

Histiocytose **langerhansienne** 2014

Jean Donadieu

Centre de référence des histiocytoses
Euro Histo net www.eurohistio.net

Hopital Trousseau AP HP

Une maladie très rare et une maladie de système

- L'accès aux soins dépend des signes d'appel
- les regards sur la maladie sont pluriels

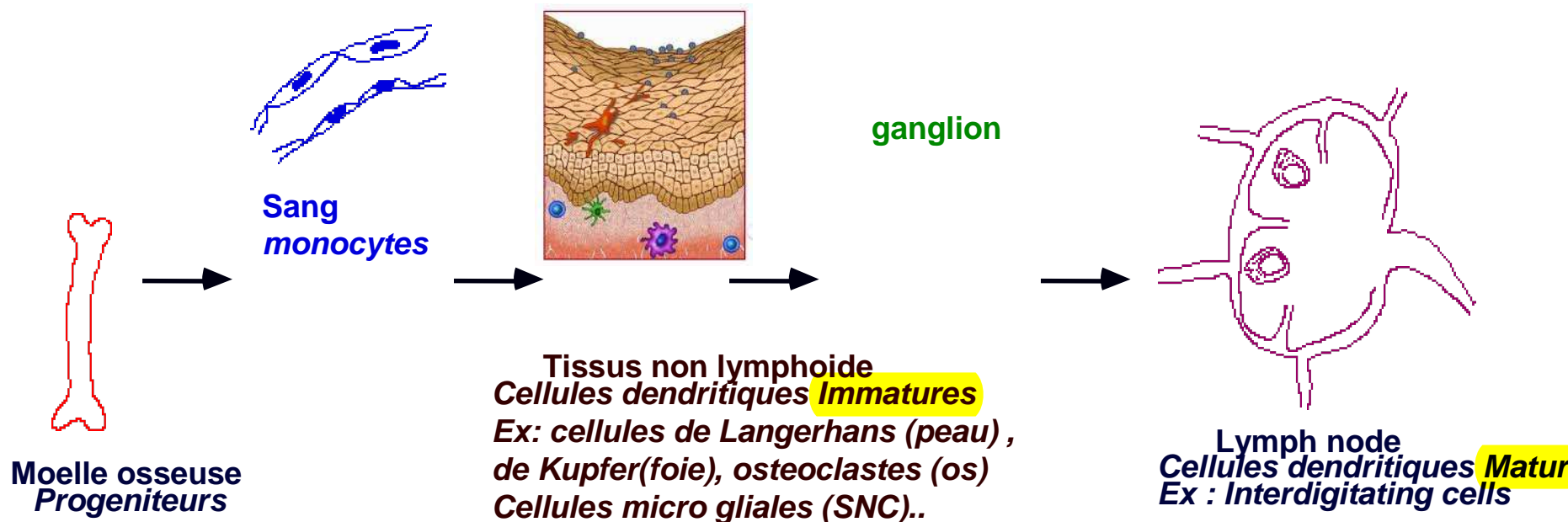
- Pédiatrie générale
- Orthopédistes
- Dermatologues
- Endocrinologues
- Hépatologues
- Pneumologues
- Neurologues
- Stomatologues
- ORL
- Hémato Oncologues



Un registre national
Un centre de référence

- Histiocytes /// Macrophages /// cellules dendritiques
- Histiocytoses : pathologie du système histiocytaires

Cellules dendritiques : différentiation



Moelle osseuse
Progeniteurs

Sang
monocytes

ganglion

Tissus non lymphoide
Cellules dendritiques **Immatures**
Ex: cellules de Langerhans (peau),
de Kupfer(foie), osteoclastes (os)
Cellules micro gliales (SNC)..

Lymph node
Cellules dendritiques **Matures**
Ex : Interdigitating cells

Progeniteurs:
Prolifération,
différentiation

Stade **Immature**
Endocytose
Fusion

Stade **Mature**
Migration,
présentation aux
cellules
Lymphocytaires

Les histiocytoses

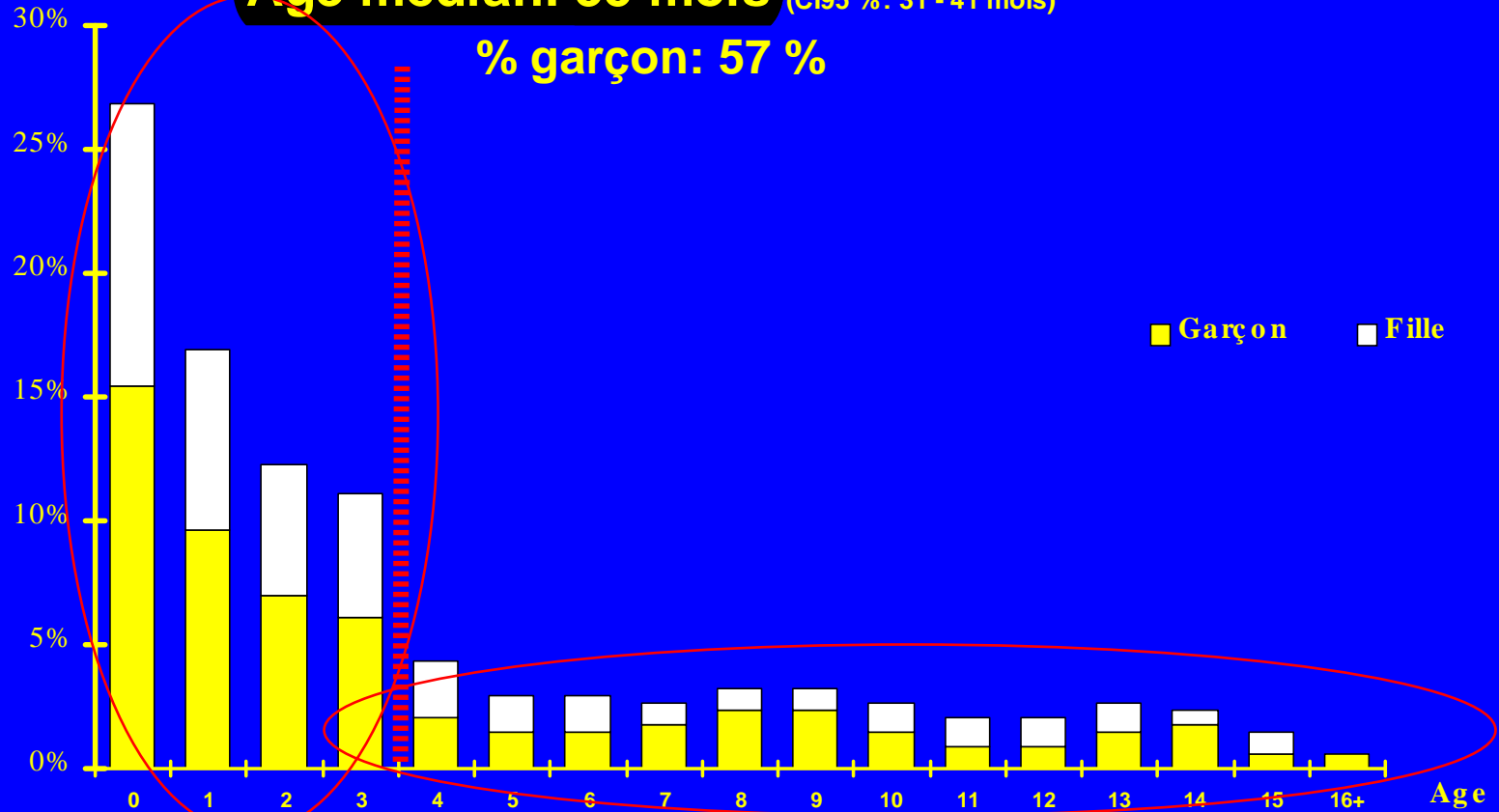
- Maladie **proliférative** // // // **Clonale**
 - Leucémie aigue **monoblastique** (LAM 5)
 - Leucémie **myélo monocyttaire** (adulte ou enfant)
 - *Sarcome* **histiocytaire**
 - *Lymphome* à **cellules de Langerhans** ou à *cellules interdigitées*
- Maladie **NON** proliférative // // // **Non** clonale
 - Maladies **de surcharge**:
 - Maladie de Gaucher / Nieman Pick /sphingomyelinase
 - Histiocytoses **réactionnelles**
 - Les lympho histiocytoses et les **syndromes d'activation macrophagiques**
 - Les histiocytoses **post infectieuses**: mycobactéries, Whipple, Gale, adénite dermatopathiques...
 - « **Histiocytoses** »
 - **Histiocytoses à cellules de langerhans**
 - **Histiocytoses non langerhansienne**
 - Histiocytose sinusale (M de Rosai Dorfman)
 - Xantho granulome juvénile
 - Maladie d'Erdheim Chester

Histogramme selon age et sexe

n=348

Age médian: 35 mois (CI95 %: 31 - 41 mois)

% garçon: 57 %



Les enjeux d'un travail collaboratif

- Aide au diagnostic
- Décision thérapeutique
 - Eliminer les pratiques dangereuses (Radiothérapie +++ mais aussi caractère inutile de nombreux examens complémentaires)
 - Adopter des thérapeutiques de première intention à la fois peu couteuse et efficace 9 fois sur 10
 - Réserver les thérapeutiques couteuses aux rares formes sévères
- Participer à des projets de recherche

Nosologie - Historique

Hand Schuller Christian

Letterer Siwe - Abt

Granulome à éosinophile

Hashimoto Prizker

Forme cutanéopulmonaire de Julien Marie

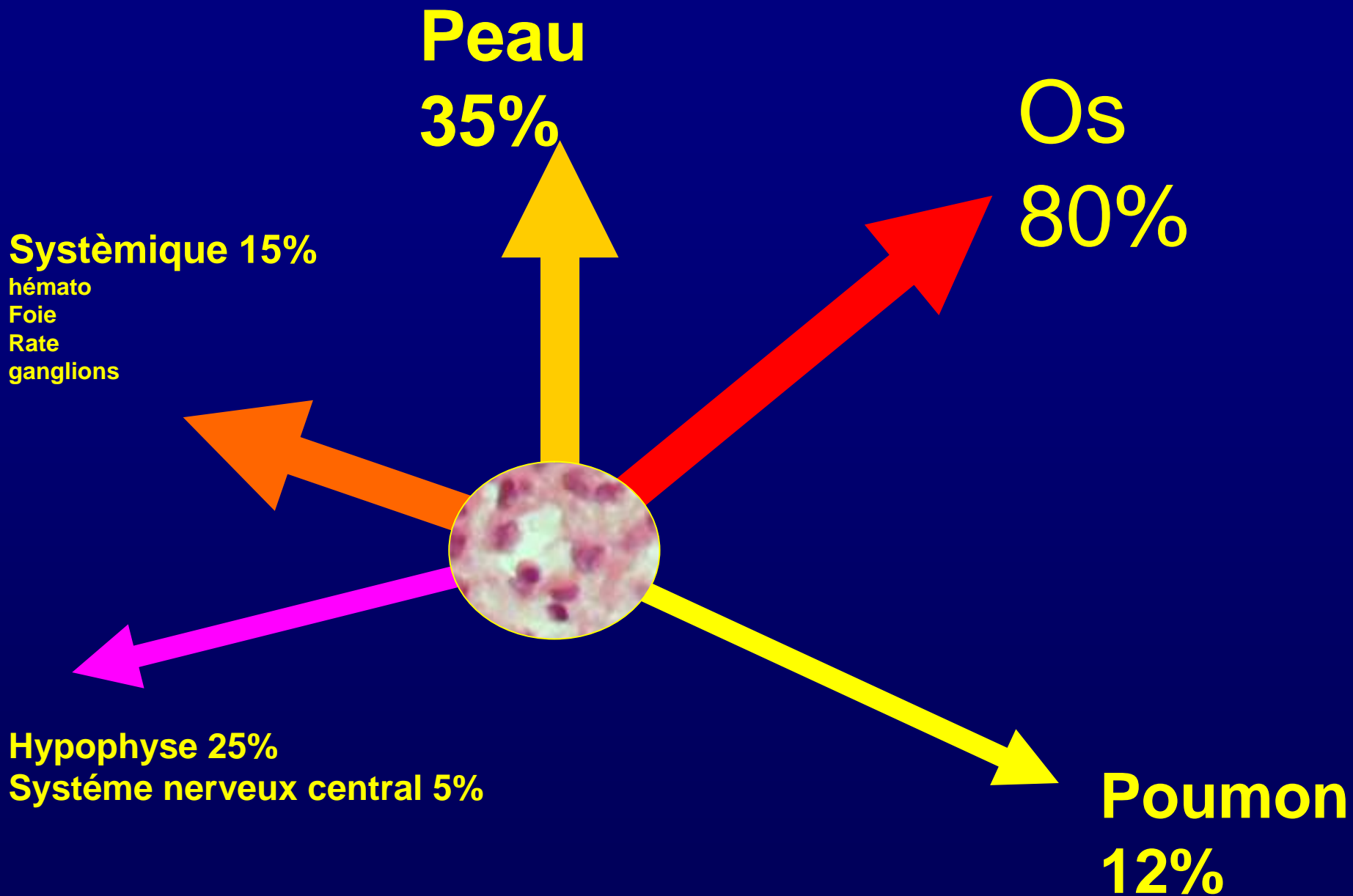
General Reviews

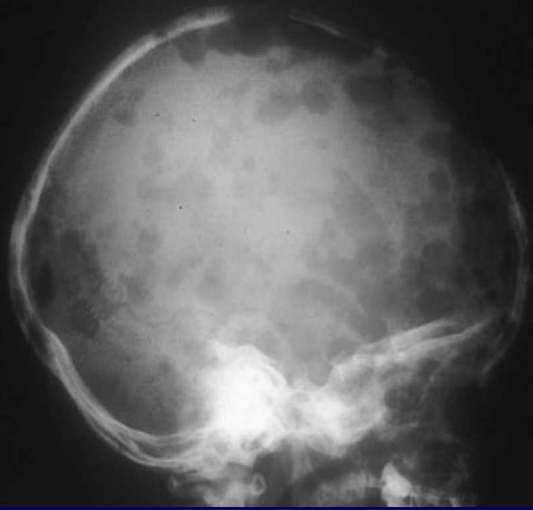
HISTIOCYTOSIS X

Integration of Eosinophilic Granuloma of Bone, "Letterer-Siwe Disease," and "Schüller-Christian Disease" as Related Manifestations of a Single Nosologic Entity

LOUIS LICHTENSTEIN, M.D.
LOS ANGELES

**Histiocytose
à
Cellules de
Langerhans**





1302 M. E. NESBIT, STEPHEN KIEFFER, AND G. J. D'ANGIO

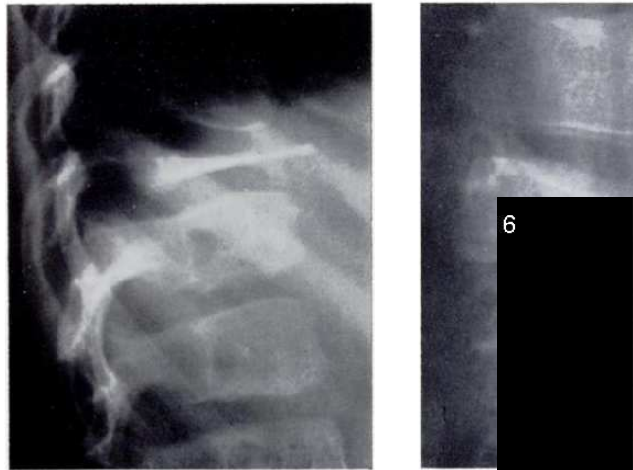


FIG. 1

Fig. 1: Case 10. Four-year-old girl. Lateral roentgenogram. There is complete collapse of the vertebral body which is a vertebral bodies. Note the increase in anteroposterior diameter of the vertebral canal. The appearance of this vertebra four years later is shown in the right image.

Fig. 2: Case 3. Five-year-old boy. Roentgenogram of the shoulder. Atypical vertebral involvement in that there is obliteration of the vertebral body. Metrical collapse of the vertebral body.

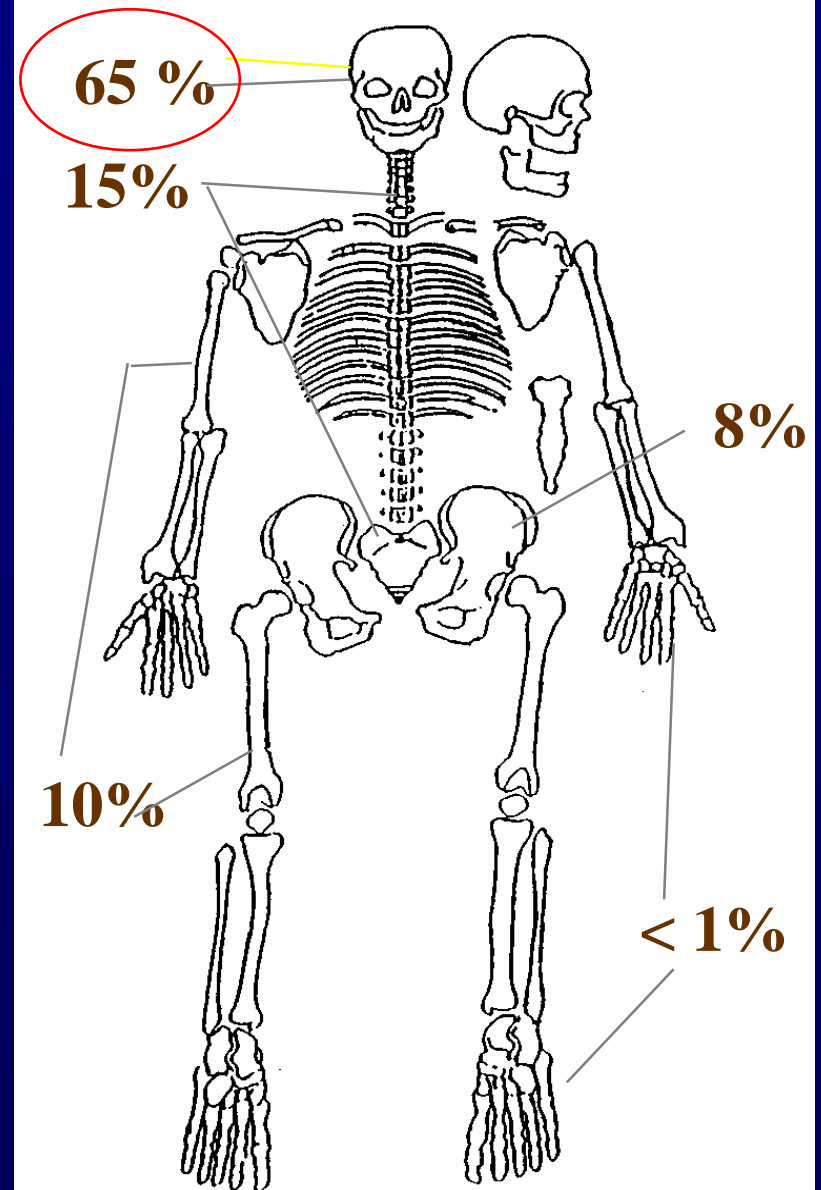


Distribution anatomique des lésions

Prédominance de la tête et des vertèbres

Membres: rares

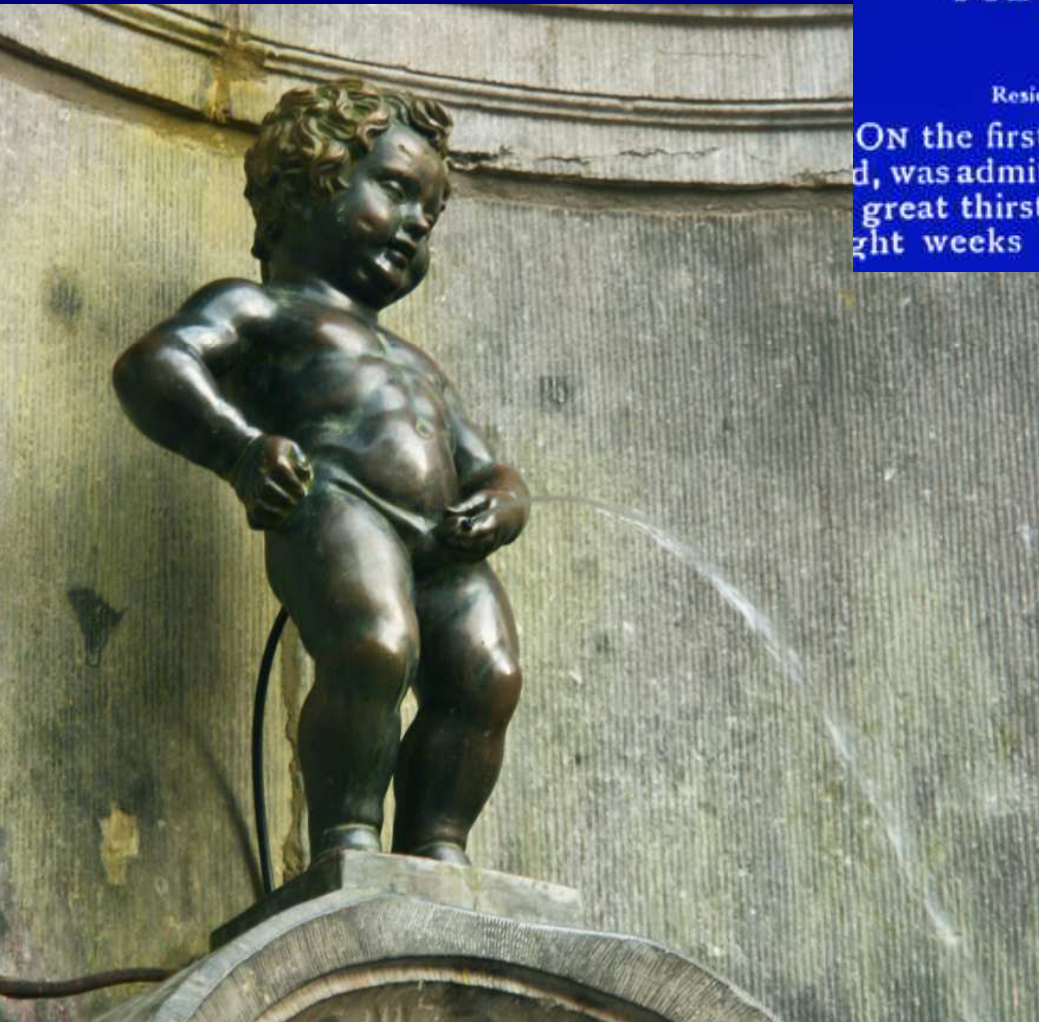
Extrémités: exceptionnelle



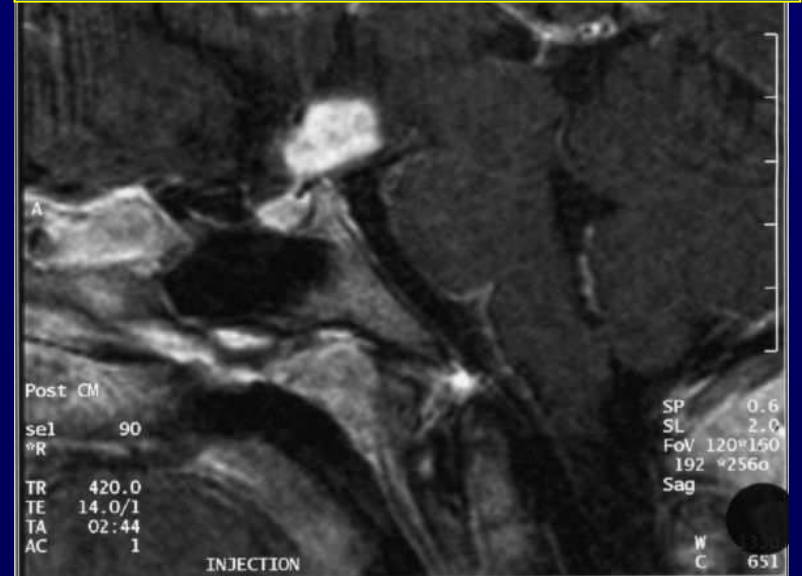


Peau: enfant de 9 mois (1)

Atteinte endocrinienne



HAND: *Polyuria and Tuberculosis.* 673
POLYURIA AND TUBERCULOSIS.*
BY ALFRED HAND, JR.,
Resident Physician, Children's Hospital, Philadelphia, Pa.,
ON the first day of December, 1893, a boy, three years
old, was admitted to the Children's Hospital, with a history
of great thirst and polyuria, which had begun suddenly
eight weeks before.



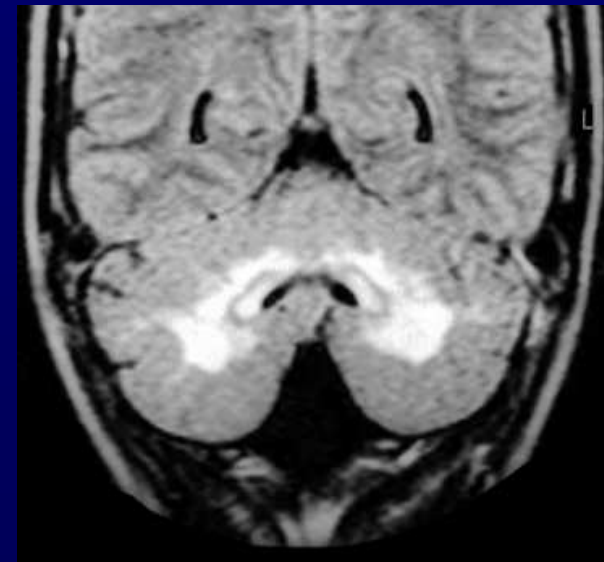
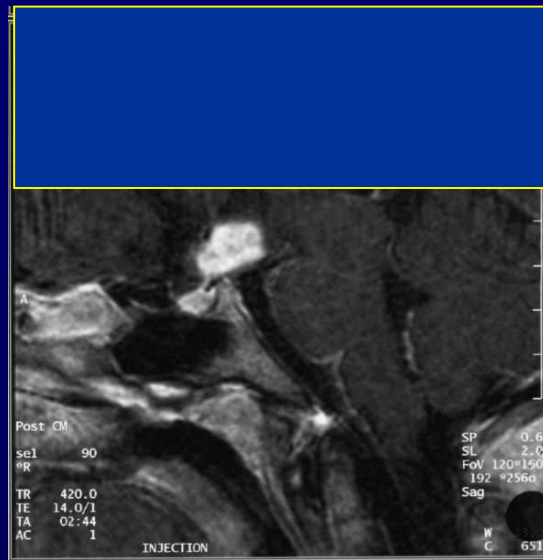
Neuro-histiocytose langerhansienne

NeuroHL tumorale :

- Signes cliniques focaux
- Histologie spécifique
- Traitement : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie
- Bon pronostic

NeuroHL pseudo-dégénérative :

- Syndrome cérébelleux
- Histologie ?
- Grabatisation
- Retardé (>8 ans)
- 2 à 4 %
- Pas de traitement efficace

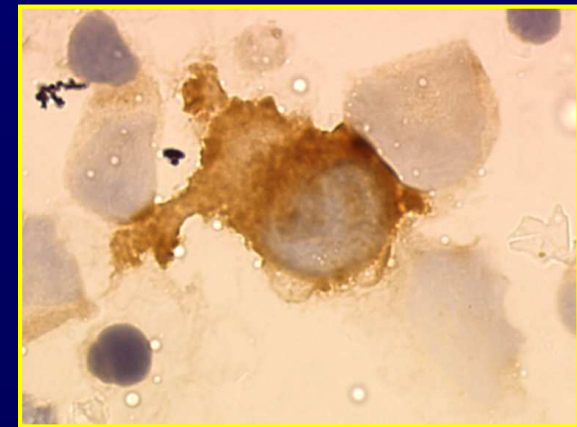
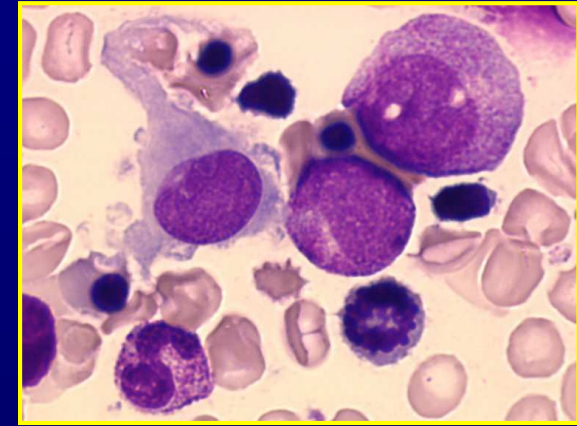


L'atteinte hématologique

Une définition basée sur les valeurs de l'hémogramme...

- **Anémie**
- **Thrombopénie**
- **Mécanisme**
 - **Syndrome d'activation macrophagique**
 - **Myélofibrose**
- **Jusqu'à 2000: 80% des Décés**

Le myélogramme n'a pas de valeur



Atteinte pulmonaire

NON SYMPTOMATIQUE sauf pneumothorax

Dyspnée dans forme multiviscérale (cf hépato splénomégalie)

2 lésions élémentaires au scanner

Kystes

Nodules > 5 mm

NON SYMPT

Dyspnée dar

Examen clé TDM

2 lésions



Ex. A10011953352

Se. 2

Im. 31

17/11/2004

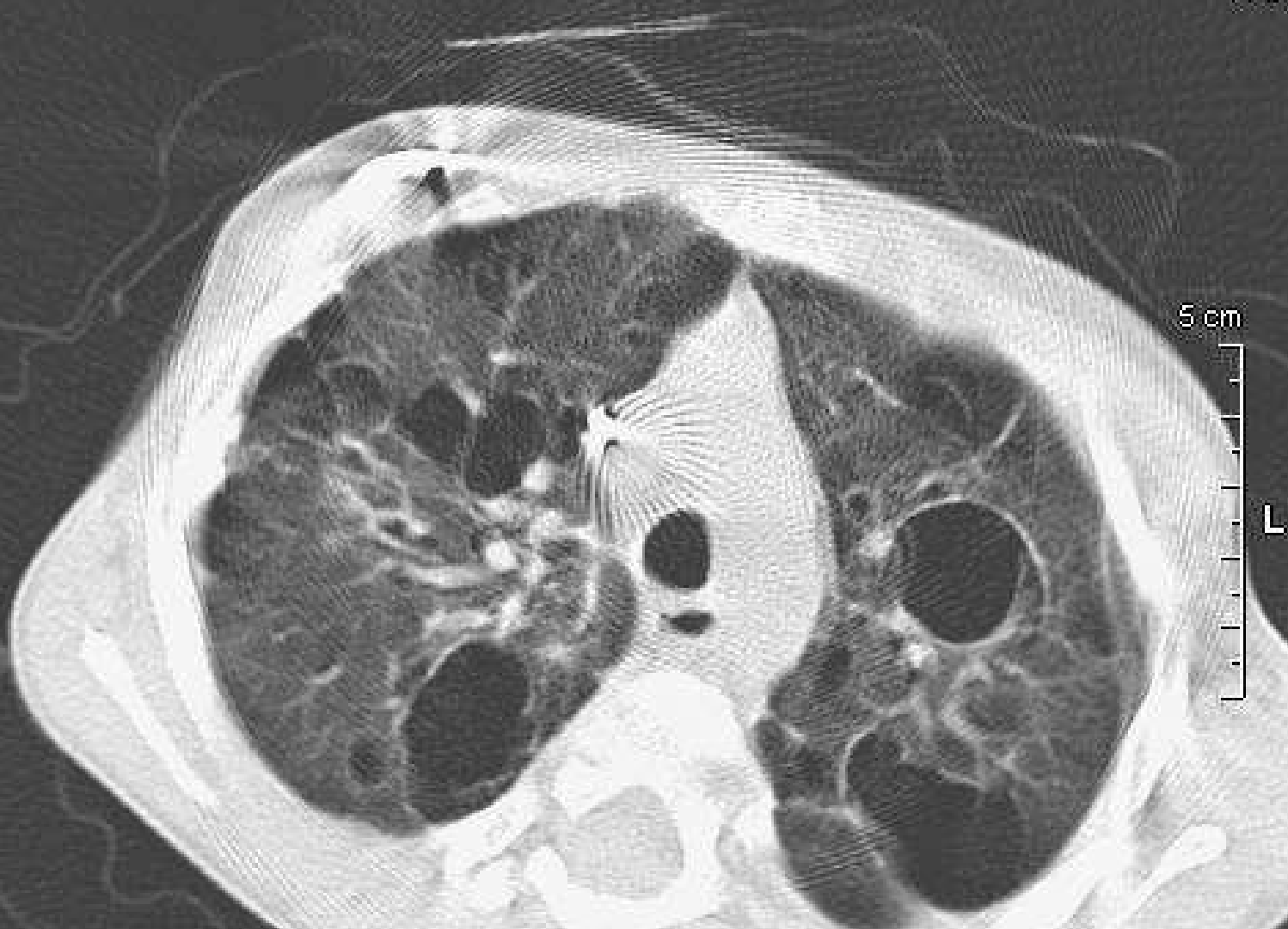
13:22:55

FFS

R

L

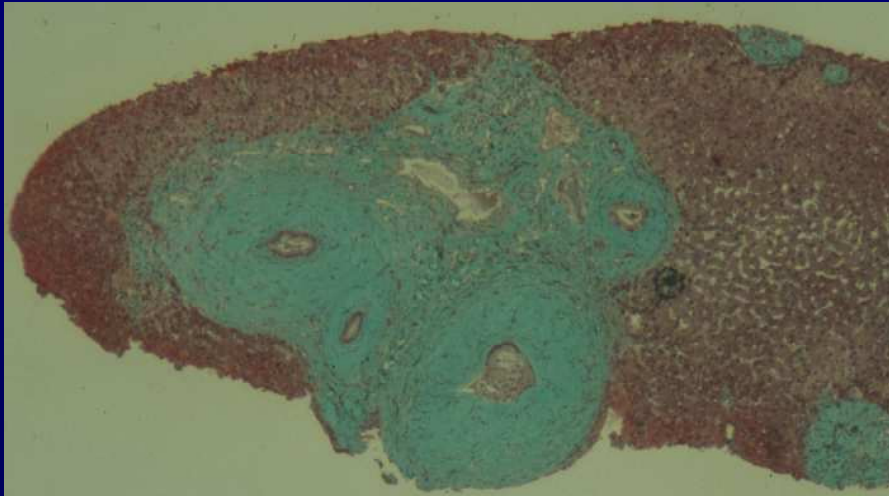
5 cm



Foie

Atteinte aiguë : hépatomégalie – cytolyse

Atteinte sub aigue: cholangite sclérosante



Dynamique de la maladie

- 50 % des enfants font une rechute
 - 20 % formes localisés
 - 60 % formes multiviscérales
- Nombre de rechutes: jusqu'à 10 épisodes
- 35 % de séquelles définitifs dont 25% d'atteinte hypophysaire

Thérapeutique: principe:

- Une maladie chronique
- La cible
 - Accompagner la guérison pour les formes localisées
 - Détecter les formes sévères à court terme
 - Limiter les séquelles à long terme

Thérapeutique: Moyens

- Le temps...
- La chirurgie et traitement local: toujours
- Radiothérapie: NON
- Pharmacopée:
 - de très nombreuses drogues sont efficaces
 - depuis les AINS jusqu'à pratiquement tous les cytostatiques
- Récemment
 - Interferon Anti TNFalpha Diphosphonate Thalidomide Imatimib ...



Schémas validés

55% des cas Vinblastine Stéroïde 6 MP

5% des cas 2 éme ligne

2 Cda en monothérapie

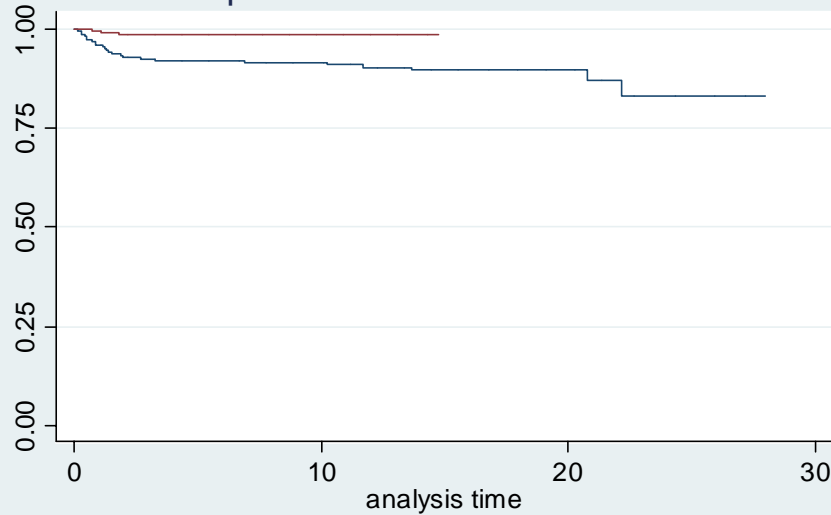
2 Cda Aracytine

1% des cas Transplantation de moelle avec conditionnement atténuée

Efficacité des thérapeutiques actuelles

- **Vinblastine et prednisone:** efficace près de 9 fois sur 10
- Pour les atteintes localisées: 2 cda permet de contrôler une maladie localisée
- Pour les atteintes systémiques / hématologiques: 2 Cda Aracytine: Efficace dans 90% des cas MAIS très toxique

Kaplan-Meier survival estimates

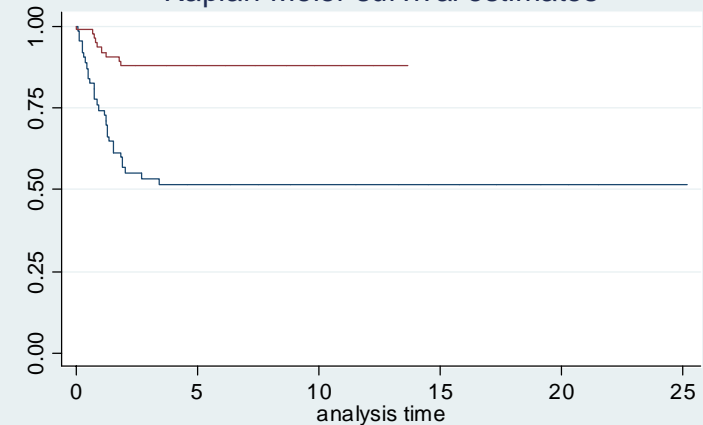


Number at risk				
	0	10	20	30
YDIAGX = 1980	445	181	38	0
YDIAGX = 2000	860	74	0	0

Tous patients (n=1288)
/ 1983 2013 France

Patients avec atteinte hématologique
(n142)
/ 1983 2013 France

Kaplan-Meier survival estimates



Number at risk						
	0	5	10	15	20	25
YDIAGX = 1980	62	31	25	18	6	1
YDIAGX = 2000	80	40	12	0	0	0

Indications thérapeutiques

- Atteintes hématologiques Hépatiques
- Autres atteintes si signes fonctionnels
 - Douleurs
 - Menaces pour la vision, l'audition ou la stabilité de l'appareil locomoteur
- On doit s'aider d'un score

- Société française des cancers de l'enfant – des recommandations on line
- Histiocyte society: Europe + USA mais pas de protocole ouvert
- www.eurohistio.net
 - Recommandations de soins
 - Bases de données - communes

Perspectives !

- Comprendre la maladie pour mieux traiter !

Jusqu'à 2010

- **Maladie clonale** ...
 - 1 cas avec anomalie cytogénétique jamais reproduite
 - Sonde Humara - 2 séries de moins de 10 cas. Clonalité ? (Willman 1994/ Yu 1994)
 - Clonalité variable selon le granulome prélevé (Perte d'hétérozygotie) (Youssef 2005)
 - CGH
 - Plusieurs papiers ne retrouvant pas de marqueurs de clonalité

Maladie inflammatoire

'orage cytokinique'

Granulome – faible contingent de LC non proliférant et riche stroma réactionnel

LC / maladies \neq LC / physiologique

Profil clinique auto régressif

IL17 ... controversé

Approche de Barret Rollins



35 échantillons Bloc paraffine

Micro dissection

Puce OncoMap / environ 983 mutations ponctuelles / 115 gènes décrits dans cancers / PCR

Table S6. OncoMap 3 Core Assays*

GENE_SYMBOL	AA_CHANGE	GENE_SYMBOL	AA_CHANGE	GENE_SYMBOL	AA_CHANGE	GENE_SYMBOL	AA_CHANGE	GENE_SYMBOL	AA_CHANGE
ABL1	D276G	CTNNB1	S33Y	HRAS	Q61K	NRAS	G13R		
ABL1	E255K	CTNNB1	S33Y	HRAS	Q61L	NRAS	G13S		
ABL1	E257V	CTNNB1	S33A	HRAS	Q61V	NRAS	G13V		
ABL1	E355G	CTNNB1	S37C	HRAS	Q61P	NRAS	G13V		
ABL1	F317L	CTNNB1	S37F	HRAS	Q61R	NRAS	Q61E		
ABL1	F359V	CTNNB1	S37P	HRAS	Q61R	NRAS	Q61H		
ABL1	G208E	CTNNB1	S37Y	JAK2	V57F	NRAS	Q61K		
ABL1	H396R	CTNNB1	S45A	JAK2	V617F	NRAS	Q61K		
ABL1	L248V	CTNNB1	S45C	JAK3	A572V	NRAS	Q61K		
ABL1	M244V	CTNNB1	S45F	JAK3	A582F	NRAS	Q61L		
ABL1	M351T	CTNNB1	S45F	JAK3	V722I	NRAS	Q61L		
ABL1	Q252H	CTNNB1	S45P	KIT	D52N	NRAS	Q61P		
ABL1	Y253F	CTNNB1	S45Y	KIT	D816H	NRAS	Q61R		
ABL1	Y253H	CTNNB1	T41A	KIT	D816V	NRAS	Q61R		
AKT1	E17K	CTNNB1	T41I	KIT	D816V	PDGFRA	D842_D846>E		
AKT2	R373H	CTNNB1	T41P	KIT	D816Y	PDGFRA	D842_D846>G		
AKT2	S302G	CTNNB1	T41S	KIT	D816Y	PDGFRA	D842_D846>H		
APC	E1306*	CTNNB1	V22_G38del	KIT	E839K	PDGFRA	D842_H845>V		
APC	E1309fs*4	CTNNB1	V22A	KIT	E839K	PDGFRA	D842_H845del		
APC	E1309fs*6	CTNNB1	W25_D32del	KIT	K350_K58del	PDGFRA	D842_M844del		
APC	E1379*	EGFR	A750P	KIT	K358_E562del	PDGFRA	D842_S847>EA		
APC	Q1338*	EGFR	D761N	KIT	K558_V560del	PDGFRA	D842I		
APC	Q1367*	EGFR	D761Y	KIT	K642E	PDGFRA	D842V		
APC	Q1378*	EGFR	D770_N771insG	KIT	L576H	PDGFRA	D842Y		
APC	Q1429*	EGFR	D770_N771insN	KIT	N822K	PDGFRA	D842Y		
APC	R1114*	EGFR	E734K	KIT	N822K	PDGFRA	D846Y		
APC	R1430*	EGFR	E746_A750>V	KIT	P859P	PDGFRA	I843_D846del		
APC	R1430*	EGFR	E746_A750del	KIT	T670I	PDGFRA	I843_S847>T		
APC	R876*	EGFR	E746_S752>A	KIT	V559A	PDGFRA	R841_D842del		
APC	S1465fs*3	EGFR	E746_S752>D	KIT	V559D	PDGFRA	S566_E571>K		
APC	T1667fs*9	EGFR	E746_T751>A	KIT	V559del	PDGFRA	S566_E571>R		
BRAF	D587A	EGFR	E746_T751del	KIT	V559G	PDGFRA	S566_E571>R		
BRAF	D587E	EGFR	E746K	KIT	V559I	PIK3CA	C420R		
BRAF	D594E	EGFR	G719A	KIT	V560D	PIK3CA	E542K		
BRAF	D594G	EGFR	G719C	KIT	V560G	PIK3CA	E542K		
BRAF	D594V	EGFR	G719D	KIT	V654A	PIK3CA	E545A		
BRAF	E586K	EGFR	G719S	KIT	V825A	PIK3CA	E545G		
BRAF	F395L	EGFR	G735S	KIT	W557G	PIK3CA	E545K		
BRAF	F595S	EGFR	G810L	KIT	W557R	PIK3CA	E545K		
BRAF	G464E	EGFR	G810S	KIT	W557R	PIK3CA	H1047L		
BRAF	G464R	EGFR	H773R	KIT	Y503_F504insAY	PIK3CA	H1047R		
BRAF	G464V	EGFR	K745R	KRAS	A346T	PIK3CA	H1047R		
BRAF	G466A	EGFR	L730F	KRAS	A346T	PIK3CA	H1047Y		
BRAF	G466E	EGFR	L747_A750>P	KRAS	A59T	PIK3CA	H701P		
BRAF	G466R	EGFR	L747_E749del	KRAS	G12A	PIK3CA	N1068fs*4		
BRAF	G466V	EGFR	L747_P753>D	KRAS	G12A	PIK3CA	N245Y		
BRAF	G466V	EGFR	L747_P753>S	KRAS	G12C	PIK3CA	P539R		
BRAF	G469A	EGFR	L747_R748>FP	KRAS	G12C	PIK3CA	R88Q		
BRAF	G469E	EGFR	L747_S752del	KRAS	G12D	PIK3CA	Y1021C		
BRAF	G469R	EGFR	L747_T751>P	KRAS	G12D	PTEN	K267fs*9		
BRAF	G469R	EGFR	L747_T751>S	KRAS	G12K	PTEN	K65fs*4		
BRAF	G469S	EGFR	L747_T751del	KRAS	G12R	PTEN	R232fs*2		
BRAF	G469V	EGFR	L858M	KRAS	G12S	PTEN	N323fs*21		
BRAF	G596R	EGFR	L858M	KRAS	G12S	PTEN	P248fs*5		
BRAF	I592M	EGFR	L858R	KRAS	G12V	PTEN	R130Q		
BRAF	I592V	EGFR	L858R	KRAS	G12V	PTEN	R130fs*4		
BRAF	K601del	EGFR	N771_P772>SVDNR	KRAS	G13A	PTEN	R130G		
BRAF	K601E	EGFR	p.E746_A750del	KRAS	G13A	PTEN	R130Q		
BRAF	K601M	EGFR	P733L	KRAS	G13C	PTEN	R130C		
BRAF	L597Q	EGFR	P733L	KRAS	G13C	PTEN	R130H		
BRAF	L597R	EGFR	P772_H773insV	KRAS	G13D	PTEN	R233*		
BRAF	L597S	EGFR	S752_T759del	KRAS	G13D	PTEN	R235*		
BRAF	L597V	EGFR	S752_T759del	KRAS	G13R	PTEN	V317fs*3		
BRAF	NS81S	EGFR	S752Y	KRAS	G13R	RB1	C706F		
BRAF	R444W	EGFR	T790M	KRAS	G13S	RB1	E137*		
BRAF	S605F	EGFR	T790M	KRAS	G13S	RB1	E748*		
BRAF	S605N	EGFR	V742A	KRAS	G13V	RB1	L199*		
BRAF	T999_1600insTT	EGFR	W731*	KRAS	G13V	RB1	L660fs*2		
BRAF	T999I	ERBB2	G776H	KRAS	L19F	RB1	L660fs*2		
BRAF	V471F	ERBB2	G776S	KRAS	G776S	RB1	R320*		
BRAF	V600A	ERBB2	G776V	KRAS	Q22K	RB1	R358*		
BRAF	V600D	ERBB2	L755P	KRAS	Q22K	RB1	R455*		
BRAF	V600E	ERBB2	L755S	KRAS	Q61E	RB1	R552*		
BRAF	V600L	ERBB2	V777L	KRAS	Q61E	RB1	R556*		
BRAF	V600M	ERBB2	V777L	KRAS	Q61H	RB1	R579*		
BRAF	V600R	FGFR1	P252T	KRAS	Q61H	RET	A883F		
CDK4	R24H	FGFR1	S125L	KRAS	Q61H	RET	C634R		
CDKN2A	D108Y	FGFR2	C382R	KRAS	Q61H	RET	C634W		
CDKN2A	D84Y	FGFR2	K310R	KRAS	Q61K	RET	C634Y		
CDKN2A	E61*	FGFR2	N549K	KRAS	Q61K	RET	D631_L633>E		
CDKN2A	E51*	FGFR2	N549K	KRAS	Q61L	RET	D631G		
CDKN2A	E69*	FGFR2	S252V	KRAS	Q61L	RET	D898_E901del		
CDKN2A	E69*	FGFR2	S372C	KRAS	Q61P	RET	E632_A640>WRP		
CDKN2A	E88*	FGFR2	Y275C	KRAS	Q61P	RET	E632_L633>V		
CDKN2A	E88*	FGFR3	G370C	KRAS	Q61R	RET	E632_L633del		
CDKN2A	H83Y	FGFR3	G370C	KRAS	Q61R	RET	E768D		
CDKN2A	H83Y	FGFR3	G697C	MET	H1122R	RET	F612_C620del		
CDKN2A	P114L	FGFR3	K650Q	MET	H1122Y	RET	F612		
CDKN2A	R58*	FGFR3	L794fs*23	MET	M1268T	SRC	Q531*		
CDKN2A	R80*	FGFR3	R248C	MET	T1010I	STK11	D194N		
CDKN2A	R80*	FGFR3	R248C	MET	R248C	STK11	D194H		
CDKN2A	W110*	FGFR3	S249C	MET	Y1248H	STK11	E199*		
CSF1R	L301*	FGFR3	S371C	MLH1	V384D	STK11	E199K		
CSF1R	L301S	FGFR3	Y373C	MYC	A59V	STK11	E57fs*7		
CSF1R	Y969*	FLT3	D835del	MYC	N1011T	STK11	F2646fs*22		
CSF1R	Y969*	FLT3	D835E	MYC	P260A	STK11	G196V		
CSF1R	Y969C	FLT3	D835E	MYC	P275	STK11	P281fs*6		
CSF1R	Y969F	FLT3	D835H	MYC	S77F	STK11	P281L		
CSF1R	Y969H	FLT3	D835V	MYC	T73I	STK11	Q170*		
CTNNB1	A13T	FLT3	D835Y	NRAS	A18T	STK11	Q37*		
CTNNB1	A21T	FLT3	D835Y	NRAS	G12A	STK11	W332*		
CTNNB1	D32A	FLT3	I836del	NRAS	G12C	TP53	G245S		
CTNNB1	D32G	FLT3	I836M	NRAS	G12C	TP53	R175H		
CTNNB1	D32H	FLT3	Y572C	NRAS	G12D	TP53	R248Q		
CTNNB1	D32N	HRAS	G12C	NRAS	G12D	TP53	R248W		
CTNNB1	D32V	HRAS	G12D	NRAS	G12R	TP53	R273C		
CTNNB1	D32Y	HRAS	G12R	NRAS	G12S	TP53	R273H		
CTNNB1	D32Y	HRAS	G12V	NRAS	G12S	TP53	R306*		
CTNNB1	G34E	HRAS	G12V	NRAS	G12V	VHL	F148fs*11		
CTNNB1	G34R	HRAS	G13C	NRAS	G13A	VHL	L158Q		
CTNNB1	G34V	HRAS	G13C	NRAS	G13C	VHL	L59P		
CTNNB1	G34V	HRAS	G13R	NRAS	G13C	VHL	L89H		
CTNNB1	S33C	HRAS	G13S	NRAS	G13D	VHL	P81S		
CTNNB1	S33F	HRAS	Q61H	NRAS	G13D	VHL	R151*		
CTNNB1	S33F	HRAS	Q61H	NRAS	G13R	VHL	R167W		

*460 Assays (396 unique somatic mutations; 460 count includes bidirectional assay sets)

.... La moitié des premiers échantillons 1 mutation ponctuelle de B raf / V600E

.... Confirmation sur les 26 échantillons suivants.....
2 autres patients avec mutations ponctuelles P53 et
MET

Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis

Gayane Badalian-Very,¹⁻³ Jo-Anne Vergilio,^{4,5} Barbara A. Degar,⁶⁻⁸ Laura E. MacConaill,⁹ Barbara Brandner,¹⁻³ Monica L. Calicchio,⁴ Frank C. Kuo,^{5,10} Azra H. Ligon,^{5,10,11} Kristen E. Stevenson,¹² Sarah M. Kehoe,⁹ Levi A. Garraway,^{1-3,9,13} William C. Hahn,^{1-3,9,13} Matthew Meyerson,^{1,2,9,13} Mark D. Fleming,^{4,5} and Barrett J. Rollins¹⁻³

¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ²Department of Medicine, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; ³Department of Medicine, Harvard Medical School, Boston, MA; ⁴Department of Pathology, Children's Hospital Boston, MA; ⁵Department of Pathology, Harvard Medical School, Boston, MA; ⁶Department of Pediatric Oncology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ⁷Department of Medicine, Children's Hospital Boston, MA; ⁸Department of Pediatrics, Harvard Medical School, Boston, MA; ⁹Center for Cancer Genome Discovery, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ¹⁰Department of Pathology, Brigham & Women's Hospital, Boston, MA; ¹¹Center for Molecular Oncologic Pathology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; ¹²Department of Biostatistics and Computational Biology, Dana-Farber Cancer Institute, Boston, MA; and ¹³Broad Institute of Harvard and Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA

Langerhans cell histiocytosis (LCH) has a broad spectrum of clinical behaviors; some cases are self-limited, whereas others involve multiple organs and cause significant mortality. Although Langerhans cells in LCH are clonal, their benign morphology and their lack (to date) of reported recurrent genomic abnormalities have suggested that LCH may not be a neoplasm. Here,

using 2 orthogonal technologies for detecting cancer-associated mutations in formalin-fixed, paraffin-embedded material, we identified the oncogenic *BRAF* V600E mutation in 35 of 61 archived specimens (57%). TP53 and MET mutations were also observed in one sample each. *BRAF* V600E tended to appear in younger patients but was not associated with disease site or stage.

Langerhans cells stained for phospho-mitogen-activated protein kinase kinase (phospho-MEK) and phospho-extracellular signal-regulated kinase (phospho-ERK) regardless of mutation status. High prevalence, recurrent *BRAF* mutations in LCH indicate that it is a neoplastic disease that may respond to RAF pathway inhibitors. (*Blood*. 2010;116(11):1919-1923)

B raf et après...

- Est ce confirmé ?
- Mutations Braf = prolifération ?
- Profil B raf ... un profil clinique particulier ?
- Circulations sanguines ?
- B raf non muté... autres gènes ?

Confirmation B raf..

• Groupe français en 2012

OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

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

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

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

Brief report

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

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

¹Department of Internal Medicine & French Reference Center for Rare Auto-Immune & Systemic Diseases, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France; ²Université Pierre et Marie Curie, Université Paris 06, Paris, France; ³Department of Pathology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France and University Paris 6, Paris, France; ⁴Department of Neuropathology, Institute of Pathology, Ruprecht-Karls-University, Heidelberg, and Clinical Cooperation Unit Neuropathology, German Cancer Research Center, Heidelberg, Germany; ⁵EAM340, Versailles University, Boulogne, France; ⁶Department of Internal Medicine, Hôpital Claude-Huriez, Centre Hospitalier Régional Universitaire Lille, Lille, France; ⁷Department of Neuropathology, Raymond Escoffier, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France and University Paris 6, AP-HP, Paris, France; ⁸Department of Pathology, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris, France and University Paris 5, AP-HP, Paris, France; ⁹Department of Onco-hematology, Hôpital Saint Vincent de Paul, UC de Lille, Université Nord de France, Lille, France; ¹⁰Department of Rheumatology, University of Tübingen, Tübingen, Germany; ¹¹Department of Hematology, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; ¹²Department of Pathology, Hôpital Avicenne, AP-HP, Université Paris 13, Bobigny, France; ¹³Department of Pathology, University Hospital, Lille, France; ¹⁴Department of Podiatry, AP-HP, Centre de Référence des histiocytoses, Hôpital Trousseau, Paris, France; and ¹⁵Department of Pathology, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, Boulogne, France

Histiocytoses are rare disorders of unknown origin with highly heterogeneous prognosis. *BRAF* mutations have been observed in Langerhans cell histiocytosis (LCH). We investigated the frequency of *BRAF* mutations in several types of histiocytoses. Histology from 127 patients with histiocytoses were reviewed. Detection of *BRAF*^{V600E} mutations was performed by pyrosequencing of DNA extracted from

paraffin embedded samples. Diagnoses of Erdheim-Chester disease (ECD), LCH, Rosai-Dorfman disease, juvenile xanthogranuloma, histiocytic sarcoma, xanthoma disseminatum, interdigitating dendritic cell sarcoma, and necrobiotic xanthogranuloma were performed in 46, 39, 23, 12, 3, 2, 1, and 1 patients, respectively. *BRAF* status was obtained in 93 cases. *BRAF*^{V600E} mutations were detected in 13 of 24 (54%) ECD, 11 of

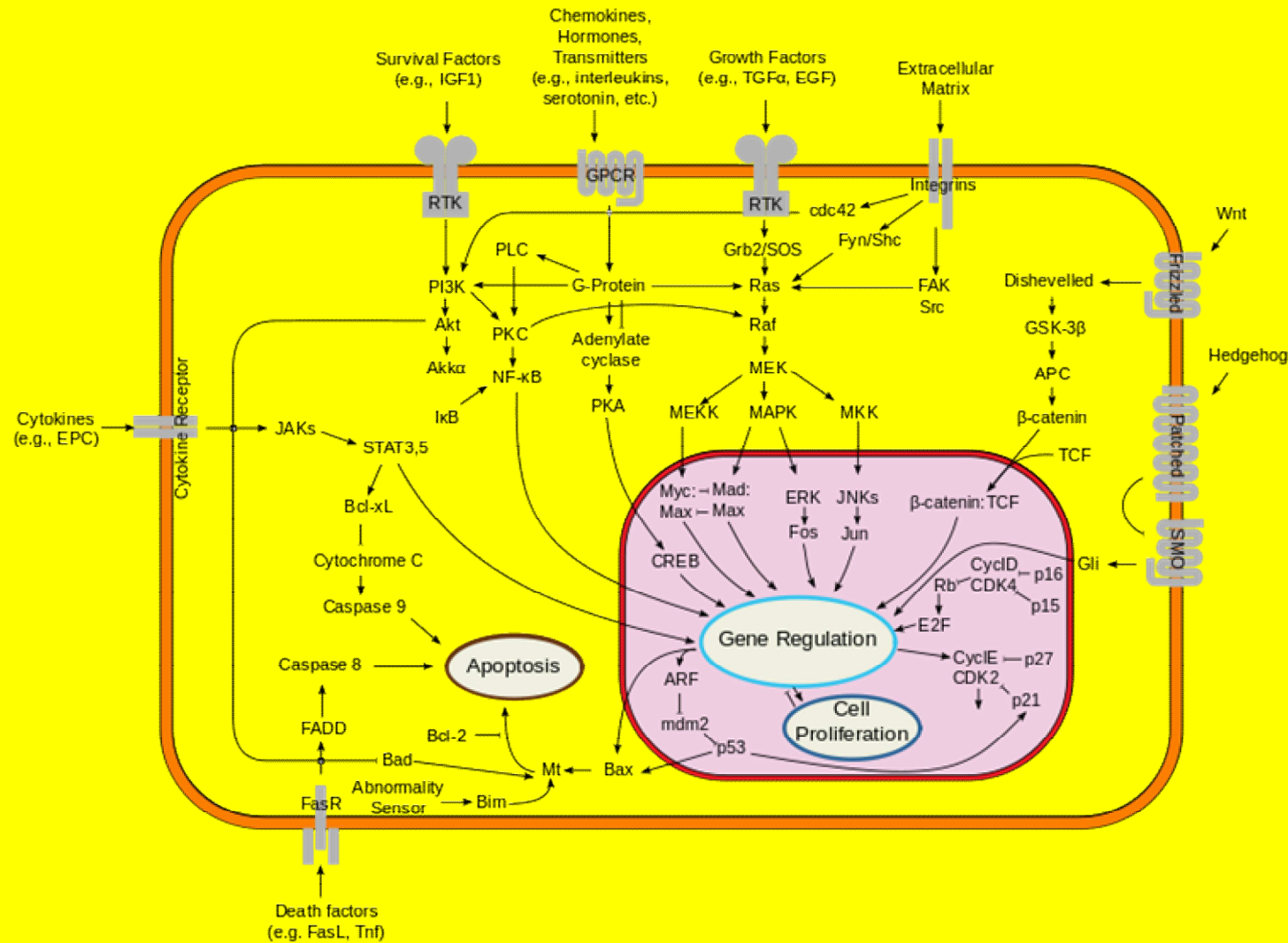
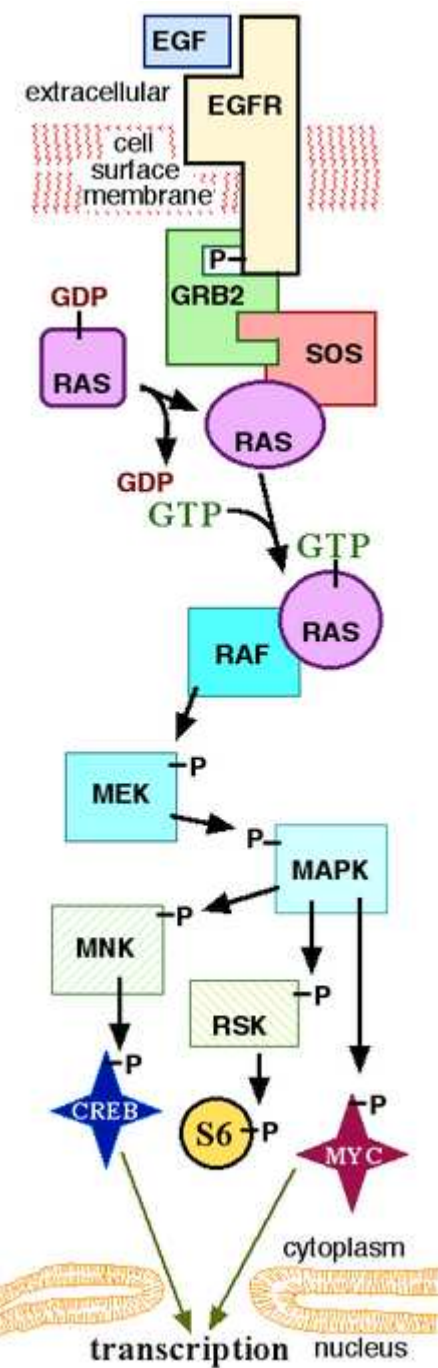
29 (38%) LCH, and none of the other histiocytoses. Four patients with ECD died of disease. The high frequency of *BRAF*^{V600E} in LCH and ECD suggests a common origin of these diseases. Treatment with vemurafenib should be investigated in patients with malignant *BRAF*^{V600E} histiocytosis. (*Blood*. 2012;120(13):2700-2703)

Erdheim chester
Et
Histo langerhansienne
Très proche

Mutations B raf = prolifération?

- B raf – mutation activatrice mais
 - Présence dans Naevi cutanée
 - Impact aussi sur l'inflammation dans le macrophage/ monocyte
 - Pas nécessairement prolifération

Conséquences fonctionnelles de B raf....



Thérapeutique ciblée

- Inhibiteurs B raf: Vemurafenib, Sorafenib tosylate, dabrafenib...
- Inhibiteurs B raf associés à inhibiteurs MEK / MAP kinase (Dabrafenib & trametinib)

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

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

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

Key Points

- Treatment with vemurafenib induced a dramatic response in 3 patients with histiocytosis harboring *BRAF* V600E mutations.
- Tumor response was observed in both Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis.

Histiocytoses are rare disorders of unknown origin with highly heterogeneous prognosis. *BRAF*^{V600E} gain-of-function mutations have been observed in 57% of cases of Langerhans cell histiocytosis (LCH) and 54% of cases of Erdheim-Chester disease (ECD), but not in other types of histiocytoses. Targeted therapy with an inhibitor of mutated *BRAF* (vemurafenib) improves survival of patients with melanoma. Here, we report vemurafenib treatment of 3 patients with multisystemic and refractory ECD carrying the *BRAF*^{V600E} mutation; 2 also had skin or lymph node LCH involvement. The patients were assessed clinically, biologically (CRP values), histologically (skin biopsy), and morphologically (positron emission tomography [PET], computed tomography and magnetic resonance imaging). For all patients, vemurafenib treatment led to substantial and rapid clinical and biologic improvement, and the tumor response was confirmed by PET, computed tomography, and/or magnetic resonance imaging 1 month after treatment initiation. For the first patient treated, the PET response increased between

months 1 and 4 of treatment. The treatment remained effective after 4 months of follow-up although persistent disease activity was still observed. Treatment with vemurafenib, a newly approved *BRAF* inhibitor, should be considered for patients with severe and refractory *BRAF*^{V600E} histiocytoses, particularly when the disease is life-threatening. (*Blood*. 2013;121(9):1495-1500)

ECD
+ - LCH

Adulte
Réfractaire
À 2 lignes

Atteintes vitales
Aorte/ reins



Before
Vemurafenib



Vemurafenib
1 month



Vemurafenib
4 months

Patient #1



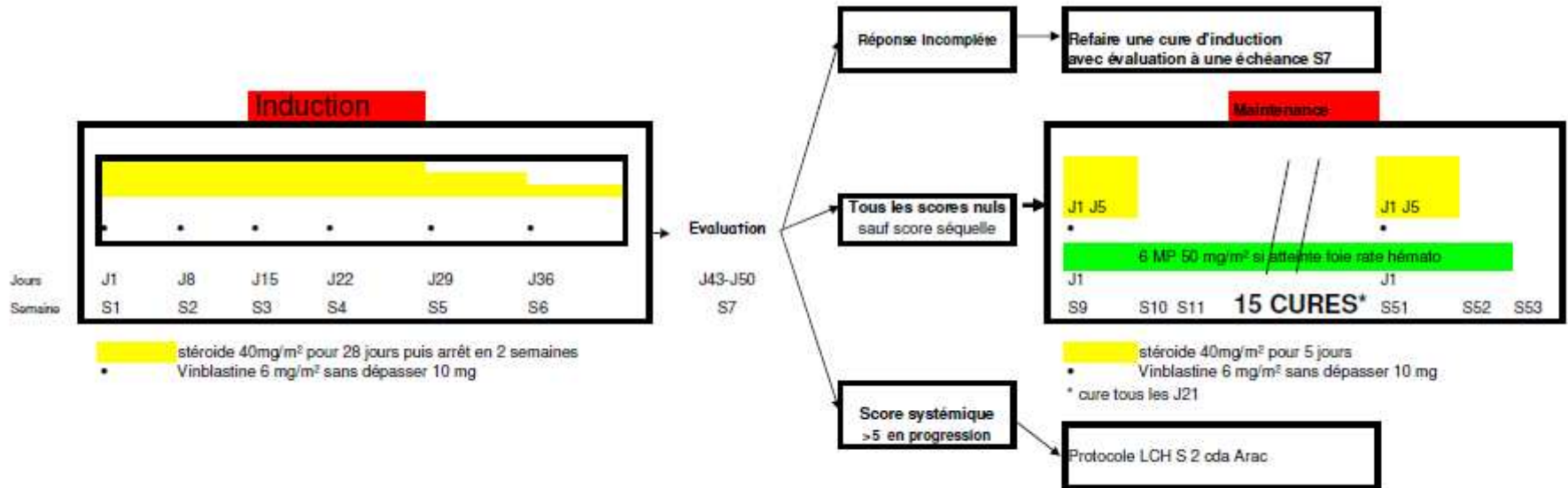
Before Vemurafenib

Vemurafenib 1 month

Indications des inhibiteurs Braf chez l'enfant

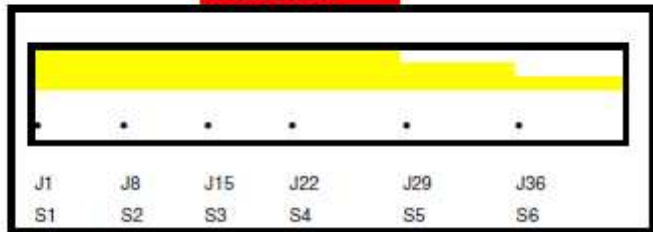
- Mutants Braf
- **Les besoins:**
 - **les formes hématologiques du petit enfant**
 - **Formes sévères Hypo albuminémie**
 - **Atteintes digestives**
 - **Les atteintes neurologiques**
- Voie orale...
- Prise au long cours ou « fenetre »
- Pharmacocinétique
- Roche / étude ACCESS (PI JY Blay) vemurafenib
- GSK / NCT01395004 / Dafratenib (phase I IGR curie)

Modèle d'étude /



Nota: Dans les atteintes osseuses: une réponse complète = disparition des symptômes et NON disparition des images RX

Induction



- stéroïde 40mg/m² pour 28 jours puis arrêt en 2 semaines
- Vinblastine 6 mg/m² sans dépasser 10 mg

Evaluation

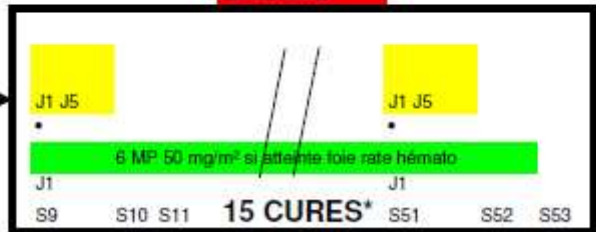
J43-J50
S7

Réponse Incomplète

Refaire une cure d'induction avec évaluation à une échéance S7

Tous les scores nuis sauf score séquelle

Maintenance



6 MP 50 mg/m² si atteinte toie rate hémato

15 CURES*

- stéroïde 40mg/m² pour 5 jours
- Vinblastine 6 mg/m² sans dépasser 10 mg
- * cure tous les J21

Score systémique >5 en progression

Protocole LCH S 2 cda Arac

Nota: Dans les atteintes osseuses: une réponse complète = disparition des symptômes et NON disparition des images à l'IRM

Zelboraf

Premières utilisations chez l'enfant

- 2 cas !

- M: 12 ans

- Histio Langerhansienne depuis l'age de 2 ans
- Peau/ atteinte hypophysaire / atteinte neuro dégénérative
- Intolérance vesanoid/ ig resultat négatif
- B Raf muté
- Traitement par Zelboraf de novembre à février
- Tolérance: qq lésions cutanées
- Efficacité : un peu avec mieux sur la marche

- A.

née en aout 2013

Diagnostic de LCH en oct 2013 avec Peau gg foie rate os hemato

A recu à partir de début décembre

2 inductions type VLB et steroide

Une cure de 2 cda seul

Fin avril: Maladie considérée en échec de 3 lignes et indication de 2 cda Arac

Décision d'une tentative de Zelboraf

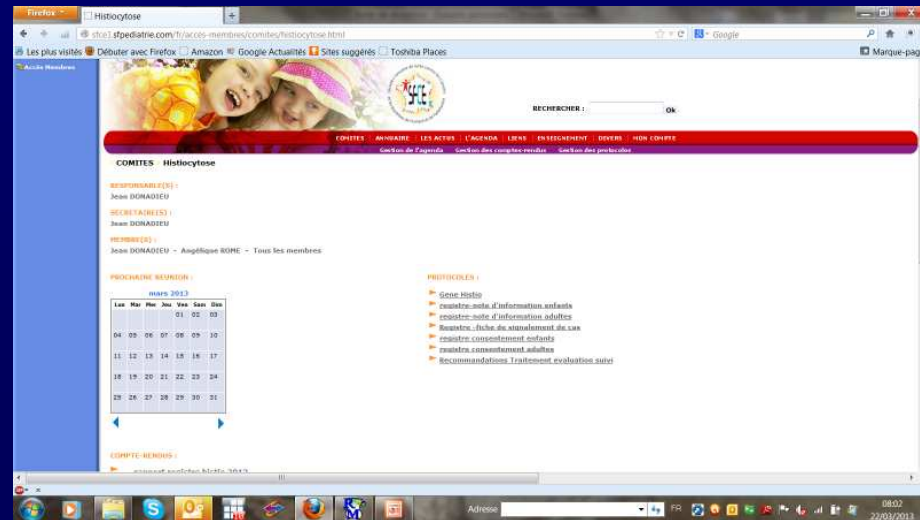
J1 = 2 mai 2014.... Réponse à J7: rémission...

Conclusions

- Avec B raf, on peut commencer à penser l'histiocytose à travers des événements moléculaires
 - Nouveaux gènes impliqués et tests fonctionnels
 - Thérapeutiques ciblées
- Il faut aussi cibler les indications
- Premiers résultats très encourageants dans forme grave et à vérifier si atteinte pulmonaire
- Utilité de rester connecté à la problématique mélanome..

contact

- www.eurohistio.net
- www.histiocytose.org
- www.lesitedelaship.fr
- Comité Histiocytose SFCE



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
 - Circulating dendritic cells in LCH: the proof by BRAF Carl Allen (Houston Texas)
 - Braf mutations - patho physiology in monocytes and dendritic cells Baret Rolins (Dana Farber Boston)
 - Braf: what's next ? Gayane Badalian Very (Dana Farber Boston)
 - Mapkinases et atteinte pulmonaire de l'adulte Mapkinase pathway in pulmonary adult LCH (S. Mourah, A. Tazi St Louis)
 - Actualités de la voie des Mapkinases dans le mélanome. Mapkinases update in melanoma (C Lebbé/S Mourah St Louis)
 - Thérapeutique anti-BRAF dans les histiocytoses de l'adulte / Inhibitor of Braf mutations in adult histiocytosis (J. Haroche)
 - Premières données chez l'enfant/ Firt data in children J Donadieu Trousseau
- Rosai Dorfman et SLC29A3: I Melki R Debré L Jonard Necker
- Sarcome histiocyttaire du chien/ Sarcome histiocyttaire humain. B Hedan JF Emile
 -

APRES MIDI

- Actualités cliniques dans les histiocytoses / Clinical Histiocytosis
 - EpiLCH / epidemiology of LCH in paris area (M deMenthon St Louis)
 - Atteinte hématologique de l'enfant E. Jeziorski (Montpellier)
 - Atteinte neurologique des histiocytoses (équipe Neuro)
 - Etude vinblastine chez l'adulte (G Lorillon)
 - Recommandations thérapeutiques adultes (CR adultes)
 - Montrer moi vos ongles mademoiselle ! C Paillard Strasbourg
 - Caryolysine - Un nouveau médicament ! (à définir)
- Euro histio net. European Reference Network (ERN) E Schaefer
- Association de patients: Table ronde avec Histiocytose France La petite maison dans la prairie