

Mise au point

Journée des
histiocytoses

Nov 2020

Organisation

Un réseau

La structure du CRM

MAIS

Réseau SFCE / SHIP fondamental

ET

Registre national

ET

Labo anapath / biothèques

ET

Soutien des patients (association)

Au quotidien

Environ 40 à 50 demandes d'avis Mails téléphones
semaines (France / international)

Avis radiologiques

Avis spécialisés

RCP mensuelles

Etude ouverte Registre / histiotarget

www.histiocytose.org

http://www.eurohistio.net/index_eng.html

- On a beaucoup à apprendre du recueil des histoires cliniques !
- Dans une maladie rare l'expertise d'un centre ne permet jamais d'avoir une vision d'ensemble de la maladie
- Aucune étude ponctuelle (essai thérapeutique – PHRC..) ne peut répondre aux questions posées dans le délai imparti avec le nombre de cas souhaitable
- Une base de donnée / registre palie le manque de recrutement par la taille du réseau et la durée du recrutement

Mai 2020

Rapport d'activité année 2019

Registre des histiocytoses

<p>Centre de référence des histiocytoses www.histiocytose.org</p> 	<p>Registre des histiocytoses Service d'Héματο Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris</p> 
<p>Les travaux du registre ont été soutenus par</p> <p>* Inserm</p>	<p>Euro Histo Net www.eurohistio.net</p>
<p>* L'Association HISTIOCYTOSE FRANCE</p>	
<p>* L'Association Les 111 des Arts * L'Association RMHE * La Fédération Enfants Cancérs Santé et la SFCE * L'Association La petite Maison dans la Prairie * Le Laboratoire ROCHE</p>	<p>LES 111 DES ARTS PARIS</p>
<p>Filière Maladies rares Immuno-hématologiques MARIH</p>	
	

2020

La COVID 19

Pas d'impact visible sur les patients pédiatriques

Complexité d'organisation

**Échéances de réunions reportées France /
international**

Actualités

POUMON

Thérapeutiques

2 CDA

Thérapie ciblée

PNDS

Recherche Bio HISTIO TARGET

ECHO



Original contribution

Childhood pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinical-histopathological and *BRAF*^{V600E} mutation study from the French national cohort^{1,2,3,4}

Marianne Kambouchner MD^{1,2,*}, Jean-François Emile MD, PhD³, Marie-Christine Copin MD⁴, Aurore Coulomb-Lherminé MD, PhD⁴, Jean-Christophe Sabourin MD, PhD⁵, Valeria Della Valle MD⁶, Chiara Sileo MD¹, Hubert Ducou Le Pointe MD, PhD⁷, Hugues Bégueret MD⁸, Louise Galmiche MD⁹, Anne Lambilliotte MD¹, François Paraf MD¹, Marjorie Piche MD⁵, Christophe Piguet MD¹, Anne Rutlier MD¹⁰, Véronique Secq MD¹⁰, Isabelle Serre MD⁹, Jean-François Bemaudin MD, PhD¹, Jean Donadieu MD⁴

¹Pathology Department, APHP, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Avicenne, 93000 Bobigny, France

²Pathology Department, APHP, CHU Ambroise Paré, 92104 Boulogne-Billancourt, France

³Pathology Department, CHU de Lille, 59037 Lille, France

⁴Pathology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

⁵Pathology Department, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen, France

⁶Radiology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

⁷Pathology Department, CHU de Bordeaux Haut-Léonard, 33600 Pessac, France

⁸Pathology Department, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

⁹Pediatric Hemato-Oncology Department, CHU Jeanne-de-Flandre, 59120 Lille, France

¹⁰Pathology Department, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France

¹Pathology Department, CHU L'Archet, 06202 Nice, France

²Pediatric Hemato-Oncology, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France

³Pathology Department, CHU de Bordeaux Pellegrin, 33000 Bordeaux, France

⁴Pathology Department, CHU La Timone, 13385 Marseille, France

⁵Pathology Department, CHU Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier, France

⁶INSERM UMR 1272, UFR SMBH Paris 13 University, 93000 Bobigny, France

⁷Pediatric Hemato-Oncology Department and French Referral Centre for Histiocytoses, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

Received 4 February 2019; revised 24 April 2019; accepted 25 April 2019



Received: 21 March 2018 | Accepted: 10 September 2018

DOI: 10.1002/pbc.27477

LETTER TO THE EDITOR

Cladribine-related immunosuppression may have fostered graft-versus-host disease after lung transplant for pulmonary Langerhans cell histiocytosis

LETTER TO THE EDITOR

Langerhans cell histiocytosis with extensive lung destruction: Not always the worst-case scenario

To the Editor,

Evolution of pulmonary Langerhans cells histiocytosis (PLCH) is variable, ranging from asymptomatic to progressive respiratory failure that may require lung transplantation. Little has been reported about the lung's response to standard chemotherapy (e.g., combined vinblastine and steroids) and the long-term outcome of childhood onset.¹ Indeed, al-

8 months after starting chemotherapy cycle 1 and he received palivizumab prophylaxis during the winter.

The patient's respiratory status improved progressively after 10 months of hospitalization. He was followed with serial chest CT scans that showed early stability of the bullocystic lesions and a discrete decrease in size and number of consolidations (particularly in the upper

Received: 19 March 2020 | Revised: 19 May 2020 | Accepted: 25 May 2020

DOI: 10.1002/pbc.28496



HEMATOLOGY: RESEARCH ARTICLE

Chest computed tomography findings for a cohort of children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Valeria Della Valle^{1,2,*} | Jean Donadieu^{3,*} | Chiara Sileo¹ | Mohamed Aziz Barkaoui³ | Sébastien Héritier³ | Hervé Brisse⁴ | Nathalie Boutry⁵ | Catherine Tréguier⁶ | Jean-François Chateil⁷ | Philippe Petit⁸ | Jean-Pierre Pracros⁹ | Pascal Chastagner¹⁰ | Corinne Boyer¹¹ | Francis Veillon¹² | Chantal Durand¹³ | Charbel Mounayer¹⁴ | Marianne Kambouchner¹⁵ | Michel Brauner¹⁶ | Abdellatif Tazi¹⁷ | Ralp Epaud¹⁸ | Hubert Ducou le Pointe^{1,2}

¹ Pediatric Radiology Department, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (APHP), Trousseau Hospital, Paris, France

² Sorbonne Université, Paris, France

³ French Referral Center for Langerhans' Cell Histiocytosis, APHP, Trousseau Hospital, Paris, France

⁴ Radiology Department, Institut Curie, Paris, France

⁵ Radiology Department, Jeanne-de-Flandre Hospital (CHRU), Lille, France

⁶ Radiology Department, Sud Hospital (CHU), Rennes, France

⁷ Radiology Department, Pellegrin Hospital (CHU), Bordeaux, France

⁸ Radiology Department, La Timone Hospital (APHM), Marseille, France

⁹ Radiology Department, Pierre-Wertheimer Hospital (CHU), Lyon, France

¹⁰ Pediatric Hemato-Oncology, CHU de Nancy, Nancy, France

Le Louët et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:241

<https://doi.org/10.1186/s13023-020-01495-5>

Orphanet Journal of Rare Diseases

RESEARCH

Open Access

Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study

Solenne Le Louët¹ | Mohamed-Aziz Barkaoui³ | Jean Miron¹ | Claire Galambun² | Nathalie Aladjidi³ | Pascal Chastagner⁴ | Kamila Kebaili³ | Corinne Armani-Alla⁵ | Anne Lambilliotte⁶ | Julien Lejeune⁸ | Despina Moshou^{9,10} | Valeria Della Valle¹¹ | Chiara Sileo¹ | Hubert Ducou Le Pointe¹¹ | Jean-François Chateil¹² | Sylvain Renolleau¹³ | Jean-Eudes Piloquet¹⁴ | Aurelie Ponefaix¹⁵ | Ralph Epaud¹⁶ | Raphaël Chiron¹⁷ | Emmanuelle Bugnet¹⁸ | Gwenaél Lonillon¹⁸ | Abdellatif Tazi^{18,19} | Jean-François Emile²⁰ | Jean Donadieu^{1,21} and Sébastien Héritier^{1,20,21}

Abstract

Background: Lung involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis (LCH) is infrequent and rarely life threatening, but occasionally, severe presentations are observed.

Methods: Among 1482 children (< 15 years) registered in the French LCH registry (1994–2018), 111 (7.4%) had lung involvement. This retrospective study included data for 17 (1.1%) patients that required one or more intensive care unit (ICU) admissions for respiratory failure.

Results: The median age was 1.3 years at the first ICU hospitalization. Of the 17 patients, 14 presented with lung involvement at the LCH diagnosis and 7 patients (41%) had concomitant involvement of risk-organ (hematologic, spleen, or liver). Thirty-five ICU hospitalizations were analysed. Among these, 22 (63%) were secondary to a pneumothorax, 5 (14%) were associated with important cystic lesions without pneumothorax, and 8 (23%) included a diffuse micronodular lung infiltration in the context of multisystem disease.

First-line vinblastine–corticosteroid combination therapy was administered to 16 patients; 12 patients required a second-line therapy (cladribine: $n = 7$; etoposide-aracycline: $n = 3$; targeted therapy: $n = 2$). A total of 6 children (35%) died (repeated pneumothorax: $n = 3$; diffuse micronodular lung infiltration in the context of multisystem disease: $n = 2$; following lung transplantation: $n = 1$). For survivors, the median follow-up after ICU was 11.2 years. Among these, 9 patients remain asymptomatic despite abnormal chest imaging.

Conclusions: Severe lung involvement is unusual in childhood LCH, but it is associated with high mortality. Treatment guidelines should be improved for this group of patients: viral infection prophylaxis and early administration of a new LCH therapy, such as targeted therapy.

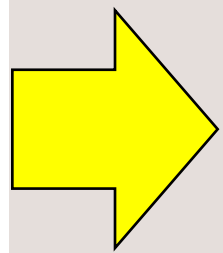
Keywords: Childhood, Pulmonary, Langerhans cell histiocytosis, Targeted therapy, Intensive care, Severe

Childhood pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinical-histopathological and *BRAF*^{V600E} mutation study from the French national cohort^{1,2,3,4}

Marianne Kambouchner MD^{5,6}, Jean-François Emile MD, PhD⁵, Marie-Christine Copin MD⁷, Aurore Coulomb-Lherminé MD, PhD⁸, Jean-Christophe Sabourin MD, PhD⁹, Valeria Della Valle MD¹, Chiara Sileo MD¹, Hubert Ducou Le Pointe MD, PhD¹, Hugues Bégueret MD⁹, Louise Galmiche MD⁹, Anne Lambilliotte MD¹, François Paraf MD¹, Marjorie Piche MD⁵, Christophe Piguet MD¹, Anne Rutlier MD¹⁰, Véronique Secq MD⁹, Isabelle Serre MD⁹, Jean-François Bemaudin MD, PhD¹, Jean Donadieu MD⁹

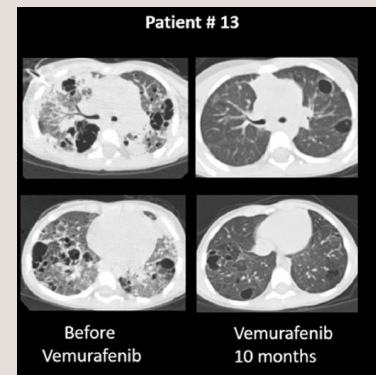
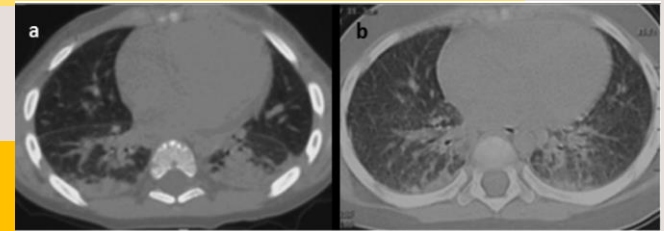
¹Pathology Department, APHP, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Avicenne, 93000 Bobigny, France
²Pathology Department, APHP, CHU Ambroise Paré, 92104 Boulogne-Billancourt, France
³Pathology Department, CHU de Lille, 59037 Lille, France
⁴Pathology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France
⁵Pathology Department, CHU Charles-Nicolle, 76031 Rouen, France
⁶Radiology Department, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France
⁷Pathology Department, CHU de Bordeaux Haut-Lévêque, 33600 Pessac, France
⁸Pathology Department, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France
⁹Pediatric Hemato-Oncology Department, CHU Jeanne-de-Flandre, 59120 Lille, France
¹⁰Pathology Department, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France
¹¹Pathology Department, CHU L'Archet, 06202 Nice, France
¹²Pediatric Hemato-Oncology, CHU Dupuytren, 87000 Limoges, France
¹³Pathology Department, CHU de Bordeaux Pellegrin, 33000 Bordeaux, France
¹⁴Pathology Department, CHU La Timone, 13385 Marseille, France
¹⁵Pathology Department, CHU Gui-de-Chauliac, 34295 Montpellier, France
¹⁶INSERM UMR 1272, UFR-SMBH Paris 13 University, 93000 Bobigny, France
¹⁷Pediatric Hemato-Oncology Department and French Referral Centre for Histiocytoses, APHP, CHU Armand-Trousseau, 75012 Paris, France

Received 4 February 2019; revised 24 April 2019; accepted 25 April 2019



Forme 'hématogène' de l'atteinte pulmonaire de l'enfant

2 messages:
* score
* condensation alvéolaire



Received: 19 March 2020 | Revised: 19 May 2020 | Accepted: 25 May 2020
 DOI: 10.1002/pc.28496
 HEMATOLOGY: RESEARCH ARTICLE
 Pediatric Blood & Cancer | aspho | WILEY
 Check for updates

Chest computed tomography findings for a cohort of children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis

Valeria Della Valle^{1,2,*} | Jean Donadieu^{3,*} | Chiara Sileo¹ | Mohamed Aziz Barkaoui³ | Sébastien Héritier³ | Hervé Brisse⁴ | Nathalie Boutry⁵ | Catherine Tréguier⁶ | Jean-François Chateil⁷ | Philippe Petit⁸ | Jean-Pierre Pracros⁹ | Pascal Chastagner¹⁰ | Corinne Boyer¹¹ | Francis Veillon¹² | Chantal Durand¹³ | Charbel Mounayer¹⁴ | Marianne Kambouchner¹⁵ | Michel Brauner¹⁶ | Abdellatif Tazi¹⁷ | Ralp Epaud¹⁸ | Hubert Ducou le Pointe^{1,2}

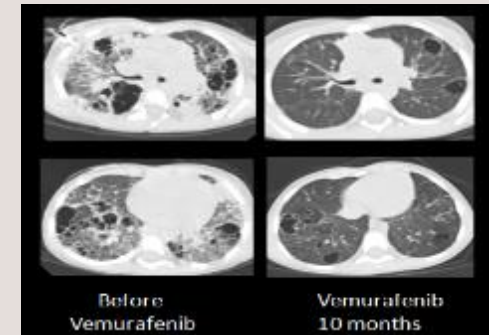
¹ Pediatric Radiology Department, Assistance Publique-Hopitaux de Paris (APHP), Trousseau Hospital, Paris, France
² Sorbonne Université, Paris, France
³ French Referral Center for Langerhans' Cell Histiocytosis, APHP, Trousseau Hospital, Paris, France
⁴ Radiology Department, Institut Curie, Paris, France
⁵ Radiology Department, Jeanne-de-Flandre Hospital (CHRU), Lille, France
⁶ Radiology Department, Sud Hospital (CHU), Rennes, France
⁷ Radiology Department, Pellegrin Hospital (CHU), Bordeaux, France
⁸ Radiology Department, La Timone Hospital (APHM), Marseille, France
⁹ Radiology Department, Pierre-Wertheimer Hospital (CHU), Lyon, France
¹⁰ Pediatric Hemato-Oncology, CHU de Nancy, Nancy, France

Le Louet et al. *Orphanet Journal of Rare Diseases* (2020) 15:241
 https://doi.org/10.1186/s13023-020-01495-5
 Orphanet Journal of Rare Diseases
RESEARCH Open Access
Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study
 Solenne Le Louet¹, Mohamed-Aziz Barkaoui¹, Jean Miran¹, Claire Galambrou¹, Nathalie Aladjidi¹, Pascal Chastagner², Kamila Kebaili³, Corinne Armani-Alla⁴, Anne Lambilliotte⁵, Julien Lejeune⁶, Despina Moshous^{6,10}, Valeria Della Valle¹, Chiara Sileo¹, Hubert Ducou Le Pointe¹, Jean-François Chateil⁷, Sylvain Renolleau¹³, Jean-Eudes Piloquet¹⁴, Aurelie Portefaix¹⁵, Ralp Epaud¹⁸, Raphaël Chiron¹⁷, Emmanuelle Bugnet¹⁸, Gwendal Lorillon¹⁰, Abdellatif Tazi^{18,19}, Jean-François Emile²⁰, Jean Donadieu²¹ and Sébastien Héritier^{1,20,21}
Abstract
Background: Lung involvement in childhood Langerhans cell histiocytosis (LCH) is infrequent and rarely life threatening, but occasionally, severe presentations are observed.
Methods: Among 1482 children (<15 years) registered in the French LCH registry (1994–2018), 111 (7.4%) had lung involvement. This retrospective study included data for 17 (1.1%) patients that required one or more intensive care unit (ICU) admissions for respiratory failure.
Results: The median age was 1.3 years at the first ICU hospitalization. Of the 17 patients, 14 presented with lung involvement at the LCH diagnosis, and 7 patients (41%) had concomitant involvement of risk-organ (hematologic, spleen, or liver). Thirty-five ICU hospitalizations were analysed. Among these, 22 (63%) were secondary to a pneumothorax, 5 (14%) were associated with important cystic lesions without pneumothorax, and 8 (23%) included a diffuse micronodular lung infiltration in the context of multisystem disease.
First-line vinorelbine-corticosteroid combination therapy was administered to 16 patients; 12 patients required a second-line therapy (cladribine: n = 7; etoposide-acycline: n = 3; targeted therapy n = 3). A total of 6 children (35%) died (repeated pneumothorax: n = 3; diffuse micronodular lung infiltration in the context of multisystem disease: n = 2; following lung transplantation: n = 1). For survivors, the median follow-up after ICU was 11.2 years. Among these, 9 patients remain asymptomatic despite abnormal chest imaging.
Conclusions: Severe lung involvement is unusual in childhood LCH, but it is associated with high mortality. Treatment guidelines should be improved for this group of patients: viral infection prophylaxis and early administration of a new LCH therapy, such as targeted therapy.
Keywords: Childhood, Pulmonary, Langerhans cell histiocytosis, Targeted therapy, Intensive care, Severe



Cohorte pédiatrique française avec ≥ 1 hospi en réa

- Chez l'enfant : $\sim 10\%$ des cas d'HL, le poumon n'est plus un organe dit « à risque » mais certaines présentations sont particulièrement sévère
- **Présentation sévère avec ≥ 1 hospi en réa pour détresse respiratoire : n=17** (1,1% cohorte)
 - Age au diagnostic : 1,2 ans (médiane) ; atteinte pulmonaire diagnostiquée sur dyspnée
 - Association avec atteinte hémato/foie/rate (OR+) : 41%
 - Mutation *BRAF*^{V600E} identifiée dans 36% des cas
 - Cause de la détresse respiratoire :
 - Pneumothorax (63%)
 - Atteinte micronodulaire diffuse (23%)
 - Atteinte kystique étendue (14%)(dans $\frac{1}{4}$ des cas, une surinfection virale est identifiée)
 - Nombre médian de séjour en réanimation par patient = 2 ; durée médiane du séjour = 14j
 - 59% des cas ont été intubés (durée médiane 17j)
 - Pleurodèse n=9, mais PTX récidivant chez 7/9
 - Traitement spécifique de l'histiocytose variable
 - 2 cas traités par thérapie ciblée => efficacité rapide
 - Survie à 5 ans : 62,7% ; 9/11 survivants sont asymptomatiques



➔ Pronostic vital parfois engagé à connaître (+++ si atteintes découvertes à un stade de destruction parenchymateuse avancée. Pronostic respiratoire à long terme pas si mauvais.

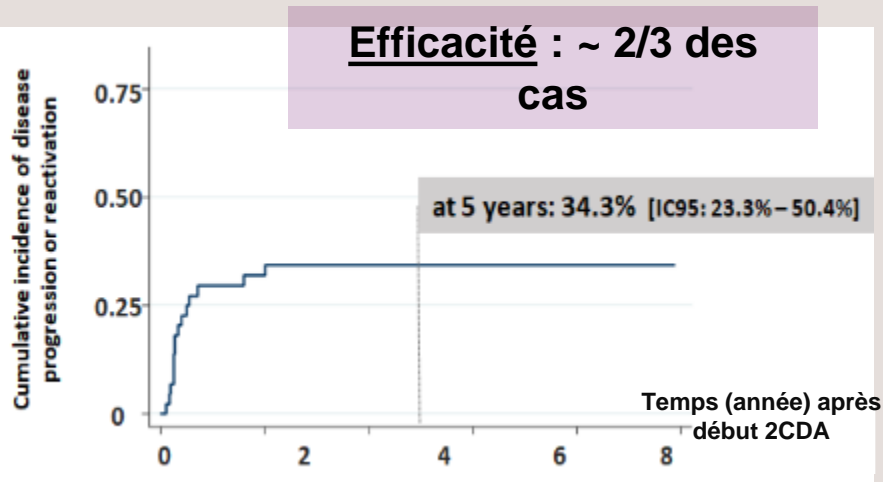
➔ Stratégie de prise en charge : collab onco/pneumo/réa ; prophylaxie virale ; \pm thérapie ciblée

Place du 2CDA à l'ère des thérapies ciblées dans les HL sans atteinte des organes à risque de l'enfant

2CDA (cladribine)

- Depuis ~2000, traitement de 2e ligne si pas d'organe à risque atteint
- Les lymphocytes, monocytes ± cellules dendritiques sont +++ ciblés (leur survie dépend de l'action « détoxificatrice » de ADA)
- Pas d'AMM dans l'histiocytose, pas d'AMM pédiatrique
- Effets secondaires : connu +++: déficit immunitaire induit constant
. autres (?) : neuropathie, cancer secondaire

Retour d'expérience cohorte française pédiatrique : n = 44 ; suivi médian = 5,4 années



Tolérance :

- Acceptable sous prophylaxie infectieuse
- Wash-out avant transplantation d'organe
- Limitation à 6 cures max

> 2/3 des patients : lymphopénie < 0.5 G/L
n=1 hospitalisation en réa pour pneumonie
n=1 cas fatal de GVH post transplant pulmonaire
Pas de cancer secondaire ou neuropathie

A noter : 1 cas avec atteinte neurodeg 8 ans après traitement par 2CDA



2CDA reste le traitement de 2e ligne si pas d'organe à risque atteint

Efficacité « lente » : considérer thérapie ciblée si risque vital/fonctionnel sévère à court terme

Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study

Jean Donadieu, MD, PhD¹; Islam Amine Larabi, MD²; Mathilde Tardieu, MD³; Johannes Visser, MD⁴; Caroline Hutter, MD⁵; Elena Sieni, MD⁶; Nabil Kabbara, MD^{7,8}; Mohamed Barkaoui, MSc¹; Jean Miron, MSc¹; François Chalard, MD¹; Paul Milne, MD, PhD⁹; Julien Haroche, MD, PhD¹⁰; Fleur Cohen, MD¹⁰; Zofia Hélias-Rodzewicz, MD¹¹; Nicolas Simon, MD¹²; Mathilde Jehanne, MD¹³; Alexandra Kolenova, MD¹⁴; Anne Pagnier, MD³; Nathalie Aladjidi, MD¹⁵; Pascale Schneider, MD¹⁶; Geneviève Plat, MD¹⁷; Anne Lutun, MD¹⁸; Anne Sonntagbauer, MD¹⁹; Thomas Lehmebecher, MD¹⁹; Alina Ferster, MD²⁰; Viktoria Efremova, MD²¹; Martina Ahlmann, MD²²; Laurence Blanc, MD²³; James Nicholson, MD⁴; Anne Lambilliotte, MD²⁴; Houda Boudiaf, MD²⁵; Andrej Lissat, MD²⁶; Karel Svojr, MD²⁷; Fanette Bernard, MD²⁸; Sarah Elitzur, MD²⁹; Michal Golan, MD³⁰; Dmitriy Evseev, MD³¹; Michael Maschan, MD³¹; Ahmed Idbaih, MD, PhD³²; Olga Slater, MD³³; Milen Minkov, MD⁵; Valerie Taly, MD, PhD³⁴; Matthew Collin, MD, PhD⁵; Jean-Claude Alvarez, MD, PhD⁵; Jean-François Emile, MD, PhD¹¹; and Sébastien Héritier, MD, PhD¹¹


PURPOSE Off-label use of vemurafenib (VMF) to treat *BRAF*^{V600E} mutation–positive, refractory, childhood Langerhans cell histiocytosis (LCH) was evaluated.

PATIENTS AND METHODS Fifty-four patients from 12 countries took VMF 20 mg/kg/d. They were classified according to risk organ involvement: liver, spleen, and/or blood cytopenia. The main evaluation criteria were adverse events (Common Terminology Criteria for Adverse Events [version 4.3]) and therapeutic responses according to Disease Activity Score.

RESULTS LCH extent was distributed as follows: 44 with positive and 10 with negative risk organ involvement. Median age at diagnosis was 0.9 years (range, 0.1 to 6.5 years). Median age at VMF initiation was 1.8 years (range, 0.18 to 14 years), with a median follow-up of 22 months (range, 4.3 to 57 months), whereas median treatment duration was 13.9 months (for 855 patient-months). At 8 weeks, 38 complete responses and 16 partial responses had been achieved, with the median Disease Activity Score decreasing from 7 at diagnosis to 0 ($P < .001$). Skin rash, the most frequent adverse event, affected 74% of patients. No secondary skin cancer was observed. Therapeutic plasma VMF concentrations (range, 10 to 20 mg/L) seemed to be safe and effective. VMF discontinuation for 30 patients led to 24 LCH reactivations. The blood *BRAF*^{V600E} allele load, assessed as circulating cell-free DNA, decreased after starting VMF but remained positive (median, 3.6% at diagnosis, and 1.6% during VMF treatment; $P < .001$) and was associated with a higher risk of reactivation at VMF discontinuation. None of the various empirical therapies (hematopoietic stem-cell transplantation, cladribine and cytarabine, anti-MEK agent, vinblastine, etc) used for maintenance could eradicate the *BRAF*^{V600E} clone.

CONCLUSION VMF seemed safe and effective in children with refractory *BRAF*^{V600E}-positive LCH. Additional studies are needed to find effective maintenance therapy approaches.

J Clin Oncol 37. © 2019 by American Society of Clinical Oncology

Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives 4.0 License 

Vemurafenib

Pour les patients réfractaires

Efficace +++ rapidité

Dosage sanguin 10 -30 mg/l

Tolérance OK sauf photosensibilité et adolescent

N'éradique pas la maladie

Thérapie ciblée : autres indications

Neuro Deg:

Foie / cholangite sclérosante

JXG

Rosai

Protocole national de Diagnostic et de soins

Histiocytose langerhansienne de l'enfant

jusqu'à 18 ans

HL 2021

Recommandations pour la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne

Centre de référence des histiocytoses

Société Française des cancers de l'enfant
Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique
Groupe d'Etude des Histiocytoses
Centre de référence des histiocytoses

Inclusion et data management

Registre des histiocytoses

Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique

Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter

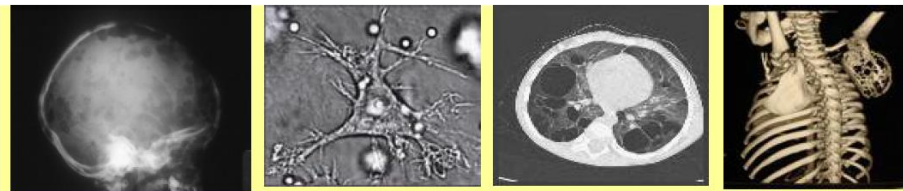
75012 Paris.

Tél : 01 44 73 64 65,

Fax : 01 44 73 65 73

E mail : trs.registre.histiocytose@aphp.fr

EUDRACT Number: 2015 -000403-67 Enregistrement ANSM : 2014-A01878-39

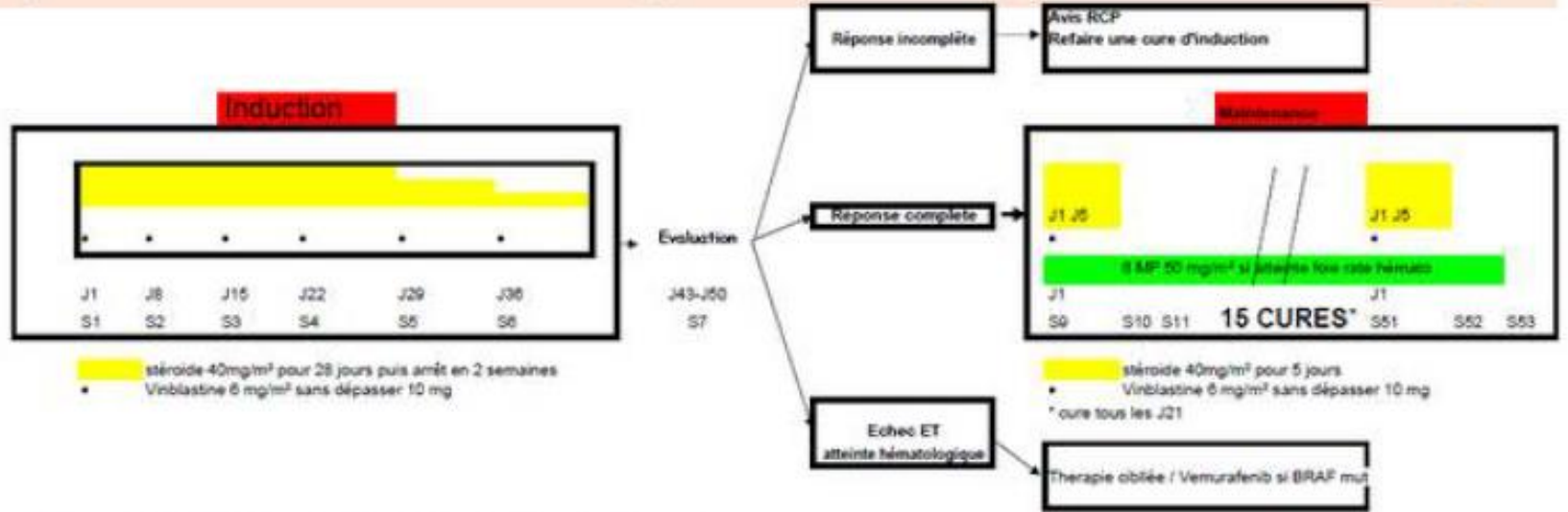


Changements

- Bilan:
 - Rx squelette -→ Rx Crane + thorax
 - *IRM cérébrale*
 - *LCR*
 - Biopsie : analyse moléculaire+++
 - Charge Braf sang au diagnostic et S6
- Thérapeutique
 - Anti BRAF en ligne 2 pour RO+

Recommandations pour le traitement initial par voie systémique d'une histiocytose langerhansienne Nov 2020

- Satut Braf
- Etude LCR
- Charge Braf
- DAS

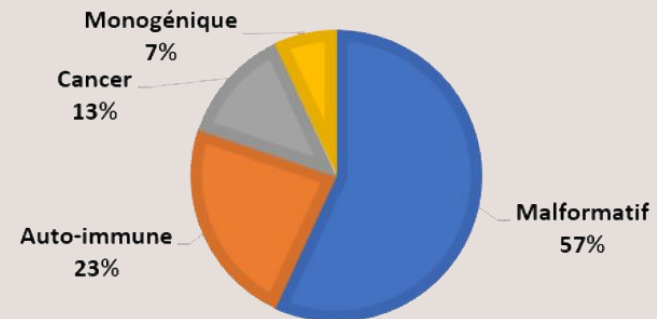


Nota TOUTES les atteintes RO+ doivent avoir une étude du statut Moléculaire au diagnostic
 Nota: Patient RO+ et poussée tumorale avant J43: possibilité de switch vers une thérapie ciblée après avis coordinateur étude
 Nota: Dans les atteintes osseuses: une réponse complète = disparition des symptômes et NON disparition des images RX

Recherche Biologique

Comorbidités personnelles et LCH

- 116 **comorbidités personnelles** associées chez 105 patients (10% de l'échantillon) :
 - Malformative : 66 pathologies chez 63 patients (6%)
 - Auto-immune : 27 pathologies chez 25 patients (2,4%)
 - Tumorale : 15 patients (1,4%)
 - Monogénique : 8 patients (0,8%)



➤ Objectifs :

Identifier les biomarqueurs pronostiques et prédictifs à partir :

→ de la biopsie diagnostique → d'échantillons sanguins (ADN libre circulant, cellules circulantes)
chez les patients à risque spécifique :

- ✓ Atteinte neurodégénérative IRM ou clinique : LCR
- ✓ atteinte rate/foie/hémato ou sous thérapie ciblée : moelle

➤ **Critères d'inclusion**

- Patient inclus dans le registre français des histiocytose
- Diagnostic d'histiocytose langerhansienne ou Erdheim Chester, Rosai Dorfman, XGJ ou histiocytose maligne
- Diagnostic prouvé histologiquement avec biopsie disponible
- Consentement signé

➤ Schéma de l'étude

Pour qui ?	Type d'échantillons	Calendrier de prélèvement
Tous	Biopsie	Biopsie du diagnostic : bloc + lames colorées correspondantes du bloc
<p>Histiocytose langerhansienne avec traitement systémique</p>	<p>Sang +/- Moelle</p> <p>Sang : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h)</p> <p>Moelle : 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h)</p>	<p>Traitement 1^{ère} ligne Velbé - corticoïde</p> <p>OR* : Sang (at the start and end of the timeline)</p>
		<p>2^o ligne 2CDA</p> <p>Sang (at the start and end of the timeline)</p>
		<p>Thérapie ciblée</p> <p>Sang (at the start and end of the timeline)</p>

* OR : atteinte des organes à risques : foie, rate, hématologique

Pour qui ?	Type d'échantillons	Calendrier de prélèvement																						
<p>Histiocytose langerhansienne avec signes radiologiques ou cliniques de neurodégénération</p>	<p>Sang + LCR</p> <p>Sang : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h)</p> <p>LCR : 3 tubes en verre de 15 gouttes à congeler à -80°C (envoi carboglace)</p>	<div style="display: flex; align-items: flex-start;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-right: 10px;"> <p>Facteur(s) de risque d'atteinte neurodégénérative</p> </div> <table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;"><i>HL BRAF^{V600E}</i></td> <td style="text-align: center;">Année 1 IRMc Eval neuropsychy</td> <td style="text-align: center;">Année 3 IRMc</td> <td style="text-align: center;">Année 5 IRMc Eval neuropsychy</td> <td style="text-align: center;">Année 10 IRMc Eval neuropsychy</td> <td style="text-align: center;">Année 15 IRMc</td> <td style="text-align: center;">Année 20 IRMc Eval neuropsychy</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"><i>HL non BRAF^{V600E}</i></td> <td style="text-align: center;">IRMc</td> <td></td> <td style="text-align: center;">IRMc</td> <td style="text-align: center;">IRMc Eval neuropsychy</td> <td></td> <td></td> </tr> </table> <p style="text-align: center; margin-top: 10px;">Si anomalie</p> <table border="1" style="border-collapse: collapse; width: 100%; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 25%;">Dès que possible après détection anomalie neurologique (clinique ou imagerie)</td> <td style="width: 25%;">A+1 après détection anomalie(s)</td> <td style="width: 25%;">A+2,5 après détection anomalie(s)</td> <td style="width: 25%;">A+6 après détection anomalie(s)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;"> PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy <small>si pas récemment effectuée</small> </td> <td style="text-align: center;"> IRMc et Eval neuropsychy </td> <td style="text-align: center;"> PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy </td> <td style="text-align: center;"> IRMc et Eval neuropsychy </td> </tr> </table> </div> <p style="margin-top: 10px;">Modalité de surveillance des HL avec facteur de risque d'atteinte neurodégénérative :</p> <ul style="list-style-type: none"> - atteinte hypophyse - atteinte osseuse base du crâne ou orbite 	<i>HL BRAF^{V600E}</i>	Année 1 IRMc Eval neuropsychy	Année 3 IRMc	Année 5 IRMc Eval neuropsychy	Année 10 IRMc Eval neuropsychy	Année 15 IRMc	Année 20 IRMc Eval neuropsychy	<i>HL non BRAF^{V600E}</i>	IRMc		IRMc	IRMc Eval neuropsychy			Dès que possible après détection anomalie neurologique (clinique ou imagerie)	A+1 après détection anomalie(s)	A+2,5 après détection anomalie(s)	A+6 après détection anomalie(s)	 PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy <small>si pas récemment effectuée</small>	 IRMc et Eval neuropsychy	 PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy	IRMc et Eval neuropsychy
<i>HL BRAF^{V600E}</i>	Année 1 IRMc Eval neuropsychy	Année 3 IRMc	Année 5 IRMc Eval neuropsychy	Année 10 IRMc Eval neuropsychy	Année 15 IRMc	Année 20 IRMc Eval neuropsychy																		
<i>HL non BRAF^{V600E}</i>	IRMc		IRMc	IRMc Eval neuropsychy																				
Dès que possible après détection anomalie neurologique (clinique ou imagerie)	A+1 après détection anomalie(s)	A+2,5 après détection anomalie(s)	A+6 après détection anomalie(s)																					
 PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy <small>si pas récemment effectuée</small>	 IRMc et Eval neuropsychy	 PET cérébral IRMc et Eval neuropsychy	IRMc et Eval neuropsychy																					

DATE DE PRELEVEMENT :

TYPE DE PRELEVEMENT :
Cocher la mention utile

LABORATOIRE DE DESTINATION :

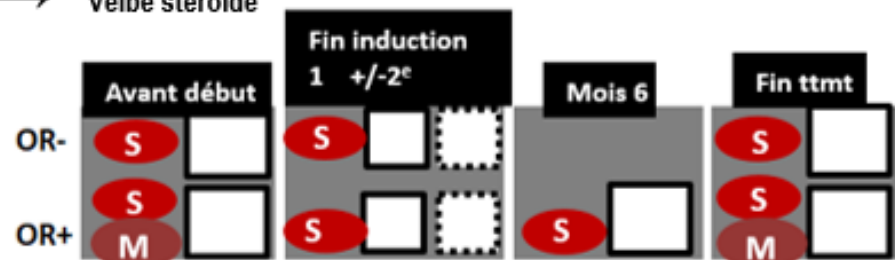
POINT PROTOCOLAIRE :
Cocher la mention utile

Biopsie
diagnostique
 + lames colorées correspondantes

Labo 1 : Service de Pathologie
 Hôpital Ambroise Paré
 9 Av. Ch. De Gaulle,
 92104 Boulogne
 Tel : 01 49 09 57 28

→ Traitement systémique

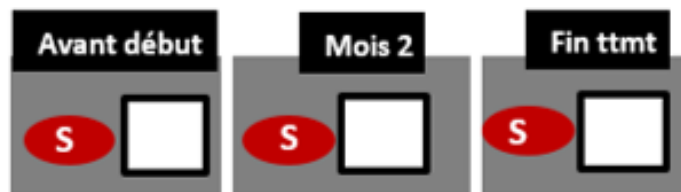
→ Velbé stéroïde



Sang
S

Labo 2 : Laboratoire hématologie, Hôpital Armand Trousseau, Bat. Parrot Roussel Porte 25, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris
 Tel : 01 44 73 67 23
 ou 01 44 73 69 90

→ 2CDA



2 tubes PAXGene ccDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h)

Pour sang et moelle :
 Séparation cellules et plasma. Cellules conservées à Labo 2 en DMSO, plasmas envoyés groupés au Labo 1 par le Labo 2 en Calboglace mensuellement accompagné des doubles de cette fiche d'envoi

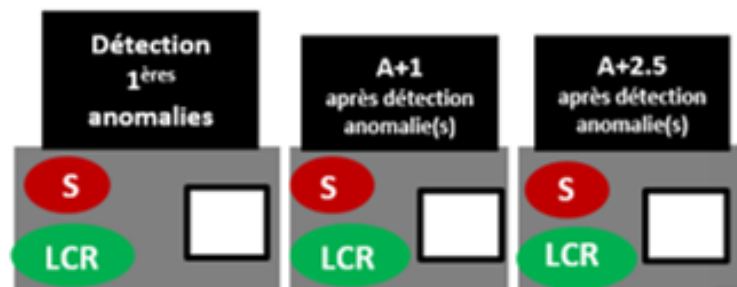
→ Thérapie ciblée



Moelle
M

2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai <24-48h)

→ Atteinte neurodégénérative



LCR
LCR

3 tubes en verre de 15 gouttes à congeler à -80°C (envoi carboglace)



Newsletters

**European Consortium for
HistiOcytosis**



Executive Board:

President:	M. Minkov
Vice-President:	C. van den Bos
Secretary:	J. Donadieu
Treasurer:	V. Papadakis
Members-of-large:	E. Sieni and J. Visser

ECHO – Newsletter September/2020

September 2, 2020

Dear ECHO members,

The summer is over, and I hope you have had a relaxing summer vacation despite the travel restrictions.

Langerhans cell histiocytosis with extensive lung destruction: Not always the worst-case scenario

To the Editor,

Evolution of pulmonary Langerhans cells histiocytosis (PLCH) is variable, ranging from asymptomatic to progressive respiratory failure that may require lung transplantation. Little has been reported about the lung's response to standard chemotherapy (e.g., combined vinblastine and steroids) and the long-term outcome of childhood onset.¹ Indeed, al-

8 months after starting chemotherapy cycle 1 and he received palivizumab prophylaxis during the winter.

The patient's respiratory status improved progressively after 10 months of hospitalization. He was followed with serial chest CT scans that showed early stability of the bullocystic lesions and a discrete decrease in size and number of consolidations (particularly in the upper

18 ans de suivi

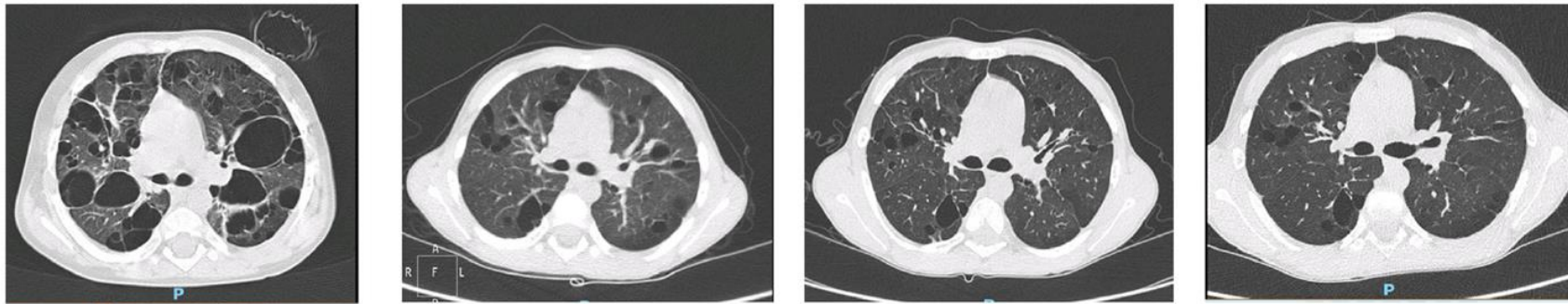


FIGURE 1 Chest computed tomography scan (axial view). The outcome from diagnosis to the age of 15 years 6 months (at diagnosis: 1.9 years, nodule score: 18, cyst score: 10; age: 7 years 5 months, nodule score: 5, cyst score: 10; age: 10 years 4 months, nodule score: 5, cyst score: 10; and age: 15 years 6 months, nodule score: 5, cyst score: 10)