

Février 2013

Rapport d'activité 2013

Registre des histiocytoses

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

Sommaire

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :	3
1.1	Rappel des objectifs du registre.....	3
1.2	Méthodes.....	3
1.2.1	Critères d'inclusion	3
1.2.2	Validation des cas.....	3
1.2.3	Organisation du registre et autorisation	4
1.2.4	Financement	4
1.2.5	Sources d'informations et réseaux de soins	5
1.3	Comité de pilotage	5
2	Résultats	7
2.1	Répartition des cas par année, par sexe, par région et par tranche d'âge décennale, ainsi que le nombre de sources par cas	7
2.1.1	Nombre de patients par centre	8
2.2	Etat d'avancement du suivi des cas : la proportion de patients suivis ayant au moins 1 fiche de suivi renseignée avec le délai médian de suivi entre 2 enregistrements.....	10
2.3	Événements surveillés par le registre	11
2.4	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre12	
2.4.1	Travaux de recherche en cours	12
2.4.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	14
2.4.3	Travaux en cours de rédaction	19
2.4.4	Abstracts à des congrès	20
2.4.5	Réunion du réseau du 11 mai 2012.....	29
2.5	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique	30
3	Conclusion.....	30

1 Rappels sur le Registre des histiocytoses :

1.1 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont de :

- 1) de mesurer l'incidence et la prévalence de la maladie
- 2) de mesurer la mortalité spécifique en population
- 3) de déterminer les facteurs de risque d'apparition de la maladie et les moyens de prévention éventuels
- 4) de mesurer l'incidence et la prévalence des séquelles à long terme dans cette maladie (atteinte hypophysaire – cholangite sclérosante – insuffisance respiratoire – trouble neurologique et psychiatrique) et d'évaluer les méthodes de prévention
- 5) de mesurer l'impact des prises en charge thérapeutiques sur l'évolution à long terme de la maladie en particulier la mortalité, et les séquelles à long terme
- 6) de permettre la réalisation d'études biologiques fondamentales sur des échantillons larges de patients dont le profil évolutif est déterminé. Ces études visent 2 objectifs : la détermination des facteurs d'apparition de la maladie et l'amélioration des facteurs déterminants l'évolution de la maladie et en particulier les séquelles.

1.2 Méthodes

1.2.1 Critères d'inclusion

Les pathologies (concernées par) le registre sont

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique ou radio clinique),
- b) Le xantho granulome juvénile,
- c) La maladie d'erdheim Chester,
- d) La maladie de rosai dorfman.
- e) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elles présentent des similarités dans sa présentation radiologique et est pris en charge par un réseau de soins similaires.

Il n'existe pas de critère d'âge.

1.2.2 Validation des cas

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

1.2.3 Organisation du registre et autorisation

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

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

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

Les données sont recueillies sous la forme d'un cahier de recueil de données (CRF en anglais) dont il existe une version informatique et papier. Le monitoring des données se fait sur site. Il est encouragé d'avoir recours à une copie du dossier médical papier du patient et des principaux documents sources pour valider les données et permettre un contrôle de qualité. Les données recueillies et le CRF français correspondent aux données de la base de données européennes EURO HISTIO NET. En 2009, le registre a co-financé avec le centre de référence une base de données web. La migration des données historiques sur ce système devait intervenir avant le mois de mai 2010. Elle a été retardée en raison de difficultés techniques puis le prestataire (HC forum) s'est désisté pour une autre entreprise (technidata) qui n'a pas fini à ce jour la prestation et réclame un budget important pour finir ce travail. *Ce budget étant au delà des capacités financières de notre registre et du centre de référence, la base de données actuellement fonctionnelle sous access 2003 reste l'outil du registre.*

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

1.2.4 Financement

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

De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'association histiocytose France a financé le registre apportant entre 20 et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas. Les financements de l'association histiocytose France ou les dons à destination du registre et des projets de recherche sur l'histiocytose, à l'exception des financements publics, transitent par le compte de l'association Groupe d'étude des histiocytoses. 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.

1.2.5 Sources d'informations et réseaux de soins

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

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

Enfin, les laboratoires d'anatomopathologie sont une source importante, mais le recours à cette source apparait complexe et doit faire l'objet de conventions particulières qui sont au delà des capacités organisationnelles et financières du registre.

Les liens avec le centre de référence se sont renforcés dans l'année, et une charte de fonctionnement, avec constitution d'un comité d'orientation se sont institués. Les conséquences sont une plus grande intégration dans le registre des correspondants adultes. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes restent imparfaites, mais devrait progresser en 2013.

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

1.3 Comité de pilotage

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

CHARTRE DE FONCTIONNEMENT DU CENTRE DE REFERENCE DES HISTIOCYTOSES

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

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

Recherche – Epidémiologie

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

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

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

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

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

2 Résultats

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

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

Le départ a été l'étude rétrospective publiée en 1996¹ et le travail de collecte s'est alors poursuivi à travers des essais thérapeutiques et des PHRC (LCH II : 27 patients HL97 72 patients ; LCH III groupe 1 27 patients groupe 2 78 patients, LCH S 2005 10 patients) et le registre depuis 2004. Les données pour l'enfant de moins de 15 ans, entre 2000 et 2005 ont été complétées par l'identification des cas par le RNHE. Enfin, la collection des données adultes faite par T Genereau jusqu'aux années 2006 a été ajoutée à la base de données.

A ce jour, un total de 2115 dossiers a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 1728 dossiers. Les dossiers de 168 patients de nationalité étrangère et suivi à l'étranger ont été exclus de l'analyse, de même de 42 patients non analysés ici en raison d'un diagnostic d'exclusion. Enfin pour 177 patients, nous disposons juste d'un signalement du cas, sans pour l'instant vérification des données. Ces 177 dossiers sont des dossiers de patients adultes. Ainsi un total de 1728 dossiers (764 femmes / 964 hommes) sont inclus dans la base de données du registre, dont 1678 patients porteurs d'histiocytose langerhansienne, 2 dossiers de maladie d'Erdheim chester, 10 dossiers d'histiocytose sinusale (maladie de Rosai Dorfman) et 31 dossiers de xantho granulome juvénile. 5 dossiers sont des formes mixtes associant Erdheim Chester et Histiocytose langerhansienne.

Tableau 1 : répartition par diagnostic

Diagnostic	N
Histiocytose langerhansienne	1678
Erdheim Chester	2
Association Erdheim chester Histiocytose langerhansienne	4
Rosai Dorfman	7
Xantho granulome Juvenile	31
Autre histiocytose	1

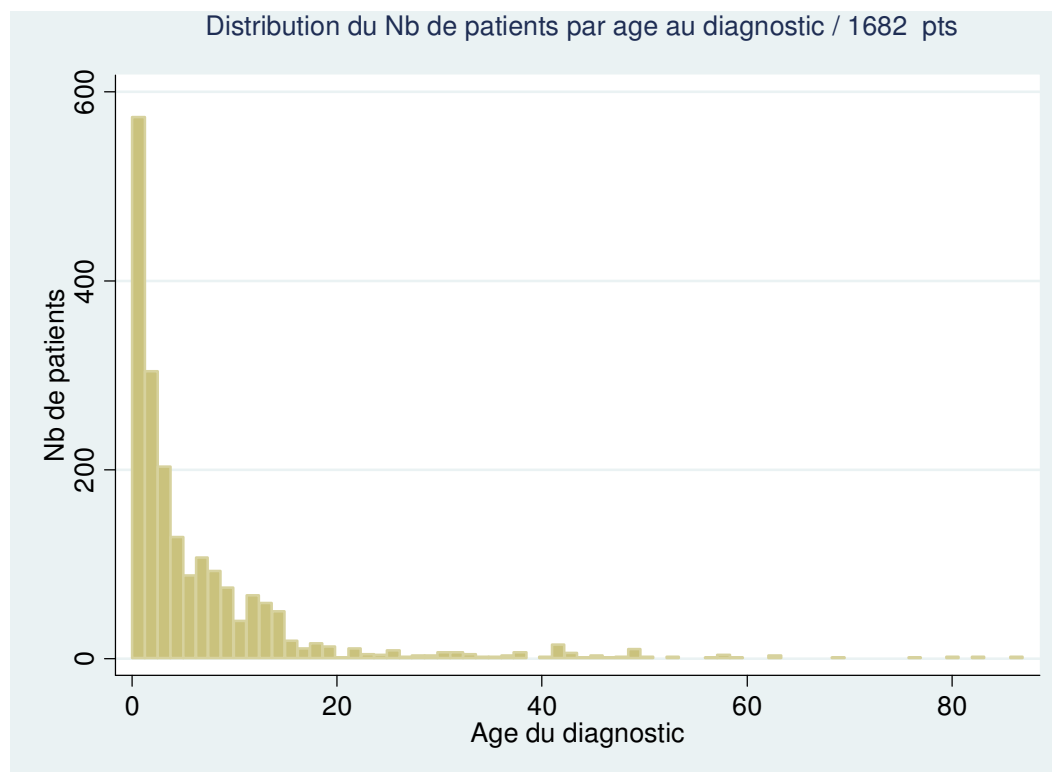
A la date du 15/2/2013, 1728 patients sont inclus avec un suivi médian de 3,5 ans (min 0 max 37,5 ans) pour un total de 9648 personnes années.

En considérant uniquement les patients porteurs d'histiocytose langerhansienne pour lequel nous disposons de l'âge exact au diagnostic, il a été inclus 1414 patients d'âge < 15 ans au diagnostic, 135

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

pour les adultes jeunes entre 15 et 30 ans et 133 pour les adultes au delà de 30 ans. La distribution d'ensemble des patients par âge au diagnostic est représentée dans la figure 1.

Figure 1: distribution des ages au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes



2.1.1 Nombre de patients par centre

A ce jour, le recueil de l'information sur la région de résidence n'est disponible que pour moins de 10% des effectifs du registre, mais 100 % sur les 3 dernières années. Par contre, les centres de suivis des patients sont toujours renseignés avec néanmoins la possibilité d'un suivi dans plusieurs centres simultanément. Ainsi le patient est suivi sur 2 centres, le patient peut être attribué aux 2 centres en question. Le cas de Paris apparaît tout à fait complexe et les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement. Néanmoins, cette information étant renseignée, elle est mentionnée dans le tableau 2a et dans le tableau 2b.

Tableau2a : Recrutement par centres pédiatriques

Centres SFCE / SHIP	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012
Amiens	5	5	0	1	1	1	0
Angers	2	10	0	2	1	3	2
Besançon	2	6	1	0	0	1	0
Bordeaux	29	16	2	6	0	4	3
Brest	3	5	0	0	0	0	1
Caen	1	16	5	0	1	0	1
Clermont Ferrand	13	4	1	0	1	2	2
Dijon	3	0	0	1	2	0	0
Grenoble	15	17	3	1	3	3	0
Lille	23	35	8	4	8	7	5
Limoges	8	9	1	1	0	2	0
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	64	45	8	5	9	7	11
Marseille onco hémato	27	44	2	3	2	2	1
Montpellier	11	17	3	1	2	1	4
Nancy	19	21	2	5	1	2	2
Nantes	15	24	2	6	4	2	1
Nice	13	16	4	1	3	3	2
Paris Curie	28	19	1	0	0	3	0
Paris IGR	73	17	3	5	2	4	0
Paris Necker	89	55	8	5	3	7	6
Paris R Debré / st Louis	5	9	5	2	0	1	2
Paris Trousseau	64	102	15	5	11	13	6
Poitiers	0	2	4	0	1	0	0
Reims	17	8	0	1	3	1	2
Rennes	23	12	0	0	1	3	1
Rouen	4	9	0	0	1	0	1
Saint Etienne	5	5	0	0	2	0	1
Strasbourg	5	14	1	1	2	0	6
Toulouse	48	33	1	3	2	6	1
Tours	9	8	1	0	0	1	2

Tableau 2b : Recrutement par les centres adultes

Centres de médecine interne ou pneumologie adulte	Nb de cas avant 2000	Nb de cas de 2000 à 2007	2008	2009	2010	2011	2012
St Louis adulte	9	20	7	4	2	6	0
Saint Antoine	8	1	0	0	0	0	0
Cochin médecine Interne	3	2	1	1	0	0	0
Pitié salpêtrière	28	7	1	1	2	0	1
Nantes	5	2	0	0	0	1	

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

Le délai médian entre 2 visites est de 0.99 ans (p25 0.32 ans p75 3,4 ans). Le suivi médian de l'ensemble de la cohorte est de 3,7 années.

La comparaison des situations entre février 2012 et 2013 ontre un effort continu de recrutement et de mise à jour de suivi – tableau 3. Le recrutement par année est donnée dans le tableau 4.

Tableau 3 : Principaux indicateurs montrant la progression du recrutement et du suivi enregistré par la cohorte entre janvier 2010 et février 2013 (uniquement histiocytose langerhansienne)

	15/1/2010	15/2/2011	15/2/2012	15/2/2013
Effectif total	1261	1454	1614	1678
Nb de dossiers exploitables	1261	1449	1510	1682
Effectif < 15 ans	1117	1276	1321	1414
Effectif 15 -30 ans	73	90	100	135
Effectif > 30 ans	71	83	89	133
Personne- années de suivi	6723	7549	8678	9528

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

Année	Nb total de cas	âge < 15	âge 15-30	âge > 30
1961	1	1	0	0
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	6	4	2	0
1978	2	0	0	2
1979	6	6	0	0
1980	5	4	1	0
1981	5	4	1	0
1982	13	12	0	1
1983	22	21	1	0
1984	37	34	3	0
1985	21	19	1	1
1986	28	27	1	0
1987	34	33	0	1
1988	42	39	2	1
1989	35	34	0	1
1990	40	34	3	3
1991	49	45	3	1
1992	54	48	2	4
1993	31	22	4	5
1994	34	25	6	3
1995	35	26	6	3
1996	32	21	5	6
1997	45	34	4	7
1998	71	55	4	12
1999	58	49	6	3
2000	68	61	3	4
2001	56	46	4	6
2002	66	60	2	4
2003	75	68	4	3
2004	90	81	5	4
2005	77	68	4	5
2006	80	66	9	5
2007	73	46	4	16
2008	81	63	11	7
2009	67	53	8	6
2010	75	59	11	5
2011	83	66	7	10
2012	67	58	5	4
total	1682	1414	135	133

2.3 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 autres groupes.

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).

Année	Nb total de cas	Décès N (%)	Séquelles permanents N (%)	Atteinte hypophysaire N (%)	Cholangite sclérosante N (%)	Atteinte neuro dégénérative N (%)	Traitement de 1 ^{ere} ligne N (%)	Traitement par 2 Cda Aracytine N (%)
1983	21	2 (9.5)	6 (28)	6 (28)	0	1 (4.7)	13 (62)	0
1984	35	3 (8.5)	13 (37)	13(37)	2 (5.7)	2 (5.7)	19 (54.3)	0
1985	19	1 (5.26)	3 (15.8)	2(10.5)	1 (5.26)	0	12 (63.1)	0
1986	28	3 (10.71)	6 (21)	6 (21)	0	1 (3.5)	13 (46.1)	0
1987	33	5 (15.1)	8 (24)	8(24)	1 (3)	1 (3)	21 (63.2)	0
1988	40	6 (15)	10 (25)	9 (22.5)	1 (2.5)	0	23 (57)	0
1989	34	1 (2.9)	10 (29.4)	9(26.4)	1 (2.94)	2(5.9)	21 (61.7)	0
1990	35	6 (17.1)	5 (14.3)	5 (14.3)	0	0	21 (0)	0
1991	45	2 (4.4)	9 (20)	8 (17.7)	1 (2.2)	2 (4.4)	26 (57.8)	0
1992	49	3(6.1)	8 (16.3)	8(16.3)	1(2.04)	2 (4.08)	25 (51)	0
1993	22	0	3 (13.6)	3 (13.6)	0	2 (9.)	12 (54.5)	0
1994	25	0	10 (40)	10 (40)	1 (4)	2 (8)	10 (40)	0
1995	26	4 (15.4)	8 (30.7)	4 (15.3)	3 (11.5)	1 (3.8)	12 (46.1)	0
1996	21	1 (4.76)	6 (28.5)	6 (28.57)	0	1 (4.7)	6 (28.5)	1 (4.76)
1997	35	1 (2.9)	7 (20)	6 (17.1)	1 (2.8)	2(5.71)	16 (45.7)	0
1998	55	2 (3.6)	11 (20)	11 (20)	0	1(1.8)	28 (51)	3 (5.4)
1999	49	0	7 (14.3)	7 (14.3)	0	0	20 (40.82)	0
2000	63	0	7 (11.1)	7 (11.1)	1 (1.6)	0	30 (47.6)	3(4.7)
2001	46	1 (2.1)	7 (15.2)	7 (15.2)	1 (2.1)	0	16 (34.78)	1 (2.1)
2002	61	0	8 (13.1)	7 (11.4)	1 (1.64)	1(1.64)	26 (42.6)	2(3.2)
2003	69	0	10 (14.5)	10 (14.5)	0	2 (2.9)	25 (36.2)	2 (2.9)
2004	81	1 (1.2)	10 (12.3)	10 (12.3)	0	0	46 (56.7)	2(2.46)
2005	69	0	10 (14.4)	10 (14.4)	0	2 (2.9)	25 (36.2)	2(2.89)
2006	67	0	6 (9)	5 (7.4)	1 (1.5)	0	30 (44.8)	3(4.47)
2007	53	0	5 (9.43)	5 (9.4)	0	0	25 (47)	6(11.3)
2008	63	3 (4.7)	6 (9.52)	5 (8)	1 (1.59)	0	30 (47.62)	4(6.34)
2009	55	0	6 (10.9)	6 (11)	2 (3.6)	0	29 (52)	8(14.54)
2010	63	0	5 (7.9)	3 (4.8)	2 (3.1)	0	19 (30.1)	3(4.76)
2011	66	2 (3)	5 (7.5)	5 (7.6)	0	0	34 (51)	5(7.55)
2012	61	0	3 (4.9)	3 (4.92)	0	0	18 (29)	1(1.63)

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

2.4.1 Travaux de recherche en cours

2.4.1.1 Etude Gene histio :

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

2.4.1.1.1 Résumé de l'étude GENE HISTIO

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

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

Assureur : HDI Gerling

Durée de l'étude : 6 ans

Effectifs prévus : 400 patients

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

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

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

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

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

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

Résultats attendus :

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

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

2.4.1.1.2 Etat de la collection GENE HISTIO

Centres SFCE / SHIP	Nb de patients inclus
Amiens	2
Angers	3
Besançon	0
Bordeaux	1
Brest	0
Caen	1
Clermont Ferrand	1
Dijon	1
Grenoble	1
Lille	2
Limoges	2
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	3
Marseille onco hémato	2
Montpellier	8
Nancy	2
Nantes	5
Nice	2
Paris Curie	0
Paris IGR	1
Paris Necker	2
Paris R Debré / st Louis	2
Paris Trousseau	53
Poitiers	0
Reims	0
Rennes	2
Rouen	0
Saint Etienne	0
Strasbourg	5
Toulouse	1
Tours	2
Total	109

2.4.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.4.2.1 Publications publiées depuis février 2012 dans des revues à comité de lectures

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

Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years

Riccardo Haupt, MD,¹ Milen Minkov, MD,² Itziar Astigarraga, MD,³ Eva Schäfer, MSc,⁴ Vasanta Nanduri, MD,⁵ Rima Jubran, MD,⁶ R. Maarten Egeler, MD, PhD,⁷ Gritta Janka, MD,⁸ Dragan Micic, MD,⁹ Carlos Rodriguez-Galindo, MD,¹⁰ Stefaan Van Gool, MD,¹¹ Johannes Visser, MBChB,¹² Sheila Weitzman, MD,⁷ Jean Donadieu, MD, PhD^{4*} and for the Euro Histo Network

These guidelines for the management of patients up to 18 years with Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been set up by a group of experts involved in the Euro Histo Net project who participated in national or international studies and in peer reviewed publications. Existing guidelines were reviewed and changed where new evidence was available in the literature up to 2012. Data and

publications have been ranked according to evidence based medicine and when there was a lack of published data, consensus between experts was sought. Guidelines for diagnosis, initial clinical work-up, and treatment and long-term follow-up of LCH patients are presented. *Pediatr Blood Cancer*
© 2012 Wiley Periodicals, Inc.

Key words: clinical work-up; diagnosis; follow-up; guidelines; Langerhans cell histiocytosis; therapy

Review

EXPERT OPINION

1. Introduction
2. Diagnosis of langerhans cell histiocytosis
3. Differential diagnoses
4. Evaluation of the extent of disease at diagnosis or during episodes of reactivation
5. Definition of organ involvement/definition of risk organs, CNS risk organ and special sites in langerhans cell histiocytosis
6. Clinical classification
7. Treatment: what are the options?
8. Indications for therapy and evaluation
9. Treatment options in case of reactivation
10. Expert opinion

Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment

Jean Donadieu[†], François Chalard & Eric Jeziorski

[†]Centre de Référence des Histiocytoses, Registre Français des Histiocytoses, Service d'Héματο Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris, France

Introduction: Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous disease, involving the accumulation of langerhans cells in various organs. The physician's perception of the disease varies considerably depending on their experience, the presentation of the disease or the short-term treatment outcome. As this disease is very rare, only a limited number of large surveys exist in the literature and many aspects of the management of patients remain obscure or controversial.

Areas covered: An expert opinion on the diagnosis and medical management of LCH is presented in this paper. The diagnostic procedures, including differential diagnosis, initial clinical workup and criteria for initiating therapy are reviewed, as well as disease evaluation criteria and therapeutic approaches. Controversial issues in the medical management of LCH patients (aged less than 18 years) are also briefly discussed.

Expert opinion: Further fundamental and clinical research is still needed in this field. Progress may be expected from collaborations organized at national and international levels, among collaborative groups and expert networks. Collections of tissue and blood samples in biobanks must also be organized. New international protocols will be opened to patient accrual and represent an opportunity to further develop global research.

Keywords: clinical workup, diagnosis, follow-up, guidelines, Langerhans cell histiocytosis, therapy

Expert Opin. Pharmacother. (2012) 13(9):1309-1322

B-RAF Mutant Alleles Associated with Langerhans Cell Histiocytosis, a Granulomatous Pediatric Disease

Takeshi Satoh^{1,9}, Alexander Smith^{2,9}, Aurelien Sarde^{1,9}, Hui-chun Lu³, Sophie Mian², Celine Trouillet¹, Ghulam Mufti², Jean-Francois Emile⁴, Franca Fraternali³, Jean Donadieu⁵, Frederic Geissmann^{1*}

1 School of Medicine, Centre for Molecular and Cellular Biology of Inflammation (CMCBI), King's College London, London, United Kingdom, **2** Haematology Department, King's College London, London, United Kingdom, **3** Randall Division of Molecular Biophysics, King's College London, London, United Kingdom, **4** Hôpital Ambroise-Pare, Pathology department, AP-HP, Paris, France, **5** Centre de Référence de l'Histiocytose, Hôpital d'Enfants Armand Trousseau, Pediatric Hematology Unit, AP-HP, Paris, France

Abstract

Background: Langerhans cell histiocytosis (LCH) features inflammatory granuloma characterised by the presence of CD1a+ dendritic cells or 'LCH cells'. Badalian-Very et al. recently reported the presence of a canonical V^{600E}B-RAF mutation in 57% of paraffin-embedded biopsies from LCH granuloma. Here we confirm their findings and report the identification of two novel B-RAF mutations detected in LCH patients.

Methods and Results: Mutations of B-RAF were observed in granuloma samples from 11 out of 16 patients using 'next generation' pyrosequencing. In 9 cases the mutation identified was V^{600E}B-RAF. In 2 cases novel polymorphisms were identified. A somatic G^{600DLAT}B-RAF insertion mimicked the structural and functional consequences of the V^{600E}B-RAF mutant. It destabilized the inactive conformation of the B-RAF kinase and resulted in increased ERK activation in 293 T cells. The G^{600DLAT}B-RAF and V^{600E}B-RAF mutations were found enriched in DNA and mRNA from the CD1a+ fraction of granuloma. They were absent from the blood and monocytes of 58 LCH patients, with a lower threshold of sequencing sensitivity of 1%–2% relative mutation abundance. A novel germ line T^{599A}B-RAF mutant allele was detected in one patient, at a relative mutation abundance close to 50% in the LCH granuloma, blood monocytes and lymphocytes. However, T^{599A}B-RAF did not destabilize the inactive conformation of the B-RAF kinase, and did not induce increased ERK phosphorylation or C-RAF transactivation.

Conclusions: Our data confirmed presence of the V^{600E}B-RAF mutation in LCH granuloma of some patients, and identify two novel B-RAF mutations. They indicate that V^{600E}B-RAF and G^{600DLAT}B-RAF mutations are somatic mutants enriched in LCH CD1a+ cells and absent from the patient blood. Further studies are needed to assess the functional consequences of the germ-line T^{599A}B-RAF allele.

Citation: Satoh T, Smith A, Sarde A, Lu H-c, Mian S, et al. (2012) B-RAF Mutant Alleles Associated with Langerhans Cell Histiocytosis, a Granulomatous Pediatric Disease. PLoS ONE 7(4): e33891. doi:10.1371/journal.pone.0033891

Editor: Alice Y. W. Chang, Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Taiwan

Received: October 20, 2011; **Accepted:** February 19, 2012; **Published:** April 10, 2012

Copyright: © 2012 Satoh et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: TS is a fellow of the Japan Society for the Promotion of Science (JSPS) and FG is the Arthritis Research UK Chair of Inflammation Biology, at King's College London. This study was also funded by grants from the Histiocytosis Research Trust (HRT) and MRC G0900867 from the Medical Research Council (UK) to FG. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: frederic.geissmann@kcl.ac.uk

These authors contributed equally to this work.

Brief report

High prevalence of *BRAF* V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses

Julien Haroche,^{1,2} *Frédéric Charlotte,³ *Laurent Arnaud,^{1,2} Andreas von Deimling,⁴ Zofia Hélias-Rodzewicz,⁵ Baptiste Hervier,^{1,2} Fleur Cohen-Aubart,^{1,2} David Launay,⁶ Annette Lesot,³ Karima Mokhtari,⁷ Danielle Canoni,⁸ Louise Galmiche,⁹ Christian Rose,⁹ Marc Schmalzing,¹⁰ Sandra Croockewit,¹¹ Marianne Kambouchner,¹² Marie-Christine Copin,¹³ Sylvie Fraitag,⁸ Felix Sahn,⁴ Nicole Brousse,⁸ Zahir Amoura,^{1,2} Jean Donadieu,¹⁴ and Jean-François Emile^{5,15}

1Department of Internal Medicine & French Reference Center for Rare Auto-immune & Systemic Diseases, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; **2**Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 06, Paris, France; **3**Department of Pathology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France and University Paris 6, Paris, France; **4**Department of Neuropathology, Institute of Pathology, Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, and Clinical Cooperation Unit Neuropathology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany; **5**EA4340, Versailles University, Boulogne, France; **6**Department of Internal Medicine, Hôpital Claude-Huriez, Centre Hospitalier Régional Universitaire Lille, Lille, France; **7**Department of Neuropathology, Raymond Escourolle, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France and University Paris 6, AP-HP, Paris, France; **8**Department of Pathology, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France and University Paris 5, AP-HP, Paris, France; **9**Department of Onco-hematology, Hôpital Saint Vincent de Paul, UC de Lille, Université Nord de France, Lille, France; **10**Department of Rheumatology, University of Tübingen, Tübingen, Germany; **11**Department of Hematology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; **12**Department of Pathology, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13, Bobigny, France; **13**Department of Pathology, University Hospital, Lille, France; **14**Department of Pediatrics, AP-HP, Centre de Référence des histiocytoses, Hôpital Trousseau, Paris, France; and **15**Department of Pathology, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France

Cladribine Is Effective against Cystic Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) is a rare disease of unknown etiology characterized by the infiltration and destruction of the walls of distal bronchioles by Langerhans cell granulomas (1–3). In patients with progressive disease and impaired lung

Author Contributions: A.T. contributed to the study design, revising the paper, and the final approval of the manuscript. G.L. contributed to the data acquisition, drafting the article, and the final approval of the manuscript. A.B. contributed to drafting the article and the final approval of the manuscript. L.D., S.J., and B.W. contributed to the manuscript revision and the final approval of the manuscript. J.F. contributed to the radiological analysis and the final approval of the manuscript.

930

AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE VOL 186 2012

Eur Respir J 2012; 40: 905–912
DOI: 10.1183/09031936.00210711
Copyright©ERS 2012



Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis

Abdellatif Tazi, Karima Marc, Stéphane Dominique, Cédric de Bazelaire, Bruno Crestani, Thierry Chinet, Dominique Israel-Biet, Jacques Cadranet, Jacques Frija, Gwenael Lorillon, Dominique Valeyre and Sylvie Chevret

ABSTRACT: Little is known about longitudinal lung function variation in patients with pulmonary Langerhans' cell histiocytosis (LCH). The contribution of serial lung computed tomography (CT) to managing these patients has not been evaluated.

This long-term retrospective study included 49 patients who were serially evaluated by lung CT and pulmonary function tests. The lung function variation was categorised as improvement or deterioration. The extent of the CT lesions was correlated with lung function.

Lung function deteriorated in ~60% of the patients. Forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide (DL_{CO}) were the parameters that most frequently deteriorated. A subgroup of patients experienced a dramatic decline in FEV₁ within 2 yrs of diagnosis. Airway obstruction was the major functional pattern observed. In a multivariate analysis, % predicted FEV₁ at diagnosis was the only factor associated with the incidence of airway obstruction. The increase in cystic lesions on the lung CTs was associated with impaired lung function but did not anticipate the decline in FEV₁ or DL_{CO}.

Serial lung function tests are essential for following patients with pulmonary LCH, who frequently develop airway obstruction. A lung CT at diagnosis is informative, but routine sequential CTs seem less useful. A prospective study is needed to characterise those patients with early progressive disease.

KEYWORDS: Airway obstruction, diffuse cystic lung disease, multicentre study, smoking

AFFILIATIONS

For affiliations details, please refer to the Acknowledgements section.

CORRESPONDENCE

A. Tazi
Service de Pneumologie
Hôpital Saint Louis
1 Avenue Claude Vellefaux
75475
Paris cedex 10
France
E-mail: abdellatif.tazi@sls.aphp.fr

Received:

Dec 01 2011

Accepted after revision:

Feb 14 2012

First published online:

March 22 2012



Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis-Associated Pulmonary Hypertension

Clinical Characteristics and Impact of Pulmonary Arterial Hypertension Therapies

Jérôme Le Pavec, MD, PhD; Gwenael Lorillon, MD; Xavier Jaïs, MD; Colas Tcherakian, MD; Séverine Feuillet, MD; Peter Dorfmueller, MD, PhD; Gérald Simonneau, MD; Marc Humbert, MD, PhD; and Abdellatif Tazi, MD, PhD

Background: Precapillary pulmonary hypertension (PH) is a complication of pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) associated with increased mortality. However, outcomes and efficacy of pulmonary arterial hypertension (PAH) therapies in patients with PH complicating PLCH (PLCH-PH) remain unknown.

Methods: Consecutive patients with PLCH with PH confirmed by right-sided heart catheterization were included in the study. Characteristics at baseline and during follow-up as well as survival were analyzed.

Results: Twenty-nine patients were studied. Baseline characteristics of patients with PLCH-PH were as follows: 83% of patients in World Health Organization (WHO) functional class III to IV, mean 6-min walk distance of 355 ± 95 m, mean pulmonary arterial pressure (mPAP) of 45 ± 14 mm Hg, cardiac index of 3.2 ± 0.9 L/min/m², and pulmonary vascular resistance (PVR) of 555 ± 253 dyne/s/cm⁵. Use of PAH therapy in 12 patients was followed by an improvement in mPAP (56 ± 14 mm Hg and 45 ± 12 mm Hg, $P = .03$) and PVR (701 ± 239 dyne/s/cm⁵ and 469 ± 210 dyne/s/cm⁵, $P = .01$) between baseline and follow-up evaluations. No significant oxygen worsening was observed in the treated group. The 1-, 3-, and 5-year survival estimates of the 29 patients were 96%, 92%, and 73%, respectively. Except a trend toward a better survival rate associated with the use of PAH therapy, WHO functional class was the only variable significantly associated with death.

Conclusions: In this group of patients, PAH therapies improved hemodynamics without oxygen worsening or pulmonary edema. WHO functional class was the only prognostic factor identified. Prospective clinical trials focusing on this population of patients are warranted.

CHEST 2012; 142(5):1150–1157

Abbreviations: 6MWT = 6-min walk test; DLCO = diffusing capacity of lung for carbon monoxide; HRCT = high-resolution CT; mPAP = mean pulmonary arterial pressure; PAH = pulmonary arterial hypertension; PFT = pulmonary function tests; PH = pulmonary hypertension; PLCH = pulmonary Langerhans cell histiocytosis; PLCH-PH = pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension; PVR = pulmonary vascular resistance; RHC = right-sided heart catheterization; WHO = World Health Organization

Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the *BRAF* V600E mutation

*Julien Haroche,^{1,2} *Fleur Cohen-Aubart,^{1,2} *Jean-François Emile,³ *Laurent Amaud,^{1,2} Philippe Maksud,⁴ Frédéric Charlotte,⁵ Philippe Cluzel,⁶ Aurélie Drier,⁷ Baptiste Hervier,^{1,2} Neïla Benameur,⁸ Sophie Besnard,⁹ Jean Donadieu,¹⁰ and Zahir Amoura^{1,2}

¹Department of Internal Medicine and French reference Center for Rare Auto-Immune and Systemic Diseases, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ²Université Pierre et Marie Curie, UPMC University Paris 6, Paris, France; ³Research Unit (EA) EA4340 and Pathology Laboratory, Versailles University and AP-HP, Boulogne, France; Departments of ⁴Nuclear Medicine, ⁵Pathology, ⁶Radiology, ⁷Neuroradiology, and ⁸Pharmacy, Hôpital Pitié-Salpêtrière, University Paris 6, AP-HP, Paris, France; ⁹Department of Internal Medicine, Ponichailou University Hospital, Rennes Cedex, France, and ¹⁰Department of Podiatry, AP-HP, Centre de Référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, Paris, France

Key Points	
<ul style="list-style-type: none"> Treatment with vemurafenib induced a dramatic response in 3 patients with histiocytosis harboring <i>BRAF</i> V600E mutations. Tumor response was observed in both Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis. 	<p>Histiocytoses are rare disorders of unknown origin with highly heterogeneous prognosis. <i>BRAF</i>^{V600E} gain-of-function mutations have been observed in 57% of cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH) and 54% of cases of Erdheim-Chester disease (ECD), but not in other types of histiocytoses. Targeted therapy with an inhibitor of mutated <i>BRAF</i> (vemurafenib) improves survival of patients with melanoma. Here, we report vemurafenib treatment of 3 patients with multisystemic and refractory ECD carrying the <i>BRAF</i>^{V600E} mutation; 2 also had skin or lymph node LCH involvement. The patients were assessed clinically, biologically (CRP values), histologically (skin biopsy), and morphologically (positron emission tomography [PET], computed tomography and magnetic resonance imaging). For all patients, vemurafenib treatment led to substantial and rapid clinical and biologic improvement, and the tumor response was confirmed by PET, computed tomography, and/or magnetic resonance imaging 1 month after treatment initiation. For the first patient treated, the PET response increased between months 1 and 4 of treatment. The treatment remained effective after 4 months of follow-up although persistent disease activity was still observed. Treatment with vemurafenib, a newly approved <i>BRAF</i> inhibitor, should be considered for patients with severe and refractory <i>BRAF</i>^{V600E} histiocytoses, particularly when the disease is life-threatening. (<i>Blood</i>. 2013;121(9):1495-1500)</p>

2.4.2.2 Travaux soumis

Thymus and Mediastinal Node Involvement in Childhood Langerhans Cell Histiocytosis: Description and Long-Term Follow-up in 37 Cases from the French National Cohort

Stephane Ducassou^{1,2}, Fanny Seyrig³, Caroline Thomas³, Anne Lambilliotte⁴, Perrine Marec-Berard⁵, Claire Berger⁶, Genevieve Plat⁷, Laurence Brugiere⁸, Marie Ouache⁹, Mohamed Barkaoui¹⁰, Corinne Armari-Alla¹¹, Patrick Lutz¹, Guy Leverger¹¹, Xavier Rialland¹², Ludovic Mansuy¹³, Helene Paquement¹⁴, Eric Jeziorski¹⁵, Virginie Gandemer¹⁶, François Chalard¹⁷, Jean François Chateil¹⁸, Abdellatif Tazi¹⁹, Jean François Emile²⁰, Jean Donadieu¹⁰ and the investigators of the French LCH study group

2.4.3 Travaux en cours de rédaction

- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Atteinte pulmonaire chez l'enfant.
- 2 CDA-Cytosine-arabino-side (AraC) et mortalité en France dans la LCH de l'enfant.
- Mortalité et morbidité en France par histiocytose 1983 - 2008
- Histiocytose langerhansienne secondaire à un vaccin.
- TDM poumon de l'enfant/établissement d'un score d'activité.

2.4.4 Abstracts à des congrès

2.4.4.1 Histiocyte society meeting Vienna 9-10 octobre 2012

THYMUS AND MEDIASTINAL NODES IN LCH ARE ASSOCIATED WITH DIAGNOSIS IN THE FIRST YEAR OF LIFE AND HAVE NO SIGNIFICANT PROGNOSIS VALUE.

Stephane Ducassou^{1,2}, Fanny Seyrig³, Caroline Thomas³, Mohamed Barkaoui⁴, Anne Lambilliotte⁵, Marie Ouache⁶, Perrine Marec-Berard⁷, Claire Berger⁸, Genevieve Plat⁹, Laurence Brugiere¹⁰, Eric Jeziorski¹¹, Corinne Armari Alla¹², Patrick Lutz², Guy Leverger⁴, Xavier Rialland¹³, Helene Paquement¹⁴, Virginie Gandemer¹⁵, François Chalard¹⁶, Jean François Emile¹⁷, Jean Donadieu⁴ and the investigators of the French LCH study group.

1: Département de pédiatrie, CHU, Bordeaux, France

2: Service d'hémo oncologie Pédiatrique, CHU, Strasbourg, France

3: Service d'hémo-oncologie pédiatrique, CHU de Nantes 44093, Nantes, France

4: Centre de référence des histiocytoses, Registre national des histiocytoses, APHP Hopital Trousseau, 75012 Paris, France

5 Service d'hématologie oncologie pédiatrique Hôpital Jeanne de Flandres 59037 Lille, France

6 Service d'hématologie pédiatrique, Hopital Robert Débré, APHP Paris France

7 Institut d'hémo oncologie pédiatrique 69373 Lyon, France

8 Service d'hémo oncologie Pédiatrique, CHU de Saint Etienne France,

9 Service d'hémo oncologie Pédiatrique Hopital Purpan, CHU de Toulouse, France

10 : Service d'oncologie pédiatrique, Institut Gustave Roussy 94805 Villejuif, France

11 Service de pédiatrie CH Arnaud de Villeneuve 34295 Montpellier, France

12 : Service de pédiatrie, Unité d'hémo oncologie pédiatrique, CHU Michallon 38043 Grenoble, France

13 Service de pédiatrie, Unité d'hémo oncologie pédiatrique, CHU d'Angers, Angers, France

14 Service de Pédiatrie Institut Curie, Paris, France

15 Service d'hémo oncologie pédiatrique, Centre Hospitalier de Rennes 35064 Rennes, France

16 : Service de radiologie Hopital Trousseau, APHP Paris, France

17: Service d'anatomie Cytologie Pathologique, Hopital A Paré, APHP, Boulogne, france

Purpose: to describe the clinical and radiological presentation and outcome of thymic or mediastinal involvement in childhood LCH

Method: The medical chart, X rays and CT scan of all patients (n=35) identified for thymic or mediastinal nodes were retrieved from the French LCH register which had enrolled 1344 patients aged less than 18 years.

Results: Median age of 0.8 years and median follow up was 5.8 years. The proportion of thymic involvement was related to the age ranging from 6.5% in children less than 1 year to less than 1% above 5 years at diagnosis. Initial symptoms was respiratory distress in 4 cases, superior venous cava syndrome in 1 case, cough and polypnea in 11 cases, while 13 patients had no respiratory neither thoracic symptoms. CT scan had shown tracheal compression in 5 cases, cava thrombosis in 1 case, and calcification in 16 cases. Diagnosis of LCH was based on thymic or mediastinal lymph nodes biopsy in 5 cases and was based on other organ' biopsy in other cases. All patients presented a multisystem disease at LCH diagnostic and the following organs were involved: Skin (71.5%), Bone (60%), Lung (48.6%), blood dysfunction (48.6%), Liver (40%), spleen (28.5%), pituitary and mastoid. All patients were treated by a standard protocol with vinblastin and steroid. Thymic involvement had always diminished and three relapses located at the thymus were observed. At the end of initial 6 weeks therapy, 14 patients were in complete remission, and one

patient was worse, with regards to other organ than thymus. Overall 5-year survival was 87.1% with only 4 deaths among the 35 patients.

Conclusion : Thymus involvement is a very rare involvement in LCH, mainly in infants and the most common CT scans aspects was an heterogeneous enlargement of the thymus with calcification. No bad outcome was observed.

SYSTEMIC JUVENILE XANTHO GRANULOMA : A NATIONAL SURVEY FROM THE FRENCH LCH REGISTER

M. Gillibert-Yvert¹, P. Blouin¹, M-C. Machet¹, A Lambilliotte², J-F. Emile³, N. André⁴, D. Plantaz⁵, I. Pellier⁶, C. Thomas⁷, E. Jezorski⁸, J. Donadieu⁹ and the investigators of the French LCH study group,

1 service d'hématologie oncologie pédiatrique CHU, Tours, France

2 Service d'hémato Oncologie Pédiatrique, CHRU, Lille, France

3 Service d'anatomie Cytologie Pathologique, Hopital A Paré, APHP, Boulogne, france

4 Service d'hémato Oncologie Pediatrique, Hopital de la Timone, Marseille, France

5 Département de Pédiatrie, CHU, Grenoble France

6 Service d'hémato Oncologie Pédiatrique, CHU, France

7 Service d'hémato Oncologie Pédiatrique, CHU, Nantes, France

8 Département de Pédiatrie, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France

9 Centre de référence des histiocytoses, Registre national des histiocytoses, APHP Hopital Trousseau, 75012 Paris, France

Purpose: Juvenile xanthogranuloma (JXG) is a rare histiocytic disorder that usually presents as a skin lesion with typical histopathology. Visceral involvement has been rarely reported with significant morbidity. The objective of the study was to characterize the spectrum of anatomic involvement, treatment, and outcome.

Method: This study is a national retrospective clinical review of systemic cases diagnosed in France between 1994 and 2011. A central pathological revision was organised. We analysed age, clinical presentation, involved organs, therapy and outcome.

Results: Fifteen children were included. The median age at diagnosis was 8 months. Eight children had disease in two or more extracutaneous sites (eye, central nervous system, bone, liver/ spleen, lung, bone marrow, bowels, kidney, testicle). Six children had no cutaneous lesions. Symptoms were usually related to bulky lesions or hemorrhagic complications. Nine children received corticotherapy and chemotherapy according to the standard treatment indicated for Langerhans histiocytosis. Five children underwent surgery. Three children with asymptomatic lesions were monitored. Various curative treatments (chemiotherapy, surgery, radiotherapy) were attempted in five children with refractory forms. Two children died (infection, sudden infant death). Eleven children were in complete or partial remission in average 3.5 years after first treatment. Five patients had severe ophthalmic or neurological sequels.

Conclusions: Systemic forms of juvenile xanthogranuloma have heterogeneous presentation, natural evolution, and response to treatment. Incidence rate is about 0.1 case/millions of children less than 15

years old. Eye, bone, central nervous system, bone marrow and liver/ spleen are serious localisations of the disease because of the risk of death or sequels. Excepted for newborn, asymptomatic forms, systemic forms of juvenile xanthogranuloma mostly require specific treatment, according to the visceral involvement and the standard treatment of langerhans histiocytosis which is globally efficient.

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

Jean Donadieu¹, Eva Schaefer¹, Itziar Astigarraga², Riccardo Haupt³, Milen Minkov⁴, Richard Price⁵

1 EURO HISTIO NET, Hôpital Trousseau, Centre de référence des histiocytoses, APHP, Paris, FRANCE; www.histio.net

2 Hospital de Cruces, Vizcaya, SPAIN;

3 Gaslini Children's Hospital, Genova, ITALY;

4 St. Anna Kinderspital, St. Anna Childrens Cancer Research Institute, Vienna, AUSTRIA;

5 The Histiocytosis Research Trust, Sutton Coldfield, UNITED KINGDOM

Purpose: Each year about 600-1000 children and adults in the European Union develop Langerhans Cell Histiocytosis (LCH) and associated syndromes. Diagnosis is sometimes difficult and once confirmed, patients and treating physicians have to look for scientifically approved information concerning adequate diagnosis, therapy and follow-up. The situation in many other countries worldwide is even far more difficult. The possibility to assess in native language is a key issue for many patients and even doctors in EU and beyond.

METHOD: 30 international partners have contributed to create a secure multilingual webportal for histiocytosis specialists, attending doctors, patients, and other people concerned with LCH and associated syndromes. This project called Euro-Histio-Net has received 3 years of European funding and is currently sponsored by 3 European patient associations: Histiocytose France, Histiocytosehilfe Germany and LCH Belgium.

RESULTS: The established webportal „Histio Net“ provides guidelines for childhood LCH, maps of experts for 9 countries, frequently asked questions about rare diseases in general, Langerhans cell histiocytosis, and hemophagocytic lymphohistiocytosis, and many links to international patient associations and study groups. Guidelines for adult LCH are in the final stage of approval. The technical tool for a keyword administrated literature database is available. At present, many contents are accessible in English, German, Polish, French, Bulgarian, Italian and Spanish while Arabic is expected soon.

CONCLUSION: The Histio Net webportal is the first internet presence providing scientifically approved consensus based information about histiocytoses in many different languages. It is an important contact point for everyone worldwide who is concerned by or interested in Langerhans cell histiocytosis and associated syndromes. It provides the technical basis for additional languages in order to make information available in countries which are currently under-represented in the international

DISEASES ASSOCIATED WITH LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS. A CROSS SECTIONAL STUDY OF 207 PATIENTS AND THEIR FIRST DEGREES RELATIVES.

J Donadieu¹, AL Moreau^{1,2}, Y Perel², M Barkaoui¹, M Debré³, A Fischer³, G Leverger¹, L Brugières⁴, for the Centre de référence / Registre des histiocytoses Hopital Trousseau APHP Paris 75012.

1: Centre de référence des histiocytoses, Registre national des histiocytoses, APHP Hopital Trousseau, 75012 Paris, France

2: Département de Pédiatrie, CHU de Bordeaux, Bordeaux, France

3: Unité d'Immuno Hématologie Pédiatrique, APHP Hopital Necker Enfants Malades, Paris, France

4: Département de Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France

Purpose: To study the frequency of autoimmune diseases, inflammatory diseases, malformation and cancer in a population of patients with LCH and in their first degree relatives (siblings and parents).

Method: A cross sectional, multicenter study was designed. The cohort of all patients followed in 4 university hospital was systematically contacted by phone for an interview. Inclusion criteria was a biopsy proven LCH, parents and personal acceptance of the protocol, age < 18 years at diagnosis and inclusion in the national LCH French register. The study was performed between May and December 2011.

Results: Two hundred and seven patients, with a median follow up of 7.9 years, were included. Sixty seven patients have a personal or a familial (1 st degree) comorbidity (33%). Twenty patients have a single personal comorbidity and three patients have 2 comorbidities. Nine patients had presented in addition to LCH, an auto immune / inflammatory disease, 13 various malformations or genetic disorders, 3 had presented an associated malignancy (acute lymphoblastic leukemia, Hodgkin disease and melanoma) and one patient had presented 20 years after LCH onset an Erdheim chester disease. In the first degree relatives, 53 patients (26% of the sample) had presented one or several comorbidity: auto immune diseases (n=28), malformation (n=18) or a cancer occurring before age of 50 years (n=19). Finally, consanguinity was observed in 2 families, and in one family, 2 cases of LCH in heterozygosis twins were observed.

Conclusions: Even if the sample size is limited, compare to population prevalence of auto immune, malformation or cancer in adult before age of 50, the frequency of comorbidity in LCH patients and families appeared quite high. This feasibility study suggests that LCH is, at least in a fraction of patients, associated with various chronic diseases.

IS LANGERHANS CELL HISTIOCYTOSIS, AN OPPORTUNISTIC PATHOLOGY ?
N Laverdure¹, J Donadiou³, AL Leclerc¹, C Pondarre², JF Emile, J Bacchetta, R Dubois, V Jubin, Y Bertrand, S Collardeau⁴, P Cochat¹, A Belot¹

¹- Service de Néphrologie Pédiatrique. Hôpital Femme mère enfant, Bron, France

²- Institut d'Hématologie et Oncologie Pédiatrique, Lyon, France

³- Centre de référence des histiocytoses, Hôpital Armand Trousseau, Paris, France

⁴- Service d'anatomopathologie, Centre de biologie Est, Bron, France

Introduction:

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease of unknown etiology characterized by CD1a+ dendritic cell accumulation. In organ transplantation, LCH has never been reported.

Clinical case:

We report on a 5 year-old boy, who benefited from a cadaveric combined liver and kidney transplantation at the age of 2 for a primary hyperoxaluria and two years after, presented with a progressive respiratory interstitial syndrome. Extensive microbiological investigations, cultures, serologies failed to identify an opportunistic infection. Unexpectedly, lung biopsy showed eosinophil infiltration and a CD1a+ dendritic cell accumulation. Once again, PCR and cultures did not identify pathogens. LCH national referee center was contacted and biopsies were peer-reviewed. The diagnosis of pulmonary LCH was considered and extension evaluation remained negative. The cause of death of the organ donor was an atypical pilocytic astrocytoma and led us to reconsider the original diagnosis. CD1a staining of the donor tumor was negative. In addition, other transplanted patients from the same donor remained event free and the chimerism analysis of the lung biopsies from our patient revealed that all intralesional cells derived from the receiver. These elements ruled out a transmitted affection. Finally, a therapy with vinblastin improve symptoms and pulmonary tomodynamometry but delay in chemotherapy was associated with relapse.

Conclusion: This case is the first case of LCH in an organ-transplanted patient. Diagnosis and treatment is still challenging and multidisciplinary discussion is mandatory to elicit adapted treatment.

2.4.4.2 Euro histio Net / Séminaire frankfort 29 juin 2012

Le projet euro histio net est un projet européen qui s'est appuyé de 2008 à 2011 sur une subvention de la DG Sanco et qui continue.

Il fédère les équipes européennes et l'équipe française le coordonne.

Les documents sont accessibles sur le site: www.eurohistio.net.

Nous rapportons les minutes de la réunion de Frankfort en juin 2012, qui fait une synthèse des activités de ce réseau.

Meeting 2012 in Frankfurt Intercity Airport Hotel

Start: June 29, 1 p.m.

End: June 30, 2 p.m.

Participants: E Schaefer, J Donadieu, S Zafad, L Hessissen, M Girschikofsky, G Janka, R Haupt, I Astigarraga, R Price, J Haroche, I Malinowska

1: Overall evaluation of the EHN project.

The EHN project applied for European funding in May 2007 and officially started Sept 1st 2008. The funding period ended in August 2011.

The five objectives of the projects were :

1 To facilitate the access to information in LCH and associated syndromes

- For the patients and the families
- For the doctors

2 To increase the knowledge about epidemiology / risk factors / sequelae to determine better therapeutic measures by setting up an international database

3 To share expertise in difficult cases / meet the expert

4 To disseminate guidelines for the diagnostic work up, the therapy AND tissue banking

5 To stimulate the links between support associations

For 3 years, the budgeted overall costs were 555.000 €, the expected EU contribution 210.000€ split up as follows:

- 83 000 € for a project manager - Mrs Eva Schaefer (i.e. 25000 €/y)
- 72 000 € for IT (Web portal 30 000 €, Web data base 42 000€)
- 28 000 € for meetings and travels
- About 27 000 € for administration

The first objective was achieved and a multilingual website was opened.

The second objective was not achieved as no international data base has been opened during the time of the project. The main reason for this failure was the insufficient budget to find an IT company able to develop a web data base. The minimal offer for this DB was about 100 000 € while 42 000 € was available. However, the catalogue of data, and all the process of the constitution of a data base was launched. An agreement with the Histiocyte Society in order to make the HSDB available for data collection outside HS membership and clinical trials could not be realised. Thus, the budgeted sum of 42.000 €.was not used.

Many parts of the third objective are achieved. Lists of frequently asked questions about LCH and rare diseases in general are available in many languages. Maps of experts for many European countries and contacts outside Europe have been elaborated. The technical facility of online expertise exists but most of the international exchange about difficult cases is done by email rather than by web or tel conference. This is in general a very difficult issue, even at national level, with regards to histiocytosis reality (i.e. a very multi systemic disease with a lot of competences requested at different times for a single patient). We can add that FAQ for HLH are ready in many languages.

The fourth objective was achieved but it remains a lot of work to do. Guidelines are written for childhood LCH (web site done / publication almost accepted), guidelines for adult LCH are finalised and approved but we know that this task requires constant updating.

The fifth objective is only partially achieved. The collaboration of EU patient associations for histiocytosis could not be enforced considerably, mostly due to restrictions of time. The language barrier is an important limitation to exchange as most of the members of national organisations communicate only in their respective native languages.

However, it is noteworthy that the continuation of the project, after the end of the EU support, is secured by support groups!

After final evaluation, the overall costs of the project were 428.000 €, the final EU contribution 170.000€. This is mainly due to the fact that no subcontractor for the web data base was appointed and the dedicated budget was not spent.

In addition to the evaluation of each objective of the project, a more global evaluation of the project was done:

The most negative point was the administrative burden. From the application to the final report, the administrative task represented about 40% of the time of the coordinator and of the project manager. The current rules for DG Sanco projects are extremely difficult to understand and they are applied whatever the size of the project. Several questions have to be emphasized. For example, it was considered that a patient association as an associated partner is a positive point in the management of a project, but the beneficiary work of members of non profit associations is not at all eligible for EU funding. Finally, the European Agency in charge in the evaluation of the project is focused on the administrative procedure. Specific conditions of the project are of little interest and a request for amendment of the grant agreement was not answered within 8 months (prolongation of the project of 2 months). At the end the only evaluation of the EAHC was financial and not at all scientific and it was an extremely rigid administrative process.

2: Expectations and organization for the next year

All participants agreed on the achievements of the project: the web site, the guidelines and the establishment of a relation between stakeholders which allow the continuation of the project.

All participants agreed that the EHN project is worth being continued and that its field of interest is not covered by other existing projects.

Dissemination of information towards professionals and towards the public is a public health task and the burden of the diseases is still important. We estimate about 600 – 1200 new cases per year in EU and a prevalence of about 4000 cases. Clinical trials are undoubtedly useful but in most of cases, the management of patients is conducted outside expert centres.

Present budget:

- Income about 18 000 €
 - 3 contributions only from patients associations
 - France 10 000 €
 - Germany 3 000 €
 - Belgium 5 000 €
- Expenses about 18 000 €
 - Part time project manager
 - 560€/month (1059 € including all ancillary wage costs)
 - Travel and meeting about 4000 €
 - Web site fee (about 40€)
 - No costs of administration – done by the French Study Group of Histiocytoses

3. New contents for the web site this year

There was a general agreement that further translations will be very helpful. The languages covered should address especially countries where no or few experts are known yet. The languages currently available on the EHN website cover more than 800 million native speakers worldwide. Arabic and Portuguese are now pursued and a main Chinese language will be a further language covering a large quantity of speakers.

Concerning the contents, the major aim of the next year will be to put the guidelines for adult LCH on the web and to encourage translators, because the situation of adult patients is even far more difficult in most of the countries. In addition, the contents about HLH and ECD shall be extended.

4. Histiocytopenia

There was a general agreement that the elaboration of an extensive histiocytopenia should not be a major aim for the next year. It will be difficult to make full texts available for patients. For doctors, the existing medical databases provide good facilities for literature research. The literature tool of the EHN website will therefore only be used to administer the references and bibliographies of the guidelines and other web contents.

5. Expert Sessions

The existing technical solution of the EHN website allows for uploading documents and sharing them with a group of invited physicians. It does not allow for screensharing and online conferencing. Different alternatives were presented and discussed. There was an agreement that there should be a solution in Europe, because data transfer to overseas is difficult. The EHN team will contact the Orphanet team in order to discuss the elaboration of a webconferencing tool for rare diseases in general. EHN will not be able to establish a solution with the existing funds.

6. How can we increase the link between patient support groups

It remains very difficult to strengthen the direct collaboration between European patient associations. This seems to be mainly due to restrictions of time and to a lack of availability of English speaking people. However, the patient associations are willing to financially support the project in order to keep it alive and to spread information as far as possible.

7: Future plans / perspectives

- All participants agree on the necessity to prolong the project for 2013 and beyond
- Support groups will be asked to provide the minimal budget to sustain EHN activity
- A new task will be to systematically explore the expertise of difficult cases by a web site. It is decided to explore the possibility of the St Jude system (www.cure4kids.org/ums/home/ and www.pond4kids.org/pond/home/) , the possibilities offered by orphanet and lastly by the present EHN system.

Final Conclusions:

Partners: As the project is not any more an EU funded project, we decided to abandon the terminology of associated partners and collaborative partners. All partners will be simply 'partners of the project'.

The list of partners is updated, and we have registered new partners in the south bank of the Mediterranean sea: Lebanon, Egypt and Morocco.

Project name: The name of the project will be changed from Euro Histo Net to Expert Histo Net

We will ask for the HON certificate

Webportal:

The field of diseases covered by the project will be:

- LCH
- ECD
- JXG
- HLH
- Rosai Dorfman
- SLC A29A3 (H syndrome or Faisalab)
- Histiocytic Sarcoma
- Other histiocytoses
- If possible differential diagnoses

2.4.4.3 Congrès de la SHIP 18 octobre 2012

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

2.4.5 Réunion du réseau du 11 mai 2012

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

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

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

Matinée : 9 h 30 – 13 h

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

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

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

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

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

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

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

Les rasopathies : C Bauman Génétique Hopital R Débré

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

Repas à la cité Universitaire 13 h – 14 h

Recherche clinique dans l'histiocytose langerhansienne

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

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

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

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

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

Euro Histio net/ suite du programme : E Schaefer Trousseau

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

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

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

Gene SLC29A3 et rosai dorfman syndromique : I Melki Necker

Fin de la réunion prévue vers 17 h 30

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

2.5 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.

Le travail du registre tient à la fois à un travail de surveillance épidémiologique, à l'évaluation des pratiques de soins et à une base de données pour des travaux de recherche. Les recommandations de prise en charge validés par le conseil scientifique de la société française des cancers de l'enfant² sont ainsi évalués par le registre des indicateurs aussi important que la mortalité, le taux de séquelles graves sont fournis par le registre.

Le registre permet l'évaluation de la mortalité, de la morbidité par histiocytose. Ces indicateurs correspondent à ceux développés au niveau européen pour les maladies rares, et le registre français anime le projet européen euro histio net www.eurohistio.net qui constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

3 Conclusion

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

• ²

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