

# Histiocytose langerhansienne

## de l'enfant...

## à l'ère de la médecine moléculaire



Groupe d'Etude  
des Histiocytoses

Jean DONADIEU

Centre de référence des histiocytoses  
Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique  
Hôpital Armand Trousseau, APHP



Hôpitaux  
Universitaires  
Est Parisien

TROUSSEAU  
LA ROCHE-GUYON

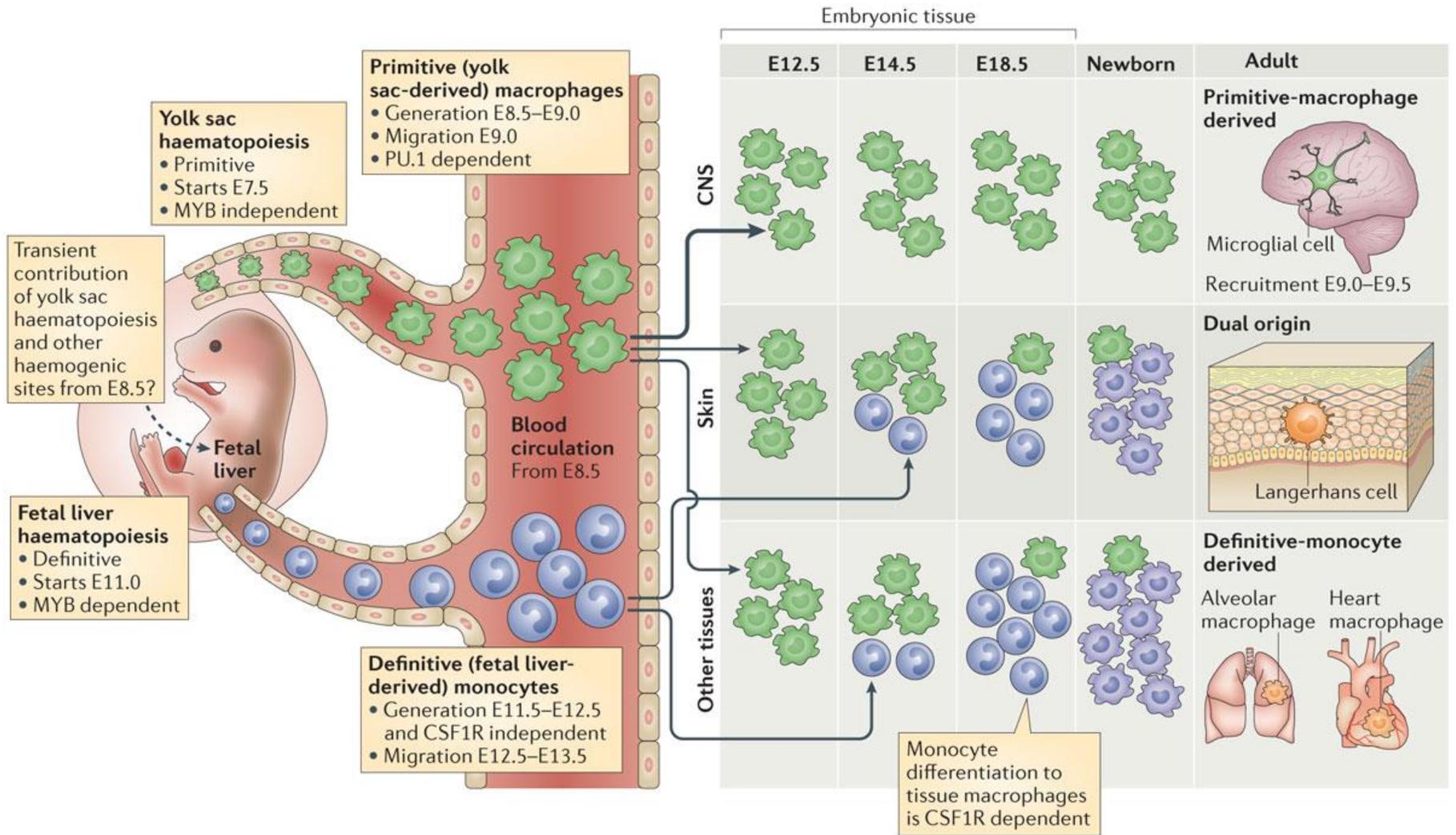


- (Bases biologiques et définitions)
- Profil clinique et thérapeutique courante
- (Bases moléculaires)
- Thérapies ciblées

# Bases biologiques & Définitions

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

# Ontogénèse



# Les histiocytoses: histiocytes dans tissus

- Maladie proliférative ///// Clonale
  - Leucémie aigue monoblastique (LAM 5)
  - Leucémie myélo monocyttaire (adulte ou enfant)
  - *Sarcome histiocytaire*
- Maladie NON proliférative //// Non clonale / Secondaire
  - 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** » Primitive & clonale
  - **Histiocytoses à cellules de langerhans**
  - **Histiocytoses non langerhansienne**
    - **Maladie d'Erdheim Chester**
    - **Histiocytose sinusale (M de Rosai Dorfman)**
    - **Xantho granulome juvénile**

# Histiocytoses – Définition 2016

## Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages

Jean-François Emile,<sup>1,2</sup> Oussama Abla,<sup>3</sup> Sylvie Fraitag,<sup>4</sup> Annacarin Horne,<sup>5</sup> Julien Haroche,<sup>6,7</sup> Jean Donadieu,<sup>1,8</sup> Luis Requena-Caballero,<sup>9</sup> Michael B. Jordan,<sup>10</sup> Omar Abdel-Wahab,<sup>11</sup> Carl E. Allen,<sup>12</sup> Frédéric Charlotte,<sup>7,13</sup> Eli L. Diamond,<sup>14</sup> R. Maarten Egeler,<sup>3</sup> Alain Fischer,<sup>15,16</sup> Juana Gil Herrera,<sup>17</sup> Jan-Inge Henter,<sup>18</sup> Filip Janku,<sup>19</sup> Miriam Merad,<sup>20</sup> Jennifer Picarsic,<sup>21</sup> Carlos Rodriguez-Galindo,<sup>22</sup> Barret J. Rollins,<sup>23</sup> Abdellatif Tazi,<sup>24</sup> Robert Vassallo,<sup>25</sup> and Lawrence M. Weiss,<sup>26</sup> for the Histiocyte Society

- **Classification 2016**

- ✓ **L** : **Histiocytose langerhansienne** ET maladie Erdheim-Chester
- ✓ **C** : Xanthogranulomes cutanés
- ✓ **R** : Rosai-Dorfman
- ✓ **M** : Histiocytose maligne
- ✓ **H** : Lymphohistiocytose familiale  
/ syndrome d'activation macrophagique

# Terminologie/ historique

Hand Schuller Christian

Letterer Siwe - Abt

Granulome à éosinophile

Hashimoto Prizker

Forme cutanéopulmonaire de Julien Marie

Histiocytome

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

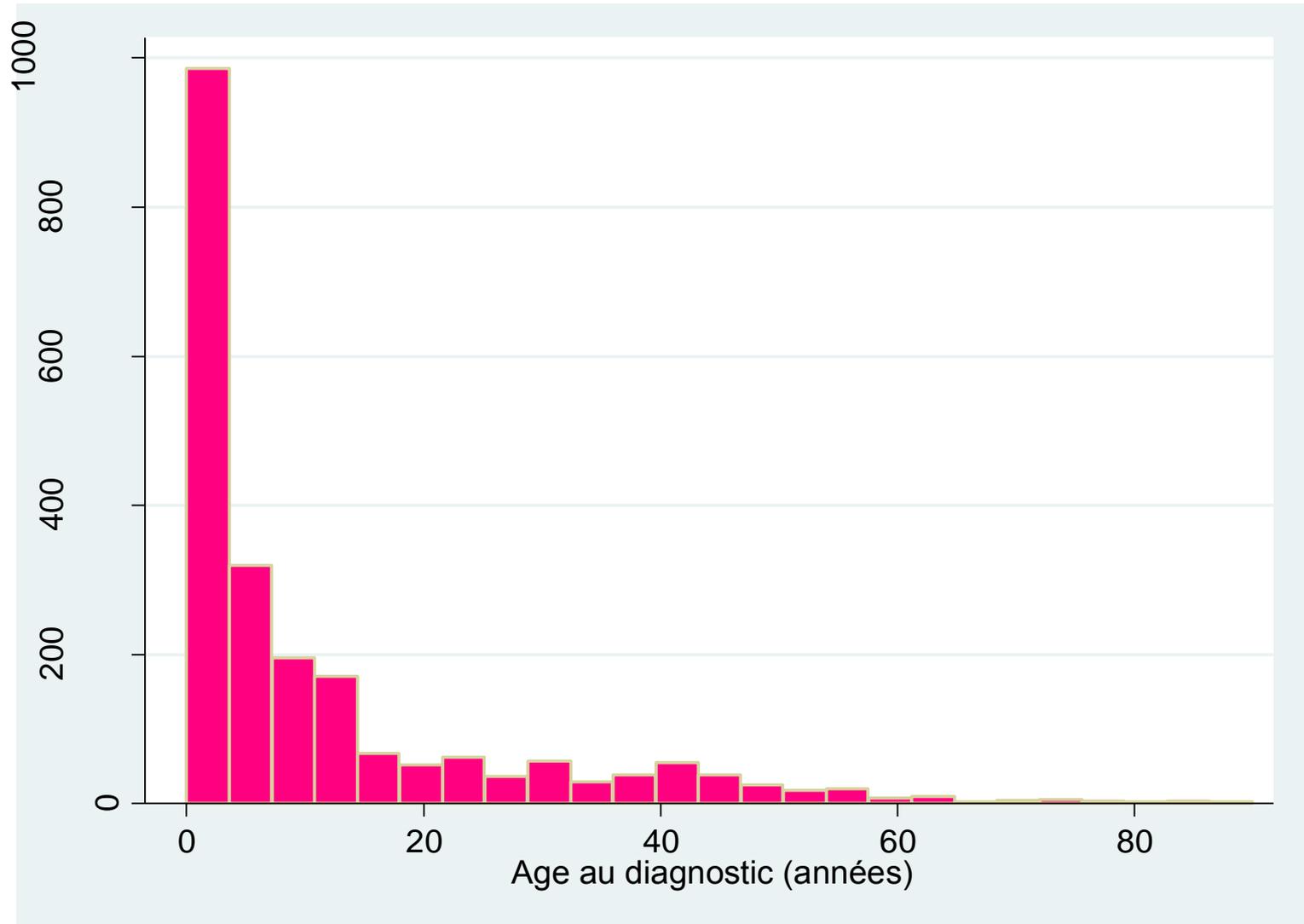
LOUIS LICHTENSTEIN, M.D.  
LOS ANGELES

Histiocytose  
à  
Cellules de  
Langerhans

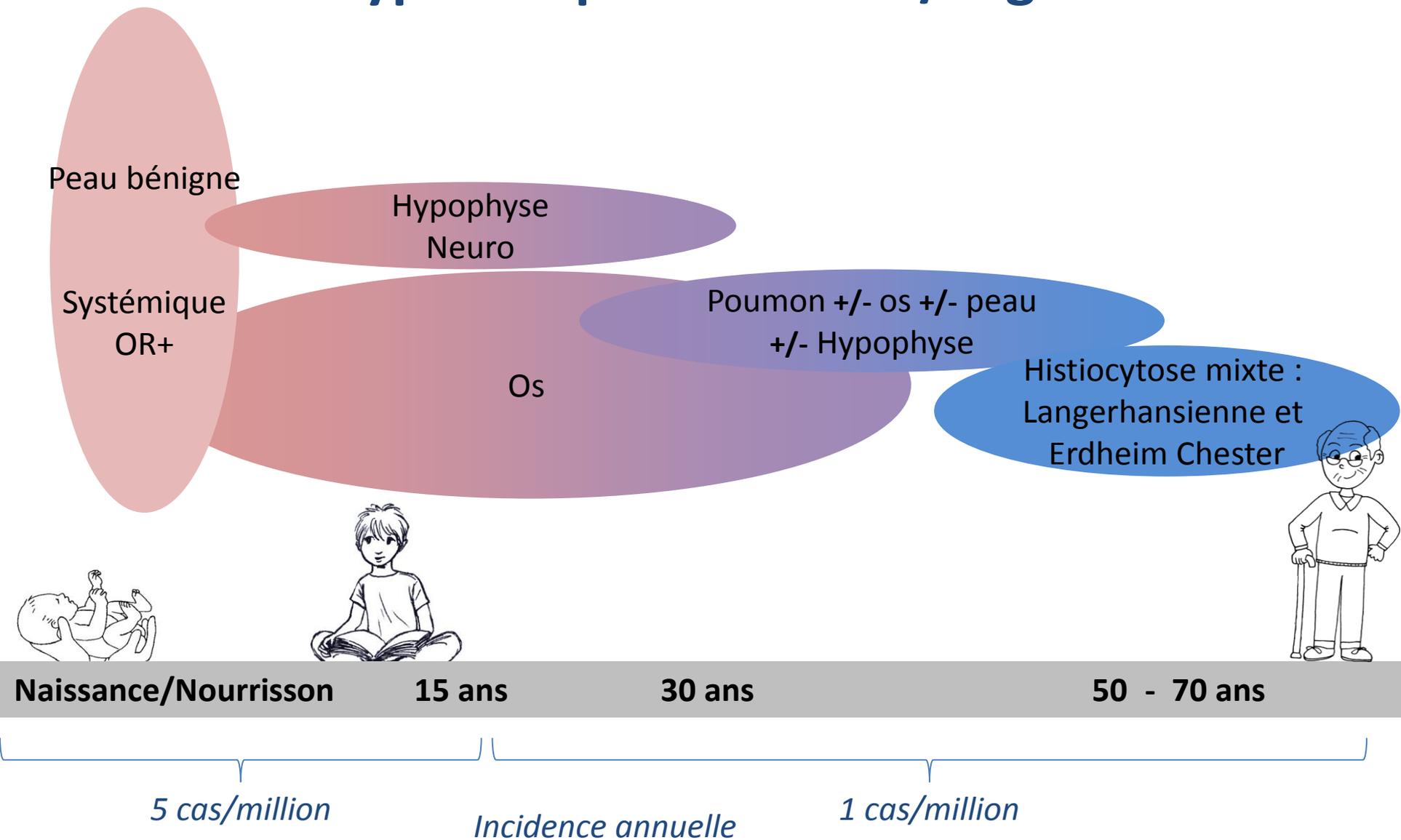
# **Histiocytose langerhansienne**

# Epidemiologie Incidence $\sim 2/10^6/\text{an}$ .

Registre en France depuis 1993 : 2200 pts/  $\sim 150$  cas/ ans  
enfant adulte



# Types de présentation / âge



## **Histiocytose langerhansienne :**

- **Aspect clinique et radiologique compatible**

**ET**

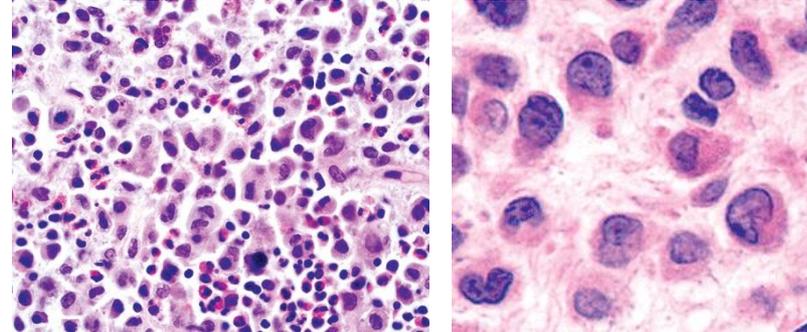
- **Preuve histologique**  
(sur site le plus facile à biopsier)

# Critères Histologiques

**Accumulation d'histiocytes au sein de tissus, sous forme de granulome, présentant des marqueurs de cellules de Langerhans**

- CD1a +
- Langerin = CD207 +
- (prot S100+)
- (Granules de Birbeck en MET)

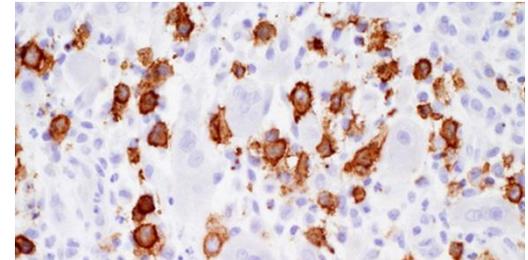
HES



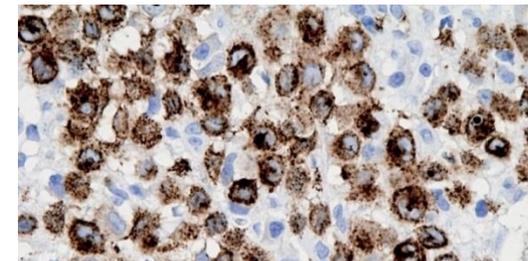
Composition du “**granulome histiocyttaire**”

- Cellules dendritiques CD1a+ / Langerin+
- Macrophages
- Lcytes T (dont T reg)
- PNs Eo
- Cellules géantes multinuclées osteoclast-like

CD1a +



Langerin



En vieillissant, l'aspect histologique se modifie :

- Histiocytes se chargent de lipide / perte expression CD1a
- Évolution vers la fibrose

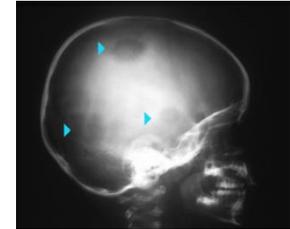
# Profil clinique et thérapeutique courante en 2018

# Organes atteints

**Peau**  
**35%**

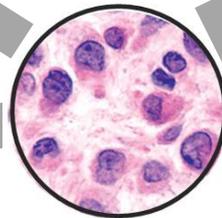
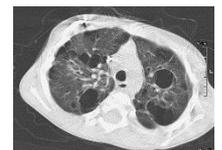


**Os**  
**80%**

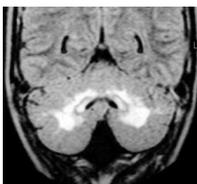


**Poumon 12%**

+++ adultes jeune fumeur



**Hypophyse 15-20%**  
Système nerveux central 5%



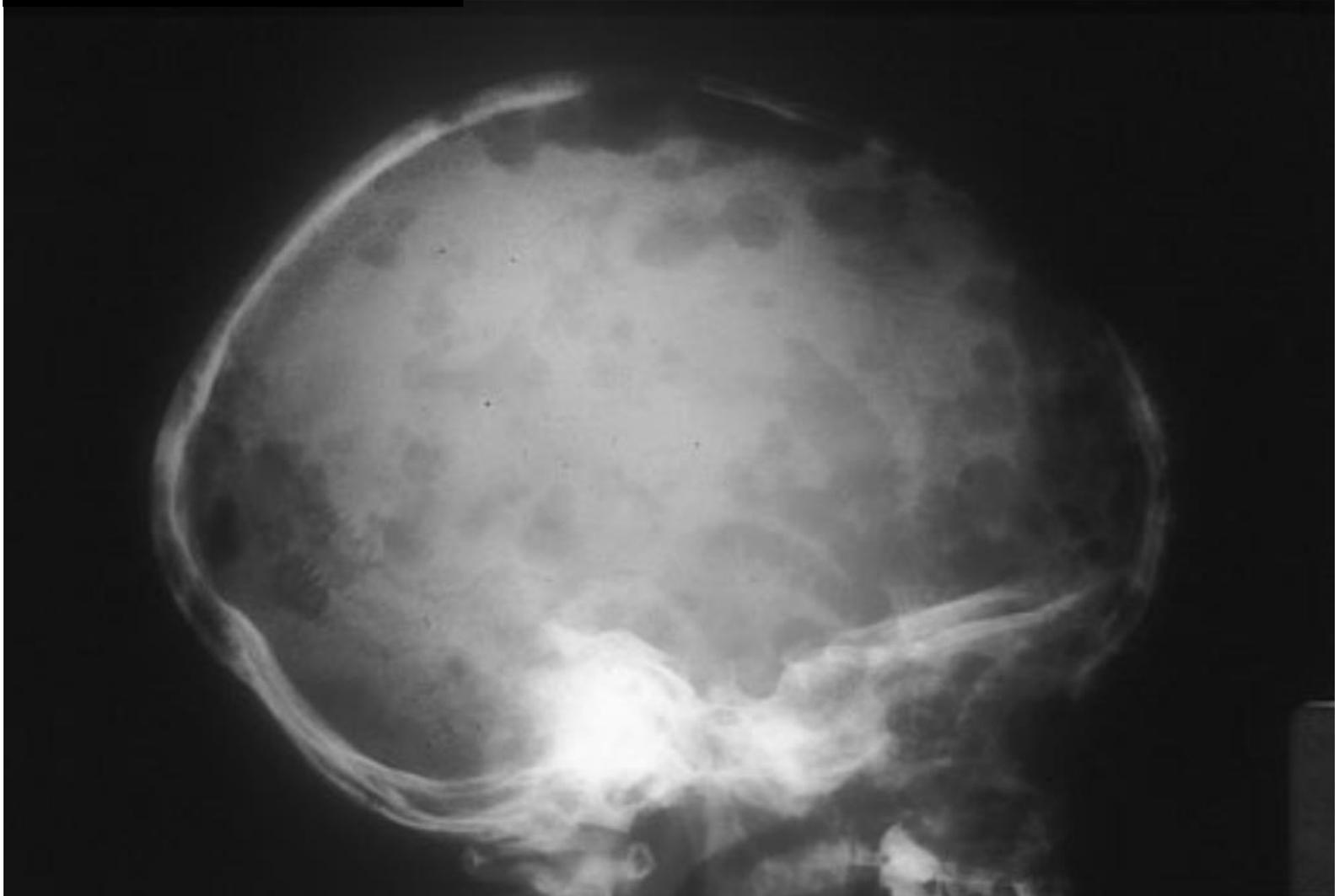
**Systemique OR+**  
**14%**



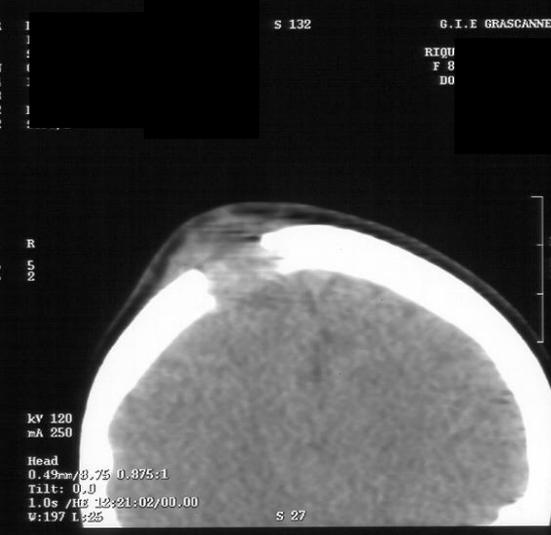
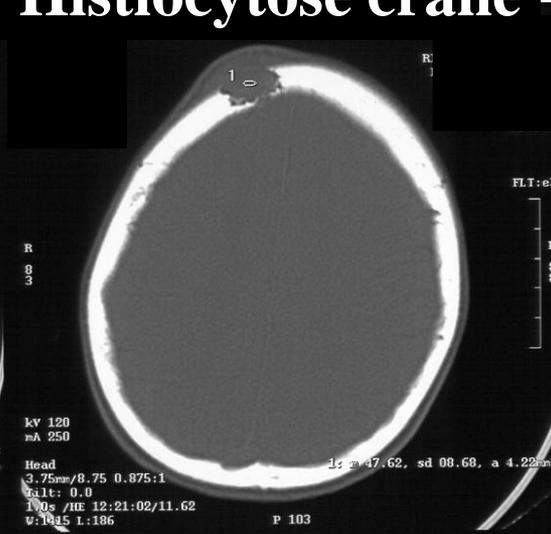
# Une maladie très rare et une maladie de système

- L'accès aux soins dépends
- les regards sur la maladie sont pluriels
  - Pédiatrie générale
  - Orthopédistes
  - Dermatologues
  - Endocrinologues
  - Hépatologues
  - Pneumologues
  - Neurologues
  - Stomatologues
  - ORL
  - *Hémato Oncologues*

# Histiocytose crane



# Histiocytose crane





# Vertebra Plana

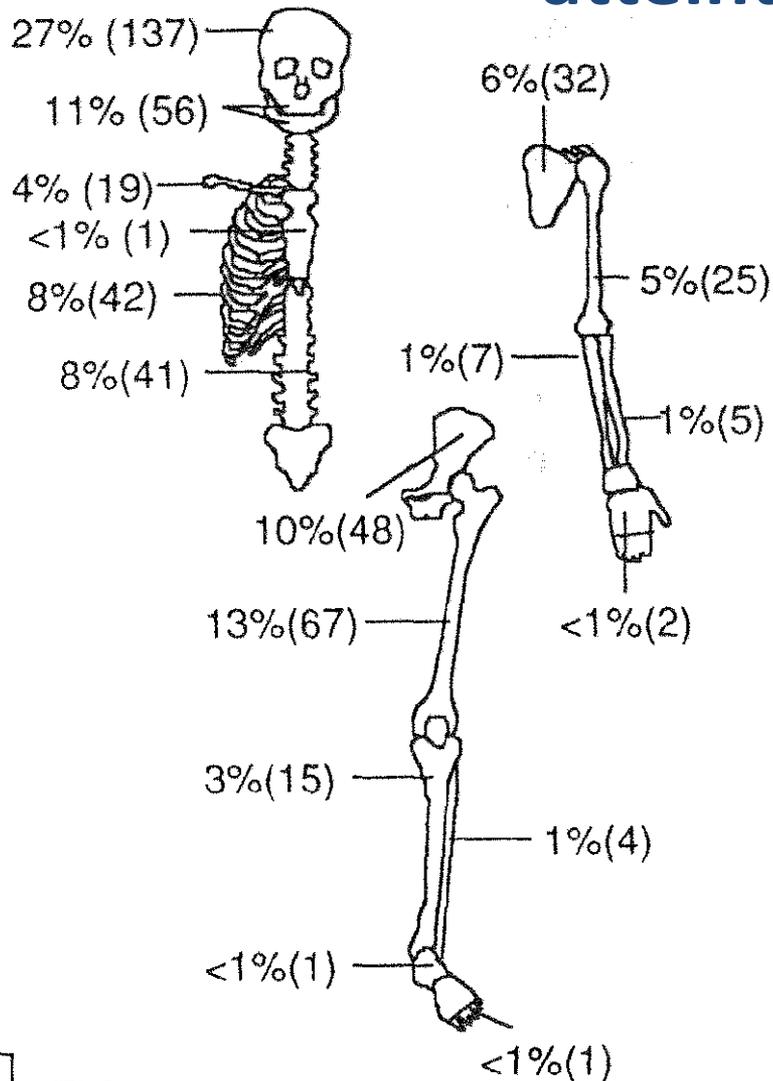




# Histiocytose fémur



# Distribution anatomique des atteintes osseuses



- **Prédominance**
  - tête
  - Vertèbres
  - Pelvis
  - Segment proximal membres
- **Extrémités: exceptionnelle**

# Peau

- 1/3 des cas
- De très nombreux aspects
  - érythème
  - squames / Croûtes de lait
  - Purpuriques
  - nodule
  - Papule
  - Non prurigineux
  - Distribution: tête tronc Pli

**Peau: enfant de 9 mois**



**Peau: enfant de 9 mois**



**Peau (3)**



**Peau  
35%**

**Peau: croutes de laits: garçon de 9 mois**











**Peau  
35%**



# Atteintes ganglionnaires / thymique

Ganglions  
10%

Cas 1



Cas 2

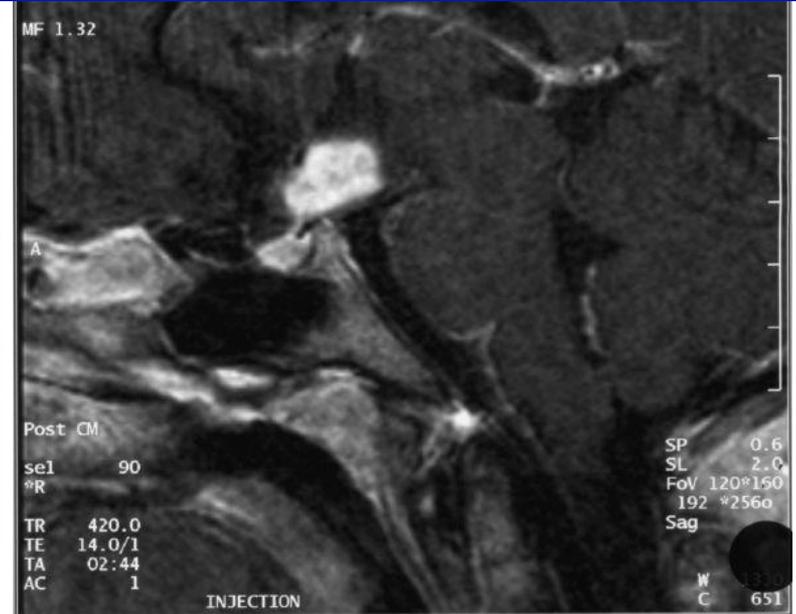


# Atteinte endocrinienne = hypophyse

**Hypophyse  
15-20 %**



HAND: *Polyuria and T*  
**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.



# Atteinte neurologique

Neuro  
5 %

## Neuro tumorale :

- Signes cliniques focaux
- Histologie spécifique: infiltration CL pathologiques
- Traitement : chimiothérapie
- Bon pronostic

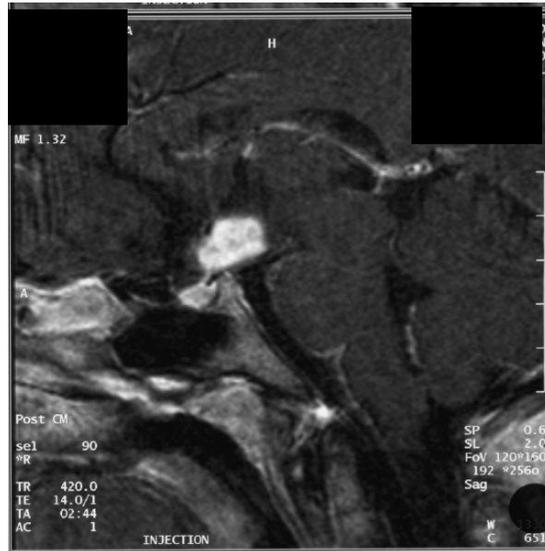
## Neuro dégénérative :

- Syndrome cérébelleux +++ syndrome pyramidal & pseudo-bulbaire, troubles cognitifs
- Histologie : inflammation, L<sup>cytes</sup> CD8+
- Apparition retardée (>8 ans)
- Pas de traitement efficace
- Etat grabataire variable

# Atteinte neurologique

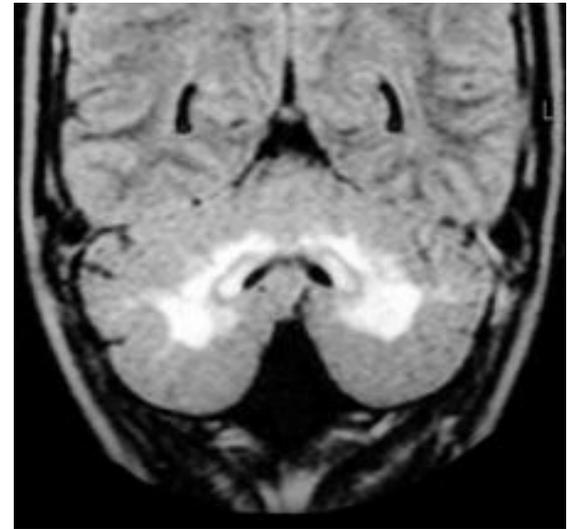
Neuro  
5 %

## Neuro tumorale :



- Processus expansif intracrânien

## Neuro dégénérative :



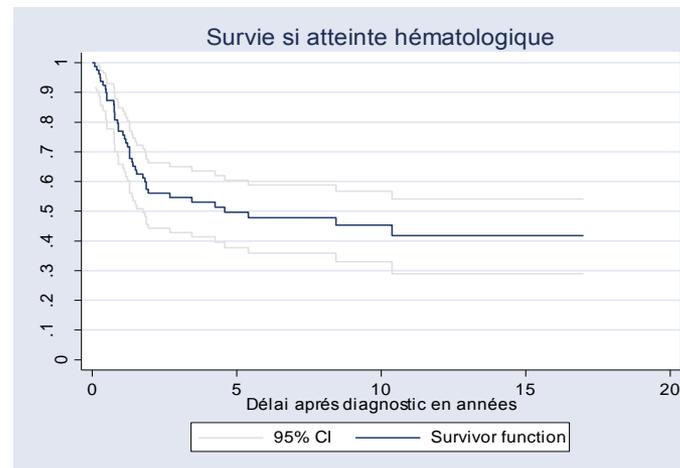
- Hypersignaux T2 substance blanche
- Hypersignal T1 noyaux gris centraux
- Atrophie corticale

# Forme « haut-risque » du nourrisson

OR+  
15 %



- atteinte des **organes à risque**
  - Hépatomégalie
  - Splénomégalie
  - Atteinte hématologique
- Historiquement de mauvais pronostic



- Parfois, syndrome d'activation macrophagique

# Forme « haut-risque » du nourrisson

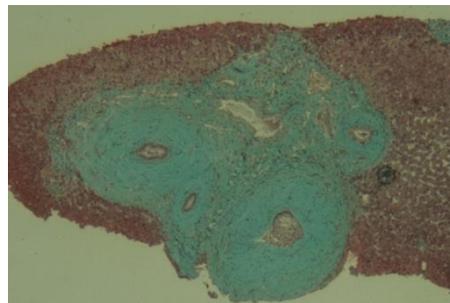
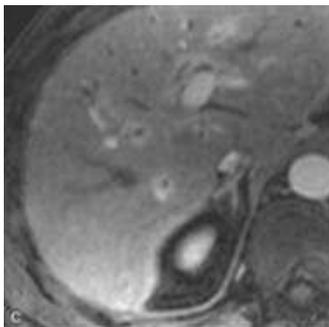
OR+  
15 %

## Atteinte hépatique aigue

- Hépatomégalie homogène
- Atteinte nodulaire- tumoral
- Cytolyse/ ictère

## ≠ Atteinte hépatique chronique

- Fibrose des voies biliaires
- Insidieuse (sur plusieurs années: Gamma GT) mais parfois dans la suite d'une atteinte aigue



**Cholangite sclérosante**

# Atteinte pulmonaire

**Poumon  
12 %**

- **Symptômes :**
  - Très discret
  - Dyspnée si pneumothorax ou atteinte massive & peut être secondaire à l'organomégalie (formes « haut-risque »)
  - Toux parfois
  - Auscultation souvent normale

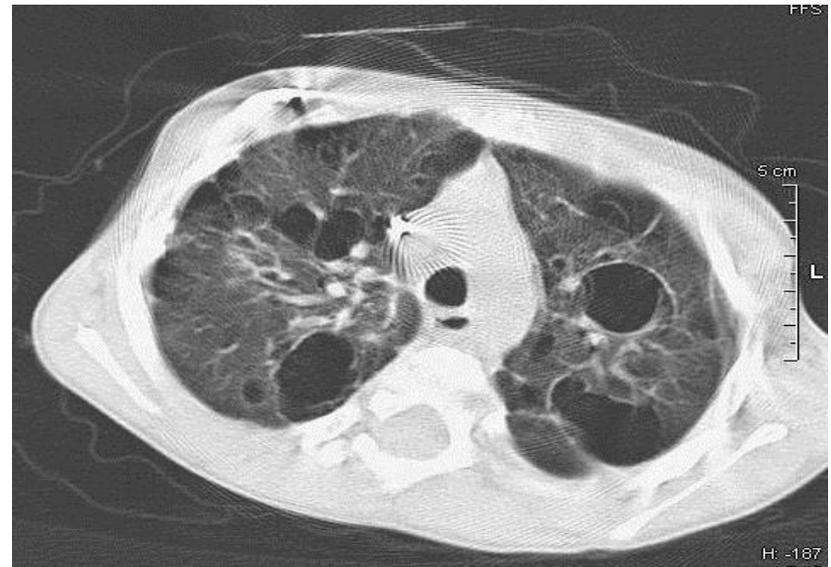
## ➤ Condensation alvéolaire



+++ jeune enfant  
Forme « haut-risque »

## ➤ Nodules

## ➤ Kystes



Association avec tabagisme chez jeune adulte

# Classification Société histiocytaire

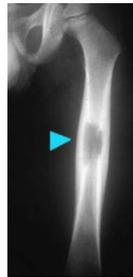
**SS** Un organe (ni foie ni rate, ni hématome ni poumon)

**MS OR-** multi système sans organes à risques

**MS OR+** multi système avec **organes à risques (OR)** : Foie, rate, hématome

**Poumon +** Atteinte pulmonaire SS ou MS, mais sans atteinte des OR

limitée / bénigne, et auto-régressive



multi-systémique  
réfractaire aux  
thérapeutiques  
avec atteinte des  
**organes à risque**



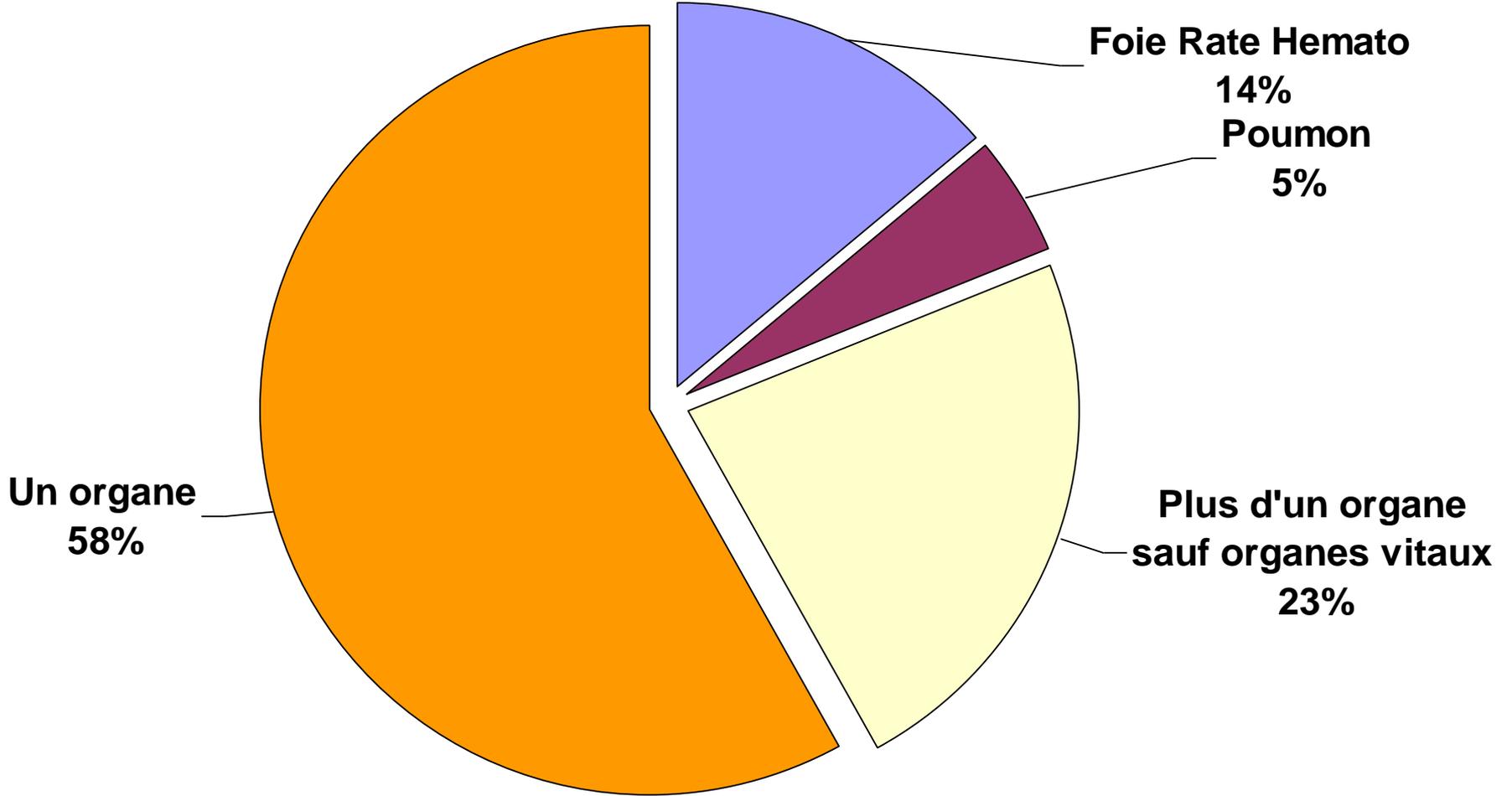
**SS**  
Fréquence 60%

**MS OR-**  
25%

**MS OR+**  
15%

Pas de chimio systémique

Chimio systémique



# Thérapeutique : Objectifs

- **Accompagnée la guérison** (+++ formes localisées)
- **Détecter les formes très sévères** à court terme
- **Limiter les séquelles** à long terme

# Thérapeutique : Moyens

- Le temps...
- La chirurgie et traitement local : toujours
- Radiothérapie : NON
- Pharmacopée : nombreuses drogues sont efficaces

Schémas validés :

**55% des cas** Vinblastine  
en asso avec Stéroïde ou 6MP

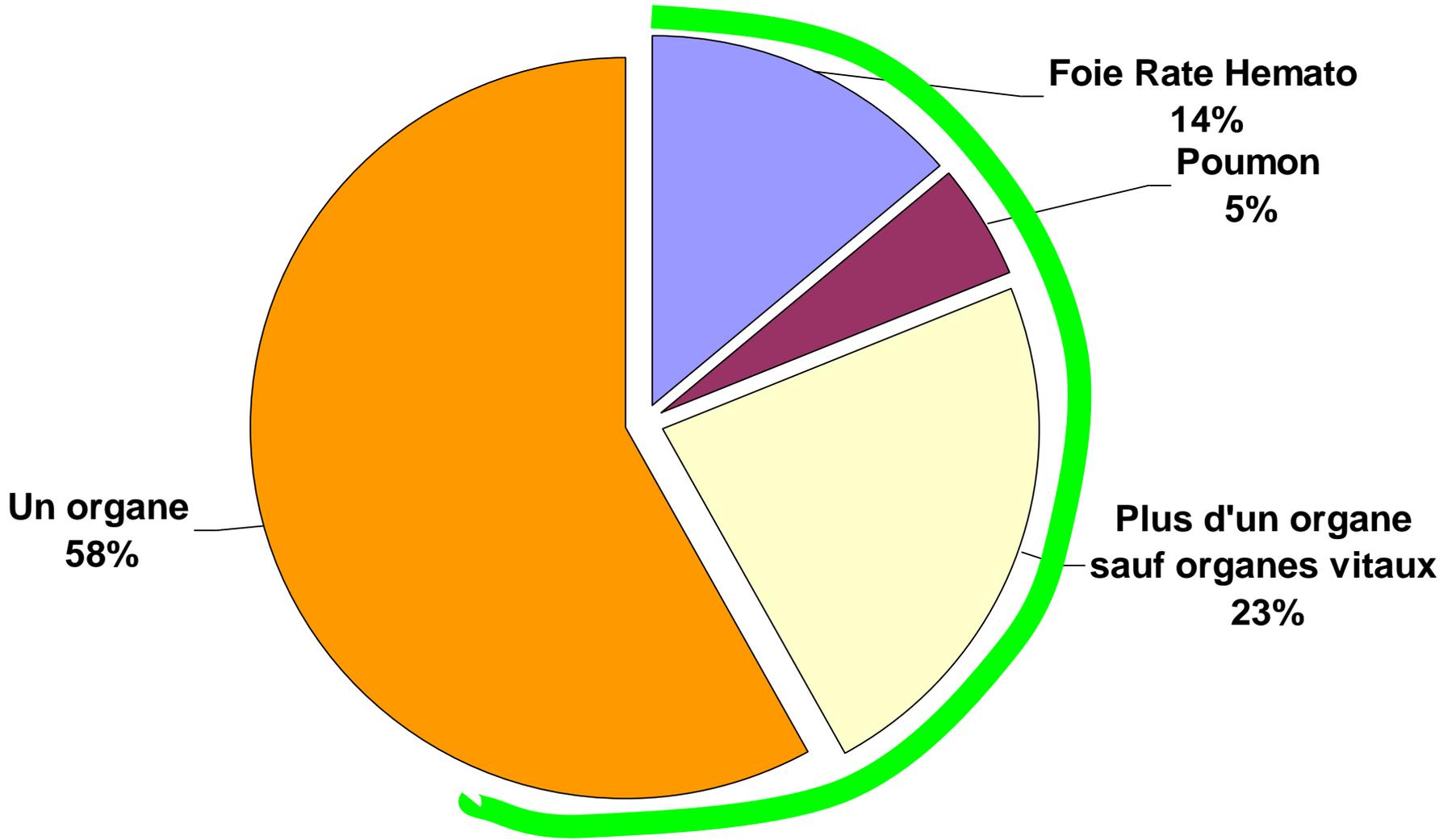
**10 % des cas** 2ème ligne

2CDA en monothérapie

2CDA Aracytine

1% des cas : Greffe de moelle conditionnement atténuée





# Une petite histoire des traitements de l'histiocytose..

- Avant les années 1960
- 1963 → 1990 Emergence de traitement régulièrement efficace
- 1990 → 2000 Structuration de protocole / définition de groupes de patients/ tentatives de traitement de 2 ème ligne
- 2000 → ... Intérêt de cures intensives 2 Cda Arac

## *Treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate*

### *Preliminary report*

*Three patients with proved reticuloendotheliosis (Letterer-Siwe syndrome) were treated with vinblastine sulfate in doses of 0.2 to 0.3 mg. per kilogram weekly for 8 to 15 weeks. The response in all three patients was so gratifying as to encourage further trials with this agent.*

Frances R. Beier, M.D.,\* L. Gilbert Thatcher, M.D.,\*\* and  
M. Eugene Lahey, M.D.

SALT LAKE CITY, UTAH

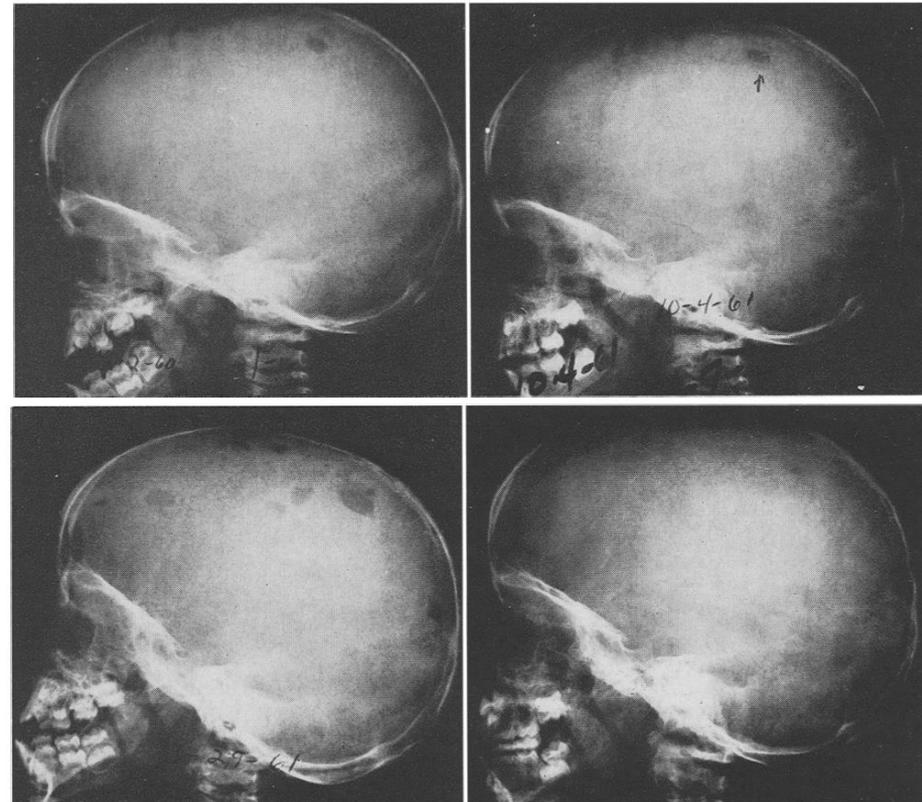


Fig. 1. Case 1. *A*, Multiple osteolytic lesions in the calvarium, at 18 months of age. *B*, Increase in size and number of lesions while treated with prednisone at 21 months of age. *C*, Beginning healing of lesions three months after initiation of vinblastine sulfate therapy at 28 months of age. *D*, Resolution of lesions at 3 years of age.

## INDUCTION

### Corticosteroid (CS)

CS : 40 mg /m<sup>2</sup> x28 days,  
then decrease

VBL VBL VBL VBL VBL VBL

Vinblastine (VBL) 6 mg/m<sup>2</sup>, always <10 mg

## EVALUATION

NAD >

AD Better >

AD Worse  
RO- >

AD Worse  
RO+ >

## MAINTENANCE

CS  
D1 to D5

CS  
D1 to D5

CS  
D1 to D5

6MP

50 mg/m<sup>2</sup> if RO+

VBL

VBL

15 Courses

VBL

01 02 03 04 05 06 07 WEEK 08 09 10 11 12 .//. 51 52 53

2nd Induction

then  
evaluation

## SECOND LINE THERAPY

2-CdA Monotherapy

2-CdA and Cytarabine

## CLINICAL TRIALS AND OBSERVATIONS

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

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

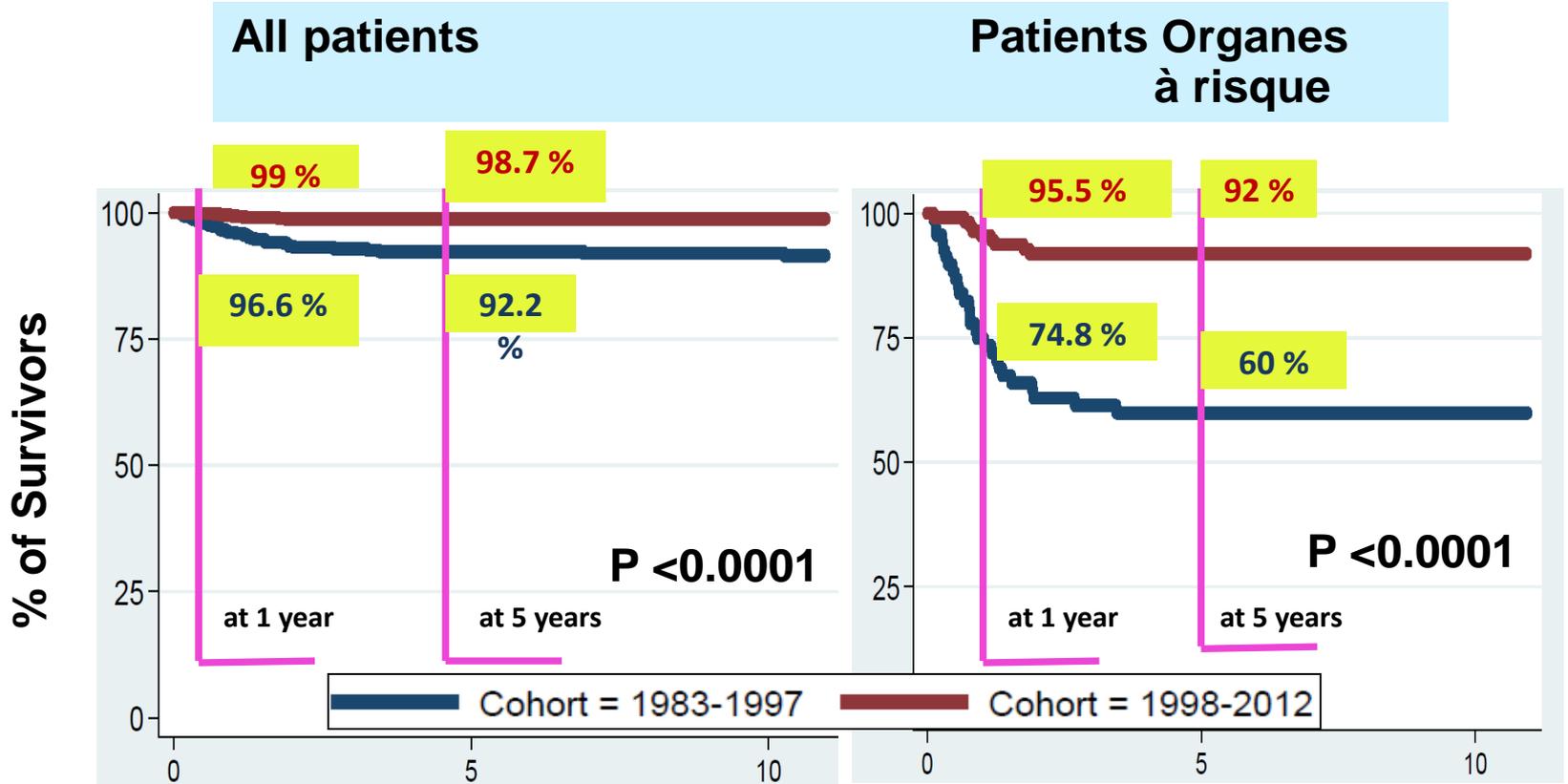
<sup>1</sup>Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, Paris Registre des Histiocytoses Centre de Référence des Histiocytoses, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Paris, France; <sup>2</sup>Hémo Oncologie Pédiatrique, Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Montpellier, Montpellier,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

### Key Points

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

An international phase 2 study combining cladribine and cytarabine (Ara-C) was initiated for patients with refractory, risk-organ–positive Langerhans cell histiocytosis (LCH) in 2005. The protocol, comprising at least two 5-day courses of Ara-C (1 g/m<sup>2</sup> per day) plus cladribine (9 mg/m<sup>2</sup> per day) followed by maintenance therapy, was administered to 27 patients (median age at diagnosis, 0.7 years; median follow-up, 5.3 years). At inclusion, all patients were refractory after at least 1 course of vinblastine (VBL) plus corticosteroid, all had liver and spleen involvement, and 25 patients had hematologic cytopenia. After 2 courses, disease status was nonactive (n = 2), better (n = 23), or stable (n = 2), with an overall response rate of 92%. Median disease activity scores decreased from 12 at the start of therapy to 3 after 2 courses (*P* < .0001). During maintenance therapy, 4 patients experienced reactivation in risk organs. There were 4 deaths; 2 were related to therapy toxicity and 2 were related to reactivation. All patients experienced severe toxicity, with World Health Organization grade 4 hematologic toxicity and 6 documented severe infections. The overall 5-year survival rate was 85% (95% confidence interval, 65.2%-94.2%). Thus, the combination of cladribine/Ara-C is effective therapy for refractory multisystem LCH but is associated with high toxicity. (*Blood*. 2015;126(12):1415-1423)

# SURVIE cohorte nationale française

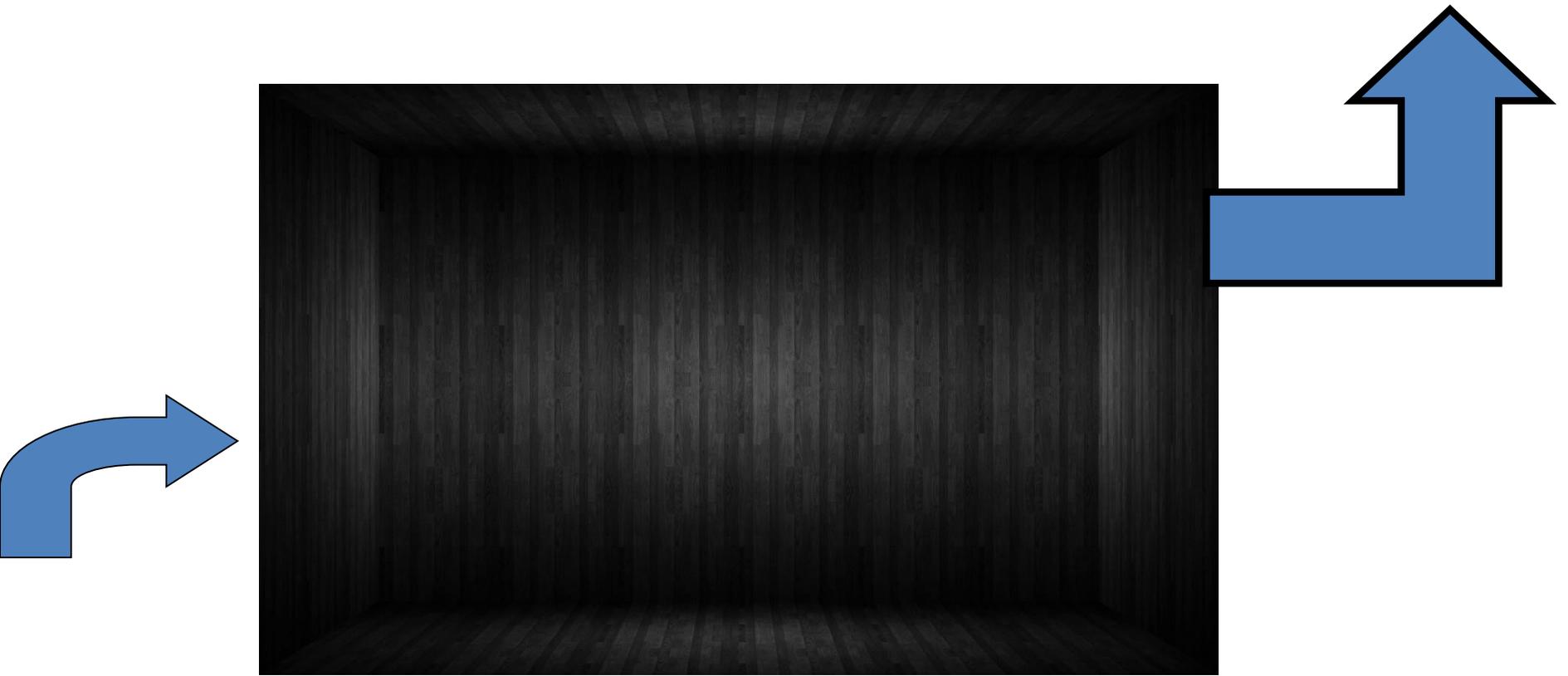


Number at risk	0	5	10	0	5	10
<i>Cohort 1983-1997</i>	483	283	209	68	37	33
<i>Cohort 1998-2012</i>	995	462	148	112	71	32

# Problèmes résiduels...

- Formes graves
  - Toxicité ++++
  - Durée hospitalisation 50 jours sous flux
- Séquelles à long terme
  - Atteinte neuro dégénérative
  - Cholangite sclérosante
  - Insuffisance respiratoire
- Formes récidivantes

# Pb résiduel : Effet Boite Noire



# Bases moléculaires

# Connaissance jusqu'en 2010



**Depuis 2010...  
Braf et au delà**

**...**

**Un nouveau paradigme: *A  
MAP Kinase disease***



## Mutation *BRAF*<sup>V600E</sup> dans l'HL



- ***BRAF*<sup>V600E</sup>** découverte par génotypage par spectrométrie de masse (screening hotspot d'oncogènes)
- Concerne **57% des HL** (n=61 cas)
- **100% des HL** : activation voie MAPKinases



**blood**<sup>®</sup>

2010 116: 1919-1923  
doi:10.1182/blood-2010-04-279083 originally published  
online June 2, 2010

### Recurrent *BRAF* mutations in Langerhans cell histiocytosis

Gayane Badalian-Very, Jo-Anne Vergilio, Barbara A. Degar, Laura E. MacConaill, Barbara Brandner, Monica L. Calicchio, Frank C. Kuo, Azra H. Ligon, Kristen E. Stevenson, Sarah M. Kehoe, Levi A. Garraway, William C. Hahn, Matthew Meyerson, Mark D. Fleming and Barrett J. Rollins



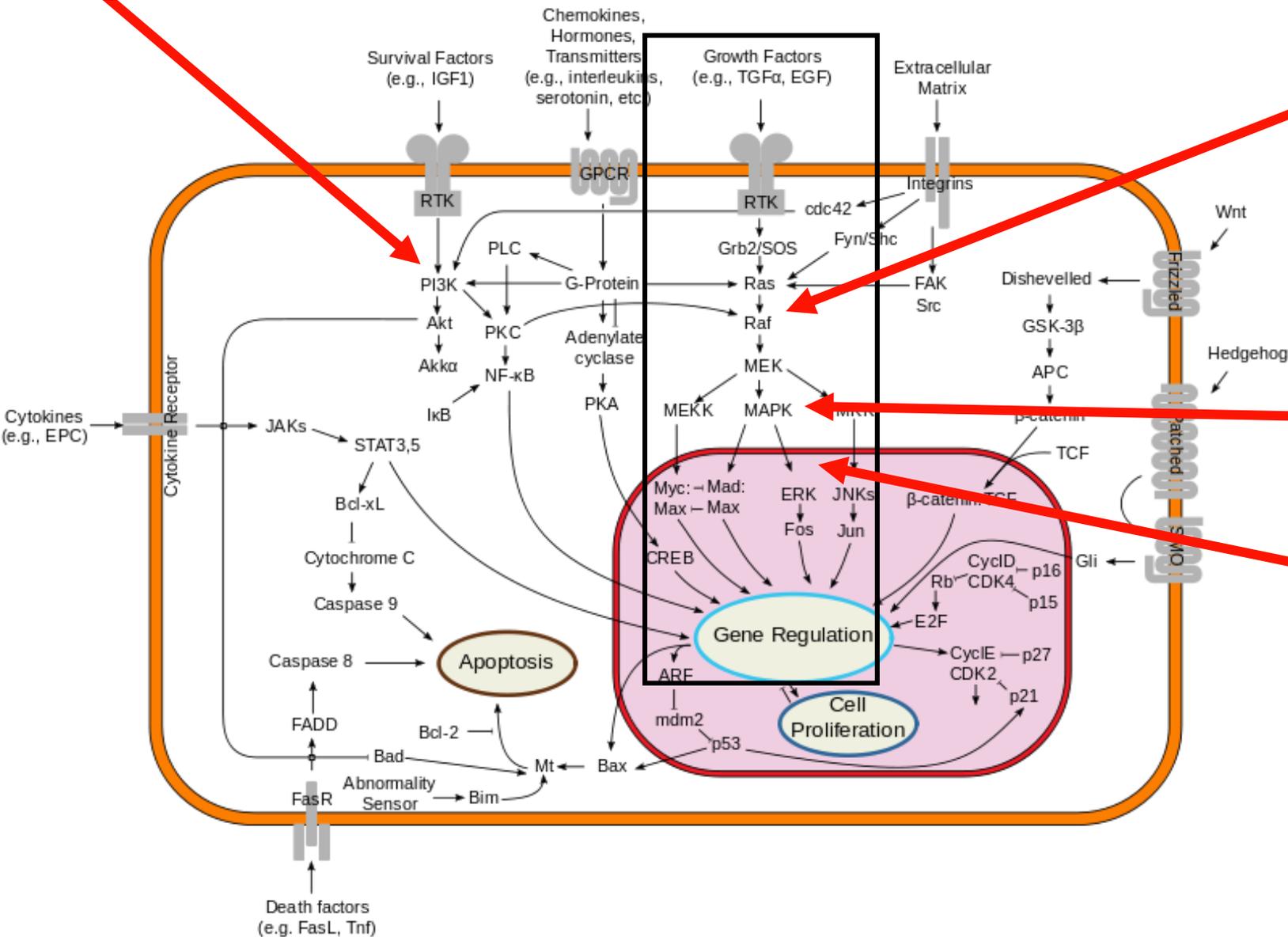
# Voie des mapkinases dans l'histio

1 % muté

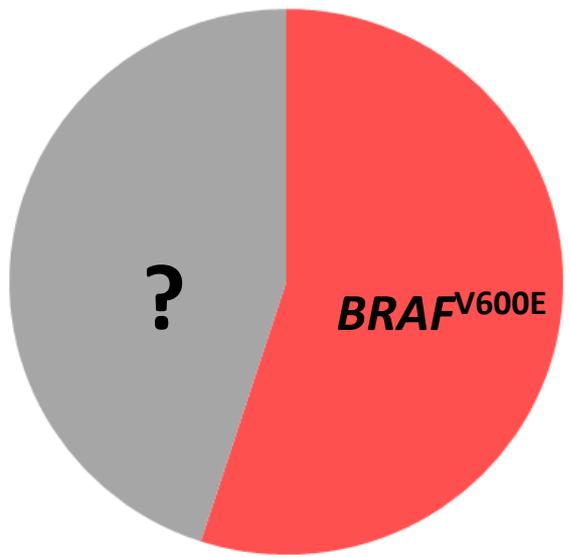
50% muté

20 % muté

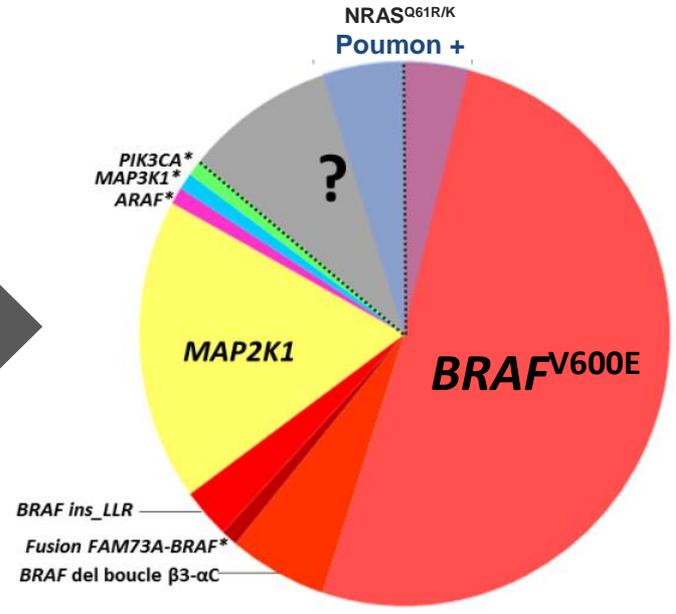
100% activé



# Spectre mutationnel dans l'histiocytose langerhansienne



2012



2017

# Voie de mapkinases et thérapies ciblées ?



# Les inhibiteurs sélectifs de BRAF



- ✓ Vémurafénib et dabrafénib
- ✓ Bloquent le **domaine de liaison à l'ATP** => **pas d'activité kinase**
- ✓ Ciblent **BRAF en conformation active** sauvage ou muté
- **MAIS activation paradoxale** sur dimère BRAF-CRAF
  - ⇒ **Efficace essentiellement sur *BRAF*<sup>V600E</sup>**
  - ⇒ **Inefficace** pour les mutations de *BRAF* gardant leur aptitude à former un dimère BRAF-CRAF
  - ⇒ **Potentiale l'effet activateur de mutations en amont**  
=> carcinomes cutanés

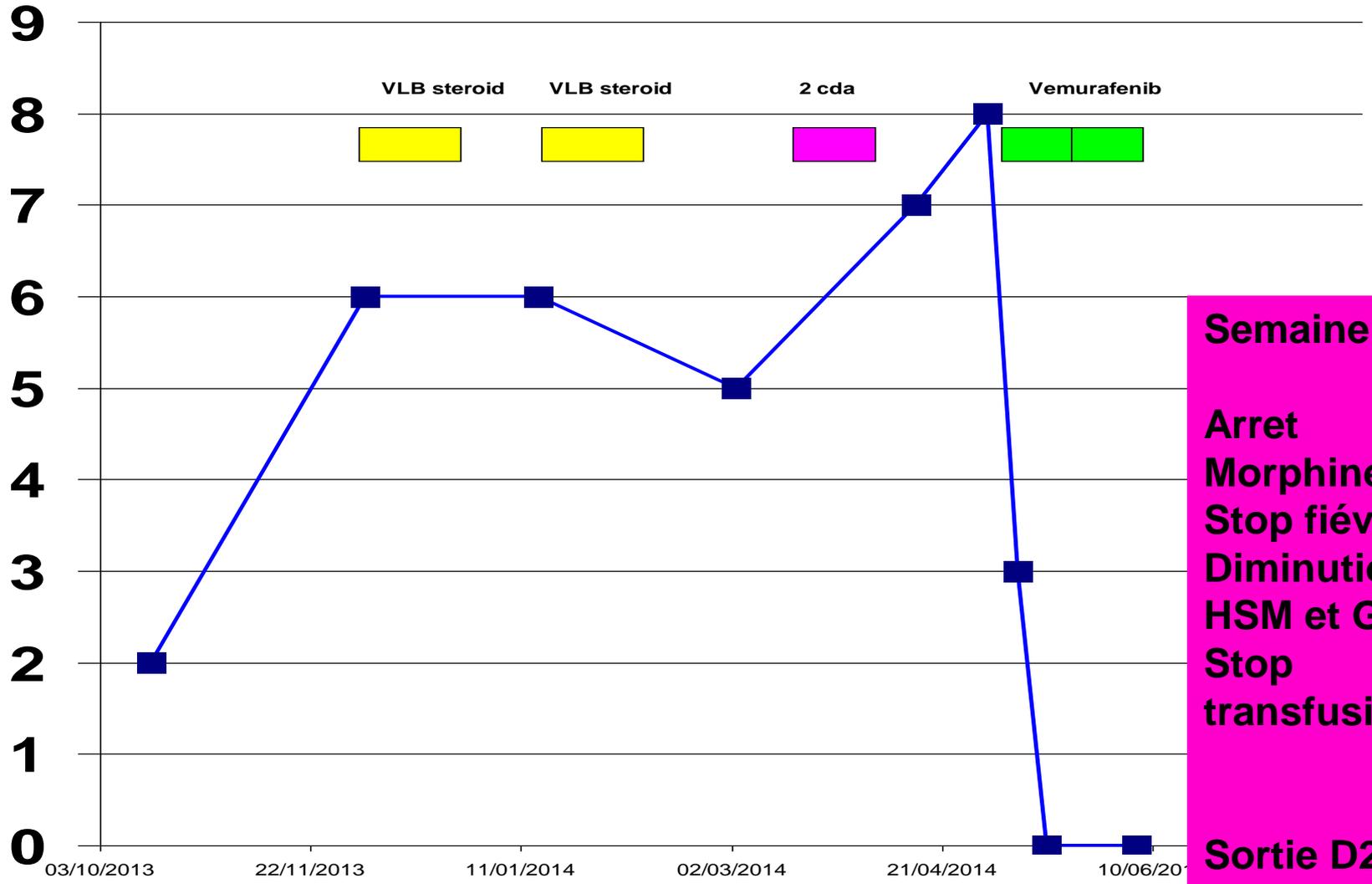
**50% des HL présentent une mutation  
somatique de *BRAF*<sup>V600E</sup>**

**95 % des patients réfractaires 'organes à risque' sont  
*BRAF* V600E**

**Vemurafenib  
Hors AMM  
1 pillule = 240 mg**



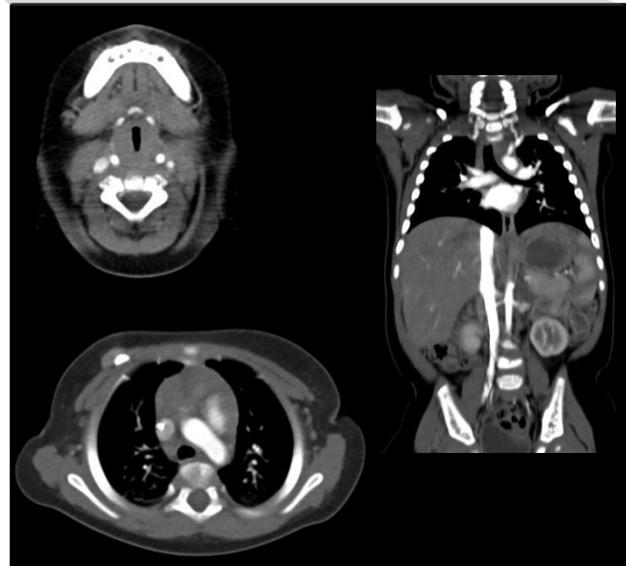
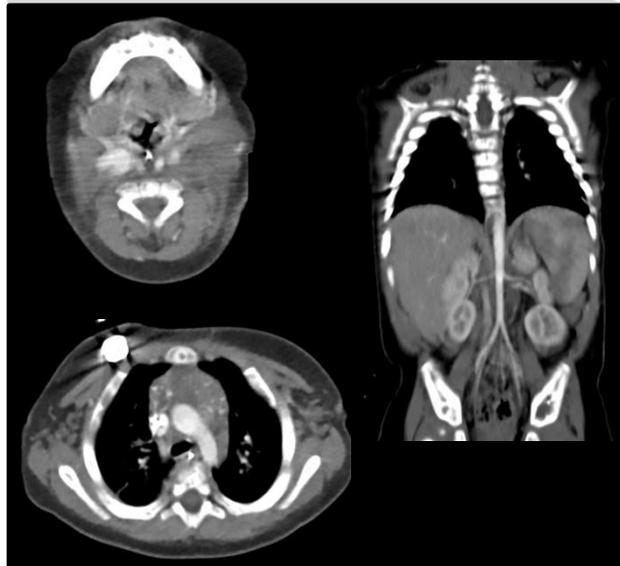
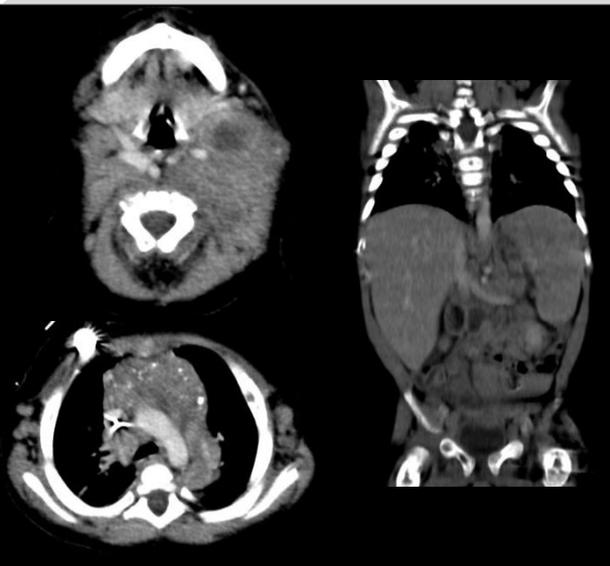
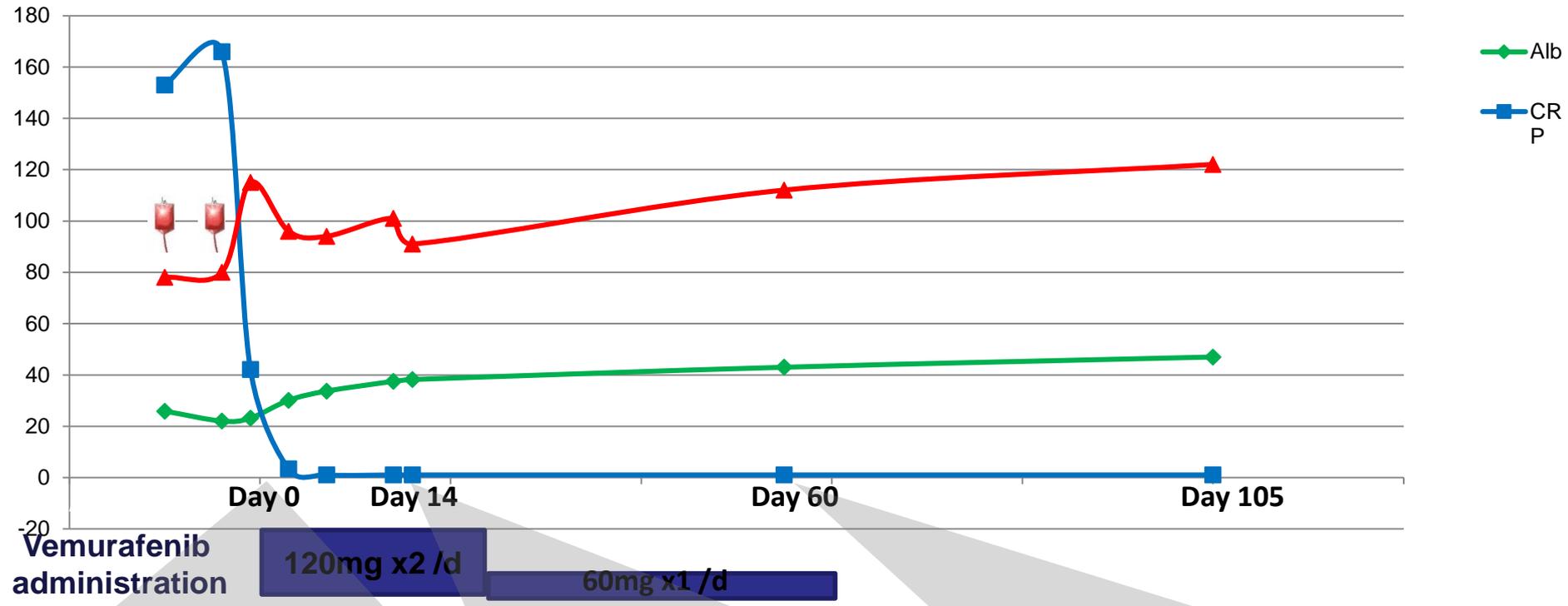
### Score d'activité



**Semaine 1**

**Arret  
Morphine  
Stop fièvre  
Diminution  
HSM et GG  
Stop  
transfusion**

**Sortie D21**



## Cas princeps

- ✓ Réponse complète obtenue très rapidement
- ✓ Très bonne tolérance à court terme
- ✓ Récidive après arrêt, moins sévère, répondant à la reprise du traitement



Publication **JAMA Oncology** Avr 2015

# Cohorte européenne 2014-2017

## Maladie réfractaire n=29

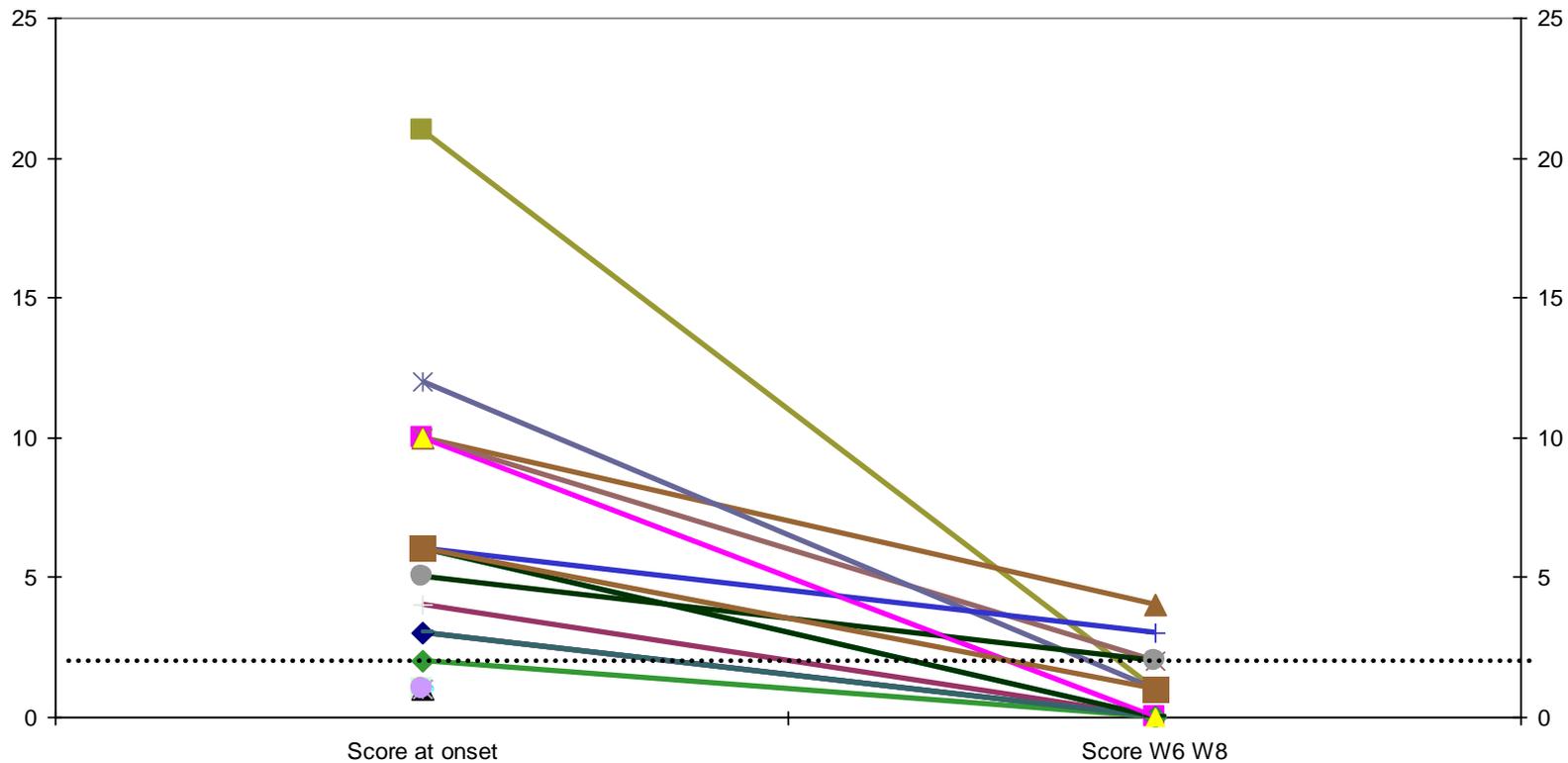
- Age au diagnostic  
1 an [0.1 – 3.5 an]
- Délai diagnostic – J1  
vemu: 0.8 ans
- RO + 22 RO-6
  - 3 Cholangite sclérosante
- Traitement avant le  
VEMU:
  - Tous VLB steroide
  - 2 Cda mono: 8
  - 2 Cda Arac 8
- Score Median J1: 6

## Neuro Degenerative n=6

- Age au diagnostic  
2 ans [0.6-2.7 ans]
- Délai diagnostic – J1  
vemu: 11.3 ans
- MS LCH : 5
- Traitement avant le  
VEMU:
  - Tous VLB steroide
  - Ig Iv 1
  - 13 cis ret. Acid 5
- 4 Chaise roulante

	Neuro Degenerative	RO-	Cholangite sclérosante	RO+ refractaire
<b>N</b>	6	6	3	<b>19</b>
<b>Organes cibles</b>	CNS Walk Cognitive function	Os Après 2 lignes	Foie Et systémique	<b>Att Hémato Gg Foie Rate OS</b>
<b>Age J1</b>	13 ans (6.6 ans → 20 ans)	2 ans (0.7 → 14 ans)		
<b>Evaluable Court terme</b>	6	29		
<b>Suivi depuis J1</b>	19.2 mois	11 mois		
<b>Toxicité sévère Arrêt thérapeutique</b>	2 : malaise n=1 Eruption n=1	1 DC (association CLOFARABINE) 0		
<b>Réponse</b>	1 response partielle	Reponse complète	Reponse complète sur les signes systémiques mais échec sur la cholangite sclérosante	<b>100% Reponse complète si monothérapie</b>
<b>Survie</b>	100%	96 %		
<b>Dose PK</b>			Dose adaptation : 2 ↑ 3 ↓	
<b>Rechute</b>	No		14 <i>Rechute Peau Os systémique</i>	

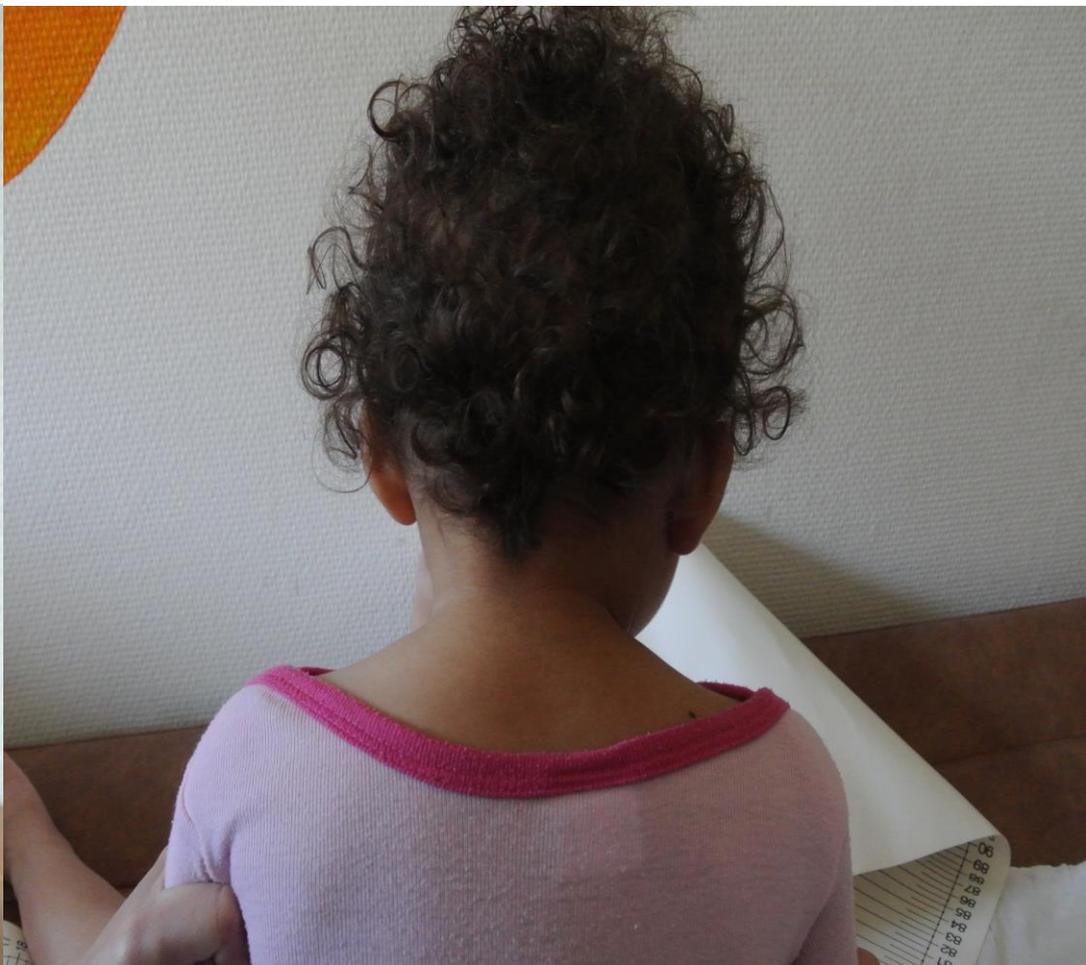
# Disease activity score J1 et S6



**J1**



**J14 après Vemu**



# Conclusion de l'étude pilote

- **Le Vemurafenib en Monotherapie dans les formes ARD**
  - 100% response
  - **NE PAS ASSOCIER** à une chimiothérapie !
- **Très court délai de réponse**
- **Profil de tolérance : acceptable (bien mieux que HSCT ou 2 Cda Arac ou clofarabine ou steroide haute dose)**
  - Pas de kerato acanthoma
  - Patient ambulatoire
  - Toxicité cutanée aigue / panniculite dose dépendant
- **Neuro degenerative histioc: Peu ou pas d'effet dans notre courte experience sur les signes cliniques**
- **Un traitement de 3 mois: trop court**

# Evidence based medecine in rare diseases..

- Réseau large & multi disciplinaire
- Registre /// exhaustif
- Lien Association Patients
- Liens Internationaux [www.eurohistio.net](http://www.eurohistio.net)  
& Histiocyte Society

- **Histiocytose langerhansienne et autres histiocytoses**
  - **Approche moléculaire très stimulante**
  - **Mieux comprendre pour mieux soigner**



**Nombreux challenges à relever**