD (MD)^{1,2}, Guy GOROCHOV (MD, PhD)^{1,2,3}, Frédéric CHARLOTTE (MD)^{1,3}, Virginie LVOVSKI (MD)¹, Christophe PARIZOT (MSc)¹, Martin LARSEN (PhD)^{2,3}, Pascale GHILLANI-DALBIN (PhD)¹, Baptiste HERVIER (MD)¹, Jean-Emmanuel KAHN (MD)⁴, Claire DEBACK (MD, PhD)¹, Lucile MUSSET (PhD)¹, Zahir AMOURA (MD)^{1,2,3} & Julien HAROCHE (MD, PhD)^{1,3}.

¹Departments of Internal Medicine, Pathology, Immunochemistry & Virology. Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, 47–83, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France.

²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, INSERM UMR-S 945, Paris, France.

³Université Pierre et Marie Curie, UPMC Univ Paris 06, Paris, France.

⁴Department of internal medicine, Hôpital Foch, Suresnes, France.

2.3.2.2 Publications acceptées dans des revues à comité de lectures

Revue PLOS ONE – acceptation 15 février 2012

B-RAF mutant alleles in Langerhans Cell Histiocytosis patients link oncogenic BRAF and the TLR-MEK-TNF inflammatory pathway in myeloid cells Woollard K.J^{1*}, Satoh T^{1*}, Smith A^{2*}, Sarde A^{1*}, Lu H-C³, Mian S², Emile JF⁴, Mufti G², Fraternali F³, Donadieu J⁵, & Geissmann F¹.

2.3.2.3 Travaux soumis

Soumis à Expert opinion in pharmacotherapy

Medical Management of Langerhans Cell Histiocytosis from Diagnosis to Treatment

Abstract: 190 words

Text: 5539 words

Number of Tables: 5

Number of references: 56

Short running title: Management of Patients with Langerhans Cell Histiocytosis

Keywords:

Langerhans Cell Histiocytosis, Guidelines, Diagnosis, Clinical Work-up, Therapy, Follow-up

Soumis à Pediatrics

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-up and Treatment during Childhood

Riccardo Haupt, MD, ^{1*}, Milen Minkov, MD, ^{2*}, Itziar Astigarraga, MD, ³, Eva Schäfer ⁴, Vasanta Nanduri, MD, ⁵, Rima Jubran, MD, ⁶, Maarten Egeler, MD, ⁷, Gritta Janka, MD, ⁸, Dragan Micic, MD, ⁹, Carlos Rodriguez-Galindo, MD, ¹⁰, Stefaan Van Gool, MD, ¹¹, Johannes Visser, MD, ¹², Sheila Weitzman, MD, ¹³, Jean Donadieu, MD, Ph D^{4**} the Euro Histo Net Work Group for LCH Guidelines during Childhood

2.3.3 Travaux en cours de rédaction

-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-arabino-side (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.

-TDM poumon de l'enfant/établissement d'un score d'activité.

2.3.4 Abstracts à des congrès

2.3.4.1 Histiocyte society meeting Vienna 15 18 octobre 2011

Poster Presentation #10

HISTIO NET – A REFERENCE NETWORK FOR THE CREATION OF ONLINE EXPERT SUPPORT FOR LCH AND ASSOCIATED SYNDROMES

Eva Schaefer¹, Itziar Astigarraga², Riccardo Haupt³, Milen Minkov⁴, Richard Price⁵,
Jean Donadieu²

¹ Hôpital Trousseau, Centre de référence des histiocytoses, APHP, Paris, FRANCE; ² Hospital de Cruces, Vizcaya, SPAIN; ³ Gaslini Children's Hospital, Genova, ITALY; ⁴ St. Anna Kinderspital, St. Anna Childrens Cancer Research Institute, Vienna, AUSTRIA; ⁵ The Histiocytosis Research Trust, Sutton Coldfield, UNITED KINGDOM

BACKGROUND: According to the incidence, each year 1,400-2,500 children and adults in the European Union develop Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) and associated syndromes. In several cases, patients have to wait many weeks, months or even years until diagnosis. Once confirmed, patients and treating physicians have to deal with histiocytosis, searching for scientifically approved information concerning adequate diagnosis, therapy and follow-up. The situation in many other countries worldwide is even far more difficult.

METHODs: 30 international partners have contributed to create a secure multilingual webportal for histiocytosis specialists, attending doctors, patients, and other people concerned with LCH and associated syndromes. This project called Euro-Histio-Net has received European funding.

RESULTS: The project partners are 20 international physicians with high experience in LCH and associated syndromes in their respective countries and 10 international patient associations for histiocytosis. Based on their experience, the established webportal "Histio Net" provides scientifically approved information about histiocytic diseases as well as about rare diseases in general. In combination with technical tools for online communication, the webportal is a „histiocytlopedia“ as well as an operative instrument of exchange. The core elements are medical guidelines, lists of frequently asked questions, separate for patients and for professionals, maps of experts, contact forms for patients and contact forms for case presentations and requests of professionals. Due to a sophisticated language administration, the contents can easily be translated. At present, 13 languages in three different alphabets are available.

CONCLUSION: The Histio Net webportal is the first internet presence providing information about histiocytoses in many different languages. It is expected to support histiocytosis specialists in their daily work and to enable patients and treating physicians to easily find scientifically established information. It therefore will be an important contact point for everyone worldwide who is concerned by or interested in Langerhans cell histiocytosis and associated syndromes.

Poster Presentation #7

BURQOL-RD PROJECT. SOCIAL ECONOMIC BURDEN AND HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH RARE DISEASES IN EUROPE

Itziar Astigarraga¹, Susana García-Obregón¹, Eva Schaefer², Jean Donadieu², Renata Linertová³, Manuel Posada⁴, Julio López-Bastida³

¹ Hospital de Cruces, Vizcaya, SPAIN; ² Hôpital Trousseau, Centre de référence des histiocytoses, APHP, Paris, FRANCE; ³ Fundación Canaria de Investigación y Salud (FUNCIS), SPAIN; ⁴ Insitute of Rare Diseases Research (IIER), Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), Spain; ^{3,4} Representing BURQOL-RD Group*

BACKGROUND: BURQOL-RD is a 3 year project under the Second Programme of Community Action in the field of Public Health, promoted by DG Sanco in Europe that started in April 2010. The main aim is to generate a model to quantify the socioeconomic costs and Health-related Quality of Life (HRQOL), of both patients and caregivers, for 10 rare diseases (RD) in 8 European countries (Spain, France, United Kingdom, Italy, Sweden, Germany, Hungary and Bulgaria). The associated partners of BURQOL-RD Group* are: FUNDIS; IIER; Istituto Superiore di Sanita, Italy; London School of Economics an Political Science, UK; Bulgarian Association for Promotion of Education and Science, Bulgaria; Federación Española de Enfermedades Raras, Spain; Leigniz University Hannover, Germany; The Swedish Institute for Health Economics, Sweden; Università Commerciale „Luigi Bocconi“, Italy; University Paris Val de Marne, France; Centre for Public Affairs Studies Foundation, Hungary; Mario Negri Institute for Pharmacological Research, Italy.

One of the rare diseases targeted in the pilot study of BURQOL-RD is histiocytosis.

METHODS: The main partner of this European project is Canary Foundation of Investigation and Health (FUNCIS) in Spain. The coordinator, Julio Lopez-Bastida, is a health economist who is supported by the 11 associated partners and 10 collaborating partners. Among these partners, Euro-Histio-Net, an international reference network for Langerhans Cell Histiocytosis and associated syndromes has contributed to the work related to histiocytosis. The collaboration of national patients' associations and federations for the specific rare diseases is fundamental to ensure that all the objectives are successfully reached and ACHE (Asociación española contra la Histiocitosis) has also participated in the initial development of this project.

RESULTS: The project is divided in different workpackages headed by groups from 8 European countries. The first work was related to the selection of the 10 rare diseases targeted in the pilot study: Cystic fibrosis, Prader-Willi Syndrome, Haemophilia, Scleroderma, Epidermolysis Bullosa, Histiocytosis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Mucopolysaccharidosis, Fragile X Syndrome and Duchenne Muscular Dystrophy. The published methods to measure socioeconomic burden and instruments of HRQOL evaluation for each disease have been reviewed and the information available is insufficient or null for most of these RD. For Histiocytosis, we are preparing and validating the questionnaires for patients under 17 and over 16 years-old and their caregivers, in order to develop tools to measure the HRQOL and direct and indirect costs of this RD for the families and the society.

COMMENTS: The expected outcomes of BURQOL-RD is an integrated and harmonized set of instruments to assess and monitor socio-economic burden and health-related quality of life of patients affected by histiocytosis and their caregivers as well as the impact of new national policies and treatments. The tools developed by BURQOL-RD will build on the ongoing EUROPLAN project and will also improve Rare Diseases awareness and literacy among European citizens.

41

2.3.4.2 Congrès de la SHIP 29 septembre 2011

Voir site de la société d'hémo immunologie pédiatrique

2.3.5 Réunion du réseau du 4 février 2011

<p style="text-align: center;">Réunion du groupe d'étude des histiocytoses Registre / centre de référence des histiocytoses</p>

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 11h 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 histiocyttaire 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.

2.3.6 Programme de la réunion du réseau le 11 mai 2012

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

Le vendredi 11 mai 2012 : 9 h 30 - 17 h 30

Cité Universitaire 17 Boulevard Jourdan 75014 Paris
Salon David Weill www.ciup.fr
Métro Cité Universitaire

Matinée : 9 h 30 – 13 h

B raf, génétique et Base fondamentale de l'histiocytose langerhansienne

Corrélation entre Mutations B raf et Evolution dans l'histiocytose langerhansienne – JF Emile J Donadiou

B raf dans la maladie d'erdheim chester J Haroche Pitié Salpêtrière

B Raf et voie d'activation MAP MEK ERK: F Geissmann, King's college London

B raf dans les tumeurs humaines : JF Emile A Paré Boulogne

Thérapeutique par inhibiteurs B raf – situation dans le mélanome. C Robert, Dermatologie IGR

Comorbidité chez les patients avec HL et leurs apparentés. AL Moreau Bordeaux Registre

Les rasopathies : C Bauman Génétique Hopital R Débré

Maladies génétiques associés à une histiocytose langerhansienne – des pistes pour une étude génétique J Donadiou

Repas à la cité Universitaire 13 h – 14 h

Recherche clinique dans l'histiocytose langerhansienne

Registre des histiocytoses : devenir au long cours 1980 -2010 chez l'enfant de moins de 15 ans J Donadiou Trousseau

Etude épidémiologique en ile de France des histiocytoses langerhansiennes C Maldini Saint Louis

Utilisation de la vinblastine chez les patients adultes : efficacité et tolérance G Lorillon Saint Louis

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

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

Euro Histo net/ suite du programme : E Schaefer Trousseau

Cohorte des patients porteurs d'une atteinte neuro dégénérative K Hoang Pitié salpêtrière

Bilan initial des histiocytoses : place de l'irm corps entier, du pet scan de la radiographie : F Chalard Trousseau C Adamsbaum (sous réserve)

Les recommandations HL 2010 Score d'activité os – révision : retour d'expérience et amendements (J Donadiou et retour enquêtes)

Gene SLC29A3 et rosai dorfman syndromique : I Melki Necker

Fin de la réunion prévue vers 17 h 30

Assemblée générale du groupe d'étude des histiocytoses à 17 H30

Merci de confirmer votre présence en envoyant un e mail à
Registre.histiocytose@trs.aphp.fr

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'enfant² 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. Mais à noter que malgré l'engagement que ces projets nous ont demandés lors du dépôt, nous n'avons pas eu de suite, et aucune réponse à nos demandes de renseignements. Le registre permet l'évaluation de la mortalité, de la morbidité par histiocytose, indicateurs non traités dans ce document, puisque hors champs de ce rapport, mais transmis au réseau des cliniciens, et au centre de référence. Ces indicateurs correspondent à ceux développés au niveau européen pour les maladies rares, et le registre français anime le projet européen euro histio net www.eurohistio.net qui constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

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, le projet GENE HISTIO s'est mis en place visant à évaluer la prévalence de l'oncogène B raf et les facteurs génétiques de risque de la maladie. L'année 2011, en plus du travail de collection de donnée du registre a été consacrée au travail de renouvellement de la qualification, de renouvellement du centre de référence. Ces étapes administratives ont sérieusement impactés notre temps disponible pour la valorisation des données accumulées par le registre.

• ²

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