

Février 2016

Rapport d'activité année 2015

Registre des histiocytoses

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

Centre de référence des histiocytoses
www.histiocytose.org
Euro Histio Net
www.eurohistio.net
Filière Maladies rares Immuno
hématologiques
MARIH

Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :	3
1.1	Evolution en 2015	3
1.2	Rappel des objectifs du registre.	4
1.3	Méthodes	4
1.3.1	Critères d'inclusion	4
1.3.2	Validation des cas	5
1.3.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente	5
1.3.4	Financement	6
1.3.5	Sources d'informations et réseaux de soins: Nombre de sources par cas:	6
1.4	Comité de pilotage	8
1.5	Panel anapath	9
2	Résultats	10
2.1	Répartition des cas par année, par sexe, par centre et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas	10
2.2	Détail par pathologie	11
2.2.1	Histiocytose langerhansienne:	11
2.2.2	Xantho granulome juvénile (forme systémique):	13
2.2.3	Maladie d'Erdheim Chester	14
2.2.4	Maladie de Rosai Dorfman	15
2.3	Nombre de patients par région et par centre	16
2.4	Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements	17
2.5	Evénements surveillés par le registre	18
2.6	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre	20
2.6.1	Travaux de recherche en cours	20
2.6.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	26
2.6.3	Travaux en cours de rédaction	37
2.6.4	Participation et organisation de réunion	38
2.6.5	Réunion commune SHIP SFCE Juin 2015 St Malo	39
2.7	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.	43
3	Correspondants du registre	45
4	Conclusion	49

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :

Les histiocytoses sont des maladies exceptionnelles, que de très nombreux praticiens et spécialistes sont amenés à voir, à diagnostiquer, à suivre. Elles donnent des difficultés importantes aux médecins impliqués dans le diagnostic et le soin. Pour les patients et leurs familles, l'extrême rareté de la maladie ajoute à la difficulté propre de la maladie, une errance et un manque d'informations validées sur le pronostic et des incertitudes sur le soin.

Comprendre et soigner les histiocytoses constituent la base des missions du centre de référence des histiocytoses.

Le registre national des histiocytoses apporte une contribution importante en fournissant des données sur l'incidence / prévalence de la maladie et le suivi des patients, puisque ce registre est aussi une cohorte, organisant le suivi prospectif des patients.

L'extrême rareté justifie pleinement qu'il puisse exister un centre ressource unique pour accumuler l'expérience et développer connaissance et expertise. Mais ce centre ressource n'a de sens que s'il s'appuie sur un large réseau de correspondants, que s'il produit des connaissances pour sortir ces maladies du flou qui les caractérisait et enfin que s'il contribue à améliorer l'état de santé des personnes concernées en permettant d'organiser des évaluations des pratiques, et au-delà d'envisager des nouvelles thérapeutiques parfois hors AMM pour des situations très bien définies. L'essai thérapeutique est l'étalon-or de l'évaluation des soins innovants. Mais la rareté des cas et leur dispersion limitent les possibilités dans les histiocytoses. Le registre est un outil qui permet de contre balancer cette rareté et la dispersion des cas.

Comme dans de nombreuses maladies rares, notre investissement est porté par des associations de patients, nationale comme *Histiocytose France*, ou locale comme *La petite maison dans la prairie* ou enfin plus généraliste comme *La Fédération Enfance et Santé*. Ces associations soutiennent notre projet et joignent leurs efforts à ceux des pouvoirs publics, l'Inserm, l'InVS qui, malgré une période économique difficile, nous permettent de continuer l'activité du registre.

Ce registre s'appuie sur le réseau des sociétés savantes, en particulier la SFCE (société française des cancers de l'enfant) et la SHIP (Société d'Hémo Immunologie Pédiatrique) et il contribue de facto au comité histiocytose de la SFCE.

1.1 Evolution en 2015

Il n'y a pas eu de modifications dans l'organisation du registre. Plusieurs travaux ce sont poursuivis et sont détaillés dans le chapitre sur les activités du registre. On peut juste mentionner

que le comité d'évaluation des registres à valider la prolongation de la qualification du registre pour une période de 5 ans.

1.2 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont:

- 1) Mesurer l'incidence et la prévalence de la maladie
- 2) Mesurer la mortalité spécifique en population
- 3) Déterminer les facteurs de risque d'apparition de la maladie et les moyens de prévention éventuels
- 4) Mesurer l'incidence et la prévalence des séquelles à long terme dans cette maladie (atteinte hypophysaire – cholangite sclérosante – insuffisance respiratoire – trouble neurologique et psychiatrique) et d'évaluer les méthodes de prévention
- 5) Mesurer l'impact des prises en charge thérapeutiques sur l'évolution à long terme de la maladie en particulier la mortalité, et les séquelles à long terme
- 6) Permettre la réalisation d'études biologiques fondamentales sur 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 qui font l'objet d'une surveillance par le registre sont

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique ou radio clinique),
- b) Le xantho granulome juvénile (forme systémique + d'un organe atteint),
- c) La maladie d'Erdheim Chester,
- d) La maladie de Rosai Dorfman. Les patients porteurs de mutations génétiques SLC29A3 sont associés à ce diagnostic et tous inclus.
- e) Le sarcome histiocytaire
- d) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elle présente des similarités dans sa présentation radiologique et est prise en charge par un réseau de soins similaires.

Il n'existe pas de critère d'âge, même si historiquement, le registre s'est développé à travers le réseau pédiatrique, en particulier celui de la SFCE et de la SHIP. Au sein du centre de référence, il s'appuie aussi sur les réseaux adultes de médecine interne, de pneumologie et de neurologie.

1.3.2 Validation des cas

La validation des cas repose sur la validation du diagnostic. Celle-ci repose sur les critères usuels de la maladie et en cas de doute, sur un 2^{ème} avis auprès du panel des anatomopathologistes coordonné par le Pr JF Emile, Hôpital A Paré, d'autant plus que celui fonctionne activement depuis 2014.

1.3.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente

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

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

Le coordinateur du registre est Jean Donadieu, le moniteur d'études cliniques est Mohamed Barkaoui et Mr Jean Miron assure une fonction de contrôle de qualité. Depuis l'année 2013, l'équipe de l'Hôpital Saint Louis utilise la base de données et la monitrice d'étude Mme E Bugnet assure la saisie et la validation des cas adultes recrutés à l'hôpital St Louis. En 2014, un effort notable s'est accompli pour inclure les patients adultes, à la fois à travers les signalements des RCP, l'adjonction à la cohorte des histiocytoses des cas d'Erdheim Chester suivi à la Pitié et d'une étude épidémiologique en cours sur Paris, menée par l'équipe du Pr Mahr, le Dr Maldini, le Dr De Menthon.

Les données sont recueillies sous la forme d'un cahier de recueil de données (CRF en anglais) dont il existe une version informatique et papier. Le monitoring des données se fait sur site. Il est encouragé d'avoir recours à une copie du dossier médical papier du patient et des principaux documents sources pour valider les données et permettre un contrôle de qualité. Les données recueillies et le CRF français correspondent aux données de la base de données européennes EURO HISTIO NET. **La base de données actuellement fonctionnelle sous Access 2003 qui reste l'outil du registre.**

En 2015, le registre a obtenu sa requalification pour 5 ans tacitement reconduit jusqu'en 2020.

1.3.4 Financement

Avant sa création, le projet de registre a bénéficié de plusieurs années de travail de recherche clinique et de financement venant de plusieurs sources avant tout pour des essais thérapeutiques : PHRC (1996 puis 2001), programmes régionaux (Nantes 1999) et aussi des financements de l'Agence Nationale de la Recherche (Projet EPI LCH 2005) et enfin récemment, avec sa qualification, par le comité national des registres (InVS et Inserm). Depuis les années 1996, ces projets ont bénéficié de fond PHRC géré par la DRC Ile de France, la DRC des pays de Loire, et la DRC Languedoc Roussillon. L'usage des locaux sont offerts par l'hôpital Trousseau.

De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'Association Histiocytose France a financé le registre apportant entre 20% et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas, financement publics qui représentent environ 18% du budget des dernières années.

A la date du 1 mars 2016, le budget de l'année 2016 n'est pas communiqué par l'Inserm.

Les financements de l'Association Histiocytose France ou les dons à destination du registre et des projets de recherche sur l'histiocytose, à l'exception des financements publics, transitent par le compte de l'association Groupe d'étude des histiocytoses. Le projet de recherche GENE HISTIO, étroitement associé au registre, a reçu un financement de la Société Française des cancers de l'enfant (SFCE) et de l'association 111 les arts et un don d'une association intitulée "La petite Maison dans la prairie".

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

Le point de départ du registre est le réseau de soins des hémato onco-pédiatres. Sur ce réseau, qui comporte 35 centres et qui s'avère avoir un rôle pivot, d'autres sur-spécialités s'avèrent clés pour le diagnostic et la prise en charge des patients, elle-même organisée en réseau : dermato-pédiatres, endocrino-pédiatres, orthopédistes pédiatres et aussi neuro-pédiatres, pneumo-pédiatres, hépato-pédiatres. Au delà de ces sur- spécialités les pédiatres généralistes sont concernés soit en hospitalier, soit en ville. Enfin ce réseau s'appuie sur des expertises spécifiques présentes au sein du centre de référence ou associées, en particulier le Pr K Hoang Xuan sur les aspects neurologiques, le Dr N Martin-Duverneuil, le Dr F Chalard, le Pr H Ducou Le Pointe sur le plan radiologique, le Pr M Polak sur le plan endocrinologique.

L'organisation adulte apparaît comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les sur-spécialités pivots sont la médecine interne, la neurologie et la pneumologie, mais avec une fréquence de la maladie qui n'est pas connue. Les liens avec le centre de référence sont inscrits dans une charte de fonctionnement. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes ont continué à progresser en 2015.

Apports des bases de données institutionnelles :

Nous ne sollicitons plus les bases de données du PMSI, car le codage apparaît très aléatoire et sa vérification demanderait un effort majeur, avec des résultats médiocres. Les données du PMSI national (année 2004 2007 puis 2008 2009 2010) et du CEPIDC (année 1978-2005) ont été transmises au registre. Le croisement entre ces sources, anonymes et les données nominatives du registre, impliquent des contacts au niveau à la fois de chaque institution hospitalière et des médecins certificateurs, afin de valider les diagnostics. Les contrôles faits ont montré des discordances très importantes sur le codage du PMSI et moins d'un cas sur 10 ayant un diagnostic d'histiocytose dans le PMSI s'avère confirmé.

Concernant les certificats de décès, ceux-ci ne mentionnaient en clair le diagnostic que depuis l'année 2000, il existe une large confusion entre histiocytose langerhansienne, lymphohistiocytose et histiocytose non langerhansienne, alors même que les codes CIM sont distincts. De ce fait, il est très difficile au niveau du registre, de recoder ces diagnostics. Le codage ORPHANET n'apporte pas une clarification, le nombre de code par la CIM 10 étant de 4, le nombre de code ORPHANET atteint 9 ! (voir tableau 1).

Rapport 2015 du registre des histiocytoses

Tableau 1: Code CIM10 et Orphanet des histiocytoses

Orpha code	Dénomination	CIM 10
389	Histiocytose langerhansienne	C96.0
264724	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'enfance	C96.5
99871	Granulome éosinophile des os	C96.6
99873	Maladie de Hand-Schüller-Christian	D76.0
99878	Syndrome de Hashimoto Prizker	
264955	Histiocytose langerhansienne de l'enfant et de l'adulte	
264750	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'adulte	
99870	Maladie de Letterer Siwe	
99874	Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte	J84.8
35687	Maladie d'Erdheim Chester	E88.89 ou C96.1 // non spécifique
158014	Maladie de Rosai Dorfmann / Destombes	D76.3
254707 254712 168569	Syndrome H ou Faisalab / SLC29A3	D76.3
158000	Xantho granulome Juvenile	D76.3
86896	Sarcome histiocytaire	C96.8
86897	Sarcome des cellules de Langerhans	C96.8
86900	Sarcome des cellules dendritiques interdigitées	C96.8
86903	Sarcome des cellules dendritiques sans autre spécification	C96.8

1.4 Comité de pilotage

Le comité d'orientation du centre de référence est l'entité qui fixe les orientations du registre et constitue le comité de pilotage du registre.

On rappelle sa composition:

"

- Equipe Saint-Louis, Pr A. TAZI, Dr G. LORILLON
- Equipe Trousseau et registre, Dr J. DONADIEU
- 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

Rapport 2015 du registre des histiocytoses

- Enfin, 2 représentants de personnel non médical sont désignés : Mr Mohamed BARKAOUI, moniteur d'étude du registre et Mme Emmanuelle BUGNET coordinatrice d'études cliniques, service de pneumologie, hôpital Saint-Louis.
- Sont également membres de droit : le Dr C. THOMAS du CHU de Nantes et le Dr E. JEZIORSKI du CHU de Montpellier.
- Enfin, le Pr JF. EMILE représente le panel anatomo-pathologique au sein de ce Conseil d'Orientation"

1.5 Panel anapath

L'année 2014 a vu la mise en place d'un panel d'anatomo pathologiste dont la liste est la suivante (tableau 2). Les activités de ce panel se sont poursuivies en 2015.

Tableau: Constitution du panel anatomopathologique

Institutions	Nom E mail des participants
<i>Hôpital A Paré, Boulogne (coordination)</i>	jean-francois.emile@uvsq.fr
Hôpital Femme Mère Enfant Hospice civil de Lyon	frederique.dijoud@chu-lyon.fr
Centre Léon Bérard Lyon	catherine.chassagne-clement@lyon.unicancer.fr
CHU Montpellier	v-rigau@chu-montpellier.fr
CHU Lille	Marie-Christine.COPIN@chru-lille.fr
CHU Nantes	anne.moreau@chu-nantes.fr
Hôpital Trousseau Paris APHP	sabah.boudjemaa@trs.aphp.fr aurore.coulomb@trs.aphp.fr
Hôpital Robert Debré Paris APHP	michel.peuchmaur@rdb.aphp.fr
Hôpital Necker Enfants Malades Paris APHP	thierry.molina@nck.aphp.fr ; tjomolina@gmail.com ; sylvie.fraitag@nck.aphp.fr ; nicole.brousse@nck.aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Neuro Pathologie Paris APHP	karima.mokhtari@psl.aphp.fr
Hôpital Saint Louis Paris APHP	veronique.meignin@sls.aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Pathologie Paris APHP	frederic.charlotte@psl.aphp.fr

Deux réunions se sont déroulées en 2015 et l'intérêt de ce panel est de permettre une confrontation anatomo clinique concernant les cas difficiles à classer. Le panel peut être sollicité entre 2 réunions pour avis.

2 Résultats

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

Les données présentées ici sont les données accumulées depuis 1993 dans le registre des patients. L'origine de ces données vient de plusieurs sources. Le départ a été l'étude rétrospective publiée en 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 faite par T Genereau jusqu'aux années 2006 a été ajoutée à la base de données.

A ce jour, un total de 3014 patients (+ 245 en 2015) patients a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 2561 (+216 en 2015) patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=101, données de signalement insuffisantes n=305 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi) et diagnostic non étudiés n=47.

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 : répartition par diagnostic

Année (antériorité)	2013	2014	févr-15	févr-16
Diagnostic	N	N	N	N
Histiocytose langerhansienne	1678	1828	2034	2211
Isolé	1678	1818	Dont 2004	Dont 2182
associée à Erdheim chester		7	24	20*
associé à Rosai Dorfman		1	3	2*
associé à Xantho granulome Juvénile		2	2	3
associé (suivi de) d'un sarcome histiocytaire			2	4
Erdheim Chester (hors association LCH)	2	2	131	137
Rosai Dorfman	7	11	39	65
Syndrome SLC29A3			10	11
Xantho granulome Juvénile	31	31	37	40
Sarcome histiocytaire primitif			48**	40
Sarcome histiocytaire secondaire				9(+4 LCH / SH)
Histiocytose non classé***				9
Gorham			36	38

* les patients sans suivi ont été classés en "missing data"

** en 2014, les Sarcomes histiocytaires primitifs et secondaires n'étaient pas distingués

*** Histiocytose non classé: après avis du panel anatomo pathologique.

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

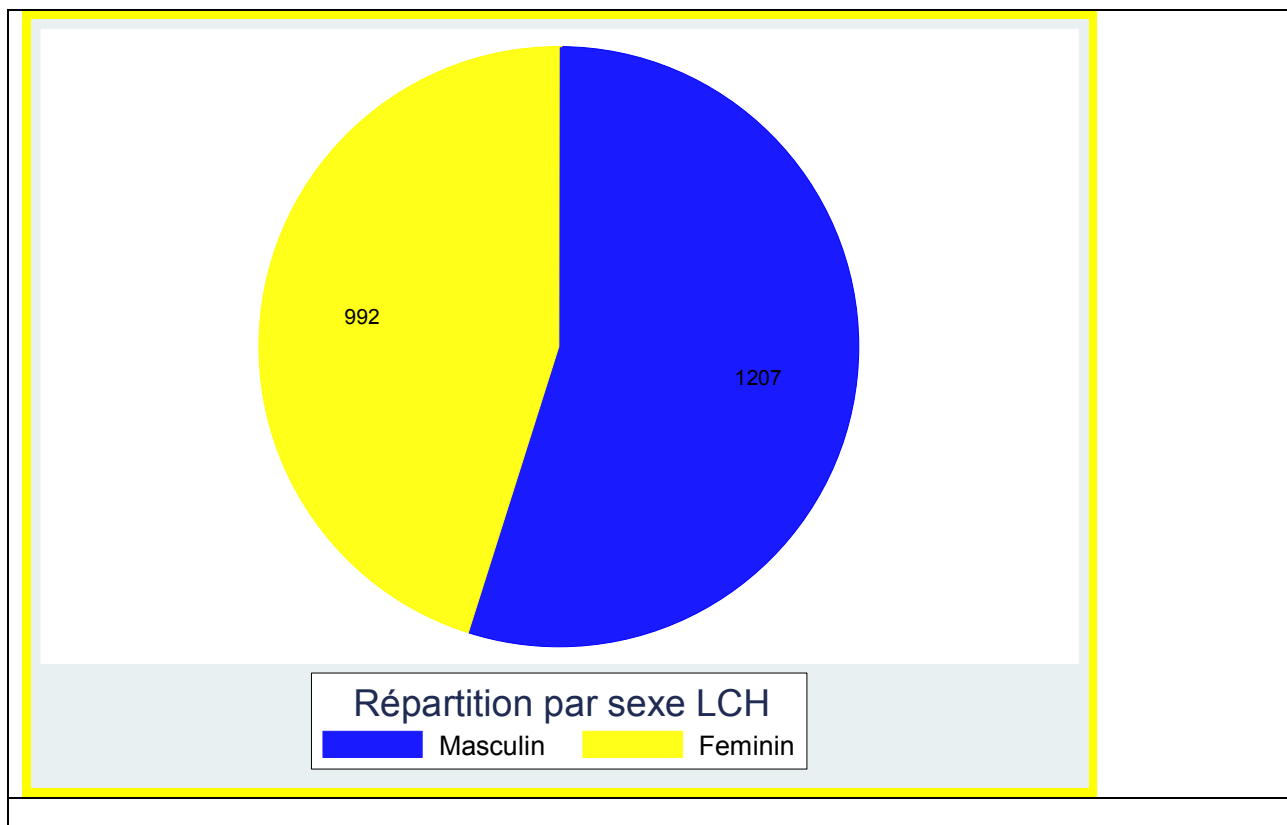
2.2 *Détail par pathologie*

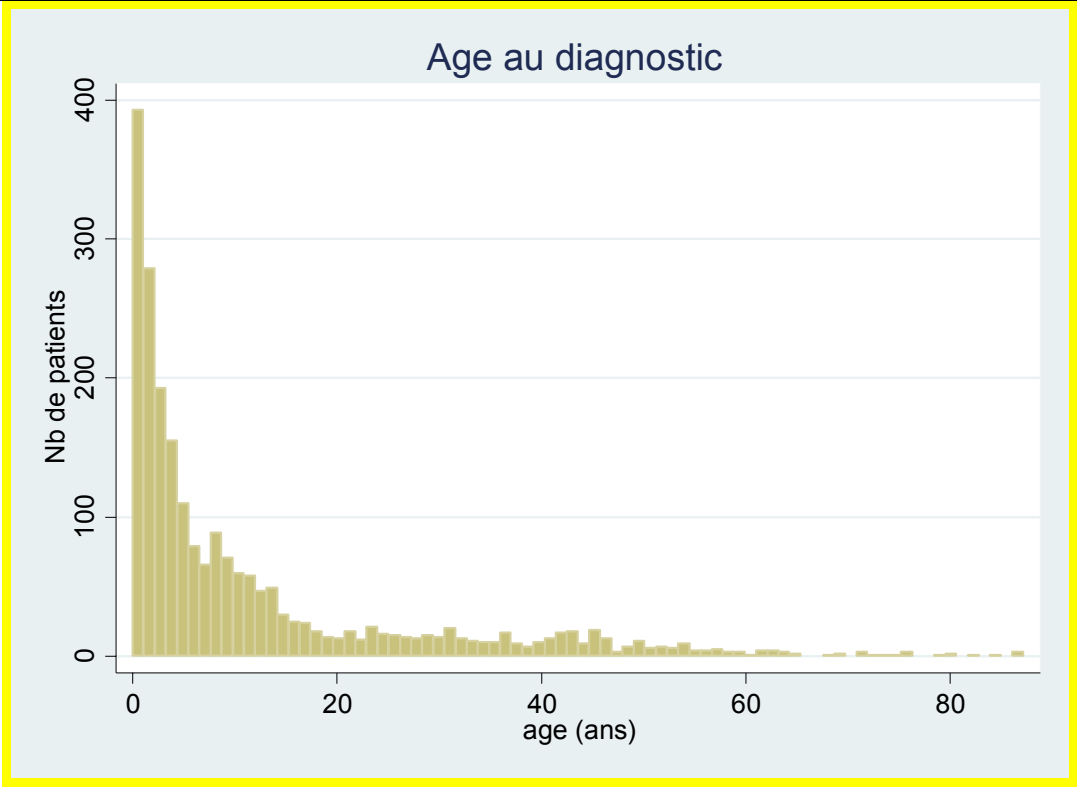
2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

Total	15/2/2013	10/2/2014	02/2015	02/2016
Nb	1728	1824	2029	2211
Suivi médian	3.5	3.59	3.8	4.05
Personnes années	9648	10451	12161	13770
Age < 15 ans	1414	1494	1590	1673
Age 15 - 30 ans	135	154	198	236
Age > 30 ans	133	176	238	302

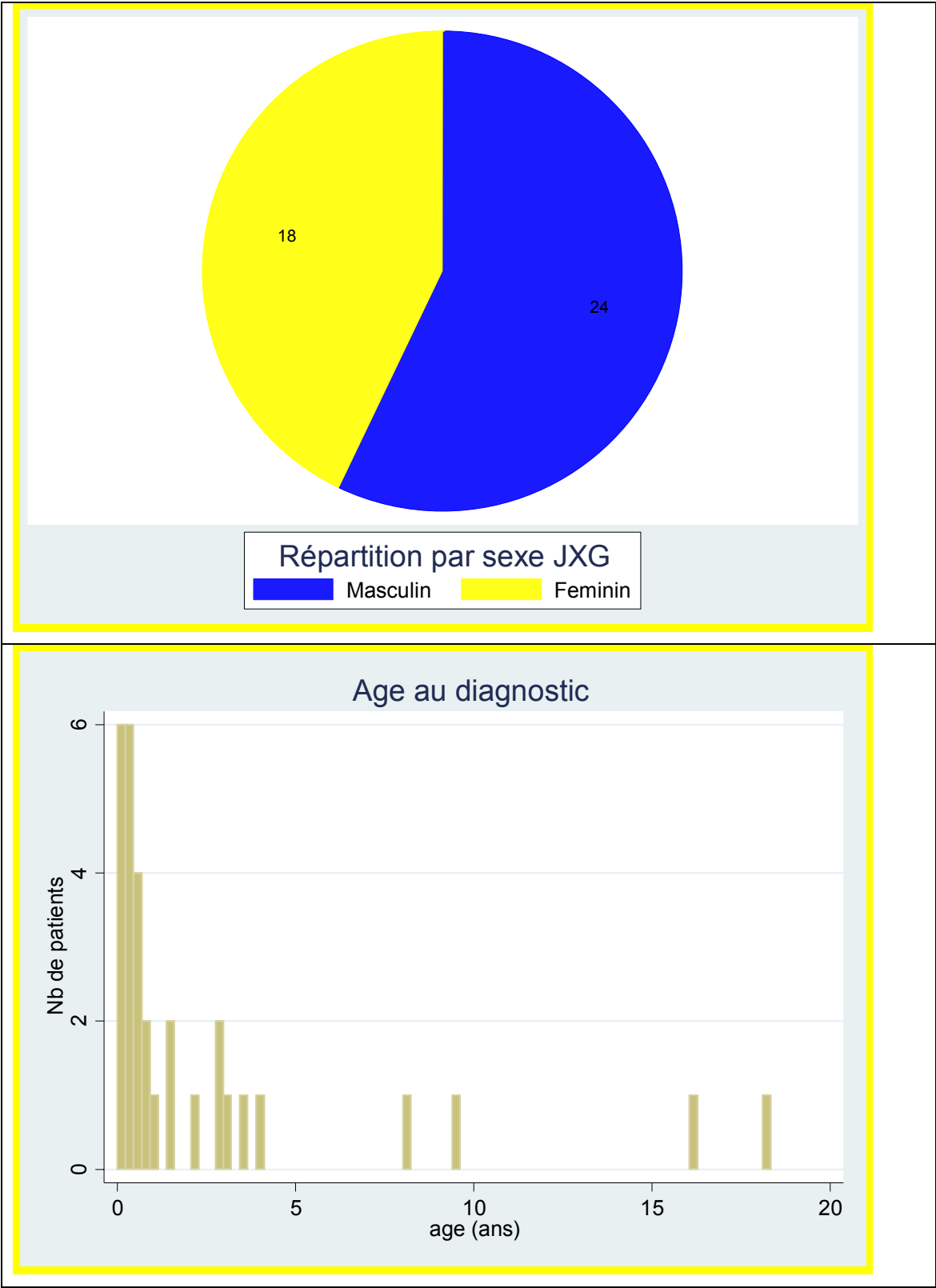
Figure 1: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes





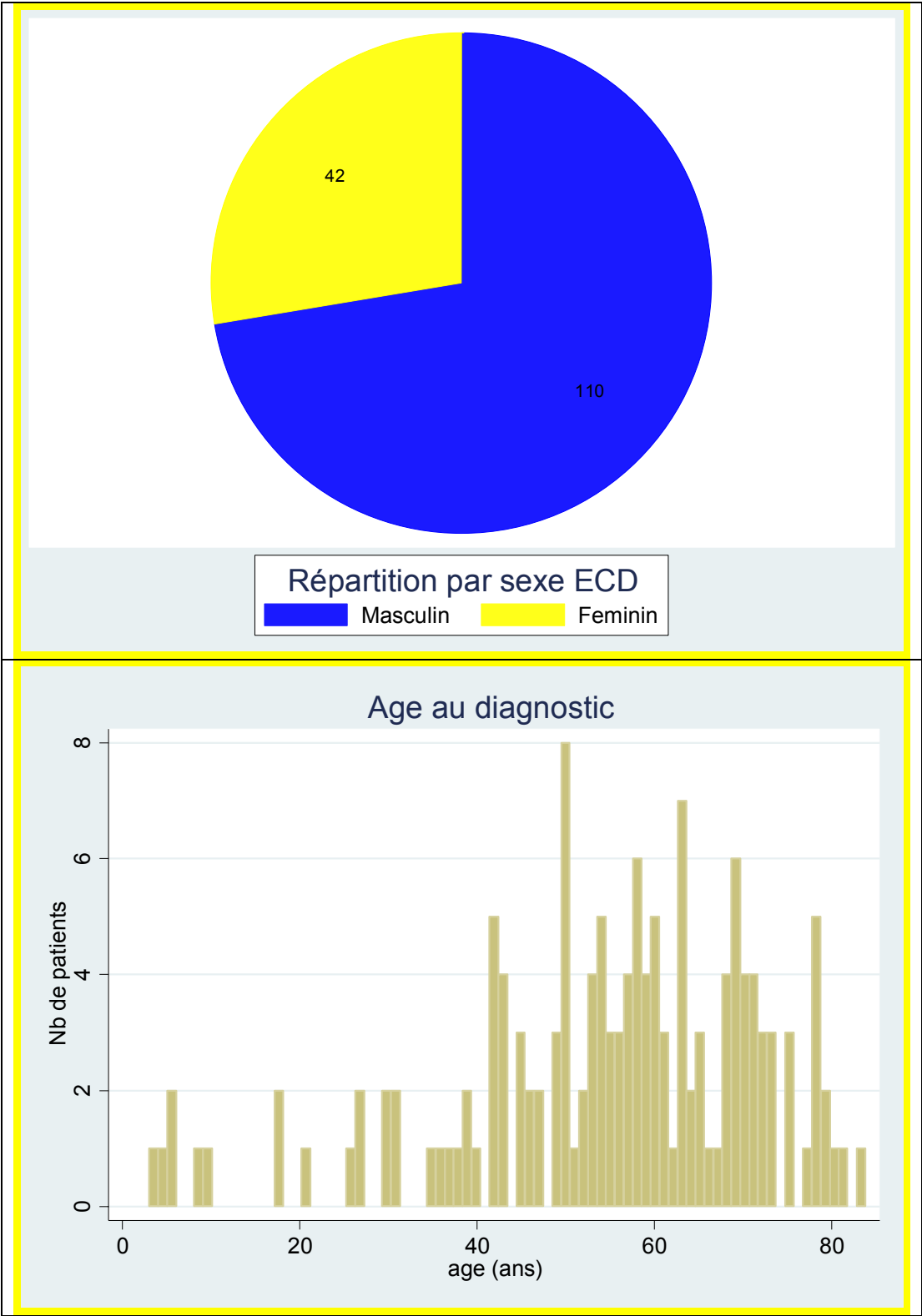
2.2.2 Xantho granulome juvénile (forme systémique):

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



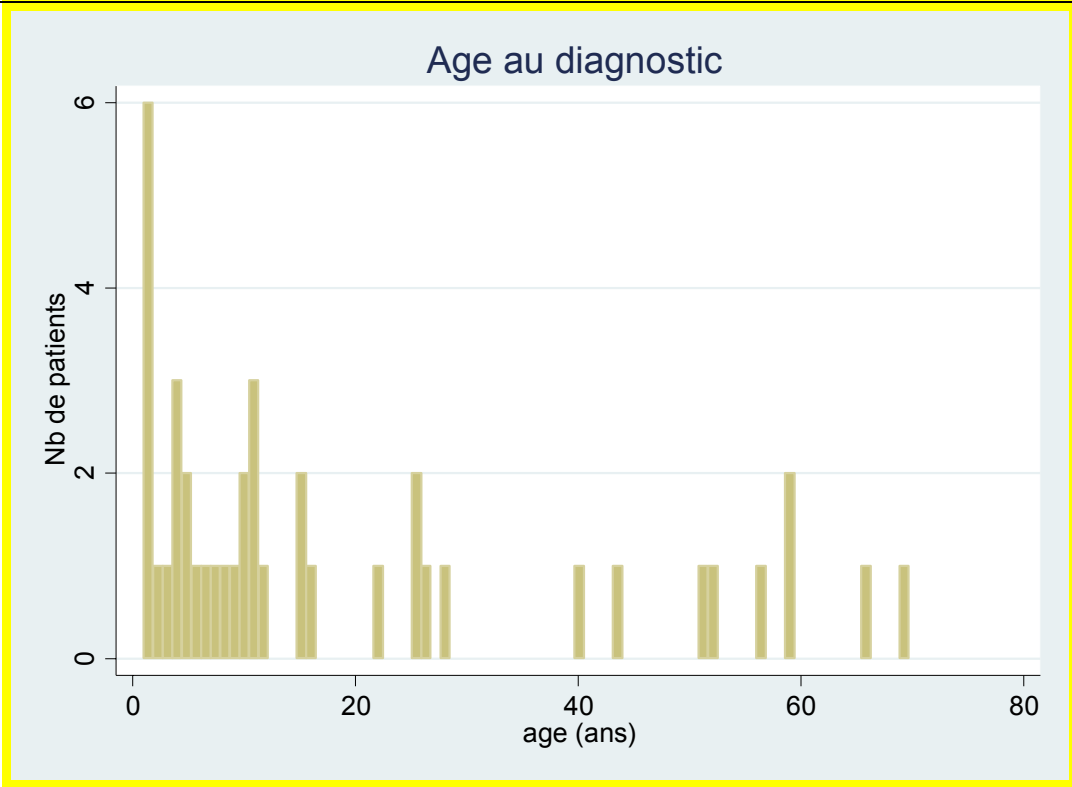
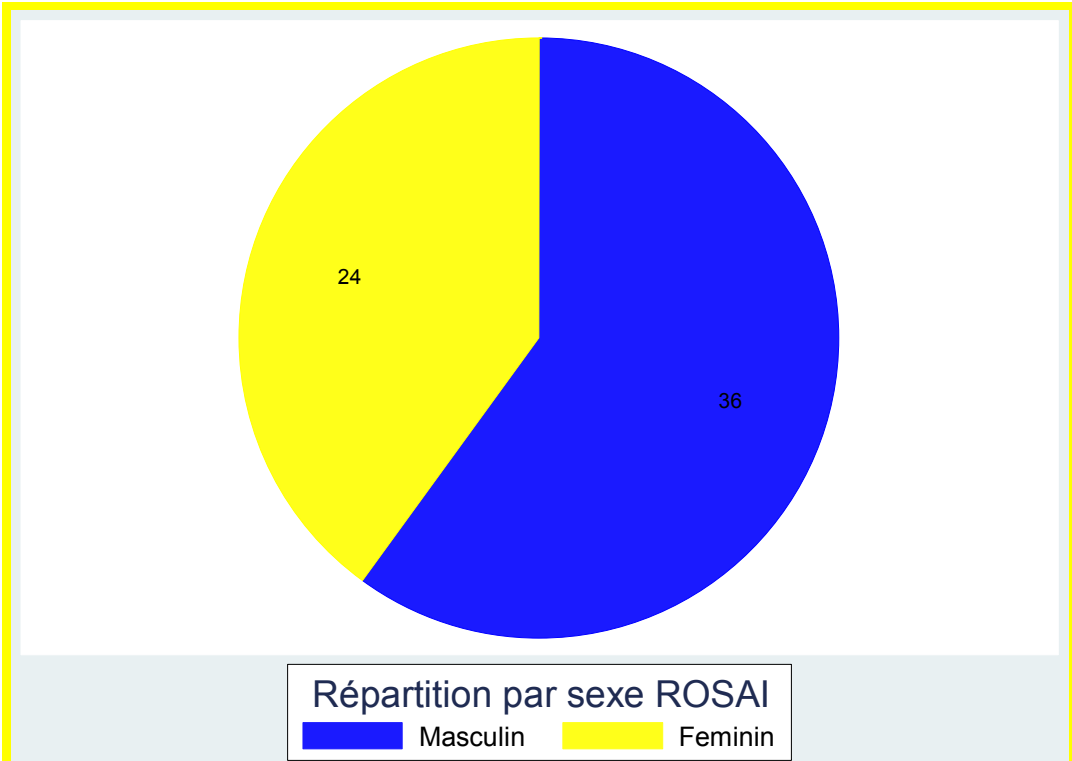
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

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



2.2.4 Maladie de Rosai Dorfman

Figure 4: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic maladie de rosai dorfman



2.3 Nombre de patients par région et par centre

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

Tableau2a : Recrutement par centres pédiatriques / pour l'année 2014

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014 LCH	2014 histio non LCH	2015 LCH	2015 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
Amiens	6	3	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	15	0
Angers	2	6	0	2	1	2	2	0	2	0	1	0	18	2
Besançon	1	6	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	10	1
Bordeaux	28	11	2	5	0	4	3	5	1	0	3	0	71	0
Brest	12	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	17	0
Caen	1	14	5	0	1	0	1	1	0	0	2	0	26	0
Clermont Ferrand	13	4	1	0	1	2	2	0	0	0	1	0	25	0
Dijon	4	2	0	1	3	0	0	1	1	1	0	0	11	1
Grenoble	13	15	2	1	3	3	1	0	2	0	1	0	41	4
Lille	25	30	7	3	8	7	4	4	6	0	1	1	96	7
Limoges	8	8	1	1	0	2	0	1	1	0	0	0	21	1
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	63	40	8	5	8	7	11	5	5	1	3	2	158	5
Marseille onco hémato	29	38	2	3	3	2	1	1	4	0	4	0	88	3
Montpellier	11	14	2	0	1	3	5	4	0	0	2	0	44	4
Nancy	19	21	3	4	1	3	2	3	1	0	0	1	59	2
Nantes	14	15	2	6	4	2	1	3	6	0	5	0	64	2
Nice	12	14	4	1	1	3	1	0	3	0	1	0	43	2
Paris Curie	24	17	1	0	1	3	1	6	2	0	3	0	61	1
Paris IGR	63	12	3	5	2	2	4	3	1	0	3	0	96	0
Paris Necker	80	45	7	5	5	7	6	4	4	0	4	1	173	0
Paris R Debré / st Louis	11	8	2	2	0	1	2	2	1	0	0	0	30	5
Paris Trousseau	56	85	13	5	11	14	12	9	14	1	11	4	244	24
Poitiers	0	1	4	0	1	0	0	1	2	1	0	0	9	1
Reims	14	7	0	1	3	1	2	1	0	0	0	0	32	0
Rennes	23	9	0	0	1	3	1	0	0	0	6	0	44	1
Rouen	4	9	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	15	0
Saint Etienne	4	3	0	1	2	0	1	2	1	0	1	0	16	0
Strasbourg	5	13	1	1	2	0	6	1	0	1	4	0	33	1
Toulouse	50	30	2	4	2	7	2	5	6	1	11	1	118	5
Tours	9	8	1	0	0	1	2	0	2	0	1	0	24	1
Ile de la Réunion	0	4	1	2	0	1	3	2	1	0	0	0	17	0

Rapport 2015 du registre des histiocytoses

Tableau 4b : Recrutement par les centres adultes affiliés au centre de référence

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2014 Hors LCH	2015 LCH	2015 Non LCH	Total LCH	Total Non LCH
St Louis adulte Pneumo et MI	23	50	14	12	9	21	21	28	17	0	14	0	225	2
Cochin médecine Interne	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	7	0
Pitié salpêtrière médecine interne	23	30	8	9	12	8	18	12	10	15	4	1	53	115
Pitié Neuro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	31	0

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

Le délai médian entre 2 visites est de 0.88 ans (p25 0.28 ans p75 2.7 ans). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 3,6 années.

La comparaison des situations entre février 2013 et 2014 montre un effort continu de recrutement et de mise à jour de suivi – tableau 3 avec une progression très nette, qui s'explique par la contribution du panel anapath et par la contribution plus forte des équipes adultes.

La figure 5 suivante montre le recrutement par année pour les patients de moins de 15 ans et pour l'ensemble des patients.

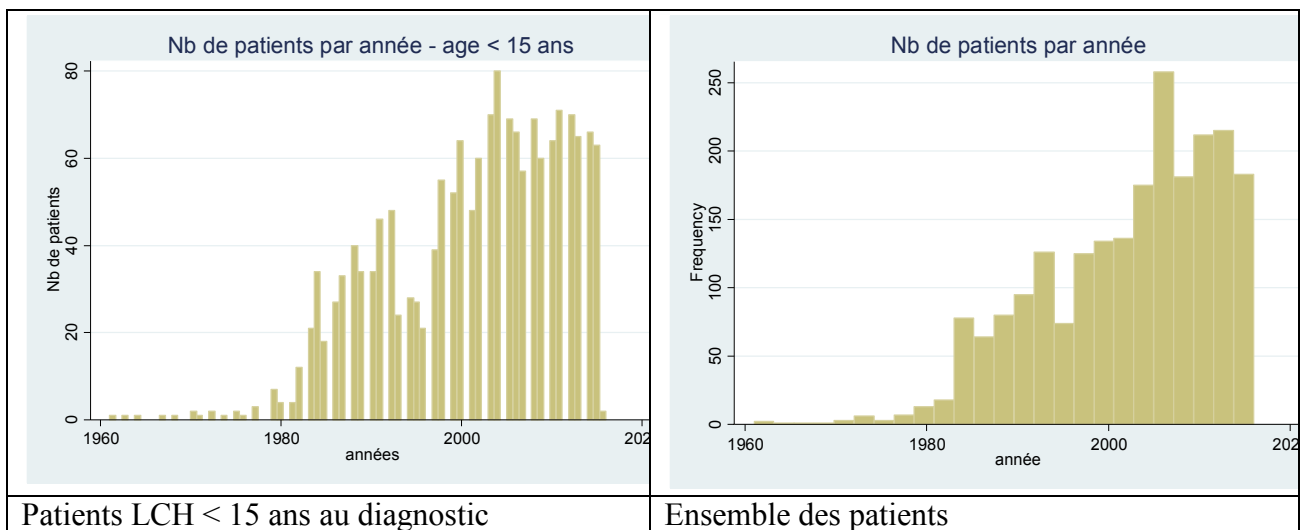


Tableau 5 : Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge au diagnostic) pour les Histiocytoses Langerhansiennes uniquement*

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30
1961	1	1	0	0
1962	0	0	0	0
1963	1	1	0	0
1964	1	1	0	0
1965	0	0	0	0
1966	0	0	0	0
1967	1	1	0	0
1968	1	1	0	0
1969	0	0	0	0
1970	2	2	0	0
1971	1	1	0	0
1972	5	2	3	0
1973	0	0	0	0
1974	1	1	0	0
1975	2	2	0	0
1976	1	1	0	0
1977	5	3	2	0
1978	2	0	0	2
1979	7	6	0	0
1980	6	4	2	0
1981	5	4	1	0
1982	13	12	1	0
1983	22	21	1	0
1984	37	34	3	0
1985	19	18	0	1
1986	29	27	2	0
1987	35	33	1	1
1988	45	40	4	1

1989	35	34	0	1
1990	41	35	3	4
1991	54	46	3	5
1992	54	48	2	4
1993	35	24	4	7
1994	37	28	6	3
1995	40	27	8	5
1996	34	21	6	7
1997	53	39	6	8
1998	72	55	5	12
1999	61	52	6	3
2000	73	64	3	6
2001	65	48	8	9
2002	71	60	4	7
2003	80	70	6	4
2004	95	80	8	7
2005	84	69	5	10
2006	89	66	10	13
2007	85	57	7	21
2008	97	69	16	12
2009	85	60	8	17
2010	98	65	15	18
2011	115	71	17	27
2012	110	69	11	30
2013	107	65	19	23
2014*	98	66	14	18
2015*	96	66	16	14
2016*	5	3	0	2
total	2211	1673	236	302

* au 28/2/2016 Les lignes surlignées correspondent à des chiffres indicatifs, car non validés par manque de recul.

2.5 Evénements surveillés par le registre

De façon routinière, le registre suit plusieurs événements de santé chez l'enfant de moins de 15 ans au diagnostic d'histiocytose langerhansienne et uniquement depuis 1983, les effectifs n'étant pas complets pour les années antérieures ou les autres tranches d'âge.

Ces indicateurs sont la survie, les séquelles et la thérapeutique.

Nous présentons ici des statistiques sur les événements liés à la maladie (Décès/ séquelles permanents (dont diabète insipide/ cholangite sclérosante/ atteintes neuro dégénératives) et 2 indicateurs de traitements: nombre de patients par an recevant des traitements de première ligne et de traitement de 2^{ème} ligne (2 Cda Arac). Nous avons ajouté en 2015 les thérapies ciblées.

Année du diagnostic	Nb total de cas	Décès** N (%)	Séquelles permanents N (%)	Atteinte hypophysaire N (%)	Cholangite sclérosante N (%)	Atteinte neuro dégénérative N (%)	Traitement de 1 ^{re} ligne N (%)	Traitement par 2 ^e Cda Aracytine N (%)	Traitement ciblée
1983	21	2 (9.5)	6 (28)	6 (28)	0	1 (4.7)	16 (76)	0	0
1984	34	4 (11.7)	12 (35)	12(3)	2 (5.9)	3 (8.8)	21 (62)	0	0
1985	18	1 (5.56)	3 (16.6)	2(10.5)	1 (5.5)	0	14 (78)	0	0
1986	27	2 (7.4)	4 (14.1)	64(15)	0	1 (3.7)	15 (55)	0	0
1987	33	5 (15.1)	8 (24)	8(24)	1 (3)	1 (3)	23 (69.7)	0	0
1988	40	6 (15)	10 (25)	9 (22.5)	1 (2.5)	0	29 (72)	0	0
1989	34	1 (2.9)	9 (26.5)	8(24)	1 (2.94)	2(5.9)	18 (53)	0	0
1990	35	6 (17.1)	6 (17.7)	5 (14.3)	1(2.1)	0	21 (62)	0	0
1991	46	3 (6.5)	9 (20)	8 (17.7)	1 (2.2)	2 (5.8)	30 (65.2)	0	0
1992	48	4(8.3)	9 (18.7)	9(18.7)	1(2.08)	2 (4.2)	29 (60.4)	0	0
1993	24	0	3 (12.5)	3 (24)	0	2 (8.3)	14 (52)	0	0
1994	28	1(3.5)	10 (35.3)	10 (35.7)	1 (3.5)	2 (8)	10 (40)	0	0
1995	27	4 (15)	8 (29.6)	4 (14.8)	3 (11.1)	1 (3.7)	12 (46.1)	0	1 (3.8) ND 0
1996	21	1 (4.76)	6 (28.5)	6 (28.57)	0	1 (4.7)	7(33)	1 (4.8)	0
1997	39	1 (4.7)	6 (15.4)	5 (12.8)	1 (2.8)	1 (2.5)	23 (59)	0	1 (2.6) ND
1998	55	3 (5.4)	11 (20)	11 (20)	1(1.8)	1(1.8)	33 (60)	3 (5.4)	0
1999	52	0	9 (17.3)	8 (15.4)	1 (1.9)	1 (1.9)	31 (60)	0	0
2000	64	0	9 (14.3)	8 (12.5)	1 (1.6)	1.(1.5)	37 (58)	3(4.7)	0
2001	48	2 (4.2)	7 (14)	7 (14.5)	1 (2.1)	1(2)	22 (45.3)	1 (2.1)	0
2002	60	0	6 (10)	6 (10)	2 (3.2)	1(2.8)	25 (42)	2(3.2)	0
2003	70	0	10 (14.5)	10 (14.5)	2	2 (2.5)	28 (40)	1 (1.4)	1 (1.6) ND
2004	80	1 (1.2)	10 (12.3)	10 (12.3)	1	2(1.67)	50 (62.5)	2(2.5)	2(2.56) ^{ND+MS}
2005	69	0	10 (14.4)	10 (14.4)	0	2 (2.9)	25 (36.2)	1(21.45)	0
2006	66	0	8 (12.1)	7 (10.6)	1 (1.5)	1(1.52)	33 (50)	3(4.5)	0
2007	57	0	7 (12.1)	7(12.8)	0	0	29 (51)	4(7)	0
2008	69	3 (4.4)	8 (11.6)	6 (8.7)	3(4.3)	0	47(68)	3(4.3)	0
2009	60	0	7(11.6)	7 (10.9)	0	0	33(55)	7(11.7)	0
2010	65	0	9 (14)	8 (11.2)	2 (3.1)	0	33 (51.5)	1(1.56)	0
2011	71	2 (2.8)	8(11.3)	8 (11.2)	0	1(1.4)	49(69)	7(9.9)	1(1.43) ND
2012	69	1 (1.4)	7(10)	7 (10)	0	0	40 (57.1)	4(5.7)	0
2013	65	1 (1.5)	8(12.3)	8 (12.3)	0	1	34 (52.3)	1(1.54)	1(6.9) ^{MS}
2014	66	1 (1.5)	1(1.5)	1 (1.5)	0	0	33(50)	1(1.52)	4 (7) ^{MS}
2015	66	0	4(6.2)	3 (4.7)	1 (1.56)	0	19(30)	0	2 (6) ^{MS}

** rapporté à l'année du diagnostic *** un patient ayant une indication mais traité par vemurafenib. Les cases surlignées ne peuvent pas être considérées comme validées car la situation des patients peut changer dans les 5 ans qui suivent le diagnostic.

Un nombre plus élevé de décès a été observé en 2012 -2013 et atteint 7 décès en 2 ans. Dans 4 cas, il s'agissait de patients décédés des séquelles tardives de leur maladie ou de causes intercurrentes, non explicables par un traitement. Dans 3 cas, il s'agissait de décès liés à une présentation systémique de la maladie, en cours de traitement intensifs ou juste au décours du traitement. Cette dernière circonstance a motivé des modifications des recommandations HL 2010 et encourage à la mise en place d'essai thérapeutique avec des thérapies ciblées.

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

2.6.1 Travaux de recherche en cours

2.6.1.1 Etude Gene histio :

L'étude GENE HISTIO a été ouverte en septembre 2011 après accord du CPP IdF3 et reste ouverte en 2016.

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

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

Assureur : HDI Gerling

Durée de l'étude : 6 ans

Effectifs prévus : 400 patients

Centres participants : Ensemble des services d'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 Génomique, 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 prévalents** = les patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne diagnostiquée avant le début de l'étude et pour lesquels la recherche de marqueurs biologiques sanguins ne peut être organisée d'une façon prospective, et les **cas incidents**, = les cas qui surviennent à partir du début de l'étude et pour lesquels un suivi biologique peut être organisé.

Résultats 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 ses caractéristiques génétiques, mais pas à la partie suivie / biomarqueurs. Cette étude prévoit : A) **Pour les cas prévalents:** une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion d'une consultation de suivi, le prélèvement d'un échantillon de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. B) **Pour les cas incidents:** une étude sur la biopsie initiale de l'oncogène B raf et à l'occasion des

consultations de suivi, le prélèvement d'échantillon de sang pour recherche de biomarqueurs et à une reprise un prélèvement de sang et de muqueuse buccale pour étude génétique. C) **Pour les parents et les fratries des cas** : une consultation pour prélèvement sanguin et prélèvement de muqueuse buccale

2.6.1.2 Avancement des travaux

2.6.1.2.1 Corrélation entre la présentation clinique de la maladie et le statut mutationnel BRAFV600E

Cette étude de corrélation a pu être réalisée à ce jour pour 360 cas pédiatriques d'histiocytose langerhansienne. L'étude des blocs tumoraux par pyroséquençage a permis de mettre en évidence la mutation BRAFV600E pour 52% patients. Ce travail a été présenté à l'ASCO en juin 2015 et est en cours de révision dans le Journal of Clinical Oncology.

2.6.1.2.2 Etude de biomarqueurs sanguins

Une collaboration avec l'équipe de Valéry Taly, PhD, Université Paris Descartes-INSERM UMRS1147, va rechercher à partir de plasma ou sérum des patients au diagnostic, si de l'ADN issu des cellules de langerhans anormales peut être détecté et servir comme marqueur de la maladie. Si cela est validé, alors nous testerons des plasmas ou sérums de ces patients au cours de l'évolution de la maladie (mise en rémission, ou maladie résistante au traitement, voir récurrence) afin de tester la valeur prédictive de la quantification de ces marqueurs et leur corrélation avec l'évolution des malades.

2.6.1.2.3 Détermination de mutations somatiques supplémentaires autre que BRAFV600E dans l'histiocytose langerhansienne.

* A partir de 86 ADN issus des lésions biopsiées de patients ayant une histiocytose langerhansienne, une étude par génotypage par spectrométrie de masse a recherché les Hot-spot de mutation des oncogènes BRAF, NRAS, KRAS et PIK3CA. Les résultats de cette étude sont en cours de publication dans le journal « Blood ».

* 6 échantillons d'ADN issus des lésions biopsiées congelées, riches en cellules de langerhans tumorale, négatives pour la mutation *BRAFV600E* ont été étudiés en séquençage Sanger à la recherche de mutations récemment décrites sur le gène *MAP2K1*. Dans un cas, l'analyse a révélé une mutation dans l'exon 2 du gène.

Les 5 autres échantillons ont été étudiés par Whole Exome Sequencing, en comparant avec l'ADN sanguin constitutionnel du malade afin de mettre en évidence des mutations somatiques. Des mutations ont été mises en évidence et sont en cours d'analyse.

2.6.1.2.4 *Corrélation génotype phénotype: Genotype phenotype correlation*

Ce travail est en cours de publication dans la revue Journal of Clinical Oncology. Elle a été soumise en décembre 2015, après un abstract en présentation orale.

2.6.1.2.5 *BRAF minimal residual diseases*

A travers 2 travaux publiés en 2015, il a été montré que chez un nombre limité de patients (n = 10), la mutation BRAF V600E pouvait être détectée et amener une information importante pour le suivi des patients Mutés, qui sont les patients les plus sévères.

A travers la cohorte française, nous avons étendu ce travail en multipliant les points de suivies pour disposer de courbe de décroissance de la Braf émie.

Ce travail est en cours d'analyse (écriture juin 2016).

2.6.1.2.6 *Vemurafenib: une thérapie ciblée dans l'histiocytose langerhansienne*

2.6.1.2.6.1 Approche réglementaire

Un "orphan designation" est en cours d'étude auprès de l'EMA. Le dossier complet est validé et la réunion du COMP est prévue dans le courant mars. Nous espérons obtenir le statut d'"orphan designation" pour le mois d'avril 2016, sous réserve de l'accord rapide du COMP.

Le dossier de l'ODD est disponible [ici](#).

Un PIP (plan d'investigation pédiatrique) est planifié.

2.6.1.2.6.2 Etude pharmacocinétique Pharmacokinetics study

Les dosages de 12 patients pédiatriques ont été analysés suivants un protocole précis dans le laboratoire de pharmacologie de l'hôpital Poincaré à Garches, par l'équipe du Pr Alvarez.

Un article est en cours de rédaction et l'abstract suivant a été soumis au congrès de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique

Pharmacokinetics study of vemurafenib in a pediatric population: preliminary results

FABRESSE Nicolas^{1,2}, LARABI Islam Amine¹, ABE Emuri¹, DONADIEU Jean³, HERITIER Sébastien³, ALVAREZ Jean-Claude^{1,2}

¹Laboratory of Pharmacology-Toxicology, AP-HP, Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré, 92380 Garches, France

²Université Versailles Saint Quentin en Yvelines, UFR Sciences de la Santé, 2 avenue de la source de la Bièvre, 78180 Montigny-le-Bretonneux, France

³Department of Pediatrics, AP-HP, Centre de Référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, Paris, France

Introduction : Vemurafenib (VMF) is a BRAF kinase inhibitor approved in United-States and Europe for metastatic melanoma BRAF^{V600} mutant. Pharmacokinetics studies realized in adult populations showed a large interindividual variability which could explain interpatient differences observed in terms of efficacy or safety [1]. Resistance to BRAF inhibitors occurs quickly after treatment initiation [2], within months, and could be due to plasma under exposure to VMF. These observations could justify a therapeutic drug monitoring for VMF. Since 2013, some pediatrics diseases have been associated to BRAF mutation (astrocytomas, glioblastoma and Langerhans cell histiocytosis) [3–5]. In these cases, VMF was sometimes successfully used following classical

chemotherapies failure, and permitted a rapid clinical improvement in patients [5]. However, dosage regimen is generally empirically decided, based on the similarity of the body weight related adult reference dose used in melanoma, since no pharmacokinetics data exist for VMF in pediatric populations. The objective of this study was to evaluate the main pharmacokinetics parameters in this population, and to compare our results to adult values observed in clinical studies. **Patients and methods:** 7 children aged from 1 to 8-years-old, suffering from Langerhans cells histiocytosis were enrolled in this prospective study. They received 14 to 43 mg.kg⁻¹ of oral VMF. Plasmatic concentrations were evaluated at the 1st and the 14th day after starting the treatment (T0^H, T2^H, T3^H, T4^H, T5^H, T6^H, T8^H, T10^H and T12^H) using an LC-MS/MS method previously published [6]. **Results and discussion:** AUC at J₁ was 61 ± 41 µg.ml⁻¹.h⁻¹ (mean ± SD) with a C_{max} (T5^H) of 6.5 ± 5.4 µg.ml⁻¹ and C_{min} 4.3 ± 2.6 µg.ml⁻¹. AUC at J₁₄ was 164.8 ± 90 µg.ml⁻¹.h⁻¹ with a C_{max} of 13.0 ± 8.8 µg.ml⁻¹ and C_{min} 11.3 ± 8.5 µg.ml⁻¹. T_{max} observed at J₁ was equivalent to adult (4.5^H Vs. 5^H). AUC increase 2.6 fold from J₀ to J₁₄ Vs. 15 to 17 fold among adults [7]. AUC, C_{max} and C_{min} SD underline an important inter-individual variability. Looking intra-patient variability at J₁₄ (mean J₁₄-SD: 2.2 µg.ml⁻¹), kinetics presents few variation according to steady state achievement. Although C_{min} observed differs from adult studies (54 and 57 µg.ml⁻¹) [6,7] with a 4 to 5 fold factor, good clinical response was observed among patients, except for one of them with the lower concentration (3 ng/mL). Skin rashes appeared in 4 patients, and were not associated to elevated VMF concentrations. **Conclusion:** Therapeutic VMF concentrations observed in children Langerhans cell histiocytosis are lower than those noted in adults melanoma treatment. These preliminary results need to be confirmed among more patients.

Bibliography:

1. Funck-Brentano E *et al.* Plasma vemurafenib concentrations in advanced BRAFV600mut melanoma patients: impact on tumour response and tolerance. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* (2015); **26**:1470-5
2. Weeraratna AT. RAF around the edges--the paradox of BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* (2012); **366**:271-3.
3. Skrypek M *et al.* Pilomyxoid astrocytoma treated successfully with vemurafenib. *Pediatr Blood Cancer* (2014); **61**:2099-100
4. Robinson GW *et al.* Complete clinical regression of a BRAF V600E-mutant pediatric glioblastoma multiforme after BRAF inhibitor therapy. *BMC Cancer.* (2014);**14**:258
5. Héritier S *et al.* Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. *JAMA Oncol.* (2015);**1**:836-8
6. Alvarez J-C *et al.* A LC/MS/MS micro-method for human plasma quantification of vemurafenib. Application to treated melanoma patients. *J Pharm Biomed Anal.* (2014);**97**:29-32
7. Roche. RCP Vemurafenib. (2015)

2.6.1.2.6.3 Etude pilote du vemurafenib dans l'histiocytose langerhansienne de l'enfant / Pilot phase in refractory children LCH

Les bases rationnelles de cette étude sont:

- * étude de la cohorte française des patients avec histiocytose langerhansienne montrant l'importance des séquelles et des formes sévères encore aujourd'hui [cohorte Fr br J Haematology](#)
- * la présence d'une traitement des formes sévères possibles par une chimiothérapie très intensives mais très toxiques (étude LCH S 2005)²
- * un cas clinique d'efficacité sur un cas clinique exemplaire ³
- * le synopsis de l'étude pilote est disponible [ici](#)

La phase pilote est en cours d'achèvement avec 12 patients inclus, 8 en france et maintenant 4 à l'étranger (UK n=2, Italy n=1, Liban n=1).

La réponse à court terme apparaît excellente de même que la tolérance, mais 1 échec est observé concernant une atteinte du foie (cholangite sclérosante) et des rechutes sont aussi observées à l'arrêt. La phase pilote devrait être finalisée en MARS 2016.

2.6.1.2.6.4 Other targeted therapies in Histiocytic syndrome

A ce jour, le dogme est l'utilisation des thérapies ciblées en monothérapie. Mais nous voyons déjà arrivée l'association d'anti B Raf avec un anti MEK (voir publication/ Premier auteur: E Diamond).

2.6.1.2.7 Etat des inclusions dans l'étude GENE HISTIO

Un total de 347 patients ont été inclus en jusqu'au 31/12/2015 (date inclusion communiquée)

Centres SFCE / SHIP	2011-2012	2013	2014	2015
Amiens	1	1	3	1
Angers	2	0	2	2
Besançon	0	0	0	1
Bordeaux	1	2	0	3
Brest	0	0	0	1
Caen	1	1	0	1
Clermont Ferrand	1	0	0	0
Dijon	1	0	0	0
Grenoble	1	0	5	0
Lille	2	3	4	2
Limoges	2	1	0	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	3	1	8	4
Marseille onco hémato	2	1	5	5
Montpellier	8	4	0	3
Nancy	2	13	4	0
Nantes	4	1	1	0
Nice	2	1	3	6
Paris Curie	0	0	1	1
Paris IGR	2	1	0	1
Paris Necker	8	2	11	3
Paris R Debré / st Louis	3	1	0	1
Paris Trousseau	70	13	16	9
Poitiers	0	1	3	1
Reims	1	1	1	0
Rennes	2	0	8	5
Rouen	0	0	1	0
Saint Etienne	0	2	1	1
Strasbourg	6	0	1	3
Toulouse	2	14	5	12
Tours	2	0	2	1
Ile de la Réunion	0	0	2	0
Total	129	64	87	67

2.6.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.6.2.1 Publications publiées depuis février 2015 dans des revues à comité de lectures

Ces publications concernent les différents aspects auquel le registre et le centre de référence contribuent.

Tazi et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2015) 10:30
DOI 10.1186/s13023-015-0249-2



RESEARCH

Open Access

The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study

Abdellatif Tazi^{1,2*}, Constance de Margerie³, Jean Marc Naccache⁴, Stéphanie Fry⁵, Stéphane Dominique⁶, Stéphane Jouneau⁷, Gwenaél Lorillon¹, Emmanuelle Bugnet¹, Raphael Chiron⁸, Benoit Wallaert^{5,9}, Dominique Valeyre¹⁰ and Sylvie Chevreton^{2,11}

Abstract

Background: The natural history of pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) has been unclear due to the absence of prospective studies. The rate of patients who experience an early progression of their disease is unknown. Additionally, conflicting effects of smoking cessation on the outcome of PLCH have been reported.

Methods: In this prospective, multicentre study, 58 consecutive patients with newly diagnosed PLCH were comprehensively evaluated over a two-year period. Our objectives were to estimate the incidence of early progression of the disease and to evaluate the impact of smoking status on lung function outcomes. Lung function deterioration was defined as a decrease of at least 15% in FEV₁ and/or FVC and/or DL_{CO}, compared with baseline values. At each visit, smoking status was recorded based on the patients' self-reports and urinary cotinine measurements that were blinded for the patients. The cumulative incidence of lung function outcomes over time was estimated using the non-parametric Kaplan-Meier method. Multivariate Cox models with time-dependent covariates were used to calculate the hazards ratios of the lung function deterioration associated with smoking status with adjustment for potential confounders.

Results: The cumulative incidence of lung function deterioration at 24 months was 38% (22% for FEV₁ and DL_{CO}, and 9% for FVC). In the multivariate analysis, smoking status and PaO₂ at inclusion were the only factors associated with the risk of lung function deterioration. The patients' smoking statuses markedly changed over time. Only 20% of the patients quit using tobacco for the entire study period. Nevertheless, being a non-smoker was associated with a decreased risk of subsequent lung function deterioration, even after adjustment for baseline predictive factors. By serial lung computed tomography, the extent of cystic lesions increased in only 11% of patients.

Conclusions: Serial lung function evaluation on a three- to six-month basis is essential for the follow-up of patients with recently diagnosed PLCH to identify those who experience an early progression of their disease. These patients are highly addicted to tobacco, and robust efforts should be undertaken to include them in smoking cessation programs.

Trial registration: ClinicalTrials.gov: No: NCT01225601.

Keywords: Langerhans cell histiocytosis, Lung function, High resolution computed tomography, Smoking, Outcome, Health quality of life

RESEARCH

Open Access



Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis

Abdellatif Tazi^{1,2*}, Constance de Margerie-Mellon³, Laetitia Vercellino⁴, Jean Marc Naccache⁵, Stéphanie Fry⁶, Stéphane Dominique⁷, Stéphane Jouneau⁸, Gwenaél Lorillon¹, Emmanuelle Bugnet¹, Raphael Chiron⁹, Benoit Wallaert^{6,10}, Dominique Valeyre¹¹ and Sylvie Chevet^{2,12}

Abstract

Background: An important objective on diagnosis of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) is to determine the extent of disease. However, whether systematic extrathoracic investigation is needed in adult patients with clinically isolated pulmonary LCH (PLCH) has not been evaluated.

Methods: In this prospective, multicentre study, 54 consecutive patients with newly diagnosed clinically isolated PLCH were systematically evaluated at inclusion by bone imaging and blood laboratory testing to search for subclinical extrapulmonary LCH involvement. The patients were followed over a 2-year period. At each visit, they were asked about the presence of extrapulmonary manifestations of LCH.

Results: In the absence of bone symptoms, the skeletal X-ray survey results were normal for all but two patients who had a localised bone lesion consistent with possible LCH involvement, that remained unchanged over 2 years of follow-up. Whole-body bone scintigraphy did not add information to the plain radiography findings for the detection of asymptomatic bone involvement in isolated PLCH. Conversely, it showed nonspecific focal bone uptake in 18 % of the patients, mainly corresponding to post-traumatic or degenerative abnormalities unrelated to LCH. Mild leucocytosis due to neutrophilia was observed in 22 % of the patients and was not related to their smoking habits. Three patients had mild isolated lymphocytosis without haematological disease, whereas two patients had mild lymphopaenia. A mild inflammatory biological syndrome was observed in a minority of patients without infection or constitutional symptoms and was not associated with progressive disease. A substantial proportion (24.5 %) of the patients had abnormal biological liver test results, including elevated liver enzymes and/or cholestasis, which were not linked to LCH involvement in this cohort.

(Continued on next page)

CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study

Jean Donadieu,¹ Frederic Bernard,² Max van Noesel,³ Mohamed Barkaoui,¹ Odile Bardet,⁴ Rosella Mura,⁵ Maurizio Arico,⁶ Christophe Piguet,⁷ Virginie Gandemer,⁸ Corinne Armari Alla,⁹ Niels Clausen,¹⁰ Eric Jeziorski,² Anne Lambilliotte,¹¹ Sheila Weitzman,¹² Jan Inge Henter,¹³ Cor Van Den Bos,¹⁴ and the Salvage Group of the Histiocyte Society

¹Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris Registre des Histiocytoses Centre de Référence des Histiocytoses, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France; ²Hémo Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, Montpellier, France; ³Department of Pediatric Hematology Oncology, Erasmus MC-Sophia's Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands; ⁴Direction Recherche et Innovation, Centre Hospitalier Régional Universitaire (CHRU) Montpellier-Centre Administratif André Bénéch, Montpellier, France; ⁵Pediatric Hematology Oncology, Ospedale microcitemico, Cagliari, Italy; ⁶Pediatric Hematology Oncology, Azienda Sanitaria Provinciale, Ragusa, Italy; ⁷Pediatric Hémo Oncology, CHU, Limoges, France; ⁸Pediatric Hémo Oncology, CHU, Rennes, France; ⁹Pediatric Hémo Oncology, CHU, Grenoble, France; ¹⁰Pediatric Hematology Oncology, Universitets Hospital of Aarhus at Skejby, Aarhus, Denmark; ¹¹Pediatric Hémo Oncology, Hôpital Jean De Flandre, CHU, Lille, France; ¹²Pediatric Hematology Oncology, The Hospital for Sick Children, Toronto, ON, Canada; ¹³Department of Women's and Children's Health, Karolinska Institute, Karolinska University Hospital, Stockholm Sweden; and ¹⁴Department of Pediatric Oncology, Emma Children's Hospital/Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

Key Points

- Patients with LCH, risk organs, refractory to standard VBL-steroid regimen have a poor survival, ~30%.
- In a phase 2 study, with 5 years' median follow-up, cladribine and Ara-C was shown to improve the survival up to 85% for this group.

An international phase 2 study combining cladribine and cytarabine (Ara-C) was initiated for patients with refractory, risk-organ-positive Langerhans cell histiocytosis (LCH) in 2005. The protocol, comprising at least two 5-day courses of Ara-C (1 g/m² per day) plus cladribine (9 mg/m² per day) followed by maintenance therapy, was administered to 27 patients (median age at diagnosis, 0.7 years; median follow-up, 5.3 years). At inclusion, all patients were refractory after at least 1 course of vinblastine (VBL) plus corticosteroid, all had liver and spleen involvement, and 25 patients had hematologic cytopenia. After 2 courses, disease status was nonactive (n = 2), better (n = 23), or stable (n = 2), with an overall response rate of 92%. Median disease activity scores decreased from 12 at the start of therapy to 3 after 2 courses ($P < .0001$). During maintenance therapy, 4 patients experienced reactivation in risk organs. There were 4 deaths; 2 were related to therapy toxicity and 2 were related to reactivation. All patients experienced severe toxicity, with World Health Organization grade 4 hematologic toxicity and 6 documented severe infections.

The overall 5-year survival rate was 85% (95% confidence interval, 65.2%-94.2%). Thus, the combination of cladribine/Ara-C is effective therapy for refractory multisystem LCH but is associated with high toxicity. (*Blood*. 2015;126(12):1415-1423)



Disponible en ligne sur
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

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



Mise au point

Histiocytose langerhansienne de l'adulte

Langerhans cell histiocytosis in adults

A. Néel^{a,*}, M. Artifoni^a, J. Donadieu^c, G. Lorillon^b, M. Hamidou^a, A. Tazi^{b,d}

^a Service de médecine interne, Hôtel-Dieu, CHU de Nantes, 1, place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes, France

^b Service de pneumologie, centre national de référence de l'histiocytose langerhansienne, hôpital Saint-Louis, AP-HP, 75475 Paris, France

^c Service d'hémo-oncologie pédiatrique, centre national de référence de l'histiocytose langerhansienne, hôpital Trousseau, AP-HP, 75012 Paris, France

^d Inserm UMR 717, université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, 75012 Paris, France

INFO ARTICLE

Historique de l'article :
 Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :
 Histiocytose langerhansienne
 Cellule dendritique
 Adulte
 Traitement

RÉSUMÉ

L'histiocytose langerhansienne (HL) est une affection rare d'étiologie inconnue caractérisée par une infiltration d'un ou plusieurs organes, par des cellules dendritiques de type Langerhans, le plus souvent organisées en granulomes. Cette entité a été initialement décrite chez l'enfant. L'HL a une présentation clinique extrêmement polymorphe, la maladie touchant essentiellement l'os, la peau, l'hypophyse, le poumon, le système nerveux central, les organes lymphoïdes et plus rarement le foie et le système digestif. Son évolution est très variable : la maladie peut être fulminante, évoluer de façon chronique mais aussi régresser spontanément. La prise en charge des cas pédiatriques se base sur les résultats de plusieurs études prospectives randomisées internationales. L'HL de l'adulte a quelques particularités cliniques et pose des problèmes thérapeutiques spécifiques, en sachant que les données concernant ces patients sont limitées. L'objectif de cette mise au point est d'exposer l'état des connaissances actuelles concernant l'HL de l'adulte et les données récentes permettant de guider la prise en charge thérapeutique. Nous discuterons également les progrès réalisés ces dernières années dans la compréhension de la maladie, notamment la découverte du rôle de l'oncogène BRAF qui ouvre la perspective de thérapies ciblées.

© 2015 Société nationale française de médecine interne (SNFMI). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

To the editor:

Common cancer-associated *PIK3CA* activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis (LCH) can be a multisystem disease with an unpredictable outcome, from autoregressive to vital organ damage and sometimes fatal evolution. In 2010, Badalian-Very et al reported the *BRAF*^{V600E} somatic activating mutation was present in 57% of LCH cases.¹ In LCH without *BRAF*^{V600E} mutation, *ARAF* mutation and *MAP2K1* mutation have been reported recently within the mitogen-activated protein kinase (MAPK) signaling pathway.^{2,3} However, *BRAF* status is not enough to clearly determine the clinical course of the disease, and other somatic molecular events may drive the pathogenesis of the disease. The phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)—mammalian target of rapamycin (mTOR) pathway is another master mechanism used to control cell survival, differentiation, and proliferation, and it has been shown to interact with the MAPK signaling pathway.⁴ Somatic mutation of *PIK3CA* has recently been reported in Erdheim-Chester disease,⁵ a close histiocytic disorder with the same oncogenic pathway as LCH,⁶ containing overlapping mutations in the MAPK signaling pathway. Thus, we conducted a study to identify such mutations in LCH.

Eighty-six LCH patients were included in this study after giving informed written consent; 81 were children and 5 were adults. The median age at diagnosis was 4.6 years (range, 0-87 years). There were 54 cases of single-system LCH (SS-LCH) (63%), 14 cases of multisystem LCH (MS-LCH) (16%) without risk organ involvement, and 18 cases of MS-LCH with risk organ involvement (21%). *BRAF*^{V600E} mutation was found in 33 out of 86 patients.

Genomic DNA was extracted from formalin-fixed, paraffin-embedded (FFPE) LCH samples after histologic review. Enrichment by macrodissection to obtain >20% histiocytes was done when necessary. Detection of *BRAF*^{V600E} mutations was performed by pyrosequencing, and screening for the 5 most common activating mutations of the *PIK3CA* gene (codons 542, 545, 546, 1044, and 1047) was performed with iPLEX mass-spectrometric-based genotyping technology as previously described (Sequenom-Agena Bioscience).⁷ Other mutations involving *BRAF*, *KRAS*, and *NRAS* were tested in the same Sequenom experiment (see supplemental Data available on the *Blood* Web site). Each run included *PIK3CA* positive controls from commercial FFPE DNA (Horizon Diagnostics).

The somatic missense mutation p.E542K in the *PIK3CA* gene was identified in only 1 of 86 (1.2%) LCH patients (Figure 1A). In this case, the mutation was confirmed by Sanger sequencing (Figure 1B) and was not associated with the *BRAF*^{V600E} mutation. The patient was a 10-year-old girl with SS-LCH who presented with left thoracic swelling following a limited injury. Extension investigation showed only a lytic lesion of the 11th left rib that appeared to be a single lesion after the complete workup. The diagnosis of LCH was confirmed by biopsy. The lesion regressed spontaneously in a few months without recurrence during a follow-up period of 6 years.

To confirm activation of the PI3K-AKT pathway, we studied the phosphorylation of the PI3K downstream kinase AKT by

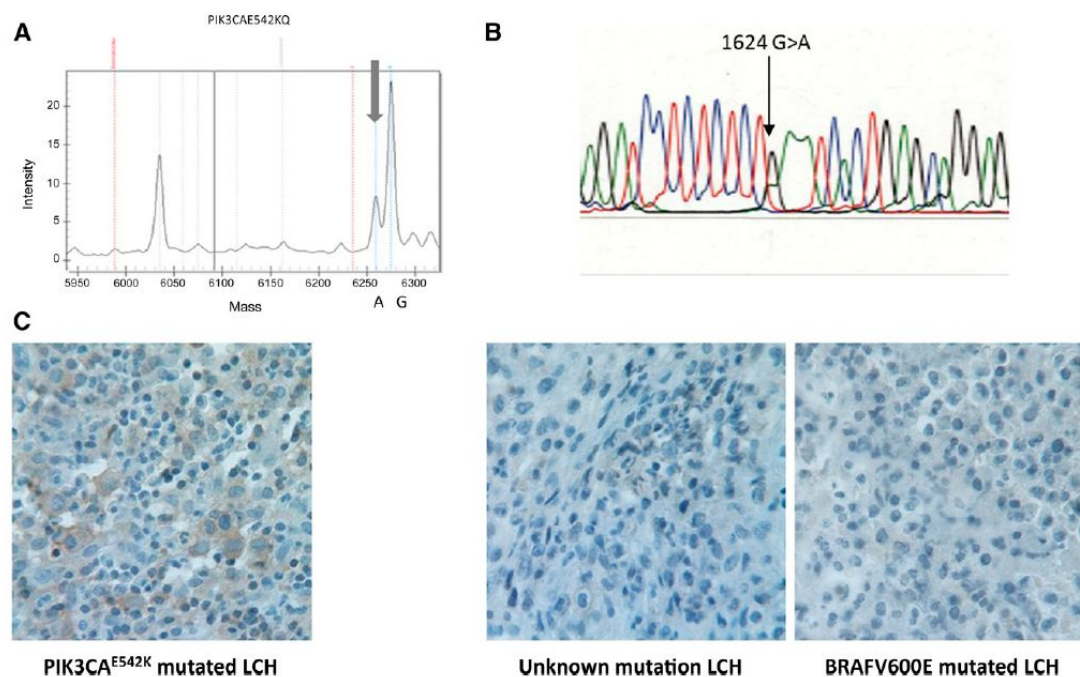


Figure 1. Detection of *PIK3CA*^{E542K} mutation. (A) Sequenom mass-spectrometric-based genotyping assays. Mutants are detectable with the appearance of a new peak (gray arrows) with an allele frequency ~25% in a lesion with 50% tumor infiltration. (B) Sanger sequencing. (C) Anti-phospho-AKT staining in the *PIK3CA*^{E542K} mutated LCH. Histiocytes from an LCH lesion of the patient with *PIK3CA*^{E542K} mutation show positive cytoplasmic staining in comparison with histiocytes from 2 LCH lesions from patients without the *PIK3CA*^{E542K} mutation (1 patient with the *BRAF*^{V600E} mutation and 1 patient without a known mutation).

MYELOID NEOPLASIA

Recurrent *RAS* and *PIK3CA* mutations in Erdheim-Chester disease

Jean-François Emile,^{1,2} Eli L. Diamond,³ Zofia Hélias-Rodzewicz,^{1,2} Fleur Cohen-Aubart,^{4,5} Frédéric Charlotte,^{5,6} David M. Hyman,⁷ Eunhee Kim,⁸ Raajit Rampal,⁸ Minal Patel,⁸ Chezi Ganzel,⁹ Shlomzion Aumann,⁸ Gladwys Faucher,^{1,2} Catherine Le Gall,^{1,2} Karen Leroy,^{10,11} Magali Colombat,¹² Jean-Emmanuel Kahn,¹³ Salim Trad,¹⁴ Philippe Nizard,¹⁵ Jean Donadieu,^{1,16} Valérie Taly,¹⁵ Zahir Amoura,^{4,5} Omar Abdel-Wahab,⁸ and Julien Haroche^{4,5}

¹Unité de Recherche EA 4340, Versailles University, Boulogne, France; ²Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Boulogne, France; ³Department of Neurology, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁴Department of Internal Medicine & French Reference Center for Rare Auto-immune & Systemic Diseases, Hôpital Pitié-Salpêtrière Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁵Pierre and Marie Curie University, Paris, France; ⁶Department of Pathology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France; ⁷Experimental Therapeutics Unit and ⁸Human Oncology and Pathogenesis Program and Leukemia Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY; ⁹Department of Hematology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ¹⁰Université Paris-Est Créteil, Créteil, France; ¹¹Department of Pathology, Hospital Henri Mondor, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Créteil, France; ¹²Department of Pathology and ¹³Department of Internal Medicine, Foch Hospital, Suresne, France; ¹⁴Department of Internal Medicine, Ambroise Paré Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Boulogne, France; ¹⁵Université Paris Sorbonne Cité, INSERM, Paris, France; and ¹⁶Department of Pediatrics & French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Paris, France

Key Points

- *PIK3CA* and *NRAS* mutations are recurrent in *BRAFV600E* wild-type ECD patients.
- 57.5% (46/80) of ECD patients have a *BRAFV600E* mutation, and an additional 10.9% and 3.7% have *PIK3CA* and *NRAS* mutations, respectively.

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare histiocytic disorder that is challenging to diagnose and treat. We performed molecular analysis of *BRAF* in the largest cohort of ECD patients studied to date followed by *N/KRAS*, *PIK3CA*, and *AKT1* mutational analysis in *BRAF* wild-type patients. Forty-six of 80 (57.5%) of patients were *BRAFV600E*-mutant. *NRAS* mutations were detected in 3 of 17 ECD *BRAFV600E* wild-type patients. *PIK3CA* mutations (p.E542K, p.E545K, p.A1046T, and p.H1047R) were detected in 7 of 55 patients, 4 of whom also had *BRAF* mutations. Mutant *NRAS* was present in peripheral blood CD14⁺ cells, but not lymphoid cells, from an *NRASQ61R* mutant patient. Our results underscore the central role of RAS-RAF-MEK-ERK activation in ECD and identify an important role of activation of RAS-PI3K-AKT signaling in ECD. These results provide a rationale for targeting mutant RAS or PI3K/AKT/mTOR signaling in the subset of ECD patients with *NRAS* or *PIK3CA* mutations. (*Blood*. 2014;124(19):3016-3019)

Letters

RESEARCH LETTER

Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis

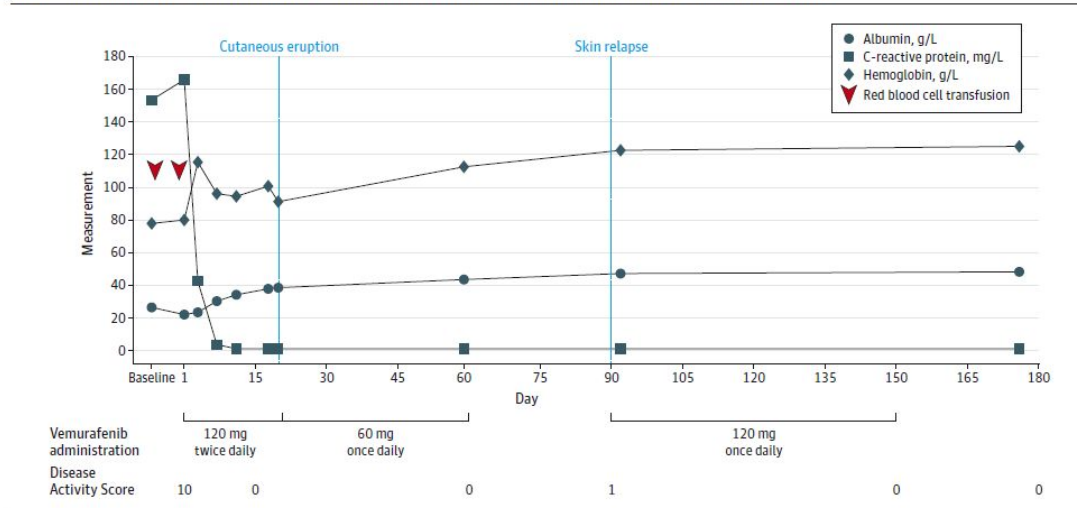
Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a clonal disorder characterized by lesions containing pathological CD207⁺ dendritic cells. Refractory high-risk LCH is a life-threatening disease that affects mostly infants. Patients with a Disease Activity Score (DAS) higher than 6, in whom vinblastine sulfate-steroid treatment had failed, have a greater than 50% risk of death, which mostly concerns children younger than 2 years.¹ Because somatic *BRAF* V600E mutation plays an important role in LCH pathophysiology,² *BRAF* inhibitors could offer a new therapeutic approach³ but, to our knowledge, have never been proposed as a treatment in infants.

Methods | Our patient was an 8-month-old girl who was diagnosed as having *BRAF* V600E-mutated LCH with skin, bone, gut, node, and spleen involvement and hematological dysfunction (DAS, 5). After the failure of 2 vinblastine-steroid inductions followed by 1 course of cladribine, her DAS was 10. Off-label treatment with the *BRAF* inhibitor vemurafenib was started at an initial dose of 120 mg twice daily (33.8 mg/kg/d) for 60 days after written informed consent was obtained from the parents. The tablets were split, crushed, and suspended in water for oral administration. To assess the efficacy of treatment, the DAS was determined twice per week, and we also performed computed tomographic (CT) scans using RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) version 1.1 criteria.⁷

Results | On day 3, the patient's general health improved with apyrexia, oral feeding, decreased skin lesions, and tumoral syndrome. On day 7, the biological inflammatory syndrome disappeared, and hypoalbuminemia and anemia showed progressive improvement (Figure 1). On day 14, all signs of disease activity had disappeared (DAS, 0), and CT scan showed partial remission (Figure 2). Skin toxicity (cutaneous eruption, WHO [World Health Organization] grade 2) occurred on day 20, and vemurafenib dose was reduced to 60 mg once daily (8.5 mg/kg/d) without adverse events. A CT scan at day 60 showed complete remission, and vemurafenib therapy was discontinued. On day 90, skin relapse was diagnosed (DAS, 1). Vemurafenib was resumed at 120 mg once daily (13.3 mg/kg/d) for 2 months and was effective (DAS, 0) without adverse effects. Five months after the second discontinuation of vemurafenib therapy, the patient remains in complete remission without any sequelae. Because we used crushed, suspended tablets, we checked whether vemurafenib was detectable within plasma using liquid chromatography coupled with mass spectrometry.⁴ Between 2 and 8 hours after ingestion, we detected a mean concentration at 8.9 µg/mL (range, 8.2-10.3 µg/mL) at day 3 and 11.8 µg/mL (range, 9.8-13.1 µg/mL) at day 18, thus confirming absorption of at least part of the drug.

Discussion | We report the first use of vemurafenib in an infant with LCH, to our knowledge. In the absence of pharmacological data in infants, the initial dose was empirically chosen, aiming for similarity to the body weight-related adult reference dose used in melanoma treatment. Despite the low plasma concentration, possibly explained by manipulation of the tablet

Figure 1. Evolution of the Disease Activity Score and Blood Test Results Following Initiation of Vemurafenib Therapy



RESEARCH BRIEF

Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms ^{AC}

Eli L. Diamond¹, Benjamin H. Durham², Julien Haroche³, Zhan Yao⁴, Jing Ma⁵, Sameer A. Parikh⁶, Zhaoming Wang⁷, John Choi⁵, Eunhee Kim⁸, Fleur Cohen-Aubart³, Stanley Chun-Wei Lee⁸, Yijun Gao⁴, Jean-Baptiste Micol⁸, Patrick Campbell⁹, Michael P. Walsh⁵, Brooke Sylvester⁸, Igor Dolgalev¹⁰, Olga Aminova¹⁰, Adriana Heguy¹⁰, Paul Zappile¹⁰, Joy Nakitandwe⁵, Chezi Ganzel¹¹, James D. Dalton⁵, David W. Ellison⁵, Juvianee Estrada-Veras¹², Mario Lacouture¹³, William A. Gahl¹², Philip J. Stephens¹⁴, Vincent A. Miller¹⁴, Jeffrey S. Ross¹⁴, Siraj M. Ali¹⁴, Samuel R. Briggs¹, Omotayo Fasan¹⁵, Jared Block¹⁶, Sebastien Héritier^{17,18}, Jean Donadieu^{17,18}, David B. Solit⁸, David M. Hyman¹⁹, José Baselga¹⁹, Filip Janku²⁰, Barry S. Taylor⁸, Christopher Y. Park^{2,8}, Zahir Amoura³, Ahmet Dogan², Jean-Francois Emile^{16,21}, Neal Rosen⁴, Tanja A. Gruber^{5,9}, and Omar Abdel-Wahab^{8,22}

ABSTRACT

Histiocytic neoplasms are clonal, hematopoietic disorders characterized by an accumulation of abnormal, monocyte-derived dendritic cells or macrophages in Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-Langerhans cell histiocytosis (non-LCH), respectively. The discovery of *BRAF*^{V600E} mutations in approximately 50% of these patients provided the first molecular therapeutic target in histiocytosis. However, recurrent driving mutations in the majority of patients with *BRAF*^{V600E}-wild-type non-LCH are unknown, and recurrent cooperating mutations in non-MAP kinase pathways are undefined for the histiocytic neoplasms. Through combined whole-exome and transcriptome sequencing, we identified recurrent kinase fusions involving *BRAF*, *ALK*, and *NTRK1*, as well as recurrent, activating *MAP2K1* and *ARAF* mutations in patients with *BRAF*^{V600E}-wild-type non-LCH. In addition to MAP kinase pathway lesions, recurrently altered genes involving diverse cellular pathways were identified. Treatment of patients with *MAP2K1*- and *ARAF*-mutated non-LCH using MEK and RAF inhibitors, respectively, resulted in clinical efficacy, demonstrating the importance of detecting and targeting diverse kinase alterations in these disorders.

SIGNIFICANCE: We provide the first description of kinase fusions in systemic histiocytic neoplasms and activating *ARAF* and *MAP2K1* mutations in non-Langerhans histiocytic neoplasms. Refractory patients with *MAP2K1*- and *ARAF*-mutant histiocytoses had clinical responses to MEK inhibition and sorafenib, respectively, highlighting the importance of comprehensive genomic analysis of these disorders. *Cancer Discov*; 6(2): 154-65. ©2015 AACR.

To the editor:

Dramatic transient improvement of metastatic BRAF^{V600E}-mutated Langerhans cell sarcoma under treatment with dabrafenib

Langerhans cell sarcoma (LCS) is a rare histiocytic neoplasm with overt malignant cytological features and an aggressive clinical course.¹ Disseminated LCS carries a poor prognosis.¹ We report a case of a metastatic BRAF^{V600E}-mutated LCS that dramatically improved after administration of the BRAF inhibitor (BRAFi) dabrafenib.

A 58-year-old man was referred in August 2014 with a diagnosis of progressive Langerhans cell histiocytosis (LCH). He was treated in July 2013 by surgery and radiotherapy for left humerus LCH diagnosed by bone biopsy. In February 2014, enlargement of the left axillary, pectoral, and supraclavicular lymph nodes was observed. Histologic examination of a lymph node biopsy indicated LCH

recurrence, although some atypical cells were described. CHOP (cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) chemotherapy was initiated but was discontinued after 3 cycles because of disease progression. The patient's condition deteriorated. The lymph nodes increased in size and multiple lung nodules were observed on lung computed tomography (CT) scan. These lesions were highly hypermetabolic on fluorodeoxyglucose (¹⁸F-FDG) positron emission tomography (PET)-CT (Figure 1). A new lymph node biopsy revealed massive infiltration by very large cells with irregular folded nuclei and necrotic areas. The mitotic rate was >50 per 10 high-power fields. The tumor cells expressed CD1a and langerin

node biopsy confirmed the recurrence of BRAF^{V600E}-mutated LCS (Figure 1). To determine the mechanisms by which dabrafenib resistance was acquired, genomic and transcriptomic analyses of the main previously described factors involved in BRAFi resistance were performed on the pretreatment and relapsing tumors, which contained 95% and 90% tumor cells, respectively⁴⁻⁶ (supplemental Methods and supplemental Table 1, see supplemental Data available on the *Blood* Web site). No NRAS^{G12/G13/Q61}, KRAS^{G12/G13}, or MAP2K1 (exons 2 and 3) mutations or BRAF splicing variants were detected in the recurrent lesion.⁴⁻⁶ The MAP3K8/COT messenger RNA level, normalized to the number of tumor cells, was threefold (3.3 ± 0.2) increased in the relapsing specimen as compared with the initial tumor. This increase, which was also observed at the protein level, may explain the observed intense activation of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway (Figure 1). Indeed, in melanoma, MAP3K8/COT overexpression drives resistance to BRAFi through MAPK pathway reactivation which may be overcome by the addition of a MAPK kinase inhibitor (MEKi).⁴ The patient was thereafter switched to combined vemurafenib and cobimetinib treatment. Within 3 days, the patient clinically improved. At 10 weeks of treatment, he had an Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status of 1 and the different tumor localizations had decreased in size.

LCS is a rare malignant histiocytic disorder that affects the lymph nodes as well as extranodal sites.¹ LCS is differentiated from LCH based on cytological criteria, a high mitotic index, and more aggressive behavior.^{1,2} Various chemotherapy regimens, primarily CHOP, are used with limited response rates and high mortality.¹ Recently, the BRAF^{V600E} mutation was identified in a variable proportion of dendritic cell neoplasms, including LCS, suggesting that these patients may benefit from BRAFi.^{1,7,8} The dramatic response of the present case to dabrafenib further supports the key role of the BRAF^{V600E} mutation in histiocytic disorders,^{9,10} although secondary resistance to BRAFi treatment may occur in malignant forms.⁸

In melanoma, a first-line therapeutic strategy with the combination of BRAFi and MEKi has been demonstrated to prevent or delay the onset of resistance observed with treatment with BRAFi alone, in addition to increasing progression-free survival.^{11,12} A similar strategy might be more appropriate in progressive BRAF^{V600E}-mutated histiocytic malignancies.

Samia Mourah

Laboratoire de Pharmacologie Biologique, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France
Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité,
Paris, France
INSERM U976,
Paris, France

Gwenaél Lorillon

Centre National de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne,
Service de Pneumologie,
Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France

Véronique Meignin

Service de Pathologie, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
INSERM UMR S1165,
Paris, France

Laetitia Vercellino

Service de Médecine Nucléaire, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France

Constance de Margerie-Mellon

Service de Radiologie, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France

Cécile Pages

Département de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France

Lauriane Goldwirt

Laboratoire de Pharmacologie Biologique, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France

Alexandre How-Kit

Laboratoire de Génomique Fonctionnelle,
Fondation Jean Dausset-Centre d'Etude du Polymorphisme Humain,
Paris, France

Jorg Tost

Laboratoire d'Épigénétique, Centre National de Génotypage,
Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies
alternatives-Institut de Génomique,
Evry, France

Céleste Lebbe

Département de Dermatologie, Hôpital Saint-Louis,
Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France
Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité,
Paris, France
INSERM U976,
Paris, France

Abdellatif Tazi

Centre National de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne,
Service de Pneumologie,
Hôpital Saint-Louis, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris,
Paris, France
Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité,
Paris, France
Equipe de Recherche en Biostatistiques et Epidémiologie Clinique,
INSERM U1153 Centre de Recherche INSERM Epidémiologie et Statistique
Paris Sorbonne Cité (CRESS),
Paris, France

The online version of this article contains a data supplement.

Acknowledgments: The authors thank Aurélie Sadoux, Coralie Reger de Moura (Laboratoire de Pharmacologie Biologique, Hôpital Saint-Louis, Paris, France), and Maeva Valluci (Centre National de Référence de l'Histiocytose Langerhansienne, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France) for technical support, and Elisabeth Savariau (Institut Universitaire d'Hématologie, Service d'Infographie, Hôpital Saint-Louis, Paris, France) for assistance with the figures.

Contribution: S.M. and A.T. designed the research, analyzed and interpreted the data, and wrote the manuscript; G.L. managed sample acquisition and collected clinical data; V.M. analyzed and interpreted histologic data; L.V. analyzed and interpreted ¹⁸F-FDG PET-CT findings; C.d. M.-M. analyzed and interpreted radiologic results; C.P. analyzed and interpreted dermatologic clinical findings; L.G. analyzed and interpreted pharmacologic data; A.H.-K. and J.T. analyzed BRAF, NRAS, and KRAS genotyping and interpreted the data; and C.L. provided expertise in the melanoma field and intellectual content.

Conflict-of-interest disclosure: S.M. declares a consulting role for Roche and Novartis. C.d.M.-M. declares travel accommodation by Guerbet. L.G. declares travel accommodation by Janssen. C.L. declares honoraria from Roche, advisory roles for Roche, GlaxoSmithKline (GSK), Novartis, Bristol-Myers Squibb (BMS), Merck Sharp & Dohme (MSD), and Amgen, and travel accommodation by Roche. The remaining authors declare no competing financial interests.

Correspondence: Abdellatif Tazi, Service de Pneumologie, Hôpital Saint-Louis, 1 Avenue Claude Vellefaux, 75475, Paris cedex 10, France; e-mail: abdellatif.tazi@sls.aphp.fr.

2.6.2.2 Travaux soumis

2.6.2.2.1 *Corrélation Mutation Braf et présentation clinique*

Nous joignons la version soumission à JCO: [SoumissionJCO2015](#)

Langerhans cell histiocytosis in children: Correlation of *BRAF* status with clinical characteristic.

Meeting: [2015 ASCO Annual Meeting](#)

J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 10003)

Author(s): Sébastien Héritier, Jean-François Emile, Mohamed Barkaoui, Anne Moreau, Valerie Rigau, Frédérique Dijoud, Catherine Chassagne, Frédéric Charlotte, Karima Mokhtari, Sabah Boudjemaa, Aurore Coulomb, Michel Peuchmaur, Marie-Christine Copin, Sylvie Fraitag, Thierry Molina, Eric Jeziorski, Caroline Thomas, Mathilde de Menthon, Julien Haroche, Jean Donadieu; Versaille University & APHP, Trousseau hospital, Paris, France; Versailles University & Hospital Ambroise Pare, APHP, Boulogne, France; Trousseau hospital, APHP, Paris, France; Nantes University Hospital, Nantes, France; Pathological Department CHU Montpellier, Montpellier, France; Lyon University Hospital, Lyon, France; Léon Bérard Hospital, Lyon, France; Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Department of Pathology, Hopitaux Universitaires Est Parisien, Paris, France; Hopital Universitaire Robert Debre, Paris, France; University Hospital of Lille, Lille, France; Necker Hospital, Paris, France; Montpellier University Hospital, Montpellier, France; Saint Louis Hospital, Paris, France
Abstract:

Background: In 2010, *BRAF* mutations were reported in patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). We have shown that *BRAF*^{V600E} mutations are also present in more than half of Erdheim Chester disease (EDC), and that lesions of both ECD and LCH are responsive to treatment with vemurafenib. This study aims to define the clinical features of LCH children with or without *BRAF* mutations. **Methods:** 319 children (age < 18 years) were included in the French nationwide GeneHistio study. This study was approved by an ethical comity, and signed informed consent was obtained for all patients. LCH diagnosis was validated by pathological central review, and detection of *BRAF*^{V600E} mutation was performed by pyrosequencing. **Results:** 240 (80%) patients were informative for *BRAF* mutation. This cohort was similar to the 1423 patients of the French LCH cohort who were not analyzed for *BRAF*, except for the frequency of hematologic involvement (15% versus 10%, *P* = 0.044). Median age at diagnosis was 5.0 years [range, 0-17 yr], mean follow-up was 4.7 years, and sex ratio was 1.2. LCH was a single-system disease (SS) in 55%, and multisystemic disease without (MSRO-) or with (MSRO+) risk organ in 20% and 25% of cases respectively. Affected organs were bone (82%), skin (33%), pituitary (17%), hematological involvement (15%), liver (14%), spleen (13%), lung (13%) and central nervous system (CNS) (7%). The 5 years relapse free survival was 58%, and 7 death occurred. *BRAF*^{V600E} mutation was detected in 125 cases (52%). Univariate analysis showed that *BRAF*^{V600E} was associated with skin or liver or spleen involvement, or with hematological dysfunction (*P* < 0.05). Furthermore the frequency of *BRAF*^{V600E} was different in children with SS, MSRO- and MSRO+ disease (*P* < 0.005). Multivariate analysis showed that skin and hematologic involvement had a higher frequency of *BRAF*^{V600E} with Odds ratio of 3.6 (95%CI [1.6-8.5] and 8.3 (95%CI [1.7-39.9] respectively. Sequelae of LCH were detected in 24% and 12% of patients with or

without *BRAF*^{V600E} ($P = 0.02$). **Conclusions:** In children with LCH, *BRAF*^{V600E} mutation is associated with features commonly found in more aggressive forms of the disease.

2.6.2.2 Cohorte française 1983 2012 soumis au BJH

French national cohort of children with LCH was established in 1983. Over 30 years, the cohort has included 1478 patients. LCH therapeutic strategies substantially changed in 1998, so we have divided the cohort into two 15-year periods. Starting in 1998, therapy duration increased from 6 to 12 months, repeated induction therapy was performed in cases showing a poor response to the first induction with vinblastine and steroids, and refractory disease in a risk organ (RO+) was treated with 2-CdA and cytarabine. 483 (33%) patients were enrolled before 1998, and 995 (67%) after 1998. Five-year survival was 96.6% (95% CI: 95.4–97.5%) overall, improving from 92% pre-1998 to 99% post-1998 ($p < 0.001$ adjusted to disease extent). This change was supported by an increase of 5-year survival from 60% to 92% in the RO+ group. Survival was particularly associated to 2-CdA and cytarabine among refractory RO+ patients. Disease reactivation was slightly less frequent after 1998, due to better enrolment of single-system patients, extended therapy duration, and more efficient second-line therapy. The crude rates of endocrine and neurological sequelae (the most frequent sequelae) appeared to improve over time, but this difference was not observed when the analysis was stratified by disease extent.

2.6.3 Travaux en cours de rédaction

- Description clinique et moléculaire d'une cohorte de sarcome histiocyttaire
- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Atteinte pulmonaire chez l'enfant.
- Histiocytose langerhansienne secondaire à un vaccin.
- TDM poumon de l'enfant/établissement d'un score d'activité.
- Effet dose et toxicité de la cladribine.
- Etude rétrospective française des xanthogranulomatoses systémiques.
- Description d'une cohorte de patients avec sarcome histiocyttaire
- Description d'une cohorte de patients avec maladie de Rosai Dorfman

2.6.4 Participation et organisation de réunion

2.6.4.1 Organisation de la réunion annuelle le 22 mai 2015

Réunion du groupe d'étude des histiocytoses Registre /
centre de référence des histiocytoses
Le vendredi 22 mai 2015 : 9 h 30 -17 h 30
Lieu Salle de réunion 7^{eme} étage Batiment E3M Service
de Médecine Interne Hopital Pitié Salpêtrière
<http://institut-e3m.aphp.fr> Métro Chevaleret Ou Saint Marcel

9 H 30 Biologie des histiocytoses Biology of Histiocytosis:

- * Somatic Genetic of Langerhans cell histiocytosis and Erdheim
Chester Disease Omar Abdel-Wahab (MSKCC New York) 25'
- * Histiocytosis in human and ontogeny of macrophage: Miriam
Merad (Mount Sinai New York) 25'
- * Leucémie à tricoleucocytes: Sensibilité au 2 Cda / Braf: une
cousine des histiocytoses ? Tricholeucocytes leukemia: why so many similarity with
LCH/ Olivier Hermine Necker 25'

Pause 11 h 11 h 15

- * Corrélation mutations *BR4F* dans l'histiocytose de l'enfant/
Somatic genotype/ phenotype correlation in LCH : S Héritier Trousseau 15'
 - * MAPKines dans l'HL pulmonaire / Mapkinase pathways in pulmonary adult
LCH: A Tazi St Louis 15'
 - * Cohorte de patients français avec Sarcome histiocyttaire / A french
cohort of histiocytic sarcoma: G Damaj Caen 15'
 - * Intérêt du modèle spontané chien pour l'étude du Sarcome
Histiocyttaire /Histiocytic Sarcoma Dog model B Hedan CNRS Rennes 10'
 - * Apport de la biologie moléculaire pour la classification des
histiocytoses / Molecular biology and classification of histiocytosis JF Emile 15'
- Repas à 13 h

14 h Clinique des histiocytoses / Histiocytosis in the human life

- * Etat des lieux Registre / cohorte française/ French Histiocytosis registry/
current status J Donadieu 10'
- * Panel anapath : résultats de la première année de fonctionnement
/ Pathological panel - first year JF Emile A Paré 10'
- * Vemurafenib : mise à jour dans l'erdheim / Update in ECD Chester J
Haroché 15'
- * Protocole vemurafenib / Protocole Dabra chez l'enfant /
Vemurafenib and Dabra in LCH—J Donadieu 10'
- * Profil de toxicité et d'efficacité du 2 cda chez 60 enfants 15 ans
d'expérience / Efficacy and toxicity profile in children LCH M Barkaoui
Trousseau 15'
- * Etude épidémiologique Adultes: résultats finaux / Epidemiology of LCH in
adult / final results A Mahr St Louis 15'
- * Rosai dorfman - mise en place d'une cohorte/ Rosai dorfman: set
up of cohort fleur Aubart Pitié 15'
- * Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne de
l'enfant / Hematological dysfunction in LCH Eric Jeziorski 15'
- * Efficacité et toxicité de la vinblastine chez l'adulte. Efficacy and toxicity
of VBL in adult G Lorillon St Louis 15'
- * Atteinte neurologique: Un réseau intégré ? Neurological disorders
in Histiocytosis / a global network Khe Hoang Ahmed Idbaith Pitié
10'

Le temps des familles/ le temps des patients: Time for families,
Time for patients Association histiocytose France 20'

Fin de Journée 17 h

Contact : registre.histiocytoses@trs.aphp.fr Registre des histiocytoses Hémato oncologie Hôpital Trousseau Paris 75012

2.6.5 Réunion commune SHIP SFCE Juin 2015 St Malo



Congrès commun de la SHIP et SFCE
Au palais du Grand large St Malo les 18 et 19 juin 2015

PREPROGRAMME

Jeudi 18 juin 2015

09 h00	Ouverture des portes du palais Installations des organisateurs (posters...)	
10 h30	Accueil des participants Installation des exposants	Niveau 2 Rotonde Surcouf
11h00	Session DPC : voies veineuses centrales de longue durée et accidents thromboemboliques	<i>N Nardi (Remmes)</i> Salles Vauban 1 et 2
12h30	Repas	

13h45-18h00	Réunion médicale SFCE/SHIP	salles Vauban 1 et 2
-------------	-----------------------------------	----------------------

13h45-15h45 Session scientifique « Greffe/thérapie génique » : quelle stratégie dans les maladies malignes ou non malignes ?

Modérateurs : Yves Bertrand / Virginie Gandemer

1-Quel Conditionnement pour quels risques de complications aiguës? (25+10 min) JH
Dalle (Robert Debré, Paris)

2-Complications à long terme de la greffe de cellules souches hématopoïétiques
(25+10 min) *V Barlogis (Marseille)*

3-Thérapie génique : actualités et perspectives (30+10 min) A
Magnani (Necker Paris)

16h00-18h00 **Session travaux juniors**

Modérateurs : Jean-Louis Stéphan / Isabelle Pellier

1- Juniors SFCE : 4 présentations DIUOP (10 min+5 min discussion par présentation)

- a. Caractéristiques des hépatoblastomes associés à une mutation germinale d'APC (*Elise Badour*)
- b. Etude de l'hétérogénéité de l'efficacité des alkylants en fonction du sexe (métaanalyse MAIAGE) (*Brice Fresneau*)
- c. Evolution du pronostic des LAM de l'enfant de moins de 1 an traité dans les protocoles successifs (*Lou Le Mouél*)

- d. Reirradiation for local recurrent intracranial ependymoma :French experience (*Elise Régnier*)
- 2- Juniors SHIP : 4 présentations (10 min+5 min discussion par présentation)
 - a. Rôle de la mutation JAK3 A573V dans le phénotype des lymphomes NKT de type nasal (*Marc Arca*)
 - b. Analyse de la cohorte CEREVANCE des AHAI des enfants de moins de 1 an (*Morgane Cleirec*)
 - c. Survenue d'un syndrome métabolique à long terme chez des patients ayant été traités pour une leucémie par chimiothérapie conventionnelle (*Paul Saultier*)

13h45-18h00	Réunion GIPPOHP	salle Thévenard
-------------	------------------------	-----------------

14h00-15h45 Enquête sur les mesures d'isolement : S Mercier

16-18h00 Table ronde : Les nouveaux métiers en oncohématopédiatrie : retours d'expériences et perspectives
(enquête publiée dans la ROHP de l'équipe de GOCE pour lancer le débat)

Vendredi 19 juin

8h00 Ouverture des portes
Accueil des participants Niveau 2

8h30-12h30	Séance plénière SFCE/SHIP/GIPPOHP	Amphithéâtre Maupertuis
------------	--	-------------------------

8h30- 10h30 **Maladies non malignes à évolution maligne**

Modérateurs : Guy Leverger/Nizar Mahlaoui

- 1-risque de cancers chez les Fanconi (20+5 min) *R Peffault de la Tour (St Louis Paris)*
- chez les ATM (20+5 min) *F Suarez (Necker Paris)*
- 2- EBV et cancer (20+ 5 min) *B Neven (Necker Paris)*
- 3- Anomalies de GATA2 (20+5 min) *M Lamant/J Donadieu (Toulouse)*

10h30 Pause et visite des posters et exposants

10h50 **Remise prix poster**

11h00 -13h00 **Innovations diagnostiques et thérapeutiques**

Modérateurs :P Kerbrat / G Schleiermacher

1-De l'identification de la cible moléculaire à la pratique thérapeutique

- Techniques : Next Generation Sequencing/ Whole Genome Sequencing / Comparative Genomic Hybridization *B Geoerger et G Schleiermacher (IGR et Curie Paris)* et Quelles cibles (30+10 min)
- Fonctionnement en pratique d'une plateforme génomique /RCP "moléculaire » (10+ 5 min) *A Lespagnol (Rennes)*
- Expérience autour de B-RAF(et autres) (20+10 min) *J Donadieu (Trousseau Paris)*

2-Les CAR
(Nantes)

(20+10min) *Yannick Le Bris*

13h00 Déjeuner

14h00-16h30	Séance plénière SFCE/SHIP/GIPPOHP	Amphithéâtre Maupertuis
-------------	--	-------------------------

Expériences croisées : suivre un syndrome de Li Fraumén

Modérateur : Jean Michon

- Le point de vue du pédiatre (25 min) *C Chappe (Rennes)*
- Le point de vue du généticien (25 min) *C Abadie (Rennes)*
- Le point de vue de l'oncologue adulte (25 min) *J Leseur (Rennes)*
- Le point de vue de l'éthicien (30 min) *G Moutel (Paris)*

10 min de Discussion après chaque intervention

16h30 fin de congrès

2.6.5.1 Participation au congrès de la société histiocyttaire le 21 22 Septembre 2015 Athènes

VEMURAFENIB IN CHILDREN WITH REFRACTORY LCH: 8 PATIENTS TREATED IN FRANCE

Jean Donadieu^{1,2}, MD PhD, Sebastien Héritier^{1,2}, Jean François Emile^{2, 3}, Mathilde Jehanne⁴, Corinne Armari Alla⁵, Anne Deville⁶, Geneviève plat⁷, Anne Lutun⁸, Ahmed Idbaih⁹.

1 Centre de référence des Histiocytoses, Registre des histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France 2 Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France 3 CHU Ambroise Paré, APHP, France 4 CHU Félix Guyon Saint Denis, La Réunion France 5 CHU Grenoble, France 6 CHU Nice, France 7 CHU Toulouse France 8 CHU Amiens, France 9 Neurologie, Hopital Pitié Salpêtrière, APHP, Paris, France

This work was supported by a grant from Histiocytose france and from Enfance et santé /SFCE.

Purpose: A first case has been reported¹ and we present a larger survey of 8 children with LCH bearing *BRAF*^{V600E} mutation treated by Vemurafenib (Cut off date: august 31 th, 2015).

Methods: Two groups of patients were considered: Group 1: multisystemic disease, Risk Organ + refractory to at least one induction of vinblastine and steroid and Group 2 Neuro Degenerative CNS LCH. After informed consent, Vemurafenib was provided off labelled at a dose of 10 mg/kg/d orally for at least 8 weeks.

Results: Group 1 was composed by 5 patients aged at 0.9 years at diagnosis. The indication was sclerosing cholangitis in one and disease progression in 4. At week 6, evaluation can be done in 4 the last patient have not achieved this time point. The 4 evaluable patients have a complete

response. In the patient 1¹, a reactivation, limited to bone, was observed 10 months after therapy withdrawn. Group 2 (CNS ND LCH) was composed by 3 patients, with a median age of 11 years at therapy start. Among the 3 patients, all had received previously VBL Steroid (> 24 months) and Retinoic acid and one IV Ig. One patient experienced weakness at initiation of the therapy, resulting to therapy withdrawn. In the two others, 3-month therapy results in a limited and subjective improvement, as ICAR score (cerebellar score) remains stable. Toxicity was limited to skin rash (all) and panniculitis in one. Pharmacokinetic study show that the drug levels is quite stable during the day.

Conclusion: Vemurafenib appears be a very active in systemic RO+ refractory LCH with *BRAF*^{V600E} mutation, but to have a limited impact on CNS ND LCH. A phase II is necessary to evaluate such promissing therapeutic approach.

1. Heritier S, Jehanne M, Leverger G et al. JAMA Oncol. 2015

2.6.5.2 [2015 ASCO Annual Meeting](#)

Langerhans cell histiocytosis in children: Correlation of *BRAF* status with clinical characteristic.

Meeting: [2015 ASCO Annual Meeting](#)

J Clin Oncol 33, 2015 (suppl; abstr 10003)

Author(s): Sébastien Héritier, Jean-François Emile, Mohamed Barkaoui, Anne Moreau, Valerie Rigau, Frédérique Dijoud, Catherine Chassagne, Frédéric Charlotte, Karima Mokhtari, Sabah Boudjemaa, Aurore Coulomb, Michel Peuchmaur, Marie-Christine Copin, Sylvie Fraitag, Thierry Molina, Eric Jeziorski, Caroline Thomas, Mathilde de Menthon, Julien Haroche, Jean Donadieu; Versaille University & APHP, Trousseau hospital, Paris, France; Versailles University & Hospital Ambroise Pare, APHP, Boulogne, France; Trousseau hospital, APHP, Paris, France; Nantes University Hospital, Nantes, France; Pathological Department CHU Montpellier, Montpellier, France; Lyon University Hospital, Lyon, France; Léon Bérard Hospital, Lyon, France; Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; Department of Pathology, Hopitaux Universitaires Est Parisien, Paris, France; Hopital Universitaire Robert Debre, Paris, France; University Hospital of Lille, Lille, France; Necker Hospital, Paris, France; Montpellier University Hospital, Montpellier, France; Saint Louis Hospital, Paris, France
Abstract:

Background: In 2010, *BRAF* mutations were reported in patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). We have shown that *BRAF*^{V600E} mutations are also present in more than half of Erdheim Chester disease (EDC), and that lesions of both ECD and LCH are responsive to treatment with vemurafenib. This study aims to define the clinical features of LCH children with or without *BRAF* mutations. **Methods:** 319 children (age < 18 years) were included in the French nationwide GeneHistio study. This study was approved by an ethical comity, and signed informed consent was obtained for all patients. LCH diagnosis was validated by pathological central review, and detection of *BRAF*^{V600E} mutation was performed by pyrosequencing. **Results:** 240 (80%) patients were informative for *BRAF* mutation. This cohort was similar to the 1423 patients of the French LCH cohort who were not analyzed for *BRAF*, except for the frequency of hematologic involvement (15% versus 10%, *P* = 0.044). Median age at diagnosis was 5.0 years [range, 0-17 yr], mean follow-up was 4.7 years, and sex ratio was 1.2. LCH was a single-system disease (SS) in 55%, and multisystemic disease without (MSRO-) or with (MSRO+) risk organ in

20% and 25% of cases respectively. Affected organs were bone (82%), skin (33%), pituitary (17%), hematological involvement (15%), liver (14%), spleen (13%), lung (13%) and central nervous system (CNS) (7%). The 5 years relapse free survival was 58%, and 7 death occurred. $BRAF^{V600E}$ mutation was detected in 125 cases (52%). Univariate analysis showed that $BRAF^{V600E}$ was associated with skin or liver or spleen involvement, or with hematological dysfunction ($P < 0.05$). Furthermore the frequency of $BRAF^{V600E}$ was different in children with SS, MSRO- and MSRO+ disease ($P < 0.005$). Multivariate analysis showed that skin and hematologic involvement had a higher frequency of $BRAF^{V600E}$ with Odds ratio of 3.6 (95%CI [1.6-8.5] and 8.3 (95%CI [1.7-39.9] respectively. Sequelae of LCH were detected in 24% and 12% of patients with or without $BRAF^{V600E}$ ($P = 0.02$). **Conclusions:** In children with LCH, $BRAF^{V600E}$ mutation is associated with features commonly found in more aggressive forms of the disease.

2.6.5.3 Congrès de la SHIP 15 - 16 octobre 2015

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

CONGRÈS
Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique

15 et 16 OCTOBRE 2015
Les Haras - Biocluster

STRASBOURG

Jeudi 15

- 09h30 - 10h00 **Accueil des participants**
- 10h00 - 12h30 **Activités des Groupes de Travail**
Modérateurs : Patrick Lutz, Arnaud Petit
 - > Membranopathies - C. Guillon (Le Kremlin-Bicêtre)
 - > Aplasies, Anémie de Blackfan Diamond - T. Leblanc (Paris)
 - > Thalassémies - I. Thuret (Lyon)
 - > Drépanocytose - C. Ponder (Créteil)
 - > CEREVANCE - N. Aladjidi (Bordeaux)
 - > CEREDH - N. Mahlaoui (Paris)
 - > Hémostase - H. Chambost (Marseille)
 - > Histiocytose - J. Donadieu (Paris)
 - > Filière MARIH - J. Donadieu (Paris)
 - > Neutropénies - J. Donadieu (Paris)
- 12h30 - 14h00 **Déjeuner**
- 14h00 - 16h15 **Table ronde : cytopénies réfractaires**
Modératrice : Catherine Pallard
 - > "Genetic disease in MDS in Childhood" - C. Niemeyer (Fribourg - Allemagne)
 - > Actualités sur l'anémie sidérolastique, tétoméropties - C. Kannengieser (Paris)
 - > La dysérythropoïèse congénitale - L. De Costa (Paris)
 - > Etude des télomères par FACS dans l'exploration des aplasies médullaires de l'enfant - E. Loiney (Paris)
- 16h15 - 16h45 **Pause, visite des stands et posters**
- 16h45 - 17h30 **Sélection de cas cliniques de la SHIP : quel est votre diagnostic ?**
Modérateur : Jean-Louis Stéphan
- 17h30 - 18h30 **Assemblée générale de la SHIP**
- 18h30 **Soirée du congrès**

Vendredi 16

- 09h30 - 09h00 **Accueil des participants**
- 09h00 - 10h15 **Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie pédiatrique 2014-2015**
Modérateur : Vincent Barlogis
 - > Corrélation génotype phénotype dans les anémies sidérolastiques congénitales de survenue pédiatrique - C. Fouquet (Bordeaux)
 - > Syndrome d'Omenn: caractéristiques cliniques et thérapeutiques d'une série de 30 patients - B. Fournier (Paris)
 - > Etude observationnelle rétrospective des RAI post-transfusionnelles chez les nouveau-nés de mères allo-immunisées suivis au CNRHP - H. Mourado (Paris)
- 10h15 - 10h45 **Pause, visite des stands et posters**
- 10h45 - 12h45 **Recherche fondamentale**
Modératrice : Natacha Entz-Werlé
 - > Vers une théorie génétique des maladies infectieuses de l'enfant - J. L. Casanova (Paris - New York)
 - > Les mécanismes de production des auto-anticorps - J. L. Pasquall (Strasbourg)
 - > Immunothérapie anti-Adénovirus après allogreffe de cellules souches hématopoïétiques : résultats préliminaires d'un essai clinique de phase I-II - D. Bensoussan (Nancy)
- 12h45 - 14h00 **Déjeuner**
- 14h00 - 16h00 **Thrombopénies auto-Immunes et agonistes de la TPO**
Modérateur : Guy Leverger
 - > Actualités sur les agonistes du récepteur à la TPO dans le PTI de l'adulte - M. Michel (Créteil)
 - > Recommandations concernant l'utilisation des ARTPO dans le PTI de l'enfant - M. Pasquet (Toulouse)
 - > Bibliographie récente sur l'utilisation des agonistes dans l'aplasie médullaire - R. Peffault de la Tour (Paris)
- 16h00 **Fin de la réunion**

Renseignements & Inscriptions www.congresSHIP.fr / congresSHIP@e-mer-gence.fr / 02 40 86 76 79

SHIP

2.7 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.

Pour cette petite population, il permet l'adaptation des recommandations de prise en charge grâce à une évaluation d'indicateur aussi que la mortalité, le taux de séquelles graves sont fournis par le registre. Ces indicateurs correspondent à ceux développés au niveau européen pour les maladies rares, et le registre français anime le projet européen euro histio net www.eurohistio.net qui constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

3 Correspondants du registre

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU AMIENS HOPITAL NORD Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Victor Pauchet 80054 AMIENS	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN Dr Antoine GOURMEL
CHU ANGERS Service d'Oncologie Pédiatrique 4 avenue Larrey 49033 ANGERS CEDEX	Dr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST Dr Jean-François BRASME
CHU BESANÇON HOPITAL SAINT JACQUES Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Dr Emmanuel PLOUVIER Dr Sarah BEAUSSANT COHEN
CHU BORDEAUX HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Pr Yves PEREL Dr Nathalie ALADJIDI Dr Céline ICHER Dr Cécile VERITE
CHU BREST HOPITAL MORVAN 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Philippe LEMOINE Dr Liana CARAUSU Pr Pascale MARCORELLES Pr Cédric LE MARECHAL
CHRU CAEN Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Odile MINCKES Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET
CHU CLERMONT-FERRAND HOTEL DIEU Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Dr Eric DORE Pr Justyna KANOLD
CHU DIJON HOPITAL D'ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Gérard COUILLAULT Dr Claire BRIANDET
CHU GRENOBLE HOPITAL A. MICHALLON Département de Pédiatrie BP 217 38045 GRENOBLE CEDEX	Pr Dominique PLANTAZ Dr Anne PAGNIER Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Dalila ADJAOUD Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT Dr Pauline GIRARD

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

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER
APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr Aurélie Cuinet
INSTITUT CURIE Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Dr Franck BOURDEAUT Pr François DOZ Dr Dominique LEVY Dr Jean MICHON Dr Daniel ORBACH Dr Hélène PACQUEMENT Dr Gudrun SCHLEIERMACHER
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Dr Laurence BRUGIERES Dr Véronique MINARD Dr Dominique VALTEAU-COUANET
CHU POITIERS HOPITAL JEAN BERNARD Service d' Oncologie Pédiatrique 2 rue de la Milétrie BP 577 86021 POITIERS CEDEX	Dr Laurence BLANC Dr Frédéric MILLOT
CHU REIMS HOPITAL MAISON BLANCHE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 51000 REIMS	Dr Stéphanie GORDE Dr Martine MUNZER
CHU RENNES HOPITAL SUD Service d'Hématologie Pédiatrique 16 boulevard de Bulgarie 35056 RENNES CEDEX	Dr Jacinthe BONNEAU Dr Céline CHAPPE Dr Virginie GANDEMER Dr Phaktra Fedele SOKE Dr Sophie TAQUE Dr Fabienne TOUTAIN
CHU ROUEN HOPITAL CHARLES NICOLLE Service d' Immunologie, Hématologie Oncologie Pédiatrique 1 rue de Germont 76000 ROUEN	Dr Nimrod BUCHBINDER Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Sophie GATINEAU SAILLIANT Dr Aude MARIE-CARDINE Dr Pascale SCHNEIDER Pr Jean-Pierre VANNIER
CHU SAINT ETIENNE HOPITAL NORD Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Avenue Albert Raimond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Dr Claire BERGER Dr Audrey DAVID Pr Jean-Louis STEPHAN Dr Sandrine THOUVENIN-DOULET
CHU STRASBOURG HOPITAL DE HAUTEPIERRE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	Pr Patrick LUTZ Dr Alexandra SPIEGEL

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU TOULOUSE HOPITAL DES ENFANTS Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 330 avenue de Grande Bretagne 31026 TOULOUSE CEDEX	Dr Anne Isabelle BERTOZZI Dr Marie-Pierre CASTEIX Dr Marion GAMBARD Dr Marlène PASQUET Dr Geneviève PLAT Dr Hervé RUBIE
CHU TOURS HOPITAL CLOCHEVILLE Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Cécile AUVIN Dr Pascale BLOUIN Pr Philippe COLOMBAT Dr Anne JOURDAIN Dr Marion YVERT
CHU de Saint Denis Hopital Felix GUYON Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique La Réunion	Dr Yves REGUERRE Dr Mathilde JEHANNE
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Dr Julien HAROCHE Dr Fleur AUBART COHEN
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Khé HOANG XUAN Dr Ahmed iDBAIH
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Mathilde DE MENTHON Pr Alfred MAHR

4 Conclusion

Le registre national offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie des 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. Un nombre inhabituel de décès est observée en 2012 et 2013 et fait l'objet d'une réflexion pour l'adoption des recommandations thérapeutiques qui ont été modifiées, tandis que ce réseau permet de recruter les patients pour des études scientifiques comme la corrélation mutation B Raf et profil clinique. Ainsi, 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 et préparer la mise en place de thérapie ciblée dans cette maladie..

Ce projet s'insère dans le cadre du projet euro histio net www.eurohistio.net qui a été financé par la DG Sanco de 2008 à 2011 afin d'étendre les collaborations scientifiques au delà de notre territoire et de développer des outils similaires en Europe.