

Février 2015

Rapport d'activité année 2014

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 Histo Net
www.eurohistio.net
Filière Maladies rares Immuno
hématologiques
MARIH

Table des matières

1	Rappels sur le Registre des histiocytoses :	3
1.1	Rappel des objectifs du registre.....	3
1.2	Méthodes.....	4
1.2.1	Critères d'inclusion.....	4
1.2.2	Validation des cas.....	4
1.2.3	Organisation du registre, autorisation et évolution récente.....	5
1.2.4	Financement.....	5
1.2.5	Sources d'informations et réseaux de soins: Nombre de sources par cas:	6
1.3	Comité de pilotage.....	7
1.4	Panel anapath.....	8
2	Résultats.....	9
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.....	9
2.2	Détail par pathologie.....	10
2.2.1	Histiocytose langerhansienne:.....	10
2.2.2	Xantho granulome juvénile (forme systémique):	12
2.2.3	Maladie d'Erdheim Chester.....	13
2.2.4	Maladie de Rosai Dorfman	14
2.3	Nombre de patients par région et par centre.....	15
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.....	16
2.5	Evénements surveillés par le registre.....	17
2.6	Travaux de recherches en cours, les principaux résultats de travaux et la liste des publications réalisées à partir des données du registre.....	19
2.6.1	Travaux de recherche en cours.....	19
2.6.2	Publications en articles dans une revue à comité de lecture	23
2.6.3	Travaux en cours de rédaction.....	27
2.6.4	Participation et organisation de réunion	27
2.6.5	Réunion du réseau du 6 juin 2014.....	35
2.7	Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.....	36
3	Correspondants du registre	37
4	Conclusion	41

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'information validé sur le pronostic. 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 prospectifs 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'organisation 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. Mais la rareté des cas, 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 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 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 SHIP. Au sein du centre de référence, il s'appuie aussi que le réseau de médecine interne, de pneumologie.

1.2.2 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.

1.2.3 Organisation du registre, autorisation et évolution récente

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. Depuis l'année 2013, l'équipe de l'Hôpital Saint Louis s'est approprié 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, mené 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 2011, le registre a obtenu sa requalification pour 4 ans tacitement reconduit en 2015/.

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 et un don d'une association intitulée "La petite Maison dans la prairie".

1.2.5 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 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 bien progressé en 2014.

Accès aux bases de données institutionnelles : A ce jour, 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, lymphohistiocystose 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.

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

1.3 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
- 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"

1.4 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):

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 2014 et l'intérêt de ce panel est de permettre une confrontation anatomo clinique concernant les cas difficiles à classer.

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 2769 patients a été inclus dans la base de données et l'analyse a porté sur 2345 patients. Les causes d'exclusion sont les suivantes: patients de nationalité étrangère n=93, données de signalement insuffisantes n= 331 (cette dernière catégorie fait l'objet d'un suivi).

Le détail par diagnostic est fourni dans le tableau 3.

Tableau 3 : répartition par diagnostic

Année (antériorité)	2013	2014	02/2015
Diagnostic	N	N	N
Histiocytose langerhansienne	1678	1828	2034
Isolé	1678	1818	2004
associée à Erdheim chester		7	24
associé à Rosai Dorfman		1	3
associé à Xantho granulome Juvénile		2	2
associé (suivi de) d'un sarcome histiocytaire			2
Erdheim Chester (hors association LCH)	2	2	131
Rosai Dorfman	7	11	39
Syndrome SLC29A3			10
Xantho granulome Juvénile	31	31	37
Sarcome histiocytaire			48
Gorham			36

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

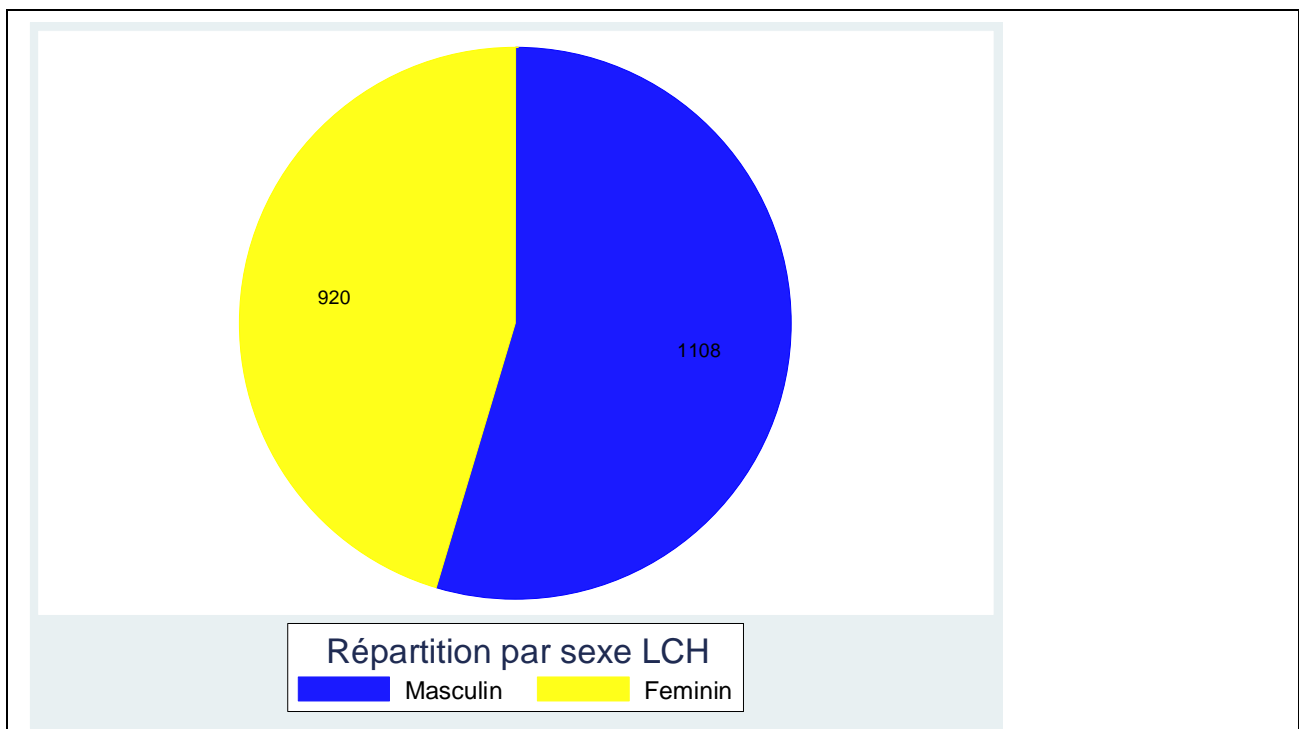
2.2 Détail par pathologie

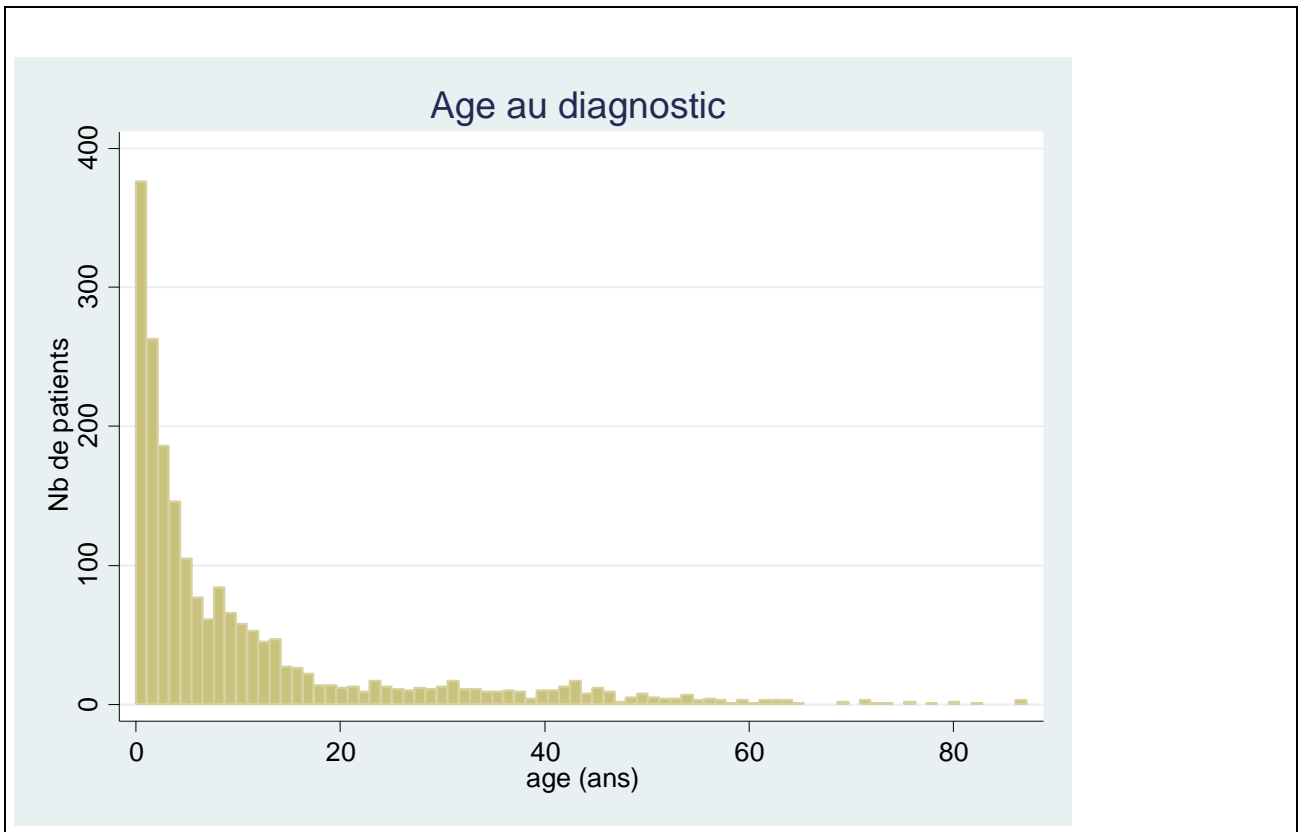
2.2.1 Histiocytose langerhansienne:

Tableau 4 : Suivi et répartition âge: diagnostic histiocytose langerhansienne

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

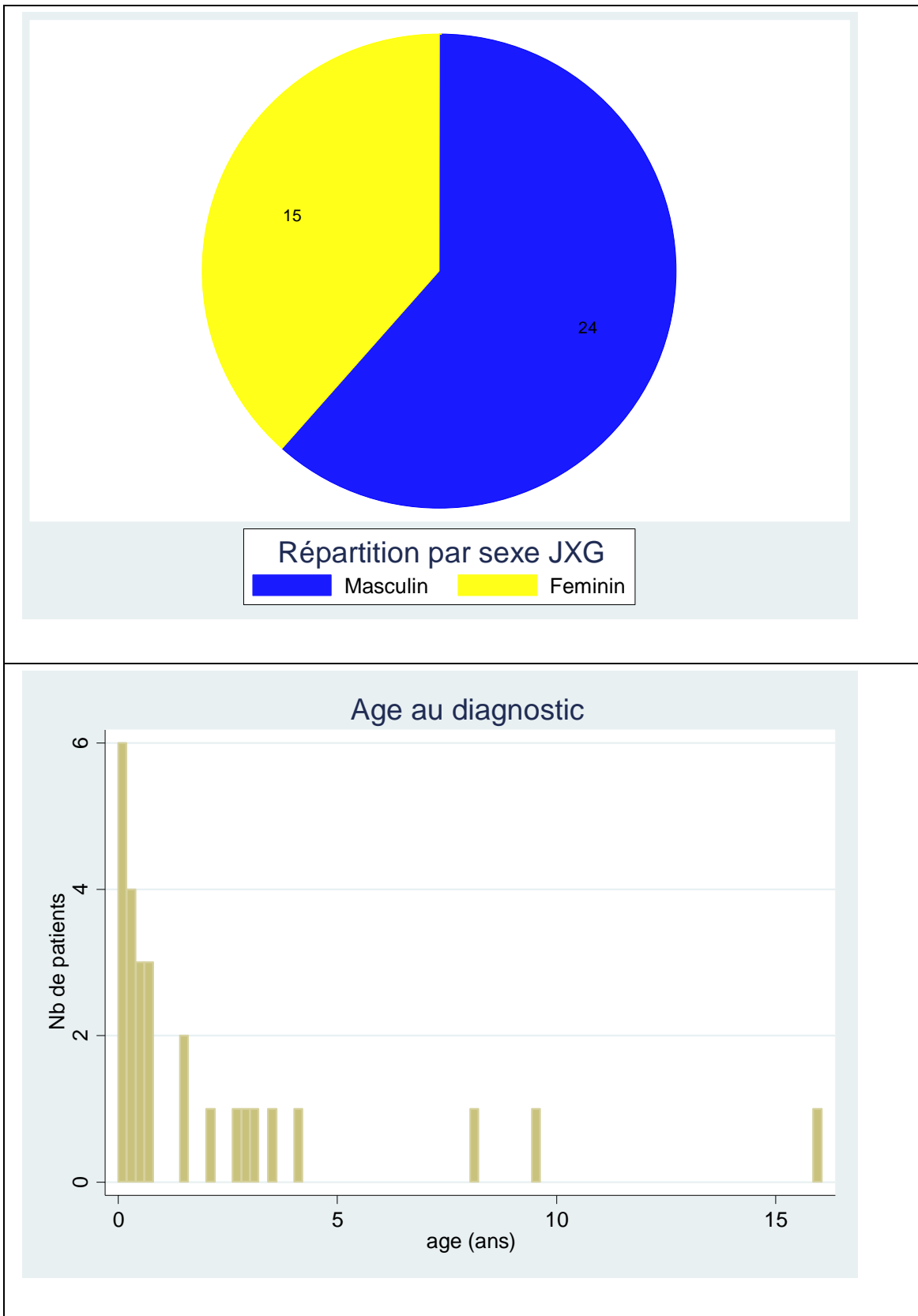
Figure 1: Sexe ratio et distribution des âges au diagnostic des histiocytoses langerhansiennes





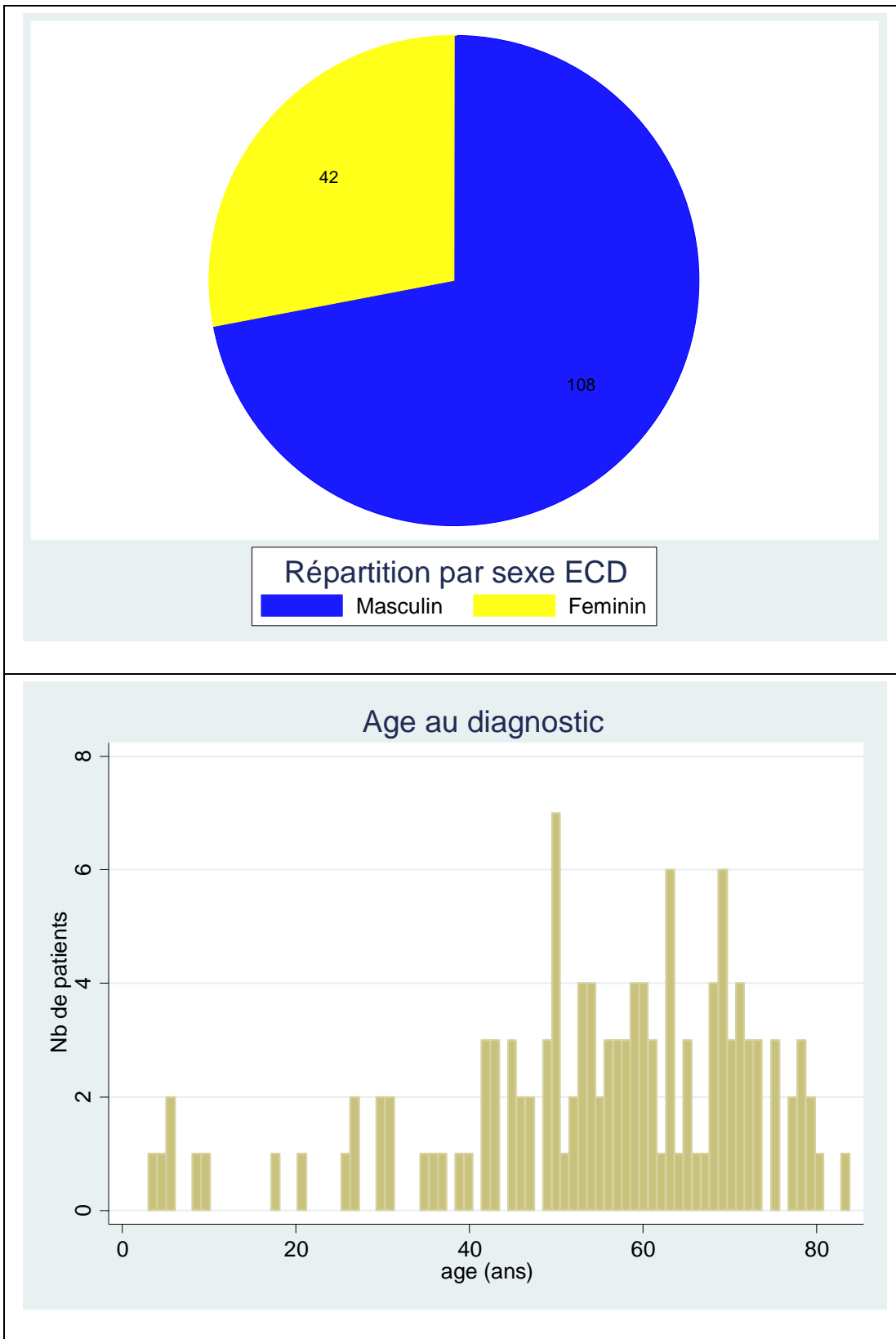
2.2.2 Xantho granulome juvénile (forme systémique):

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



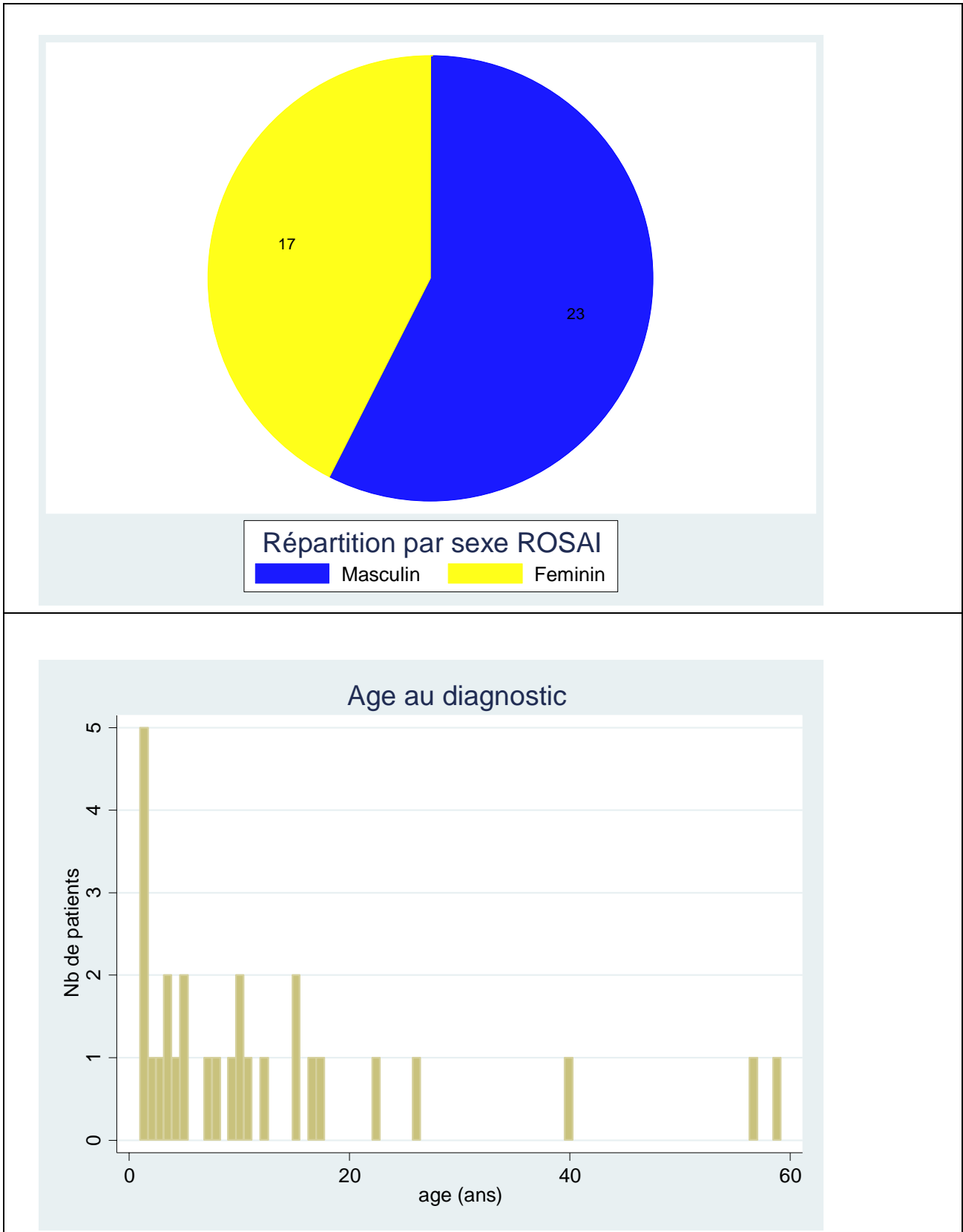
2.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

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 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 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
Amiens	6	3	1	1	1	1	0	0	1	0
Angers	2	6	0	2	1	2	2	0	2	0
Besançon	1	6	1	0	0	1	0	0	0	0
Bordeaux	28	11	2	5	0	4	3	5	1	0
Brest	12	6	0	0	0	0	0	0	0	0
Caen	1	14	5	0	1	0	1	1	0	0
Clermont Ferrand	13	4	1	0	1	2	2	0	0	0
Dijon	4	2	0	1	3	0	0	1	1	1
Grenoble	13	15	2	1	3	3	1	0	2	0
Lille	25	30	7	3	8	7	4	4	6	0
Limoges	8	8	1	1	0	2	0	1	1	0
Lyon (IHOP CAC +debrousse)	63	40	8	5	8	7	11	5	5	1
Marseille onco hémato	29	38	2	3	3	2	1	1	4	0
Montpellier	11	14	2	0	1	3	5	4	0	0
Nancy	19	21	3	4	1	3	2	3	1	0
Nantes	14	15	2	6	4	2	1	3	6	0
Nice	12	14	4	1	1	3	1	0	3	0
Paris Curie	24	17	1	0	1	3	1	6	2	0
Paris IGR	63	12	3	5	2	2	4	3	1	0
Paris Necker	80	45	7	5	5	7	6	4	4	0
Paris R Debré / st Louis	11	8	2	2	0	1	2	2	1	0
Paris Trousseau	56	85	13	5	11	14	12	9	12	1
Poitiers	0	1	4	0	1	0	0	1	2	1
Reims	14	7	0	1	3	1	2	1	0	0
Rennes	23	9	0	0	1	3	1	0	0	0
Rouen	4	9	0	0	1	0	1	0	0	0
Saint Etienne	4	3	0	1	2	0	1	2	1	0
Strasbourg	5	13	1	1	2	0	6	1	0	1
Toulouse	50	30	2	4	2	7	2	5	6	1
Tours	9	8	1	0	0	1	2	0	2	0
Ile de la Réunion	0	4	1	2	0	1	3	2	1	0

Tableau 4b : 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	2013	2014	2014 Hors LCH
St Louis adulte	23	50	14	12	9	21	21	19	2	0
Saint Antoine	8	1	0	0	0	1	0	0	0	0
Cochin médecine Interne	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Pitié salpêtrière médecine interne	23	30	8	9	12	8	18	12	10	10
Pitié Neuro	8	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Nantes	5	2	0	0	0	1	1	0	0	0
Hors centre ci dessus	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

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.

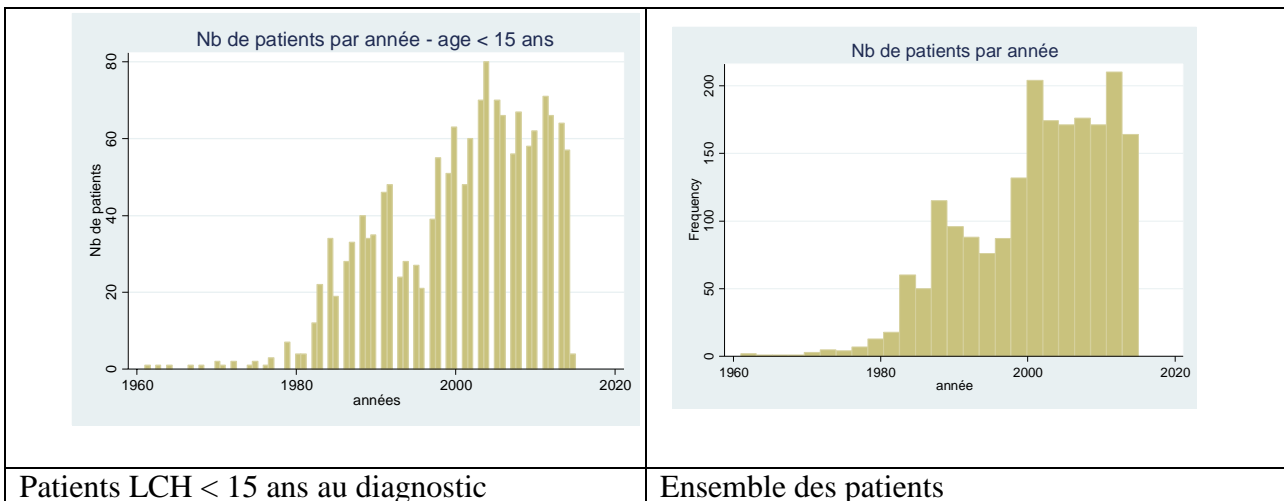


Tableau 5 : Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge au diagnostic) pour les Histiocytoses Langerhansiennes uniquement*

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	0	1
1983	22	21	1	0
1984	37	34	3	0
1985	20	19	0	1
1986	30	28	2	0
1987	34	33	0	1
1988	45	40	4	1

1989	35	34	0	1
1990	41	35	3	3
1991	54	46	3	5
1992	54	48	2	4
1993	34	24	4	6
1994	36	28	6	2
1995	40	27	8	5
1996	34	21	6	7
1997	53	39	6	8
1998	72	55	4	12
1999	60	51	6	3
2000	70	63	2	5
2001	64	48	8	8
2002	70	60	4	6
2003	79	70	5	4
2004	94	80	8	6
2005	84	70	5	9
2006	87	66	11	10
2007	82	56	5	21
2008	94	67	15	12
2009	81	58	8	15
2010	90	62	13	15
2011	110	71	15	24
2012	99	66	10	23
2013	93	64	14	14
2014*	69	57	7	4
2015*	3	3	0	0
total	2029	1590	198	238

* au 28/2/2015

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 autres groupes.

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

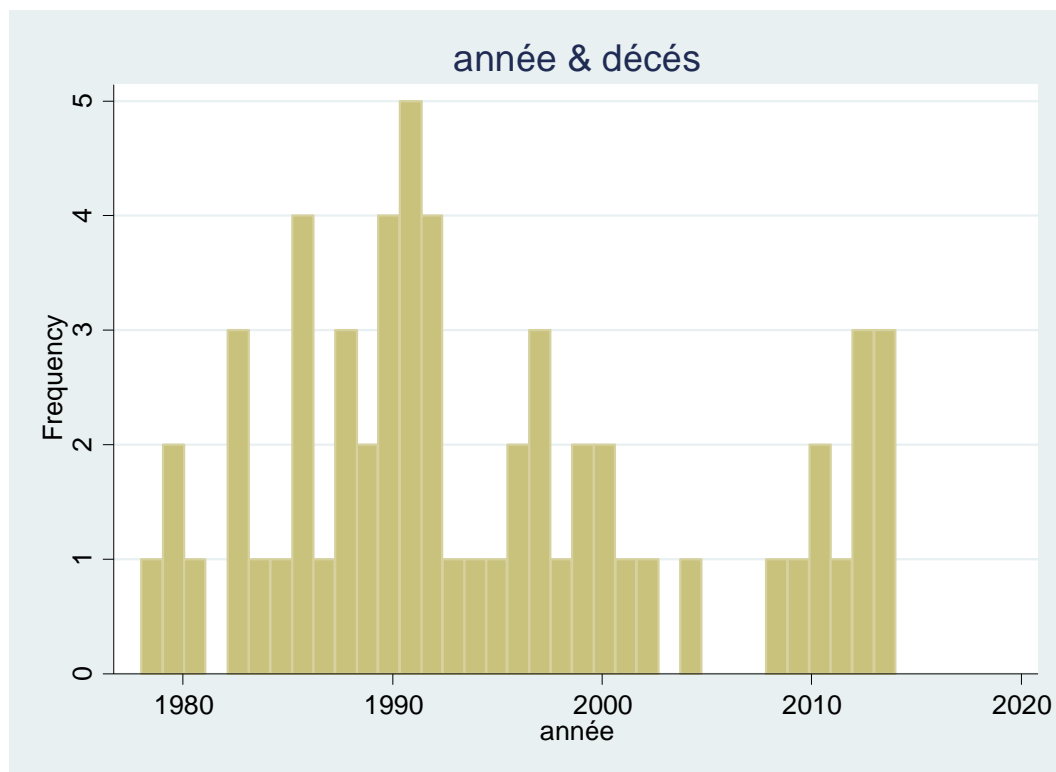
Nous présentons ici des statistiques sur les événements liés à la maladie (Décès/ séquelles permanents (dont diabète insipide/ cholangite sclérosante/ atteintes neuro dégénératives) et 2 indicateurs de traitements: nombre de patients par an recevant des traitements de première ligne et de traitement 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	48	1 (2.1)	7 (15.2)	7 (15.2)	1 (2.1)	0	16 (34.78)	1 (2.1)
2002	60	0	8 (13.1)	7 (11.4)	1 (1.64)	1(1.64)	26 (42.6)	2(3.2)
2003	70	0	10 (14.5)	10 (14.5)	2	2 (2.9)	25 (36.2)	2 (2.9)
2004	80	1 (1.2)	10 (12.3)	10 (12.3)	1	0	46 (56.7)	2(2.46)
2005	70	0	10 (14.4)	10 (14.4)	0	2 (2.9)	25 (36.2)	2(2.89)
2006	66	0	6 (9)	7 (10.6)	3 (1.5)	0	30 (44.8)	3(4.47)
2007	56	0	5 (9.43)	7(12.5)	0	0	25 (47)	6(11.3)
2008	67	3 (4.4)	6 (9.52)	5 (8)	1 (1.59)	0	35	3(6.34)
2009	58	0	8	6 (10)	2 (3.6)	0	31	4
2010	62	0	9	7 (10,7)	2 (3.1)	0	31	3
2011	71	2 (2.8)	8	8 (11,2)	1	0	41	5
2012	66	1 (1.4)	6	6 (8,5)	0	0	30	3
2013	64	1 (1.5)	5	5 (8)	0	1	25	1***
2014	57	0	2	2 (3.4)	0	0	14	1

** 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.

2.6.1.1.1 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 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 Généthon, 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

2.6.1.1.2 Avancement des travaux

A- 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 250 cas pédiatriques d'histiocytose langerhansienne. L'étude des blocs tumoraux par pyroséquençage a permis de mettre en évidence la mutation BRAFV600E pour 52% patients. Il a été déterminé de façon statistiquement significative que les histiocytoses langerhansiennes avec la mutation BRAFV600E concernent préférentiellement les patients plus jeunes, avec une maladie disséminée et atteinte des organes à risques. L'atteinte cutanée est également corrélée à la présence de cette mutation au sein des lésions. Enfin, les malades ayant cette mutation présentent plus de séquelles liées à la maladie.

B- 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.

C- 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.

2.6.1.1.3 Etat de la collection GENE HISTIO

Centres SFCE / SHIP	2012	2013	2014
Amiens	1	1	3
Angers	2	0	2
Besançon	0	0	0
Bordeaux	1	2	0
Brest	0	0	0
Caen	1	1	0
Clermont Ferrand	1	0	0
Dijon	1	0	0
Grenoble	1	0	5
Lille	2	3	4
Limoges	2	1	0
Lyon (IHOP CAC + Debrousse)	3	1	8
Marseille onco hémato	2	1	5
Montpellier	8	4	0
Nancy	2	14	6
Nantes	4	1	1
Nice	2	1	3
Paris Curie	0	0	1
Paris IGR	2	1	0
Paris Necker	8	1	7
Paris R Debré / st Louis	3	1	0
Paris Trousseau	69	11	10
Poitiers	0	0	2
Reims	1	0	0
Rennes	2	0	8
Rouen	0	0	0
Saint Etienne	0	2	1
Strasbourg	6	0	1
Toulouse	2	14	5
Tours	2	0	2
Ile de la Réunion			2
Total	128	60	76

2.6.2 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

2.6.2.1 Publications publiées depuis février 2014 dans des revues à comité de lectures

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

Cladribine improves lung cysts and pulmonary function in a child with histiocytosis

Langerhans' cell histiocytosis (LCH) is a rare disease of unknown aetiology involving accumulation of Langerhans' cell histiocytosis, organised in granuloma, in various organs [1]. Pulmonary LCH (PLCH), is characterised by focal Langerhans' cell granulomas infiltrating and destroying distal bronchioles, which results in cysts, major destruction of the pulmonary tissue and pneumothorax [2, 3]. PLCH is rare in children <18 years-old.

When cysts are present, in children or adults, the disease is usually considered no longer active, and no treatment is effective for chronic cysts. The long-term outcome is marked by a slow progression to respiratory insufficiency and may be an indication for lung transplantation [4]. Recently, cladribine (2-chlorodeoxyadenosine), a synthetic chlorinated deoxyadenosine analogue, was found to be effective in adult patients with chronic cystic PLCH, with improvement in both lung function and computed tomography (CT) findings [5, 6].

We report the case of a child with cystic PLCH included in the French LCH registry (UPN 2106223; www.histiocytose.org), who showed marked improvement with cladribine monotherapy.

The initial history of this patient was remarkable, and was reported in 2009 [7], because the first symptom was abnormal movement of the trunk at age 20 months. LCH was diagnosed by liver and skin biopsy, and the initial workup concluded liver (sclerosing cholangitis) and skin involvement, associated with fever and inflammatory syndrome. The LCH was treated with vinblastine, steroids and 6-mercaptopurine for 15 months (in addition to ursodesoxycholic acid), with complete remission.

2 months after the end of therapy, reactivation of the disease was diagnosed by mediastinal node and lung involvement. The lung involvement was limited to a few cysts, and vinblastine and steroids were resumed for 11 months. The outcome was again favourable and the lung cysts disappeared. 2 months after the end of therapy, pituitary involvement, with diabetes insipidus followed by thyroid insufficiency, with pituitary thickening, was observed. Hormone replacement therapy was given but not LCH-specific therapy. 18 months later, the patient presented a new reactivation localised to the lung, with bilateral pneumothorax. In addition to surgical cure of the pneumothorax, vinblastine and 6-mercaptopurine were resumed for 12 months, with no change in CT findings or clinical stability.

At 4 years and 9 months later, when the patient was 13 years-old, reactivation of the disease was considered because she presented asthenia, weight loss (15% loss in 6 months) and inflammatory syndrome. The lung condition had worsened to stage III World Health Organization (WHO) functional class dyspnoea and lung function had deteriorated (forced vital capacity (FVC): 0.65 L, 27% of predicted; forced expiratory volume in 1 s (FEV₁): 0.45 L, 22% of predicted; FEV₁/FVC: 81%; and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide: 1.05 mmol·min⁻¹·kPa⁻¹, 45% of predicted). On 6-min walk testing, the peripheral oxygen saturation decreased from 95% at rest to 89% after 330 m (40% of predicted). High-resolution CT of the lung showed extensive thick-walled cysts, together with mediastinal nodes (fig. 1a). An increased erythrocyte sedimentation rate, of 70 mm·h⁻¹ (normal value <20 mm·h⁻¹), was associated with decreased albuminaemia, 30 g·L⁻¹ (normal value >45 g·L⁻¹).

Because of the previous therapy with vinblastine (for ~4 years in total) and its lack of efficacy for lung cysts, therapy with cladribine was considered. The patient received six courses of subcutaneous injections of cladribine at 5 mg·m⁻² each for five consecutive days every 4 weeks (cumulative dose 150 mg·m⁻²) [1]. The treatment was well tolerated, with the exception of a febrile urticarial rash at the end of the therapy and 15 months later, an episode of genital infection due to herpes simplex virus type 2.

At 2 years and 6 months after the start of cladribine therapy, the dyspnoea had improved to WHO functional class II. High-resolution CT of the lung showed a decreased number of, or resolution of, thick-walled cysts, and the lung tissue initially containing these cysts had retracted. Resolved cysts appeared as residual irregular-shaped pseudomasses (fig. 1b). The cyst score (briefly, each lung was divided into three areas, from the lung apices to the domes of the diaphragm, and semi-quantitative CT scores were assigned

The cognitive spectrum in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis

Loïc Le Guennec · Caroline Decaix · Jean Donadieu · Maria Santiago-Ribeiro · Nadine Martin-Duverneuil · Richard Levy · Daniel Delgadillo · Aurélie Kas · Aurélie Drier · Laurent Magy · Eleonore Bayen · Khe Hoang-Xuan · Ahmed Idbaih

Received: 6 February 2014 / Revised: 13 May 2014 / Accepted: 13 May 2014 / Published online: 22 May 2014
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

Abstract Clinical spectrum of cognitive troubles complicating neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis (ND-LCH) is poorly known. The aim of this study is to evaluate cognitive functions in ND-LCH. The cognitive functions of a series of eight adult patients (7 males and 1 female; mean age 26 years IQ 25–75; range 20–33) suffering from clinical and/or radiological ND-LCH were evaluated using the following tests: (1) forward/backward digit and spatial span tasks of the WAIS-R scale and the Corsi block task, (2) the French version of the free and cued selective reminding test, (3) verbal fluency tests, (4) the Frontal Assessment Battery (FAB), (5) backward measurement of the verbal and visuospatial memories of the

WAIS-R scale, (6) the Rey complex figure test, (7) the trail making tests A and B, (8) digit symbol and symbol search of the WAIS-IV scale, and (9) the Stroop test. Episodic (i.e. autobiographical or personal) memory free recall, categorical verbal fluency, phonological verbal fluency, visuospatial processing skills, attention, speed of processing, and sensitivity to interference were impaired in ND-LCH patients. In contrast, verbal and visuospatial short-term memories (i.e. immediate memories or forward span tasks) were preserved in all patients. Adult ND-LCH patients suffer from a severe but dissociated dysexecutive syndrome, mostly affecting executive strategies and relatively sparing short-term memory. Our study supports the need of

L. Le Guennec · D. Delgadillo · K. Hoang-Xuan · A. Idbaih (✉)
Service de Neurologie 2-Mazarin, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83, Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France
e-mail: ahmed.idbaih@psl.aphp.fr

C. Decaix · R. Levy
Service de Neurologie, AP-HP, Hôpital Saint-Antoine, Paris, France

J. Donadieu
Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique, AP-HP, Hôpital Trousseau, Paris, France

M. Santiago-Ribeiro
Service de Médecine Nucléaire, CHU Tours, Tours, France

N. Martin-Duverneuil · A. Drier
Service de Neuroradiologie, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

A. Kas
Service de Médecine Nucléaire, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

L. Magy
Service de Neurologie, CHU Limoges, Hôpital Dupuytren, Limoges, France

E. Bayen
Service de Médecine Physique et de Réadaptation, AP-HP, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France

K. Hoang-Xuan · A. Idbaih
Centre de Recherche de l'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière (CRICM), Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, UMR5 975, Paris, France

K. Hoang-Xuan · A. Idbaih
Inserm U 975, Paris, France

K. Hoang-Xuan · A. Idbaih
CNRS, UMR 7225, Paris, France

Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the *BRAF*^{V600E} mutation

Baptiste Hervier,¹⁻³ Julien Haroche,¹⁻³ Laurent Arnaud,¹⁻³ Frédéric Charlotte,^{2,4} Jean Donadieu,⁵ Antoine Néel,⁶ François Lifermann,⁷ Carles Villabona,⁸ Bruno Graffin,⁹ Olivier Hermine,¹⁰ Aude Rigolet,^{1,2} Camille Roubille,¹¹ Eric Hachulla,¹² Thierry Carmoi,¹³ Maud Bézier,¹⁴ Véronique Meignin,¹⁴ Marie Conrad,¹⁵ Laurence Marie,¹⁶ Elise Kostrzewa,¹⁷ Jean-Marie Michot,¹⁸ Stéphane Barete,¹⁹ Valerie Taly,²⁰ Karine Cury,¹⁹ Jean-François Emile,^{21,22} and Zahir Amoura,¹⁻³ on behalf of the French Histiocytoses Study Group

¹Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Médecine Interne 2, Centre National de Référence des Maladies Auto-Immunes et Systémiques Rares, Paris, France; ²Université Pierre & Marie Curie Université Paris 06, Paris, France; ³INSERM, Unité Mixte de Recherche-S 945, Paris, France; ⁴AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département d'Anatomopathologie, Paris, France; ⁵AP-HP, Hôpital Armand Trousseau, Service d'Hématologie Pédiatrique, Centre de Référence des Histiocytoses, Paris, France; ⁶Hôtel Dieu, Service de Médecine Interne, Nantes, France; ⁷Hôpital Général de Dax, Service de Médecine Interne, Dax, France; ⁸Hospital de Bellvitge, Feixa Llarga s/n, Endocrinology Department, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain; ⁹Hôpital d'Instruction des Armées Legouest, Service de Médecine Interne, Metz, France; ¹⁰AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Service d'Hématologie, Paris, France; ¹¹Hôpital Saint-Eloi, Service de Médecine Interne, Montpellier, France; ¹²Centre Hospitalier Régional Universitaire, Service de Médecine Interne, Lille, France; ¹³Hôpital d'Instruction des Armées du Val de Grâce, Service de Médecine Interne, Paris, France; ¹⁴AP-HP, Hôpital Saint-Louis, Service de Dermatologie and Département d'Anatomopathologie, Paris, France; ¹⁵Centre Hospitalier Universitaire, Réanimation Polyvalente, Nancy, France; ¹⁶Centre Hospitalier Raincy-Montfermeil, Service de Médecine Interne, Montfermeil, France; ¹⁷Centre Hospitalier Universitaire, Service de Dermatologie, Bordeaux, France; ¹⁸AP-HP, Université Paris XI-Hôpital du Kremlin-Bicêtre, Service de Médecine Interne, Le Kremlin-Bicêtre, France; ¹⁹AP-HP, Hôpital Tenon, Service de Dermatologie, Paris, France; ²⁰Université Paris Sorbonne Cité, INSERM UMR-S775, Centre Universitaire des Saint Pères, Paris, France; ²¹AP-HP, Hôpital Ambroise Paré, Département d'Anatomopathologie, Boulogne, France; and ²²Université de Versailles, Versailles, France

Key Points

- The association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease is not exceptional.
- This association is linked to *BRAF*^{V600E} mutation.

Histiocytoses are a group of heterogeneous diseases that mostly comprise Langerhans cell histiocytosis (LCH) and non-LCH. The association of LCH with non-LCH is exceptional. We report 23 patients with biopsy-proven LCH associated with Erdheim-Chester disease (ECD) (mixed histiocytosis) and discuss the significance of this association. We compare the clinical phenotypes of these patients with those of 56 patients with isolated LCH and 53 patients with isolated ECD. The average age at diagnosis was 43 years. ECD followed (n = 12) or was diagnosed simultaneously with (n = 11) but never preceded LCH. Although heterogeneous, the phenotype of patients with mixed histiocytosis was closer to that of isolated ECD than to that of isolated LCH (principal component analysis). LCH and ECD improved in response to interferon alpha-2a treatment in only 50% of patients (8 of 16). We found the *BRAF*^{V600E} mutation in 11 (69%) of 16 LCH lesions and in 9 (82%) of 11 ECD lesions. Eight patients had mutations in both ECD and LCH biopsies. Our findings indicate that the association of LCH and ECD is not fortuitous and suggest a link between these diseases involving the *BRAF*^{V600E} mutation. (*Blood*. 2014;124(7):1119-1126)

Reproducible and Sustained Efficacy of Targeted Therapy With Vemurafenib in Patients With $BRAF^{V600E}$ -Mutated Erdheim-Chester Disease

Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Philippe Maksud, Aurélie Drier, Dan Tolédano, Stéphane Barzic, Frédéric Charlatte, Philippe Cluzel, Nela Benamer, Philippe A. Grenier, Ahmed Idabach, Baptiste Hervier, Laurent Arnaud, and Zahir Amroun. Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Hôpital Pitié-Salpêtrière, Philippe Maksud, Stéphane Barzic, Frédéric Charlatte, Philippe Cluzel, Philippe A. Grenier, Ahmed Idabach, Julien Haroche, Fleur Cohen-Aubart, Baptiste Hervier, Laurent Arnaud, and Zahir Amroun, Paris VI University Pierre et Marie Curie; Jean Donadieu, AP-HP, Hôpital Trousseau, French National Center for Histocytosis, Paris; Jean-François Emile, EA4340-BCCH, Versailles University, and AP-HP, Hôpital Antoine Béraud, Biologie; Sophie Bernard, Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Pontchaillou University Hospital, Rennes Cedex; Jean-Paul Ory, Centre Hospitalier Régional de Vendée, Vendée; François Lefrémont, Hôpital de Des Côtés d'Argent, Doc, Brigitte Granel, Assistance Publique-Hôpitaux de Marseille, Hôpital Nord, Marseille; and Bruno Gruffin, Hôpital d'Instruction des Armées Legnano, Metz, France.

Published online ahead of print at www.jco.org on November 24, 2014.

J.H., F.C.A., and J.F.E. contributed equally to this work.

Terms in *title* are defined in the glossary, found at the end of this article and online at www.jco.org.

Authors' disclosures of potential conflicts of interest and author contributions are found at the end of this article.

Corresponding author: Julien Haroche, MD, PhD, Service de Médecine Interne 2, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris Cedex 13, France; e-mail: julien.haroche@salp.ap-hop-paris.fr.

© 2014 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/14/32159-1950-00

DOI: 10.1200/JCO.2014.57.1950

ABSTRACT

Purpose

Histiocytoses are rare disorders with heterogeneous prognosis. $BRAF^{V600E}$ mutations have been observed in half of patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) and in 50% to 100% of patients with Erdheim-Chester disease (ECD) patients. We recently reported short-term efficacy of a $BRAF$ inhibitor (vemurafenib) in three patients with multisystemic ECD.

Patients and Methods

Vemurafenib was given to eight patients with multisystemic ECD with CNS and/or cardiac involvement. All patients were refractory to first-line treatment and harbored a $BRAF^{V600E}$ mutation. Four patients also had LCH lesions. Positron emission tomography (PET) scan response at month 6 was used as the main evaluation criterion. Secondary evaluation criteria were comparison at baseline and at last visit of PET and of cardiovascular and cerebral infiltrations (computed tomography scan and magnetic resonance imaging [MRI]).

Results

All patients were partial metabolic responders at 6 months of vemurafenib, and the median reduction in maximum standardized uptake value was 63.5% (range, 41.3% to 86.9%). Evaluation of cardiac and aortic infiltrations showed that seven patients had a partial response and one patient had stable disease according to surface measurements derived from RECIST criteria. The four patients with intracranial CNS infiltration had an objective decrease of the lesions on MRI. All patients had an improvement of general symptoms and a persistent response to vemurafenib, with a median follow-up time of 10.5 months (range, 6 to 16 months). Skin adverse effects were frequent and severe.

Conclusion

Vemurafenib has an objective and sustained efficacy in $BRAF^{V600E}$ -mutated ECD as second-line therapy. In contrast to melanoma, no resistance has emerged to date after 6 to 16 months.

J Clin Oncol 32. © 2014 by American Society of Clinical Oncology

INTRODUCTION

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis (LCH). Diagnosis of ECD is based on clinical symptoms, imaging, and histology with infiltration of tissues by foamy CD68⁺ CD1a⁺ histiocytes.^{1,2} The clinical course mainly depends on the extent and distribution of the disease and ranges from asymptomatic bone lesions to life-threatening manifestations. The overall mortality remains high; we observed a 22% mortality rate in the 104 patients with ECD seen at our institution in October 2013 (unpublished data).

Because of the rare nature of the disease (approximately 500 patients have been diagnosed worldwide since 1930), no prospective therapeutic trial has been performed to date. Interferon alfa (IFN- α), in its standard or pegylated form, is the first-line therapy for ECD.^{3,4} However, long-term IFN- α treatment can lead to severe adverse effects. Moreover, some patients with CNS and/or cardiovascular infiltrations, the two lethal organ involvements, develop secondary resistance to high doses of IFN- α .^{5,6} For refractory patients, anakinra,⁷ cladribine,⁸ tyrosine kinase inhibitors,^{9,10} and infliximab¹¹ have been proposed as second-line treatments.

2.6.2.2 Travaux soumis

- Vemurafenib Use in an Infant for High- Risk Langerhans Cell Histiocytosis. Sébastien Héritier, Mathilde Jehanne, Guy Leverger, Jean-François Emile, Jean-Claude Alvarez, Julien Haroche, Jean Donadieu. **JAMA Oncology** – **Accepté Mars 2015**

- Common cancer-associated *PIK3CA* activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. S. Héritier, R. Saffroy, N. Radosevic-Robin, Y. Pothin, H. Pacquement, M. Peuchmaur, A. Lemoine, J. Haroche, J. Donadieu, JF. Emile. **BLOOD** – **Accepté Mars 2015**

Cladribine (2-CdA) and cytarabine (Ara-C) in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis (LCH): results of an international phase II study

Jean DONADIEU¹, Frederic BERNARD², Max van NOESEL³§, Mohamed BARKAOU¹, Odile BARDET⁴, Rosella MURA⁵, Maurizio ARICO⁶, Christophe PIGUET⁷, Virginie GANDEMER⁸, Corinne ARMARI ALLA⁹, Niels CLAUSEN¹⁰, Eric JEZIORSKI², Anne LAMBILLIOTE¹¹, Sheila WEITZMAN¹², Jan Inge HENTER¹³, Cor VAN DEN BOS¹⁴§ and the Salvage group of the Histiocyte Society*

2.6.3 Travaux en cours de rédaction

- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Atteinte pulmonaire chez 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.
- Effet dose et toxicité de la cladribine
- Corrélation génotype / phénotype en fonction du statut *BRAFV600E* dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant.
- Etude rétrospective française des xanthogranulomatoses systémiques.
- Description d'une cohorte de patients avec sarcome histiocytaire
- Description d'une cohorte de patients avec maladie de Rosai Dorfman

2.6.4 Participation et organisation de réunion

2.6.4.1 Participation au congrès de la société histiocyttaire le 27 - 29 octobre 2014 Toronto

FIRST USE OF VEMURAFENIB IN CHILDREN LCH: PROMISING RESULTS IN CASE OF REFRACTORY MULTIVISCERAL DISEASE

Jean Donadieu^{1,2,3}, Sebastien Héritier^{1,2,3}, Audrey Derouet⁴, Amaury Lerustre³, Mathilde Jehanne⁴, Yves Reguerre⁴, Deborah Meyran³, Sabah Boudjemaa⁵, Guy Leverger³, Jean François Emile^{2,6}

¹Centre de référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; ²EA4340 Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France; ³Service d'Héματο-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; ⁴Unité d'Hématologie et Oncologie pédiatrique, CHU Félix Guyon, La Réunion, France; ⁵Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; ⁶Laboratoire de Pathologie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France

Purpose: BRAFV600E mutation is reported in half of the patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). Several BRAF inhibitors have been used in various cancers associated with the BRAFV600E mutation. To evaluate BRAF inhibitors in LCH, a therapeutic trial has been set up in France, to include patients with multisystemic disease with risk organ (MS RO+), refractory to at least one induction of vinblastine and steroid and a

disease activity score (DAS) > 5 at inclusion and BRAFV600E mutation. Here, we report the first case.

Methods: Patient received vemurafenib at a dose of 30 mg/kg/d orally twice daily for an investigational period of 4 weeks. In case of progression between week 2 and week 4, the patient will receive 2-CdA/AraC.

Results: LCH was diagnosed in a 2-month-old girl with rashes since birth. Soon after diagnosis, vinblastine/steroid based induction was started because of disease progression (DAS=5) and extension (skin, bones, nodes, spleen, hematological dysfunction). After 2 vinblastine/steroid inductions, DAS was still at 5. A course of 2-CdA monotherapy (5mg/m² x 5 days) was performed but between D21-D28, the disease frankly progressed (DAS=7), indicating a salvage therapy approach. As BRAFV600E mutation was detected, the patient was eligible for the study and vemurafenib was started after informed parents' consent. At day 7, the DAS decreased at 3 and at day 14 the DAS was 0, with dramatic improvement on all anatomic soft tissue lesions (size reduction between 50 and 70%). The patient was discharged at day 20. No side effect was observed in exception of a grade 2 skin rash.

Conclusion: Vemurafenib may be very active in systemic refractory LCH with BRAFV600E mutation. Further evaluation will help to confirm the preliminary results and to find the best dose and schedule.

RECURRENT RAS AND PIK3CA MUTATIONS IN ERDHEIM-CHESTER DISEASE AND HISTIOCYTIC SARCOMA

Julien Haroche¹, Eli L. Diamond², Jean-François Emile³, Zofia Hélias-Rodzewicz³, Fleur Cohen-Aubart¹, Frédéric Charlotte⁴, David M. Hyman⁵, Raajit Rampal⁶, Minal Patel⁶, Chezi Ganzel⁷, Shlomzion Aumann⁸, Gladwys Faucher⁹, Catherine Le Gall⁹, Karen Leroy⁹, Magali Colombat¹⁰, Jean-Emmanuel Kahn¹¹, Salim Trad¹², Phippe Nizard¹³, Jean Donadieu¹⁴, Valérie Taly¹³, Zahir Amoura¹, Omar Abdel-Wahab⁹

¹Department of Internal Medicine & French Reference Center for Rare Autoimmune & Systemic Diseases, Pitié-Salpêtrière Hospital, APHP, Paris, France; ²Department of Neurology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY USA; ³Pathology Department, Ambroise Paré Hospital, APHP, Boulogne, France; ⁴Department of Pathology, Hospital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; ⁵Experimental Therapeutics Unit, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY USA; ⁶Leukemia Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY USA; ⁷Department of Hematology, Shaare Zedek Medical Center, Jerusalem, Israel; ⁸Human Oncology and Pathogenesis Program and Leukemia Service, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY USA; ⁹Department of Pathology, Hospital Henri Mondor, APHP, Créteil, France; ¹⁰Department of Pathology, Foch Hospital, Suresne, France; ¹¹Department of Internal Medicine, Foch Hospital, Suresne, France; ¹²Department of Internal Medicine, Ambroise Paré Hospital, APHP, Boulogne, France; ¹³Université Paris Sorbonne Cité, INSERM UMR-S1147, Paris, France; ¹⁴Department of Pediatrics & French Reference Center for Langerhans Cell Histiocytosis, Trousseau Hospital, APHP, Paris, France

Purpose: Erdheim-Chester disease (ECD) and Langerhans cell histiocytosis (LCH) frequently harbor BRAFV600E mutations and have been found to respond to BRAF inhibition in pilot studies. An oncogenic mutation in NRAS(Q61R) has been identified in a single BRAF-wildtype ECD patient, but the true incidence of BRAF V600E mutations in ECD is uncertain as is the recurrence of other mutations affecting MAP kinase and PI3K/AKT signaling pathways remains unknown.

Methods: From a cohort of 80 ECD patients, 25 ECD and 4 histiocytic

sarcoma (HS) patients whose tissue was found to be BRAF p.V600 wildtype were analyzed for mutations in BRAF, NRAS, HRAS, AKT1 and PIK3CA using allele-specific real time PCR, next-generation sequencing of lesional DNA, Sequenom mass spectrometric genotyping and multiplex picodroplet digital PCR.

Results: An additional 8 ECD patients were identified as being BRAFV600E mutant. Of the BRAF p.V600 wildtype patients, 3 were found to have NRAS mutations (NRASG12D, NRASQ61K, NRASQ61R) and an additional 3 were found to have PIK3CA mutations (PIK3CAE542K, PIK3CAE545K, PIK3CAA1046T). A fourth PIK3CA mutation was also detected in 1/9 BRAF mutated case (PIK3CAH1047R). Furthermore, genetic analysis of CD14+ cells purified by double-FACS sorting of peripheral blood mononuclear cells from an NRASQ61R mutant ECD patient clearly revealed the presence of the NRAS mutation in CD14+ cells but not in CD3+ cells.

Conclusion: Overall, using multiple methodologies to detect mutant BRAF, we identified a BRAFV600E mutational frequency of 57.5% (46/80) in ECD. Identification of recurrent NRAS mutations in BRAF wildtype ECD patients affirms the central role of RAS/RAF/MEK/ERK as a major common pathway in these histiocytoses. Furthermore, the finding of recurrent NRAS and PIK3CA mutations also newly implicates the importance of PI3K/AKT/mTOR signalling in ECD. Detection of an NRAS mutation in peripheral blood mononuclear cells further suggests that the histiocytic proliferations in ECD are derived from genetically aberrant circulating myeloid hematopoietic cells.

2 CDA IN MONOTHERAPY IMPROVES LUNG CYSTS AND PULMONARY FUNCTION IN A CHILD

Ralph Epaud¹, Hubert Ducou Le Pointe², Chiara Sileo², Jean Donadieu³

1 Service de Pédiatrie générale. Centre intercommunal de Créteil, Créteil 9400 France

2 Département de Radiologie Hopital Trousseau 26 avenue du Dr Netter F 75012 Paris France

3 Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Registre des histiocytoses Centre de Référence des Histiocytoses www.histiocytose.org www.eurohistio.net Hopital Trousseau 26 avenue du Dr Netter F 75012 Paris France

Purpose: In pulmonary LCH, it is commonly considered that cysts are not active lesions, with few hope to improve the condition by any therapy.

Methods: Case report.

Results LCH was diagnosed in a female aged 20 months old. She had presented initially a liver, skin and nodes involvement, treated for 15 months by VLB / steroid. Reactivation 1, at 3 years old, consisted in lung involvement with few cysts on the CT scan and nodes, treated by VLB and steroid for 11 months. Reactivation 2 consisted in pituitary involvement (DI / thyroid) at age of 4 years 3 months, treated only by substitutive hormone. Reactivation 3, at age of 8 years old, consisted in bilateral pneumothorax, with a massive lung involvement, consisted only in cysts, treated by VLB / steroid /6MP for 12 months. At age of 13 years, she presented reactivation 4; with asthenia, weight loss, inflammatory syndrome while her lung condition worsened to stage III WHO functional class dyspnea. Lung function was deteriorated: FVC: 27 %; FEV₁: 22 % of predicted values (PV). 6-mn walk test was 40 % of PV. The lung HRCT scan showed extensive thick-walled cysts together with mediastinal nodes and pneumomediastinum. She was treated by six courses of 2 Cda at 5mg/m² 5 days. The treatment was well tolerated. 2.5 years after the start of 2 Cda, her dyspnea improved to a class II WHO functional status. Numerous thick-walled cysts on HRCT had resolved and lung tissue initially containing these cysts had retracted. Her FVC and FEV₁ values increased by 53 %, and 55 % respectively, compared with the pretreatment values. In addition, the result of the 6-mn walk test significantly improved with 76 % of PV.

Conclusion: Cladribine demonstrated significant efficacy on clinical, functional and imaging outcomes in a non-smoking child with PCLH.

FIRST USE OF VEMURAFENIB IN CHILDREN LCH WITH NEURODEGENERATIVE LCH

Jean Donadieu(1,2), Corinne Armari-Alla(3), Isabelle.Templier(4), Khé Hoan-Xuan(5), Ahmed Idbaih(5), Sebastien Héritier(1,2), Jean-François Emile(2,6)

1 Centre de référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France

2 EA4340 Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France

3 Unité Hémato-Oncologie Pédiatriques, CHU Albert Michallon, Grenoble, France

4 Service de Dermatologie, CHU Albert Michallon, Grenoble, France

5 Service de Neurologie, Hopital Pitié Salpêtrière., Paris, France

6 Laboratoire de Pathologie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France

Purpose: *BRAF*^{V600E} mutation is reported in half of the patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH) and should be a target for BRAF inhibitors like vemurafenib. Neurodegenerative central nervous system LCH (ND-CNS-LCH) is a feared sequelae of LCH which include cerebellar ataxia and other neurological defects, with poor outcome and no clear therapeutic strategy. We report here the case of a ND-CNS-LCH patient treated with vemurafenib.

Methods: LCH was diagnosed in a 2.5 years old girl with rashes and diabetes insipidus. *BRAF*^{V600E} mutation was detected on tumour tissue. Because of pituitary thickness, vinblastine and steroid according to the LCH III protocol was provided for 6 months. Treatment was resumed latter for 1 year because of reactivation. At age of 6 years clinical neurological symptoms and cerebral MRI lead to the diagnosis of ND-CNS-LCH. Successive treatment with tretinoin, 13-cis-retinoic acid and intravenous immunoglobulin were performed without efficacy and with a constant neurological deterioration. Vemurafenib was proposed after informed parents' consents.

Results: The patient received vemurafenib at a dose of 15 mg/kg/d orally twice daily for an investigational period of 4 months. At the pre-treatment assessment, the patient had a ICAR scale at 67, need a wheel chair most of the day, in addition to a severe pyramidal syndrome. -The safety of the therapy was quite good, despite a skin rash (panniculitis) observed at month 1, resumed without dose change. The evaluation at month- 4 did not observe an objective change in the ICAR scale still at 66, in the MRI aspect but patient and her family notified an improvement in the walk with ability to walk a distance of 2 or 3 meters without help.

Conclusion: Vemurafenib may have efficacy in ND-CNS-LCH. Further evaluation will be needed to confirm the preliminary results and to find the best dose and schedule.

FIRST USE OF VEMURAFENIB IN CHILDREN LCH: PROMISING RESULTS IN CASE OF REFRACTORY MULTIVISCERAL DISEASE

Sebastien Héritier^{1,2}, Audrey Derouet³, Amaury Lerustre¹, Mathilde Jehanne³, Yves Reguerre³, Deborah Meyran¹, Sabah Boudjema⁴, Guy Leverger¹, Jean François Emile^{2,5}, Jean Donadieu^{1,2}

1 Centre de référence des Histiocytoses, Hémato Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France

2 EA4340 Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, France

3 Service de Pédiatrie, Service d'onco-hématologie pédiatrique, CHU Félix Guyon Saint Denis, La Réunion France

4 Laboratoire d'anatomie et cytologie Pathologique, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France

5 Laboratoire de Pathologie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France

Purpose: *BRAF*^{V600E} mutation is reported in half of the patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). Several BRAF inhibitors have been used in various cancers associated with the *BRAF*^{V600E} mutation. To evaluate BRAF inhibitors in LCH, a therapeutic trial has been set up in France, to include patients with multisystemic disease with risk organ (MS RO+), refractory to at least one induction of vinblastine and steroid and a disease activity score (DAS) > 5 at inclusion and *BRAF*^{V600E} mutation. Here, we report the first case.

Methods: Patient received vemurafenib at a dose of 30 mg/kg/d orally twice daily for an investigational period of 4 weeks. In case of progression between week 2 and week 4, the patient will receive 2-CdA/AraC.

Results: LCH was diagnosed in a 2 months old girl with rashes since birth. Soon after diagnosis, vinblastine/steroid based induction was started because of disease progression (DAS=5) and extension (skin, bones, nodes, spleen, haematological dysfunction). After 2 vinblastine/steroid inductions, DAS was still at 5. A course of 2-CdA monotherapy (5mg/m² x 5 days) was performed but between D21-D28 after, the disease frankly progressed (DAS=7), indicating a salvage therapy approach. As *BRAF*^{V600E} mutation was detected, the patient was eligible for the study and vemurafenib was started after informed parents' consents. At day 7, the DAS decreased at 3 and at day 14 the DAS was 0, with dramatic improvement on all anatomic soft tissue lesions (size reduction between 50 and 70%). The patient was discharged at day 20. No side effect was observed in exception of a grade 2 skin rash.

Conclusion: Vemurafenib may be a very active in systemic refractory LCH with *BRAF*^{V600E} mutation. Further evaluation will help to confirm the preliminary results and to find the best dose and schedule.

BRAF MUTATION IN CHILDHOOD LCH CORRELATES WITH MORE AGGRESSIVE DISEASE ACTIVITY AND EXTENSION

Sébastien Héritier^{1,2}, Mohamed Barkaoui¹, Anne Moreau³, Valérie Rigau⁴, Frédérique Dijoud⁵, Catherine Chassaqne-Clément⁶, Frédéric Charlotte⁷, Karima Mokhtari⁸, Sabah Boudjermaa⁸, Aurore Coulomb⁹, Michel Peuchmaur¹⁰, Marie-Christine Copin¹¹, Sylvie Fraitag¹², Thierry Molina¹², Eric Jeziorski¹³, Caroline Thomas¹⁴, Julien Haroche¹⁵, Mathilde de Menthon¹⁶, Jean-François Emile^{2,17}, Jean Donadieu^{1,2}

1 Centre de référence des Histiocytoses, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; 2 EA4340 Biomarqueurs en Cancérologie et Onco-Hématologie, Université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines, Versailles, France; 3 Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques, Hôpital Hôtel Dieu, CHU Nantes, France; 4 Laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique, CHU Gui de Chauliac-Saint Eloi, Montpellier, France; 5 Centre de Pathologie et de Neuropathologie, CHU Lyon-Est, France; 6 Département de Bio-pathologie, Centre Léon Bérard, Lyon, France; 7 Service Central d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; 8 Service de Neuropathologie R. Escourrolle, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; 9 Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Trousseau, APHP, Paris, France; 10 Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Robert Debré, APHP, Paris, France; 11 Institut de Pathologie, Centre Oscar Lambret, Lille, France; 12 Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, CHU Necker-Enfants Malades, APHP, Paris, France; 13 Service de pédiatrie III, CHU Arnaud de Villeneuve, Montpellier, France; 14 Service d'hémo-oncologie Pédiatrie, CHU de Nantes, France; 15 Service de médecine Interne, CHU Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France; 16 Service de médecine Interne, CHU Saint Louis, APHP, Paris, France; 17 Laboratoire de Pathologie, CHU Ambroise Paré, APHP, Boulogne-Billancourt, France

Purpose: In 2010, BRAF mutation has been reported in half of the patients with Langerhans cell histiocytosis (LCH). So far, no clear correlation between BRAF mutations and clinical features has been identified.

Methods: 125 children (age <18 years) were included in a French nationwide study. LCH diagnosis was validated by pathological review and detection of BRAF V600E mutation was performed by pyrosequencing. We present an interim study.

Results: 108 patients were informative for BRAF mutation: median age at diagnosis was 3.3 years [range, 0-17 yr], mean follow-up was 4.7 years, and sex ratio was 1.3.

56 patients (51.8%) have a single-system disease (SS), 21 (19%) a multisystemic disease without risk organ (MS RO-) and 31 (28.7%) a multisystemic disease with risk organ (MS RO+).

Affected organ were bone (77%), skin (37%), pituitary (18%), haematological involvement (17%), liver (18%), spleen (15%), nodes (15%) and central nervous system (CNS) (6%).

7 deaths and 40 reactivations were observed.

BRAF mutation (V600E) was observed in 57 cases (52%). Univariate analysis shows that BRAF mutations is associated ($p < 0.01$) with younger age (2.1 years vs 5.7 years), skin involvement (70% vs 30%), haematological dysfunction (26% vs 6%), liver involvement (26% vs 8%), spleen involvement (23% vs 6%). The proportion of BRAF mutation was 48% in SS patients, 42% in MS RO- patients and 68% in MS RO+ patients but such difference was not significant. We fail to observe significant different in pituitary, bone, lung, node or CNS involvements or in the reactivation rate and in the death rate.

Conclusion: In LCH, BRAF mutation is associated with features commonly found in the most aggressive form of the disease: young children with haematological dysfunction.

2.6.4.2 Congrès de la SHIP 16 - 17 octobre 2014

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

CONGRÈS
Société d'Hématologie et d'Immunologie Pédiatrique

16 ET 17 OCTOBRE 2014
FONDATION BEMBERG

TOULOUSE

Jeudi 16

09h30 - 10h00 Accueil des participants

10h00 - 12h30 Activités des Groupes de Travail
Modérateur : *Mariène Pasquet*

- > Drépanocytose - *C. Ponderre (Créteil)*
- > Anémie de Blackfan Diamond - *T. Leblanc (Paris)*
- > Histiocytose - *S. Héritier (Paris)*
- > CEREDIH - *N. Mahlaoui (Paris)*
- > Neutropénies - *J. Donadieu (Paris)*
- > CEREVANCE - *N. Aladjidi (Bordeaux)*
- > Maladies Hémorragiques constitutionnelles - *H. Chambost (Marseille)*
- > Aplasies médullaires - *R. Peffault de la Tour (Paris)*

12h30 - 14h00 Déjeuner

14h00 - 16h15 "Autour" des Déficits Immunitaires
Modérateur : *Nizar Mahlaoui*

- > Qualité de vie : avancée de l'étude CEREDIH et Visages *V. Barlogis (Marseille)*
- > Rôle et projets des IDE dans la prise en charge des patients avec un déficit immunitaire - *Expérience des équipes IDE de Toulouse, Bordeaux et Necker*
- > Approche neuropsychologique du Syndrome de Shwachman - *M. Canton (Nancy)*
- > Prise en charge sociale et insertion professionnelle de s patients porteurs de DI *M. Lauré, assistante sociale - A. Delaça, Iris - P. Cougoul, Interniste adulte (Toulouse)*

16h15 - 16h45 Pause, visite des stands et posters

16h45 - 17h30 Sélection de cas cliniques de la SHIP : quel est votre diagnostic ?
Modérateur : *Jean-Louis Stephan*

17h30 - 18h30 Assemblée générale de la SHIP

21h00 Dîner

17 Vendredi

08h30 - 09h00 Accueil des participants

09h00 - 11h00 Quoi de neuf en recherche clinique et fondamentale en immuno-hématologie
Modérateurs : *Eric Delobesse et Emmanuel Treiner*

- > Mécanismes oncogéniques des mutations GATA2 *C. Braccaro - M. Pasquet (Toulouse)*
- > The speed of change: towards a discontinuity theory of immunity *E. Vivier (Marseille)*
- > La glycosylation des protéines: étape clé dans les neutropénies congénitales *F. Foulquier (Lille)*
- > PI3K delta et DICV - *C. Picard (Paris)*

11h00 - 11h30 Pause, visite des stands et posters

11h30 - 12h45 Sélection des meilleurs mémoires du DIU d'immuno-hématologie pédiatrique 2013-2014
Modérateur : *Fanny Fouyssac*

- > Central Venous Access Devices in boys with severe hemophilia: experience of the French PUPs Cohort - *A. Sterin (Marseille)*
- > Long-term results of partial splenectomy in red cell membrane disorders *T. Pincez (Paris)*
- > Suivi de la cohorte néonatale des drépanocytaires SC du CHIC (Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil) - *F. Neumann (Paris)*

12h45 - 14h00 Déjeuner

14h00 - 16h00 Table Ronde : Les maladies métaboliques en immunohématologie
Modérateur : *Caroline Thomas*

- > Hémochromatose diagnostiquée à l'âge pédiatrique - *P. Broué (Toulouse)*
- > Allogreffe ou non ? Controverse - *M. Chardin (Paris)*
- > Aspects cliniques immuno-hématologiques des maladies métaboliques *S. Roche (Toulouse)*

16h00 Fin de la réunion

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

SHIP

2.6.5 Réunion du réseau du 6 juin 2014

Le registre / centre de référence ont organisé la journée annuelle des histiocytoses le 6 juin 2014. Le programme est ci dessous et le compte rendu de la journée: est accessible <http://www.histiocytose.org/medias/geh-06062014-fin-1.pdf>

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

Le vendredi 6 juin 2014: 9 h 30 -17 h 30

Cité Universitaire Salon David Weill
Métro Cité Universitaire

MATIN 9 h 30 13 h

- **Biologie des histiocytoses / biology of Histiocytosis**
- **BRAF/ voie MAP kinases** : Vers des thérapies ciblées dans l'histiocytose !
BRAF / MAP kinases Pathway: **toward targeted therapies in histiocytosis** -
 - Braf dans l'histio Langerhansienne : corrélation phénotype/génotype : Braf in LCH / genotype phenotype correlation S. Héritier Trousseau 9h30 9 h 50
 - Circulating dendritic cells in LCH: the proof by BRAF: Carl Allen (Houston Texas) 9 h 50 10 h 15
 - Braf mutations - patho physiology in monocytes and dendritic cells Baret Rolins (Dana Farber Boston) 10 h 15 10 h 40
 - Braf: what's next ? Gayane Badalian Very (Dana Farber Boston) 10 h 40 11 h 05
 - Mapkinases et atteinte pulmonaire de l'adulte Mapkinase pathway in pulmonary adult LCH (A. Tazi S. Mourah, St Louis) 11 h 05 11 h 20
 - Actualités des thérapies ciblées / voie des Mapkinases dans le mélanome. Targeted therapies and Mapkinase pathway update in melanoma (C Lebbé/S Mourah St Louis) 11 h 20 11 h 40
 - Thérapeutique anti-BRAF dans les histiocytoses de l'adulte / Inhibitor of Braf mutations in adult histiocytosis (J. Haroche) 11 h 40 12 h
 - Premières données chez l'enfant/ First data in children J Donadieu Trousseau 12 h 12 h 15
- Rosai Dorfman et SLC29A3: L Jonard Necker 12 h 15 12 h 35
- Sarcome histiocytaire du chien/ Sarcome histiocytaire humain. B Hedan JF Emile 12 h 35 13h

APRES MIDI

- **Actualités cliniques dans les histiocytoses / Clinical Histiocytosis**
 - EpiLCH / epidemiology of LCH in paris area (M deMenthon C Maldini A Mahr St Louis) 14 h 30 14 h 50
 - Montrer moi vos ongles mademoiselle ! C Paillard Strasbourg 14 h 50 15 h 05
 - Atteinte hématologique de l'enfant E. Jeziorski J Donadieu (Montpellier TRS) 15 h 05 15 h 20
 - Atteinte neurologique des histiocytoses - Cohorte de patients (équipe Neuro) 15 H 20 15 h 35
 - Atteinte Neurologiques dans l'Erdheim Chester (F Cohen Pitié) 15 h 35 15 h 50
 - Utilisation de la vinblastine chez l'adulte (G Lorillon) 15 h 50 16 h 10
- Euro histio net. European Reference Network (ERN) E Schaefer 16 h 10 16 h 30
- Association de patients: Table ronde avec Histiocytose France La petite maison dans la prairie 16 H 30 17 h

Fin de Journée 17 h

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 CARASU 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 CLERMOND-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 Moncoussu 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 Sèvre 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 Gwenaël 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.