

Rapport d'activité année 2022

Registre des histiocytoses

Hôpital Armand Trousseau, APHP.Sorbonne Université
Groupe d'Etude des Histiocytoses
Service d'hématologie-oncologie pédiatrique
26 avenue du Dr Netter
75012 Paris

Société Française de lutte contre les Cancers et les leucémies de l'Enfant et de l'adolescent – SFCE
Centre de référence des histiocytoses, filière de santé maladies rares immuno-hématologiques – MARIH

Groupe d'Etude
des Histiocytoses



Courriel : trs-registre-histiocytose@aphp.fr

Téléphone : 01 71 73 87 06 / 01 44 73 66 04

Les travaux du registre ont été soutenus par :

l'Association HISTIOCYTOSE FRANCE
L'Inserm
l'Association Les 111 des Arts
L'Association RMHE

La Fédération Enfants Cancers Santé et la SFCE
L'Association La petite Maison dans la Prairie
Filière Maladies rares Immuno hématologiques - MARIH



Table des matières

I. Rappels sur le Registre des histiocytoses	3
I.1 Introduction sur le Registre des histiocytoses	3
I.2 Evolution en 2022 - 2023	3
I.3 Rappel des objectifs du registre	4
I.4 Méthodes	5
I.4.1 Critères d'inclusion.....	5
I.4.2 Organisation du registre, autorisation et évolution récente	5
I.4.3 Sources d'informations et réseaux de soins.....	6
I.5 Financement.....	7
I.6 Comité de pilotage.....	7
I.7 Panel d'anatomopathologistes.....	7
I.8 Date d'analyse	8
II. Résultats	9
II.1 Répartition des cas par diagnostics.....	9
II.2 Détails par pathologies	10
II.2.1 Histiocytoses langerhansiennes	10
II.2.2 Xanthogranulome juvénile.....	11
II.2.3 Maladie d'Erdheim Chester.....	12
II.2.4 Maladie de Rosai Dorfman Destombes	13
II.2.5 Histiocytoses mixtes	14
II.2.6 Histiocytose malignes.....	15
II.3 Nombre de patients par région et par centre.....	16
II.4 Evénements surveillés par le registre chez l'enfant de moins de 15 ans avec diagnostic d'histiocytose langerhansienne	20
II.5 Travaux de recherches.....	22
II.5.1 Travaux de recherche fondamentale et translationnelle en cours	22
II.5.2 Travaux de recherche clinique.....	26
II.5.3 Publications en articles dans une revue à comité de lecture	27
II.5.4 Réunion annuelle du centre de référence : 25 novembre 2022.....	45
II.6 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.	46
III. Conclusion	46
Annexe 1 : Code CIM10 et Orphanet des histiocytoses.....	47
Annexe 2 : Correspondants du registre.....	48

I. Rappels sur le Registre des histiocytoses

I.1 Introduction sur le Registre des histiocytoses

Les histiocytoses sont des maladies rares, que de très nombreux praticiens et spécialistes sont amenés à voir, à diagnostiquer et, à suivre. Elles donnent des difficultés importantes aux médecins impliqués dans le diagnostic et le soin. Pour les patients et leurs familles, l'extrême rareté de la maladie ajoute à la difficulté propre de la maladie, une errance et un manque d'informations validées sur le pronostic et des incertitudes sur le soin.

Comprendre et soigner les histiocytoses constituent la base des missions du centre de référence des histiocytoses.

Le registre national des histiocytoses apporte une contribution importante en fournissant des données sur l'incidence / prévalence de la maladie et le suivi des patients, puisque ce registre est aussi une cohorte, organisant le suivi prospectif des patients. Les données présentées ici sont les données accumulées depuis 1993 dans le Registre des histiocytoses.

L'extrême rareté justifie pleinement qu'il puisse exister un centre ressource unique pour accumuler l'expérience et développer connaissance et expertise. Mais ce centre ressource n'a de sens que s'il s'appuie sur un large réseau de correspondants, que s'il produit des connaissances pour sortir ces maladies du flou qui les caractérisait et enfin que s'il contribue à améliorer l'état de santé des personnes concernées en permettant d'organiser des évaluations des pratiques, et au-delà d'envisager des nouvelles thérapeutiques parfois hors AMM pour des situations très bien définies. L'essai thérapeutique est l'étalon-or de l'évaluation des soins innovants. Mais la rareté des cas et leur dispersion limitent les possibilités dans les histiocytoses. Le registre est un outil qui permet de contre balancer cette rareté et la dispersion des cas.

Comme dans de nombreuses maladies rares, notre investissement est porté par des associations de patients, nationale comme *Histiocytose France*, ou locale comme *La petite maison dans la prairie* ou enfin plus généraliste comme *La Fédération Enfance et Santé*. Cette liste non exhaustive d'associations qui soutiennent notre projet et joignent leurs efforts à ceux des pouvoirs publics, malgré une période économique difficile, nous permettent de continuer l'activité du registre.

Ce registre s'appuie sur le réseau des sociétés savantes, en particulier la SFCE (Société Française des Cancers de l'Enfant) et la SHIP (Société d'Hémo Immunologie Pédiatrique) et il contribue de facto au comité histiocytose de la SFCE.

I.2 Evolution en 2022 – 2023

Il n'y a pas eu de modifications dans l'organisation générale du registre mais le support de celui-ci a migré sur une base Web nommée HISTIO BASE, opérationnelle depuis février 2023. Ce travail est le fruit de la collaboration avec l'Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, UMR-S 1136, Sorbonne

Université. Celle-ci est capable de porter les données des histiocytoses avec récupération de toutes les données « historiques », de garantir la sécurité des données (CNIL et RGPD compatible). Elle est plus fiable que l'ancienne base Access (fin des répliques), et est accessible à distance et à plusieurs intervenants/ plusieurs sites.

Plusieurs travaux se sont poursuivis et ont été publiés. Ils sont détaillés dans le chapitre sur les activités du registre. Le registre reste un outil épidémiologique à la disposition du centre de référence qui vient d'être relabélisé en 2023, dans le cadre du plan maladies rares numéro 4. Dans cette logique, ce rapport et les données du registre peuvent être transférables à la Banque Nationale de Données Maladies Rares (BAMARA). On rappelle que plusieurs propositions ont été faites dans ce sens aux responsables de BAMARA, y compris lors d'une rencontre en septembre 2018, qui n'ont pas à ce jour abouti. Le recrutement du registre intéresse tous les centres de soins en France, dont une petite minorité dispose du label centre de référence ou centre de compétence. Il a donc une assise nationale contrairement à BAMARA pour ces pathologies.

Depuis mars 2021, la coordination du registre est assurée par le Pr Sébastien Héritier lors du renouvellement de la qualification du registre par le comité d'évaluation des registres.

Depuis 2019, le réseau français est membre fondateur du consortium européen (ECHO : European Consortium for HistiOcytosis) qui vise à coordonner les actions des différentes équipes européennes pour des projets de soins et de recherches commun. Ce consortium, après une période difficile du fait de la pandémie COVID, a redémarré ces activités en 2021 et comporte plusieurs groupes de travail en cours sur la thématique des biomarqueurs dans les histiocytoses, la prise en charge des patients traités par thérapie ciblée au long court, en encore la constitution d'une base de donnée européenne (www.echo.histio.net).

1.3 Rappel des objectifs du registre

Les objectifs du registre sont:

- 1) Mesurer l'incidence et la prévalence de la maladie
- 2) Mesurer la mortalité spécifique en population
- 3) Déterminer les facteurs de risque d'apparition de la maladie et les moyens de prévention éventuels
- 4) Mesurer l'incidence et la prévalence des séquelles à long terme dans cette maladie (atteinte hypophysaire – cholangite sclérosante – insuffisance respiratoire – troubles neurologique et psychiatrique) et d'évaluer les méthodes de prévention
- 5) Mesurer l'impact des prises en charge thérapeutiques sur l'évolution à long terme de la maladie en particulier la mortalité, et les séquelles à long terme
- 6) Permettre la réalisation d'études biologiques fondamentales sur de grands échantillons de patients dont le profil évolutif est déterminé. Ces études visent 2 objectifs : i) la détermination des facteurs d'apparition de la maladie avec une meilleure compréhension de la physiopathogénèse ; ii) la caractérisation des facteurs déterminants l'évolution de la maladie, la réponse au traitement et la survenue de séquelles.

I.4 Méthodes

I.4.1 Critères d'inclusion

Les pathologies qui font l'objet d'une surveillance par le registre sont :

- a) L'histiocytose langerhansienne (définie sur la base de critères histologique et/ou radio clinique),
- b) Le xanthogranulome juvénile (forme systémique + d'un organe atteint),
- c) La maladie d'Erdheim Chester,
- d) La maladie de Rosai Dorfman. Les patients porteurs de mutations génétiques SLC29A3 sont associés à ce diagnostic et tous inclus.
- e) Les histiocytoses malignes
- d) Maladie de Gorham – cette dernière pathologie n'appartient pas aux histiocytoses, mais elle présente des similarités dans sa présentation radiologique et est prise en charge par un réseau de soins similaires.
- e) Autres histiocytoses (à cellules indéterminées, muticentrique progressive, éruptive généralisée, inclassables, etc...)

Il n'existe pas de critère d'âge, même si historiquement, le registre s'est développé à travers le réseau pédiatrique, en particulier celui de la SFCE et de la SHIP. Au sein du centre de référence, il s'appuie aussi sur les réseaux adultes de médecine interne, de pneumologie et de neurologie.

La validation des cas repose sur la validation du diagnostic. Celle-ci repose sur les critères usuels de la maladie et en cas de doute, sur un 2^{ème} avis auprès du panel des anatomopathologistes, coordonné par le Pr JF Emile, Hôpital A Paré, Boulogne-Billancourt.

I.4.2 Organisation du registre, autorisation et évolution récente

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

L'origine de ces données vient de plusieurs sources. Le départ a été l'étude rétrospective coordonnée par le Dr J Donadieu publiée en 1996 et le travail de collecte s'est alors poursuivi à travers des essais thérapeutiques et des PHRC (LCH II : 27 patients, HL97 : 72 patients, LCH III groupe 1 : 27 patients groupe 2 : 78 patients, LCH S 2005 : 10 patients) et le registre depuis 2004. Les données pour l'enfant de moins de 15 ans, entre 2000 et 2005 ont été complétées par l'identification des cas par le Registre national des hémopathies malignes de l'enfant (RNHE). Enfin, la collection des données adultes faite par le Dr T Genereau jusqu'aux années 2006 a été ajoutée à la base de données.

Après avoir eu comme support le logiciel ACCESS, la base de données est maintenant une base de données Web : HISTIOBASE, inaugurée en février 2023. Le coordinateur du registre a été le Dr J Donadieu jusqu'à la fin 2020 et le Pr S Héritier a pris le relais en 2021, le moniteur d'études cliniques est M-A Barkaoui. Depuis l'année 2013, l'équipe de l'Hôpital Saint Louis utilise la base de données et la

monitrice d'étude Mme E Bugnet, remplacée fin 2021 par Mme I Seghers assure la saisie et la validation des cas adultes recrutés à l'hôpital St Louis. Enfin, la nouvelle base Web va faciliter la saisie des patients adultes suivis par l'équipe de la Pitié-Salpêtrière dans le registre.

Les données sont recueillies sous la forme d'un cahier de recueil de données (CRF en anglais) dont il existe une version informatique et papier. Le monitoring des données se fait sur site. Il est encouragé d'avoir recours à une copie du dossier médical papier du patient et des principaux documents sources pour valider les données et permettre un contrôle de qualité.

I.4.3 Sources d'informations et réseaux de soins

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

L'organisation adulte apparaît comparable, mais beaucoup plus diffuse. Les sur-spécialités pivots sont la médecine interne, la pneumologie, et la neurologie. Les liens avec le centre de référence sont inscrits dans une charte de fonctionnement. La signature de la charte de fonctionnement étant intervenue fin novembre 2011, à ce jour, le recrutement et la validation des cas adultes ont continué à progresser.

Apports des bases de données institutionnelles : Nous ne sollicitons plus les bases de données du PMSI, car le codage apparaît très aléatoire et sa vérification demanderait un effort majeur, avec des résultats médiocres. Les données du PMSI national (année 2004 2007 puis 2008 2009 2010) et du CEPIDC (année 1978-2005) ont été transmises au registre. Le croisement entre ces sources, anonymes et les données nominatives du registre, impliquent des contacts au niveau à la fois de chaque institution hospitalière et des médecins certificateurs, afin de valider les diagnostics. Les contrôles faits ont montré des discordances très importantes sur le codage du PMSI et moins d'un cas sur 10 ayant un diagnostic d'histiocytose dans le PMSI s'est avéré confirmé.

Concernant les certificats de décès, ceux-ci ne mentionnaient en clair le diagnostic que depuis l'année 2000, il existe une large confusion entre histiocytose langerhansienne, lymphohistiocytose et histiocytose non langerhansienne, alors même que les codes CIM sont distincts. De ce fait, il est très difficile au niveau du registre, de recoder ces diagnostics. A noter que le codage ORPHANET en 2019 a enfin été clarifié et il n'y a plus qu'un code (Orpha code 389) pour classer l'histiocytose langerhansienne (**Annexe 1**)

1.5 Financement

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

De 1999 à ce jour, d'une façon constante, l'Association Histiocytose France a financé le registre apportant entre 20% et 60% du budget et surtout une continuité que les financements publics ne permettent pas.

Les financements de l'Association Histiocytose France ou les dons à destination du registre et des projets de recherche sur l'histiocytose, à l'exception des financements publics, transitent par le compte de l'association Groupe d'Etude des Histiocytoses (GEH). Le projet de recherche biologique GENE HISTIO, étroitement associé au registre, a reçu un financement de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), de l'association 111 les arts, de l'association "La petite Maison dans la prairie", et d'une aide du laboratoire ROCHE de 2015 à 2019. Depuis 2019, l'étude HISTIO-TARGET a pris le relais avec un financement de la Société Française des Cancers de l'Enfant (SFCE), et d'un financement INCa-DGOS via l'appel à projet PRT-K (Programme de Recherche Translationnelle en Cancérologie).

1.6 Comité de pilotage

Le comité de pilotage du centre de référence est l'entité qui fixe les orientations du registre et constitue le comité de pilotage du registre. On rappelle sa composition :

- Equipe Saint-Louis, Pr A TAZI, Dr G LORILLON
- Equipe Trousseau et registre, Dr J DONADIEU, Pr S HERITIER
- Equipe médecine Interne Pitié-Salpêtrière, Pr J HAROCHE, Pr F COHEN
- Equipe neurologie, Pitié-Salpêtrière, Pr A IDBAIH, Pr K HOANG-XUAN
- Association des parents : Mme L DEBAR et Mme S CHEVRAN BRETON
- Enfin, 2 représentants de personnel non médical sont désignés : Mr M BARKAOUI, Moniteur d'étude du registre et Mme I SEGHERS coordinatrice d'études cliniques, service de pneumologie, hôpital Saint-Louis.
- Sont également membres de droit : le Dr C THOMAS du CHU de Nantes et le Dr E JEZIORSKI du CHU de Montpellier.
- Enfin, le Pr JF EMILE représente le panel anatomo-pathologique au sein de ce comité de pilotage.

1.7 Panel d'anatomopathologistes

L'année 2014 a vu la mise en place d'un panel d'anatomopathologistes. L'intérêt de ce panel est de permettre une confrontation anatomoclinique concernant les cas difficiles à classer. Les membres du panel

sont sollicités par Pr JF Emile pour discuter les cas difficiles. La liste des membres de ce panel est la suivante :

Institutions	E-mail des participants
Hôpital A Paré, Boulogne (coordination)	jean-francois.emile@uvsq.fr
Centre Léon Bérard Lyon	catherine.chassagne-clement@lyon.unicancer.fr
CHU Montpellier	v-rigau@chu-montpellier.fr
Hôpital Trousseau Paris APHP	sabah.boudjemaa@aphp.fr aurore.coulomb@aphp.fr
Hôpital Necker Enfants Malades Paris APHP	sylvie.fraitag@aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Neuro Pathologie Paris APHP	karima.mokhtari@aphp.fr
Hôpital Saint Louis Paris APHP	veronique.meignin@aphp.fr
Hôpital Pitié Salpêtrière Pathologie Paris APHP	frederic.charlotte@aphp.fr

1.8 Date d'analyse

Pour ce rapport, la base de données est figée à la date du 01/10//23

II. Résultats

II.1 Répartition des cas par diagnostics

Au 1^{er} octobre 2023, un total de 4118 patients sont inclus dans la base de données avec un diagnostic d'histiocytose porté avant le 01/01/2023. Egalement, 46 patients sont enregistrés avec un diagnostic de maladie de Gorham.

Pour 844 patients, il est relevé une absence de données minimales clinique (âge au diagnostic, extension de la maladie), ces inclusions dans le registre faisant l'objet d'un suivi spécifique pour remédier à ces données manquantes.

Les causes d'exclusion sont les suivantes:

- patients de nationalité étrangère, n=346
- diagnostic d'histiocytose non confirmé ou exclus, n=184.

Tableau 1 : Répartition par diagnostic

Diag	Inclusions	Set minimal de données manquant*	Total
Histiocytoses langerhansiennes	3 065	305	3 370
Xanthogranulome juvénile	59	30	89
ECD	10	334	344
Rosai	61	60	121
SLC29A3	4	9	13
mixte	30	30	60
Histiocytoses malignes	67	33	100
Histio non classe	14	7	21
Gorham	10	36	46
Total	3320	844	4164

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

II.2 Détails par pathologies

II.2.1 Histiocytoses langerhansiennes

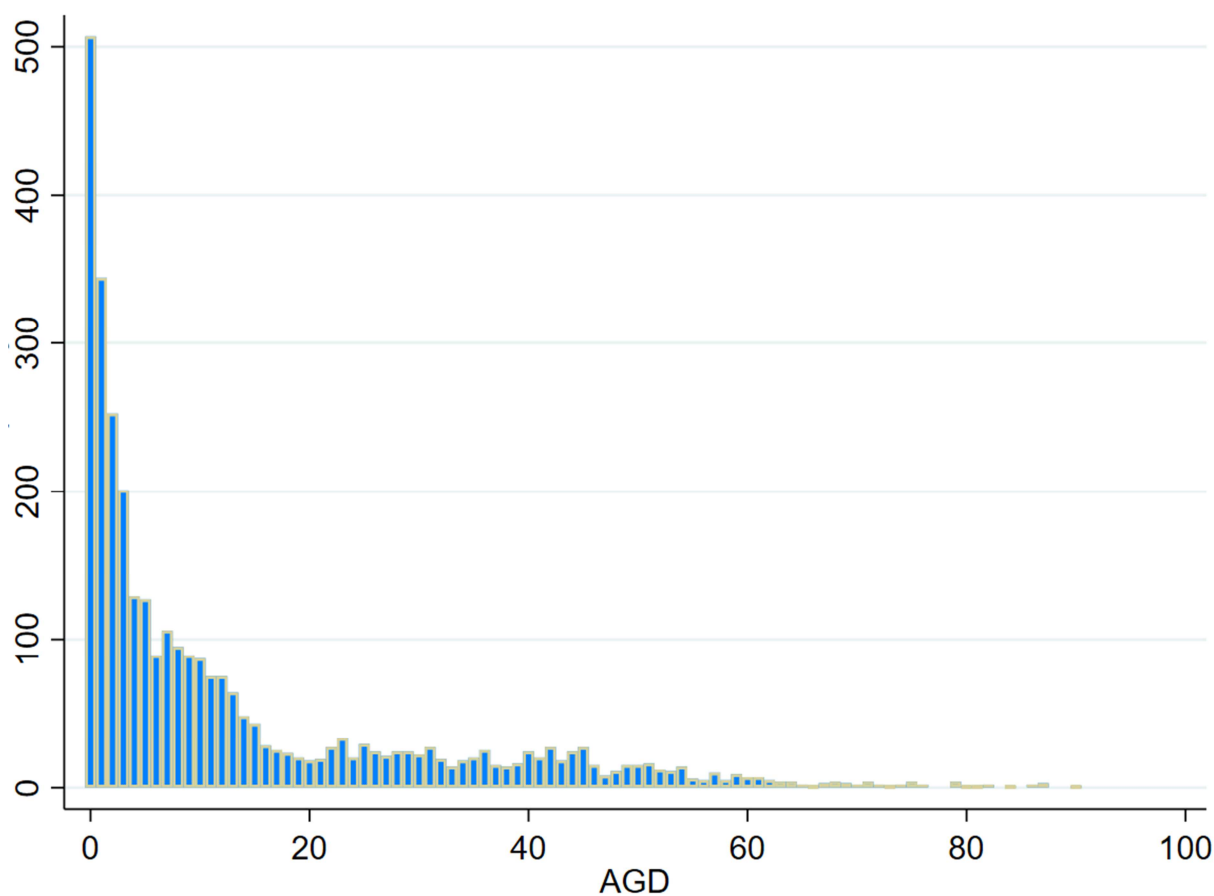
Tableau 2 : Inclusions par tranche d'âge - histiocytoses langerhansiennes et principales caractéristiques

Total n = 3 370	Age diag <15 ans n=2288 (71.1%)	Age diag 15-29 ans n= 378 (11.7%)	Age diag ≥ 30 ans n=554 (17.2%)
Masculin	57.3%	57.9%	43.1%
Féminin	42.7%	42.1%	56.9%
SS	64.6 %	61.0 %	64.1 %
MS OR-	20.8 %	36.1 %	29.1 %
MS OR+	14.6 %	2.9 %	6.8 %
Poumon	8.5 %	51.6%	63.9%
Suivi médian	4.5 ans	4.4 ans	3.6 ans
Suivi > 1 an	78.6%	70.4%	74.5%
Suivi > 3 ans	61.7%	56.9%	55.2%
Suivi > 10 ans	25.4%	25.9%	16.6%
Décès	3.6 %	3.3 %	5.9 %
Set minimal de données manquant*	2.7 %	7.7 %	11.7 %

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Extension de la maladie : SS, simple système ; MS OR- ; multisystème sans organes à risque ; MS OR+, multisystème avec organes à risque (hémato, foie, rate)

Nb de patient



Age au diagnostic

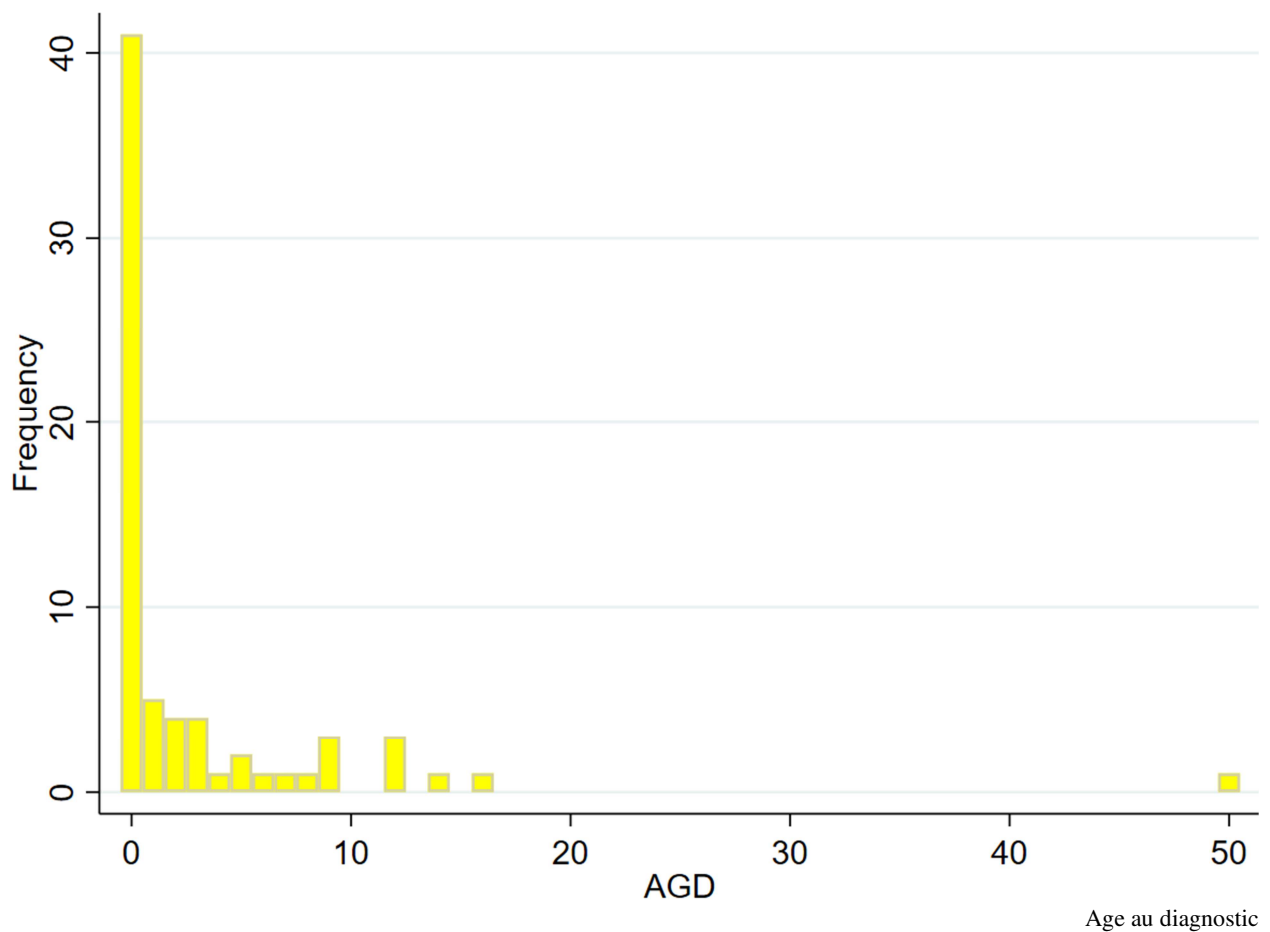
II.2.2 Xanthogranulome juvénile

Tableau 3 : Inclusions par tranche d'âge - xanthogranulome juvénile et principales caractéristiques

Total n = 89	Age diag <15 ans n=67 (97.1 %)	Age diag 15-29 ans n=1 (1.4 %)	Age diag ≥ 30 ans n=1 (1.4 %)
Masculin	49.2%	n=1	n=1
Féminin	50.8 %	n=0	n=0
XGJ avec atteinte cutanée isolée (uni ou multifocale)	34.5%	-	-
XGJ avec atteinte d'un seul organe non cutané	19.0%	n=1	-
XGJ avec atteintes de plusieurs organes	46.5%	-	-
Suivi médian	1.4 ans	0.4 ans	2.4 ans
Suivi > 1 an	59.7%	0%	100%
Suivi > 3 ans	35.8%	-	0%
Suivi > 10 ans	10.4%	-	-
Décès	n=5 (8.1%)	n=0	n=0
Set minimal de données manquant*	13.4% (n=9)	n=0	n=1

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Nb de patient



II.2.3 Maladie d'Erdheim Chester

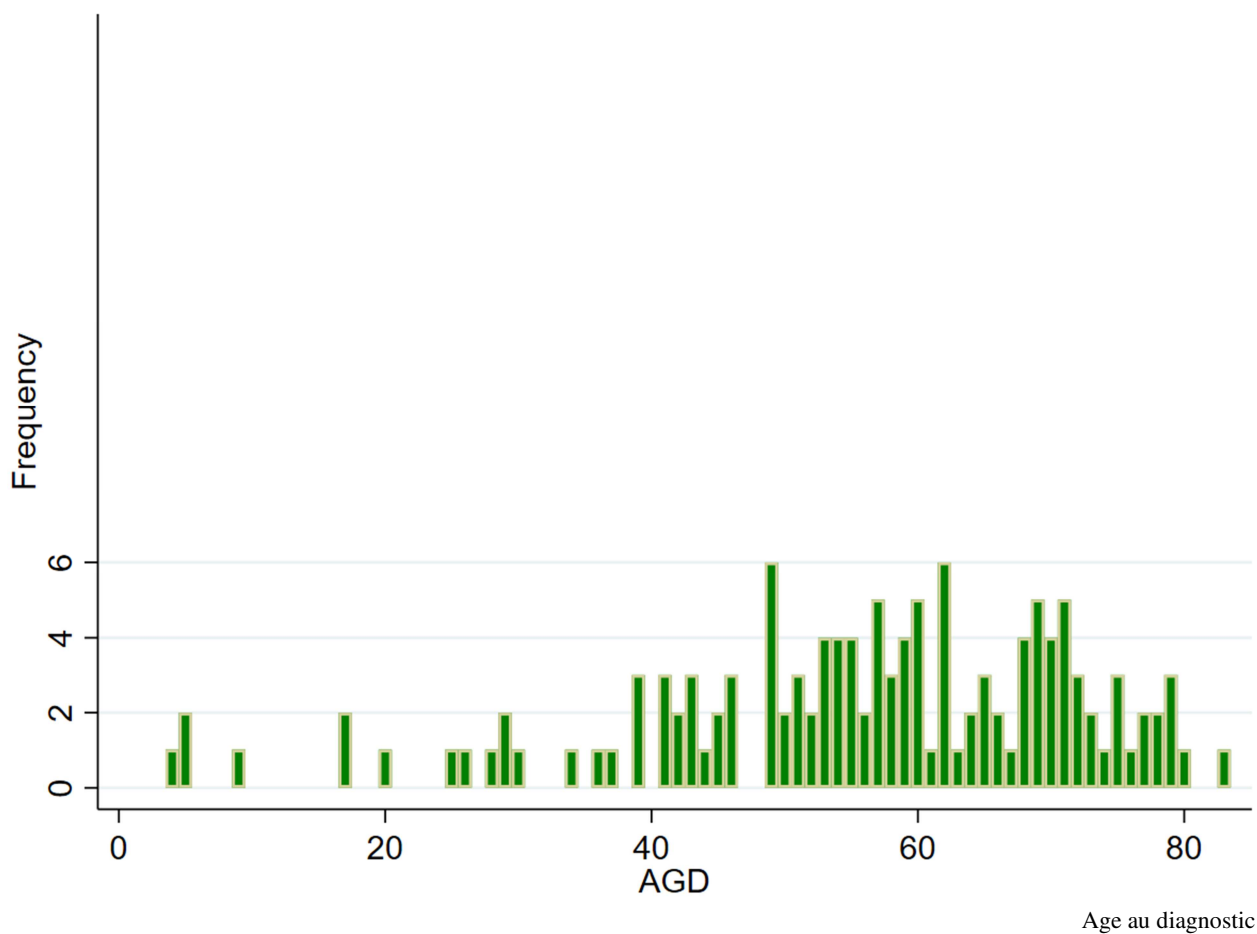
Tableau 4 : Inclusions par tranche d'âge - maladies d'Erdheim Chester et principales caractéristiques

Total n = 344	Age diag <15 ans n=4 (3.1%)	Age diag 15-29 ans n=8 (6.1%)	Age diag ≥ 30 ans n=118 (90.8%)
Masculin	25%	100%	73.7%
Féminin	75%		26.3%
SS	n=1	n=0	n=2
MS	n=2	n=2	n=3
Suivi médian	14.7 ans	4.0 ans	0 ans
Suivi > 1 an	75.0%	87.5%	51.7%
Suivi > 3 ans	75.0%	50.0%	28.8%
Suivi > 10 ans	75.0%	25.0%	5.9%
Décès	n=0	n=1	n=20
Set minimal de données manquant*	n=1 (25%)	n=6 (75%)	n=113 (95.8%)

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Extension de la maladie : SS, simple système ; MS; multisystème

Nb de patient



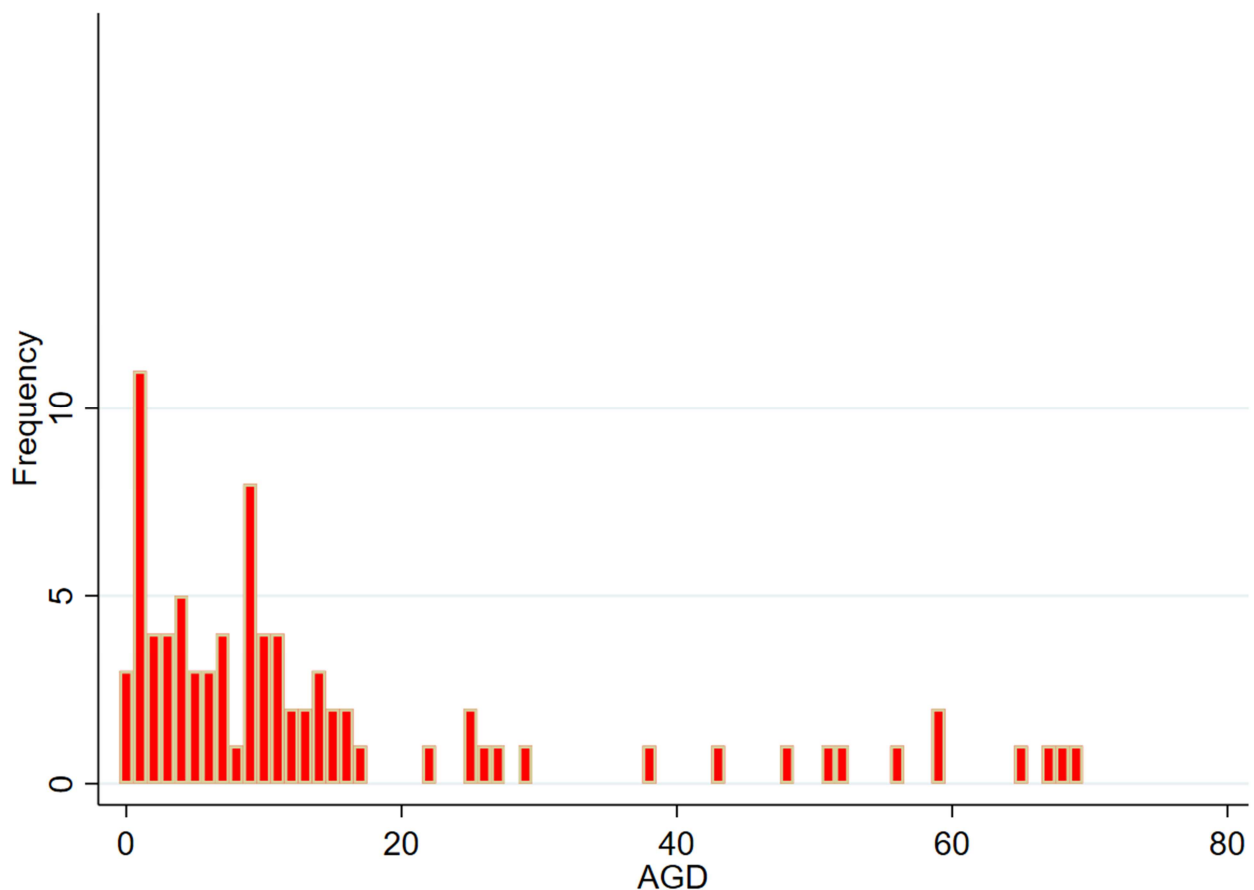
II.2.4 Maladie de Rosai Dorfman Destombes

Tableau 5 : Inclusions par tranche d'âge - maladies Rosai Dorfman Destombes (RDD) et principales caractéristiques

Total n = 84	Age diag <15 ans n=61 (72.6 %)	Age diag 15-29 ans n=11 (13.1 %)	Age diag ≥ 30 ans n=12 (14.3%)
Masculin	68.8%	36.4%	63.6%
Féminin	31.2%	63.6%	36.4%
Diagnostic de SLC29A3	8.2%	18.2%	0
Atteinte ganglionnaire	82.0%	48.4%	n=4
RDD avec atteinte ganglionnaire isolée (uni ou multifocale)	64.7%	37.5%	n=2
RDD avec atteinte d'un seul organe non ganglionnaire	11.8%	50%	n=2
RDD avec atteintes de plusieurs organes	23.5%	12.5%	n=2
Suivi médian	3.0 ans	0.7 ans	0 ans
Suivi > 1 an	68.8%	45.4%	25%
Suivi > 3 ans	52.5%	36.4%	25%
Suivi > 10 ans	21.3%	27.3%	0
Décès	n=1	n=1	n=1
Set minimal de données manquant*	16.4%	27.3%	50.0%

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Nb de patient



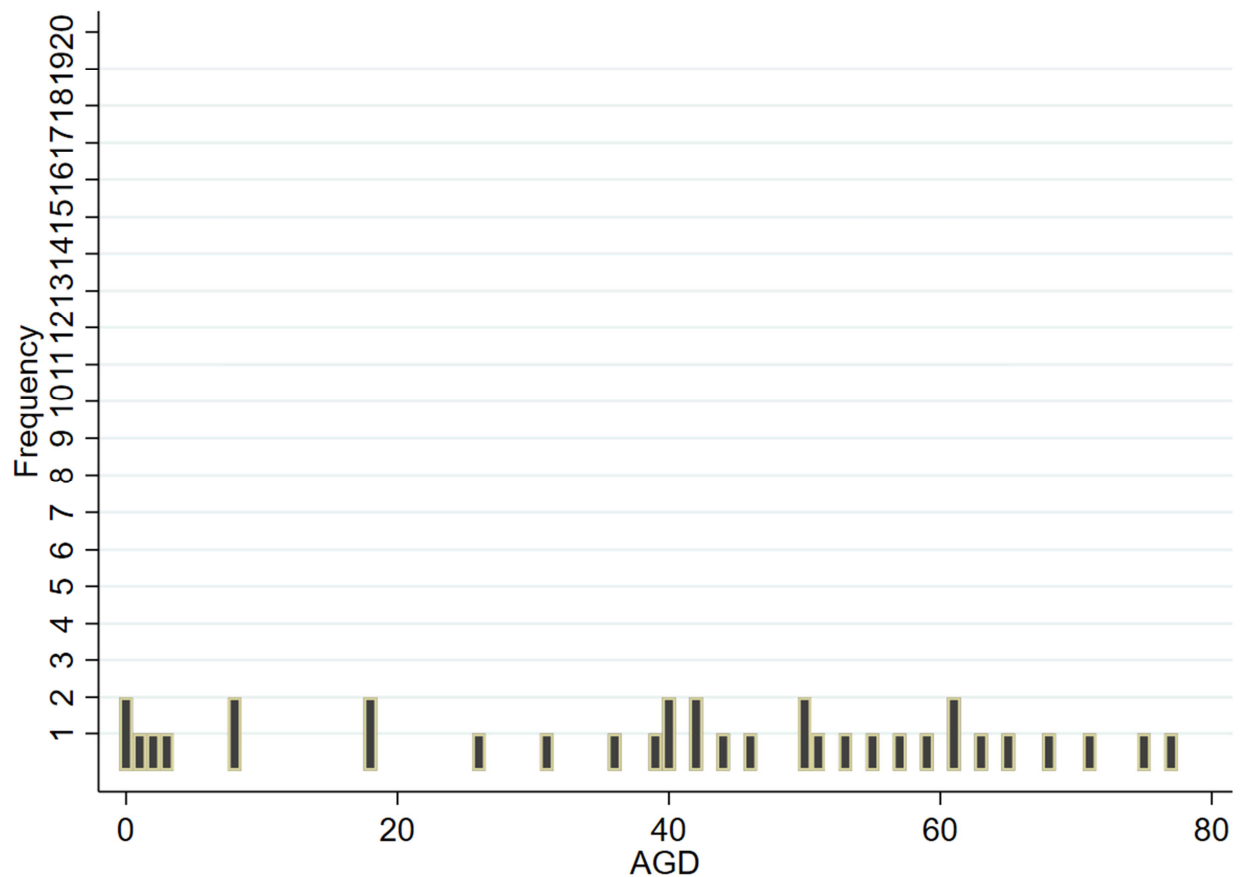
II.2.5 Histiocytoses mixtes

Tableau 6 : Inclusions par tranche d'âge - histiocytoses mixtes et principales caractéristiques

Total n = 60 Lang/ECD n=45 Lang/RDD n=4 Lang/XGJ n=3 Mixte non Lang n=7	Age diag <15 ans n=7 (20.6 %)	Age diag 15-29 ans n=3 (8.8 %)	Age diag ≥ 30 ans n=24 (70.6%)
Masculin	42.9%	66.7%	37.5%
Féminin	57.1%	33.3%	62.5%
Lang/ECD	n=3	n=2	n=22
Lang/RDD	n=1	n=0	n=1
Lang/XGJ	n=3	n=1	n=0
Mixte non Lang	n=0	n=0	n=1
Suivi médian	14.8 ans	8.5 ans	5.3 ans
Suivi > 1 an	100%	66.7%	83.3%
Suivi > 3 ans	100%	66.7%	75%
Suivi > 10 ans	71.4%	33.3%	29.2%
Décès	n=1	n=0	n=7
Set minimal de données manquant*	0	0	16.7% (n=4)

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Nb de patient



Age au diagnostic

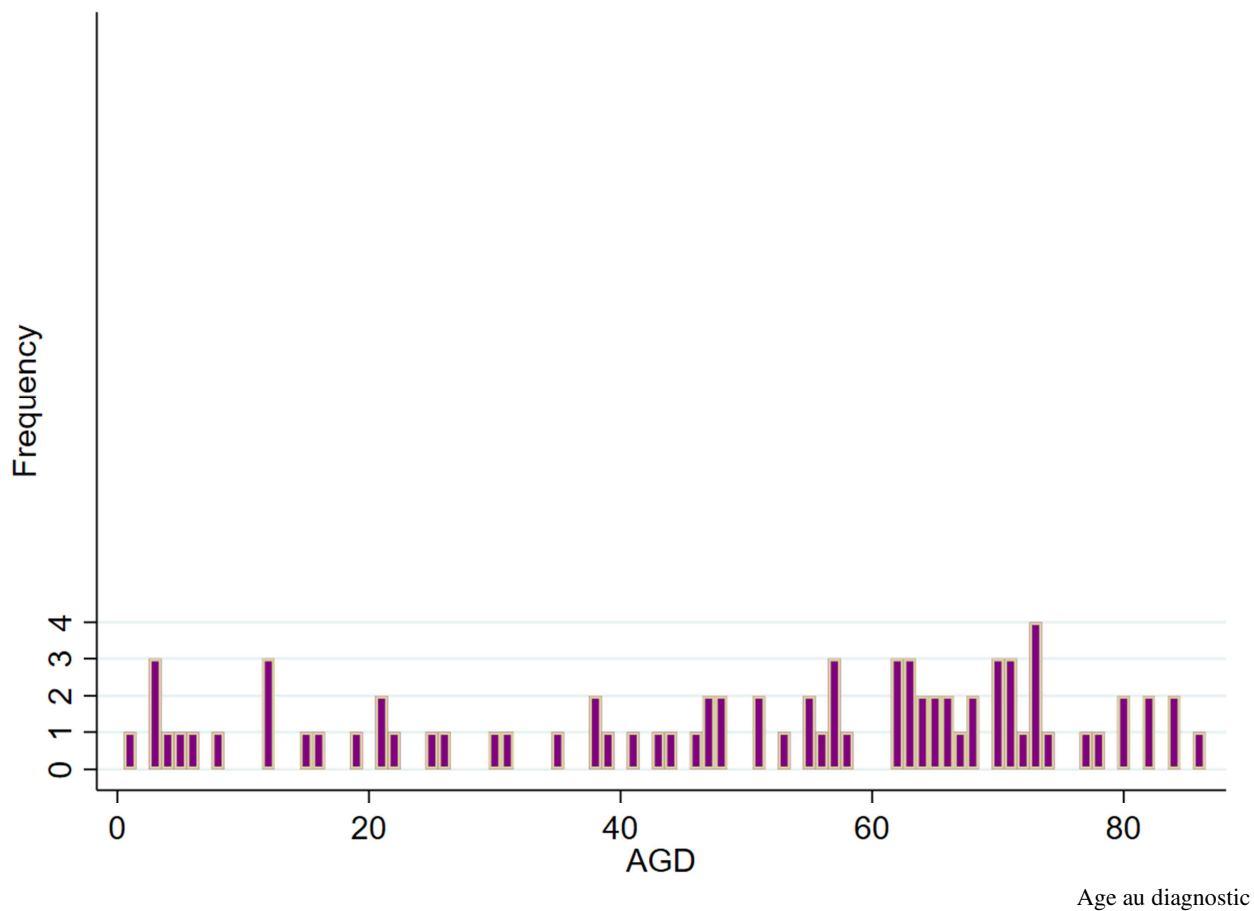
II.2.6 Histiocytose malignes

Tableau 7 : Inclusions par tranche d'âge - histiocytoses malignes et principales caractéristiques

Total n = 100	Age diag <15 ans n=11 (13.9 %)	Age diag 15-29 ans n=8 (10.1 %)	Age diag ≥ 30 ans n=60 (76.0%)
Masculin	54.5	62.5	57.6
Féminin	45.5	37.5	42.4
Suivi médian	2.6	0.5	0.9
H. malignes secondaires	54.5% (n=6)	25% (n=2)	18.3% (n=12)
Suivi > 1 an	72.7	37.5	48.3
Suivi > 3 ans	45.4	12.5	20.0
Suivi > 10 ans	27.3	12.5	5.0
Décès	n=5	n=5	n=20
Set minimal de données manquant*	18.2% (n=2)	12.5% (n=1)	15.0% (n=9)

* Date de naissance et/ou date diagnostic et/ou âge au diagnostic et/ou extension de la maladie (=organes atteints)

Nb de patient



II.3 Nombre de patients par région et par centre

Les centres de suivi des patients sont toujours renseignés avec néanmoins la possibilité d'un suivi dans plusieurs centres simultanément. Ainsi le patient est suivi sur 2 centres, le patient peut être attribué aux 2 centres en question. Pour exemple le cas de l'Ile de France : les centres comme Necker, Trousseau ou Robert Debré, par leurs offres de soins mêlant sur spécialités, croisent leur recrutement, et cette information est donc renseignée. Nous avons aussi intégré sur ce tableau les histiocytoses langerhansiennes et non langerhansiennes, (non-HL) en distinguant ces catégories.

Recrutement registre par centres pédiatriques jusqu'à 2022

Centres SFCE / SHIP	Sous-groupe histiocytose	Nb de pt total 1983-1999	Nb de pt total 2000-2009	Nb de pt total 2010-2019	Nb de pt 2020	Nb de pt 2021	Nb de pt 2022
Amiens	Histio. Lang.	11	11	15	1	3	0
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Angers	Histio. Lang.	3	10	23	1	1	3
	non-HL	0	0	2	0	0	0
Besançon	Histio. Lang.	2	7	3	3	1	0
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Bordeaux	Histio. Lang.	26	24	39	2	0	8
	non-HL	1	1	6	1	0	0
Brest	Histio. Lang.	4	6	7	0	0	1
	non-HL	0	0	1	0	0	0
Caen	Histio. Lang.	1	20	9	1	1	2
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Clermont Ferrand	Histio. Lang.	12	6	10	1	0	2
	non-HL	0	0	0	1	0	1
Dijon	Histio. Lang.	3	4	4	0	0	0
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Grenoble	Histio. Lang.	14	18	23	1	4	1
	non-HL	0	2	2	0	0	0
Lille	Histio. Lang.	27	48	46	5	1	2
	non-HL	0	2	4	0	1	0
Limoges	Histio. Lang.	8	11	5	1	1	0
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Lyon	Histio. Lang.	66	58	67	10	3	4

	non-HL	0	1	4	1	1	1
Centres SFCE / SHIP	Sous- groupe histiocytose	Nb de pt total 1983-1999	Nb de pt total 2000-2009	Nb de pt total 2010-2019	Nb de pt 2020	Nb de pt 2021	Nb de pt 2022
Marseille	Histio. Lang.	25	46	25	2	5	1
	non-HL	0	3	2	0	0	1
Montpellier	Histio. Lang.	12	19	29	0	2	1
	non-HL	0	2	1	0	0	0
Nancy	Histio. Lang.	21	29	18	2	2	2
	non-HL	0	0	1	0	0	0
Nantes	Histio. Lang.	16	32	38	3	4	2
	non-HL	0	1	1	0	1	0
Nice	Histio. Lang.	11	20	26	1	2	1
	non-HL	0	0	2	0	1	0
Paris Bicêtre	Histio. Lang.	12	5	3	0	1	0
	non-HL	0	1	0	0	0	0
Paris Curie	Histio. Lang.	25	19	29	0	1	1
	non-HL	0	1	0	0	0	0
Paris IGR	Histio. Lang.	56	20	17	0	1	1
	non-HL	0	0	1	0	0	0
Paris Necker	Histio. Lang.	78	62	62	3	3	2
	non-HL	0	3	2	2	2	2
Paris Debré	Histio. Lang.	13	15	16	0	2	1
	non-HL	0	4	2	1	0	0
Paris Trousseau	Histio. Lang.	58	113	166	17	15	14
	non-HL	6	6	19	3	2	2
Poitiers	Histio. Lang.	1	7	8	1	1	1
	non-HL	0	0	0	0	0	0
Reims	Histio. Lang.	16	9	10	1	0	3
	non-HL	0	0	0	0	0	1
Rennes	Histio. Lang.	20	13	24	1	2	5
	non-HL	0	1	1	1	0	0
Rouen	Histio. Lang.	5	8	10	1	0	1
	non-HL	0	0	2	1	0	0
Saint Etienne	Histio. Lang.	5	8	12	2	1	0
	non-HL	0	0	0	0	0	0

Centres SFCE / SHIP	Sous-groupe histiocytose	Nb de pt total 1983-1999	Nb de pt total 2000-2009	Nb de pt total 2010-2019	Nb de pt 2020	Nb de pt 2021	Nb de pt 2022
Strasbourg	Histio. Lang.	4	16	18	2	2	3
	non-HL	0	0	1	0	0	0
Toulouse	Histio. Lang.	47	39	55	6	2	1
	non-HL	1	1	6	0	0	1
Tours	Histio. Lang.	12	7	13	4	2	2
	non-HL	0	2	3	1	0	2
Ile de la Réunion	Histio. Lang.	1	11	9	1	2	1
	non-HL	0	0	0	0	0	1

Recrutement registre par les centres adultes constitutifs au centre de référence

Centres adultes affiliés au centre de référence	Sous-groupe histiocytose	Nb de pt total 1983-1999	Nb de pt total 2000-2009	Nb de pt total 2010-2019	Nb de pt 2020	Nb de pt 2021	Nb de pt 2022
Hôpital St Louis -Paris	Histio. Lang.	39	133	291	20	17	17
	non-HL	0	0	4	1	1	0
Pitié salpêtrière - Paris	Histio. Lang.	33	25	41	2	1	0
	non-HL	2	14	39	3	1	0

Recrutement par l'année du diagnostic (tous patients et par tranche d'âge / diagnostic)

Année diagnostic	0-14ans	15-29 ans	>30 ans	Total	Histio Lang	non HL
Avant 83	57	10	4	71	69	2
1983	24	1		25	25	
1984	35	4	1	40	39	1
1985	21		1	22	22	
1986	29	2	1	32	31	1
1987	34	1	2	37	37	
1988	41	6	1	48	48	
1989	39	2	1	42	42	
1990	37	5	4	46	45	1
1991	51	3	5	59	57	2
1992	51	2	5	58	56	2
1993	24	4	7	35	35	
1994	32	4	4	40	38	2
1995	29	11	6	46	42	4
1996	24	9	7	40	40	
1997	45	6	10	61	60	1
1998	60	8	13	81	80	1
1999	52	8	3	63	61	2
2000	70	4	8	82	79	3
2001	52	12	15	79	73	6
2002	63	8	13	84	78	6
2003	71	10	9	90	88	2
2004	81	10	14	105	101	4
2005	75	6	19	100	91	9
2006	67	12	25	104	94	10
2007	62	11	28	101	92	9
2008	82	17	22	121	104	17
2009	64	11	33	108	92	16
2010	71	22	34	127	109	18
2011	79	23	44	146	126	22
2012	78	16	60	154	126	28
2013	74	25	56	155	132	24
2014	80	27	60	167	132	35
2015	91	24	38	153	138	16
2016	77	22	44	143	134	9
2017	89	14	40	143	134	9
2018	94	12	37	143	132	11
2019	94	12	25	131	114	18
2020	84	8	32	124	97	27
2021	78	9	18	105	89	16
2022	86	11	22	119	96	23

II.4 Événements surveillés par le registre chez l'enfant de moins de 15 ans avec diagnostic d'histiocytose langerhansienne

Le registre suit plusieurs événements de santé suite au diagnostic d'histiocytose langerhansienne. Les effectifs étant moins exhaustifs dans le registre pour les tranches d'âge après 15 ans, ces indicateurs sont rapportés ici spécifiquement pour les enfants avant 15 ans.

Nous présentons ici des statistiques sur les événements suivants liés à la maladie : Indications à la chimiothérapie de 1ère ligne Vinblastine-corticoïde, traitement 2CDA monothérapie, traitement 2CDA-ARACYTINE, thérapie ciblée, réactivation, atteinte hypophysaire, cholangite sclérosante, atteinte neurodégénérative, décès

Données de prise en charge thérapeutiques et complications des patients pédiatriques (âge au diagnostic <15 ans) de 1983 à 2022

Année diag	Représentativité SS / MS OR- / MS OR+	Traitement de 1ere ligne Vinblastine- corticoïde n (%)	Traitement 2CDA monothérapie n (%)	Traitement 2CDA-ARAC n (%)	Allogreffe n (%)	Traitement ciblée n (%)	Réactivation n (%)	Hypophyse n (%)	Cholangite sclérosante n (%)	Atteinte neuro- dégénérative n (%)	Décès n (%)
1983-1999 n=618	54.5 / 28.4 / 17.1 %	50.3%	1.1% (n=7)	0.8% (n=5)	1.1% (n=7)	0.5% (n=3)	34.6%	19.6%	2.6% (n=16)	4.1% (n=25)	8.7% (n=54)
2000-2009 n=659	68.8 / 18.0 / 13.2 %	44.0%	5.8% (n=38)	4.1% (n=27)	0.8% (n=5)	1,5% (n=10)	25.2%	12.2%	1.1% (n=7)	2.3% (n=15)	0.9% (n=6)
2010-2019 n=756	71.3 / 15.7 / 13.0 %	42.3%	6.3% (n=48)	2.2% (n=17)	0	7.4% (n=56)	21.0%	10.7%	1.1% (n=8)	2.5% (n=19)	1.1% (n=8)

2018 n=88	75.0 / 15.5 / 9.5 %	40.9 %	4.5% (n=4)	0	0	9.1% (n=8)	18.2%	6.9%	0	1.1% (n=1)	1.1% (n=1)
2019 n=78	79.2 / 11.1 / 9.7 %	33.3 %	0	0	0	9.0% (n=7)	9.0%	11.0%	3.8% (n=3)	0	1.3% (n=1)
2020 n=69	75.8 / 11.3 / 12.9 %	29.0 %		0	0	10.1% (n=7)	15.9%	9.2%	0	1.4% (n=1)	1.4% (n=1)
2021 n=65	76.3 / 16.9 / 6.8 %	24.6 %		0	0	6.1% (n=4)	16.9%	13.1%	1.5% (n=1)	0	0
2022 n=65	60.9 / 13.0 / 26.1 %	30.8 %		0	0	12.3% (n=8)	7.7%	8.7%		1.5% (n=1)	0

Extension de la maladie : SS, simple système ; MS OR- ; multisystème sans organes à risque ; MS OR+, multisystème avec organes à risque (héмато, foie, rate)

II.5 Travaux de recherches

II.5.1 Travaux de recherche fondamentale et translationnelle en cours

II.5.1.1 Etude HISTIO target

L'étude HISTIO TARGET a été élaborée, écrite et soumise à un CPP en 2019 et prend la suite de l'étude GENE HISTIO. Après avoir tenu compte des amendements suggérés par le CPP sud-ouest, qui a géré ce dossier, la version finale a été acceptée en février 2020. Elle fait suite à l'étude GENE HISTIO. Ces études offrent un cadre légal pour la mise en place d'une collection et l'étude d'échantillons biologiques des patients, dont le profil évolutif est également disponible dans le cadre du suivi des patients et leur inclusion dans le registre national des histiocytoses.

HISTIO Target 2020 est une étude prospective, multicentrique, ouverte, non randomisée, non thérapeutique, interventionnelle à risques et contraintes minimales. <http://u-link.eu/registre-des-essais-cliniques-en-france?pathology=histiocytose#results-top>

- **L'objectif de l'étude** est de poursuivre la caractérisation moléculaire des histiocytoses en particulier pour les formes les plus sévères mais aussi les plus rares et comprendre leur physiopathogénèse c'est-à-dire les étapes de développement de ces maladies. Aussi, cette étude vise à définir des biomarqueurs prédictifs d'une évolution défavorable et suivre l'évolutions des biomarqueurs des patients sous thérapie ciblée, afin de guider les choix thérapeutiques des médecins pour une meilleure prise en charge des patients, adapté à leur niveau de risque.
- **Critères d'inclusion**
 - Diagnostic d'histiocytose obtenu selon les bonnes pratiques cliniques, comportant une histologie confirmant le diagnostic.
 - Disponibilité d'une biopsie (bloc FFPE et / ou échantillon cryoconservé) obtenu au moment du diagnostic initial ou à la rechute ou progression.
 - Consentement éclairé signé par la personne appropriée : patient, parents ou représentant légal.
Patient inscrit au registre français de l'histiocytose
- Définition des cohortes:

Cohorte 1 : Enfants (<18 ans au moment du diagnostic) avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «L» (histiocytose langerhansienne et maladie d'Erdheim Chester)

Cohorte 2 : Adultes (≥ 18 ans au diagnostic) avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «L»

Cohorte 3 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «C»

Cohorte 4 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose du groupe «R»

Cohorte 5 : enfants et adultes avec un diagnostic d'histiocytose maligne (groupe «M»)

Les patients peuvent être inclus lors du diagnostic initial de la maladie ou après une réactivation ultérieure du maladie.

➤ Analyses réalisées sur les échantillons

Ces analyses sont réalisées en collaboration avec 4 laboratoires de recherche :

- EA4340, UVSQ, Pr Jean-François Emile : étude moléculaire des biopsies et étude de l'ADN libre circulant.
- INSERM UMR-S1163 Institut Imagine, Université de Paris, Pr Frédéric Rieux-Laucat : biomarqueurs de l'atteinte neurodégénérative – dosage des chaînes légères de neurofilaments NfL dans le plasma et LCR des patients à risque
- INSERM U1015 (Gustave Roussy) et Singapore Immunology Network (SIgN), Dr Florent Ginhoux et Dr Camille Bigenwald : Etude étude hématopoïétique des histiocytoses sévère MS OR+, génération de modèles murins, et études transcriptionnelles sur cellule unique
- UMR-1274, CEA Fontenay-aux-Roses, Dr Françoise Pflumio : études de modèles de xénogreffe

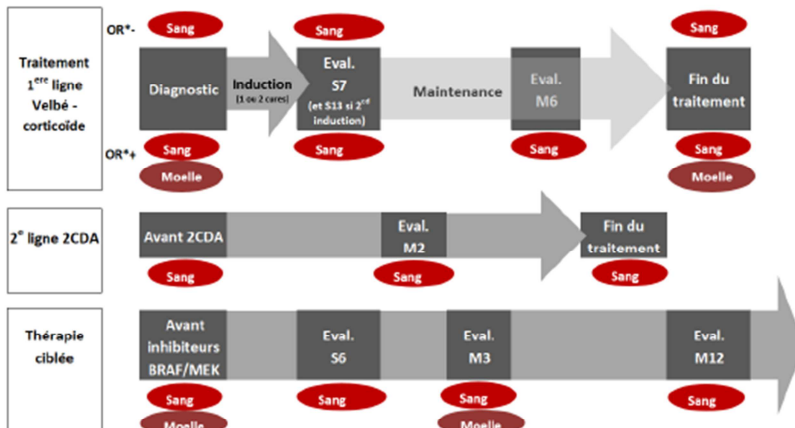
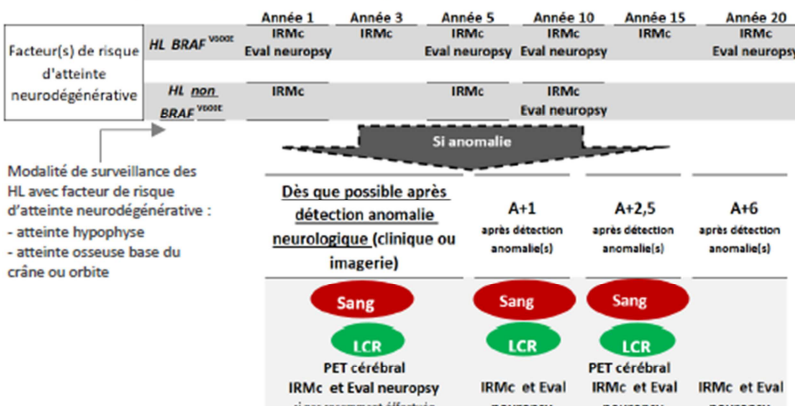
Recherche de type 2 à risque et contrainte minime ID RCB : 2019-A01814-53 Date de l'avis favorable CPP : 06/02/2020	Sponsor : Groupe d'Etude des Histiocytoses Assurance : HDI GLOBAL SE – n°0100534514058 190071
Objectifs : Identifier les biomarqueurs pronostiques et prédictifs à partir : → de la <u>biopsie</u> diagnostique → d' <u>échantillons sanguins</u> (ADN libre circulant, cellules circulantes)	
+ chez les patients à risque spécifique : ✓ Atteinte neurodégénérative IRM ou clinique : <u>LCR</u> ✓ atteinte rate/foie/hémato ou sous thérapie ciblée : <u>moelle</u>	

Contacts et informations

Inclusion/consentement/registre trs-registre-histiocytose@aphp.fr Mohamed Barkaoui : mohamed-aziz.barkaoui@aphp.fr DECT : 01 71 73 87 06 / Tél : 01 44 73 65 64 Dr Sébastien Héritier : sebastien.heritier@aphp.fr DECT : 01 71 73 87 17 / Secrétariat : 01 44 73 66 04 Dr Jean Donadieu : jean.donadieu@aphp.fr DECT : 01 71 73 82 66 / Secrétariat : 01 44 73 66 98	Transporteur (fiche de demande p.40 du protocole) *** APHP (si intra APHP) *** sinon Area Time Logistics : Tel 01 34 02 46 88 / Fax 01 34 02 46 40 demande.transport@area-time.fr Faire la demande de transport au plus tard la veille de l'enlèvement avant 14h Envoi biopsie (pour tous les patients inclus) Adresse : Service de Pathologie, Hôpital Ambroise Paré, AP-HP, 9 Av. Ch. De Gaulle, 92104 Boulogne Tél : 01 49 09 57 28 +/- Envoi échantillons sanguins, moelle et LCR Adresse : Laboratoire hématologie, Hôpital Armand Trousseau, AP-HP, Bat. Parrot Roussel Porte 25, 26 avenue du Dr Netter, 75012 Paris Tel : 01 44 73 67 23 ou 01 44 73 69 90
--	--

Inclusion (fiche d'inclusion p.24 du protocole)

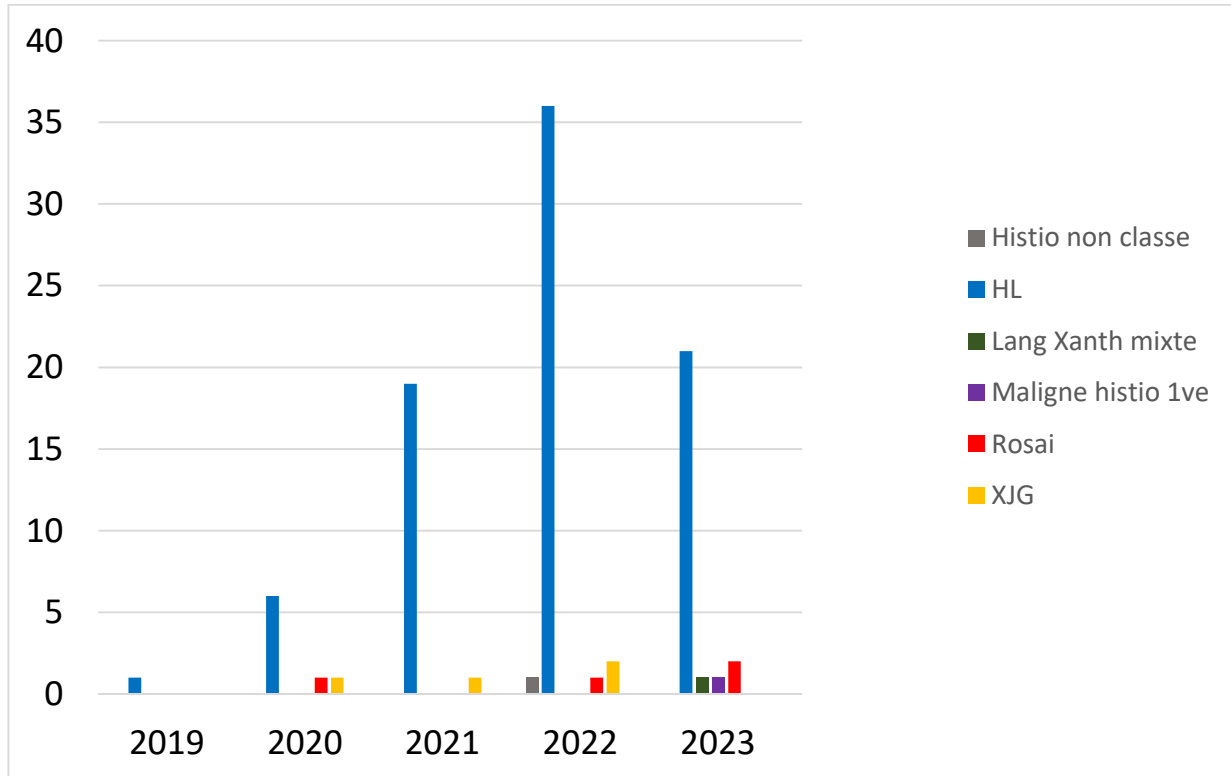
- ☐ Patient inclus dans le registre français des histiocytose
- ☐ Diagnostic d'histiocytose langerhansienne ou Erdheim Chester, Rosai Dorfman, xanthogranulome ou histiocytose maligne
- ☐ Diagnostic prouvé histologiquement avec biopsie disponible
- ☐ Consentement signé

Pour qui ?	Type d'échantillons	Calendrier de prélèvement
Tous	Biopsie	Biopsie du diagnostic : bloc + lames colorées correspondantes du bloc
Histiocytose langerhansienne avec traitement systémique Sang +/- Moelle Sang : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h) Moelle : 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h)		 * OR : atteinte des organes à risques : foie, rate, hématologique
Histiocytose langerhansienne avec signes radiologiques ou cliniques de neurodégénération Sang + LCR Sang : 2 tubes PAXGene ccfDNA (envoi t° ambiante, délai < 7j) ou 2 tubes EDTA (envoi t° ambiante délai < 24-48h) LCR : 3 tubes en verre de 15 gouttes à congeler à -80°C (envoi cartoglace)		 Modalité de surveillance des HL avec facteur de risque d'atteinte neurodégénérative : - atteinte hypophyse - atteinte osseuse base du crâne ou orbite

II.5.1.2 Etat des inclusions dans l'étude HISTIO target

Un total de 93 patients a été inclus en jusqu'au 01/10/2023

Inclusions par diagnostic (nb de patients)



Abréviations : HL, histiocytose langerhansienne ; Rosai, maladie de Rosai Dorfman Destombes (RDD) ; XJG, xanthogranulome juvénile

Inclusions par centre et par âge au diagnostic

Centres	0-14ans	15-29 ans	Total
Trousseau - Paris	30		30
Bordeaux	9	1	10
Rennes	8		8
Tours	8		8
Strasbourg	4		4
Angers	3		3
Nancy	3		3
Reims	3		3
Amiens	2		2
Caen	1	1	2
Clermont F	2		2
Grenoble	2		2
Centres	0-14ans	15-29 ans	Total
Lyon	2		2

Centres	0-14ans	15-29 ans	Total
Nice	2		2
Poitiers	2		2
Robert Debré - Paris	2		2
Toulouse	2		2
Besançon	1		1
Brest	1		1
Dijon	1		1
Lille	1		1
Nantes	1		1
Rouen	1		1
Centre adulte		1	1

II.5.2 Travaux de recherche clinique

Plusieurs travaux associant description clinique +/- corrélation avec les données moléculaires étaient en cours en 2022 :

- Description clinique et moléculaire d'une cohorte de sarcome histiocytaire
- Atteinte hématologique dans l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant
- Description d'une cohorte pédiatrique de patients avec maladie de Rosai Dorfman
- Description des comorbidités et antécédents familiaux chez les enfants porteurs d'une histiocytose langerhansienne
- Histoire naturelle de l'atteinte neuro dégénérative
- Histoire naturelle de la cholangite sclérosante et devenir à long terme après transplantation hépatique

Sur le plan thérapeutique :

- Suivi de la cohorte française pédiatrique de patients traités par thérapie ciblée :

Le vémurafénib a obtenu une "orphan drug designation" auprès de l'EMA pour l'histiocytose langerhansienne et pour la maladie d'erdheim chester. Toutefois, l'industriel ROCHE n'a pas souhaité demander une extension d'AMM pour ce produit, qui dispose néanmoins aux USA d'une AMM mais uniquement pour la maladie d'Erdheim Chester.

Le suivi des patients pédiatriques recevant une thérapie ciblée selon les indications du PNDS 2021 est assuré dans le registre des histiocytoses. Une étude de pharmacodynamique est en cours avec l'implication de l'équipe du Pr ALVAREZ (APHP Laboratoire de pharmacologie / Hôpital R Poincaré / Garches) et l'équipe de Toxicologie (Pr Nicolas SIMON) à la Timone /Marseille.

Enfin le suivi de la cohorte d'enfants traités par thérapie ciblée a été étendu au niveau européen et pour les pays du pourtour méditerranéen, sous l'égide de l'*European Consortium for Histiocytosis* ECHO, sous la coordination du Dr Jean Donadieu. Au sein de ce groupe, une réflexion est menée pour discuter des stratégies de sevrage à la thérapie ciblée, des enfants traités au long court. Egalement l'évaluation de l'efficacité des thérapies ciblées sur l'atteinte neurodégénérative est en cours d'évaluation sur cette cohorte européenne.

- Etude COBRAH : Cette étude est un essai thérapeutique de phase II, mis en place par l'équipe de médecine interne de la pitié salpêtrière. Elle est dédiée aux patients adultes sans mutation de *BRAF*. Les inclusions sont terminées et les analyses sont actuellement en cours.

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04007848?recrs=a&cond=Histiocytosis&draw=2&rank=7>

II.5.3 Publications en articles dans une revue à comité de lecture

Depuis le premier janvier 2022 jusqu'à la fin avril 2023, les publications suivantes (dans une revue en anglais à comité de lecture) concernent celles auxquelles les équipes des sites coordinateurs et constitutifs du centre de référence des histiocytoses qui contribuent au registre des histiocytoses (site Pitié, site Trousseau, site St Louis, site Ambroise Paré) ont participé. Nous présentons ici les abstracts de chacune d'elles. La plupart d'entre elles ont été le fruit de la collaboration entre les différents sites du centre de référence, mais nous les avons classées en fonction des rang d'auteurs et des thématiques abordées dans celles-ci.

1: Anatomopathologie, études moléculaires, classification des histiocytoses / Site Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

PU.1 is a useful nuclear marker to distinguish between histiocytosis and histiocyte-rich tumours.

Ungureanu IA, Cohen-Aubart F, Héritier S, Haroche J, Donadieu J, Emile JF. Histopathology. 2023 Apr 3. doi: 10.1111/his.14909. Online ahead of print. PMID: 37012662

Aims: The aim was to test the expression of PU.1 on different types of histiocytoses and to test the utility of PU.1 in confirming or excluding a histiocytic origin in tumour samples with suspicion of histiocytosis.

Methods and results: We analysed 66 biopsies of nonmalignant histiocytoses represented by Langerhans-cell histiocytosis (n = 13), Erdheim-Chester disease (ECD) (n = 19), Rosai-Dorfman disease (RDD) (n = 14), mixed ECD-RDD (n = 3), ALK-positive histiocytosis (n = 6), and juvenile xanthogranuloma (n = 11). All cases were positive for PU.1 in reactive and neoplastic histiocytes. In addition, 39 cases of tumours with high-grade cytological atypia were referred to our center as suspicion of malignant histiocytosis/histiocytic sarcoma and only 18 were confirmed. Indeed, more than half of these tumours (21/39) were either undifferentiated malignant tumours with a stroma rich in histiocytes, diffuse large B-cell lymphoma, or high-grade dedifferentiated liposarcoma. PU.1 was useful to distinguish between the negativity of large atypical nuclei and the positivity of stromal reactive histiocytes.

Conclusion: PU.1 is expressed by all types of histiocytosis. It distinguishes histiocytosis from histiocyte-rich tumours with an easy interpretation due to its sharp nuclear staining. Its negativity in lesional/tumour cells in histiocyte-like lesions is useful to eliminate a histiocytosis.

OCT2 expression in histiocytoses. Ungureanu IA, Cohen-Aubart F, Héritier S, Fraitag S, Charlotte F, Lequain H, Hélias-Rodzewicz Z, Haroche J, Donadieu J, Emile JF. Virchows Arch. 2023 Feb 9. doi: 10.1007/s00428-023-03508-7. Online ahead of print. PMID: 36754897

Diagnosis of histiocytosis can be difficult and one of the biggest challenges is to distinguish between reactive and neoplastic histiocytes on histology alone. Recently, OCT2 nuclear expression was reported in Rosai-Dorfman disease (RDD). Our purpose was to expand the testing of OCT2 on a broader variety of

sporadic or H syndrome-related histiocytoses. Cases of histiocytoses were retrieved from the files of Ambroise Paré Pathology Department. All slides and molecular analyses were reviewed, and staining was completed with immunohistochemistry for OCT2. A total of 156 samples from different localizations were tested. Among sporadic cases, 52 patients had RDD, and 10 patients had mixed histiocytosis combining RDD with Erdheim Chester disease (ECD, n = 8), Langerhans cell histiocytosis (LCH, n = 2) or juvenile xanthogranuloma (JXG, n = 1). All these patients were positive for OCT2 in RDD characteristic histiocytes. Twenty-three patients had ECD and all but two (91% - 21/23) were negative for OCT2. By contrast, OCT2 was positive in 11/27 (41%) LCH and 6/16 (38%) JXG. Among the 10 samples of H syndrome-associated histiocytosis, 3 had typical RDD histology, 6 had unclassified histiocytosis, and one had mixed RDD-LCH; all were positive for OCT2. On 16 samples of granulomatous lymphadenitis, OCT2 was negative in epithelioid histiocytes. Our study shows that OCT2 has a sensitivity of 100% for RDD cases and mixed histiocytoses with an RDD component. It is negative in 92% of ECD but expressed in at least 38% of LCH, JXG, and C group histiocytoses. Finally, OCT2 is positive in all H syndrome-related histiocytoses, independent of their histology.

ALK-positive histiocytosis: a new clinicopathologic spectrum highlighting neurologic involvement and responses to ALK inhibition. Kemps PG, Picarsic J, Durham BH, Hélias-Rodzewicz Z, Hiemcke-Jiwa L, van den Bos C, van de Wetering MD, van Noesel CJM, van Laar JAM, Verdijk RM, Flucke UE, Hogendoorn PCW, Woei-A-Jin FJSH, Sciot R, Beilken A, Feuerhake F, Ebinger M, Möhle R, Fend F, Bornemann A, Wiegering V, Ernestus K, Méry T, Gryniewicz-Kwiatkowska O, Dembowska-Baginska B, Evseev DA, Potapenko V, Baykov VV, Gaspari S, Rossi S, Gessi M, Tamburrini G, Héritier S, Donadieu J, Bonneau-Lagacherie J, Lamaison C, Farnault L, Fraitag S, Jullié ML, Haroche J, Collin M, Allotey J, Madni M, Turner K, Picton S, Barbaro PM, Poulin A, Tam IS, El Demellawy D, Empringham B, Whitlock JA, Raghunathan A, Swanson AA, Suchi M, Brandt JM, Yaseen NR, Weinstein JL, Eldem I, Sisk BA, Sridhar V, Atkinson M, Massoth LR, Hornick JL, Alexandrescu S, Yeo KK, Petrova-Drus K, Peeke SZ, Muñoz-Arcos LS, Leino DG, Grier DD, Lorbach R, Roy S, Kumar AR, Garg S, Tiwari N, Schafernak KT, Henry MM, van Halteren AGS, Ablu O, Diamond EL, Emile JF. *Blood*. 2022 Jan 13;139(2):256-280. doi: 10.1182/blood.2021013338. PMID: 34727172 Free PMC article.

ALK-positive histiocytosis is a rare subtype of histiocytic neoplasm first described in 2008 in 3 infants with multisystemic disease involving the liver and hematopoietic system. This entity has subsequently been documented in case reports and series to occupy a wider clinicopathologic spectrum with recurrent KIF5B-ALK fusions. The full clinicopathologic and molecular spectra of ALK-positive histiocytosis remain, however, poorly characterized. Here, we describe the largest study of ALK-positive histiocytosis to date, with detailed clinicopathologic data of 39 cases, including 37 cases with confirmed ALK rearrangements. The clinical spectrum comprised distinct clinical phenotypic groups: infants with multisystemic disease with liver and hematopoietic involvement, as originally described (Group 1A: 6/39), other patients with multisystemic disease (Group 1B: 10/39), and patients with single-system disease

(Group 2: 23/39). Nineteen patients of the entire cohort (49%) had neurologic involvement (7 and 12 from Groups 1B and 2, respectively). Histology included classic xanthogranuloma features in almost one-third of cases, whereas the majority displayed a more densely cellular, monomorphic appearance without lipidized histiocytes but sometimes more spindled or epithelioid morphology. Neoplastic histiocytes were positive for macrophage markers and often conferred strong expression of phosphorylated extracellular signal-regulated kinase, confirming MAPK pathway activation. KIF5B-ALK fusions were detected in 27 patients, whereas CLTC-ALK, TPM3-ALK, TFG-ALK, EML4-ALK, and DCTN1-ALK fusions were identified in single cases. Robust and durable responses were observed in 11/11 patients treated with ALK inhibition, 10 with neurologic involvement. This study presents the existing clinicopathologic and molecular landscape of ALK-positive histiocytosis and provides guidance for the clinical management of this emerging histiocytic entity.

[Pelvic mass in 70 years old patient: Difficult diagnosis of Erdheim-Chester disease]. El Sissy FN, Verkarre V, Larousserie F, Thiounn N, Haroche J, Emile JF. Ann Pathol. 2022 Mar;42(2):183-187. doi: 10.1016/j.annpat.2021.12.003. Epub 2021 Dec 27. PMID: 34969554 French.

Erdheim-Chester disease (EC) is a rare disease that is included in Group L in the 2016 revised classification of Langerhansian histiocytoses. This disease may be clinically asymptomatic or manifest as a multi-systemic and life-threatening condition. All organs can be affected but typically there is bone involvement, retroperitoneal fibrosis, pituitary involvement, involvement of large vessels, lung, pleura or central nervous system. We are reporting a 70-year-old patient who, as of 2014, had a pelvic mass with retroperitoneal fibrosis and large vessel vasculitis without a definite diagnosis. Histological and molecular examination of the surgical specimen of the pelvic mass with the discovery of the BRAF V600E mutation provided new elements for the definitive diagnosis of Erdheim-Chester disease. We will describe the clinical, histological and molecular features to be known in EC disease.

2: Histiocytoses de l'adulte, en particulier maladie histiocytose langerhansienne pulmonaire / Site Saint Louis, Paris

Long-term outcomes of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective cohort. Benattia A, Bugnet E, Walter-Petrich A, de Margerie-Mellon C, Meignin V, Seguin-Givelet A, Lorillon G, Chevret S, Tazi A. Eur Respir J. 2022 May 26;59(5):2101017. doi: 10.1183/13993003.01017-2021. Print 2022 May.

PMID: 34675043

Background: The long-term outcomes of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH), particularly survival, are largely unknown. Two earlier retrospective studies reported a high rate of mortality, which contrasts with our clinical experience.

Methods: To address this issue, all patients with newly diagnosed PLCH referred to the French national reference centre for histiocytoses between 2004 and 2018 were eligible for inclusion. The primary outcome was survival, which was defined as the time from inclusion to lung transplantation or death from any cause. Secondary outcomes included the cumulative incidences of chronic respiratory failure (CRF), pulmonary hypertension (PH), malignant diseases and extrapulmonary involvement in initially isolated PLCH. Survival was estimated using the Kaplan-Meier method.

Results: 206 patients (mean age 39 ± 13 years, 60% female, 95% current smokers) were prospectively followed for a median duration of 5.1 years (IQR 3.2-7.6 years). Of these, 12 patients (6%) died. The estimated rate of survival at 10 years was 93% (95% CI 89-97%). The cumulative incidences of CRF and/or PH were <5% at both 5 and 10 years, and 58% of these patients died. 27 malignancies were observed in 23 patients. The estimated standardised incidence ratio of lung carcinoma was 17.0 (95% CI 7.45-38.7) compared to an age- and sex-matched French population. Eight (5.1%) of the 157 patients with isolated PLCH developed extrapulmonary involvement.

Conclusion: The long-term prognosis of PLCH is significantly more favourable than has previously been reported. Patients must be closely monitored after diagnosis to detect severe complications early.

Dramatic Response After Switching MEK Inhibitors in a Patient With Refractory Mixed Histiocytosis. Roeser A, Jouenne F, Vercellino L, Calvani J, Goldwirt L, Lorillon G, Tazi A. *J Hematol.* 2022 Oct;11(5):185-189. doi: 10.14740/jh1030. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36406830 Free PMC article.

We report the case of a patient with progressive multisystem mixed histiocytosis associating Langerhans cell histiocytosis (LCH) and Erdheim-Chester disease (ECD) involving the bone marrow, whose lesions harbored the MAP2K1 E102-I103del. After initial improvement under the MEK inhibitor trametinib, the treatment was only partially efficient and poorly tolerated. Eventually, although the trough blood level of trametinib at steady state was within expected ranges, the disease progressed to a life-threatening situation, with peritoneal involvement and anasarca. Switching to the MEK inhibitor cobimetinib as a salvage therapy resulted in a dramatic, rapid disease response, and the patient remains disease-free 3 years later with the treatment. The load of the MAP2K1 deletion in peripheral blood was correlated with the disease activity and strongly declined with cobimetinib, although it remained detectable at the last follow-up.

The MAPK Pathway in Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis. Jouenne F, Tazi A. *Arch Bronconeumol.* 2022 Apr 27:S0300-2896(22)00314-3. doi: 10.1016/j.arbres.2022.02.015. Online ahead of print. PMID: 35589455 English, Spanish.

Pulmonary Langerhans cell histiocytosis (PLCH) belongs to the spectrum of diffuse cystic lung diseases. Lung involvement may be part of multisystem (MS) LCH, and may be variably associated to osteolytic bone lesions, pituitary stalk (diabetes insipidus), skin, peripheral lymph nodes LCH localisations. More frequently, particularly in a pulmonology setting, PLCH presents as a single LCH localisation. It is a rare sporadic disorder that occurs predominantly in young or middle-aged smokers of both genders. PLCH

granulomas infiltrate and destroy the wall of distal bronchioles.¹ Early active lesions are composed by CD1a+/CD207+ (langerin) Langerhans cells-like cells admixed with lymphocytes, macrophages, eosinophils and more rarely giant cells. Because PLCH may spontaneously resolve (particularly after smoking cessation) and the accumulation of immune/inflammatory cells in specific lesions, it has been long considered as a reactive granulomatous process. Our group and others have shown that the BRAFV600E mutation was present in 20–50% of PLCH lesions. Whereas this mutation is highly prevalent in paediatric MS LCH with involvement of the so-called risk organs (i.e. liver, spleen and bone marrow) and has an impact on the prognosis of the disease, this does not appear to be the case in adult LCH. In our series including 50 PLCH patients, we did not find any association between BRAF status and the presentation or outcome of PLCH. The other driver mutations identified in LCH mainly affect the MEK or RAF genes. Alterations in MAP2K1 (encoding MEK1), including mutations and deletions, are observed in 9–40% of BRAF wild-type LCH lesions, and 16–20% of BRAF wild type PLCH lesions. MAP2K1 alterations are mutually exclusive with the presence of the BRAFV600E mutation in the lesions. Most alterations in MAP2K1, affect the negative autoregulatory domain in the P loop and the N-terminal catalytic core of the kinase domain of the MEK1 protein and induce constitutive activating ERK phosphorylation. The BRAF gene may also be affected by deletions, at the $\beta 3$ - αC loop in the N-terminal lobe of the kinase domain. This type of alterations has been first identified in a very small number of paediatric LCH, and appears more frequent in adult LCH, particularly with lung involvement. In our series, the BRAFN486_P490 deletion was present in 28% of PLCH lesions. Several other alterations have been identified in individual or small number of LCH cases and may concern ARAF, CSF-1R, ERBBx, MAP3K1, MAP3K8, KIT and BRAF (elsewhere than on codon 600) genes by point mutations but also by fusions and splicing events. Because adult PLCH bears an indolent course and progresses to severe lung impairment in only a minority of patients, the place of these targeted treatments warrants further evaluation. To the best of our knowledge, we have reported the only case of a patient with refractory PLCH whose lesion harboured a MAP2K1 deletion, and who responded durably to the MEKi trametinib. An international cooperative effort is highly needed in order to evaluate the effects of these treatments in a series of adult patients with PLCH.

3 : Histiocytoses non langerhansiennes de l'adulte, en particulier maladie d'Erdheim-Chester / Site Pitié – médecine interne, Paris

Clinical phenotypes and long-term outcome of kidney involvement in Erdheim Chester histiocytosis.

Chazal T, Pegoraro F, Manari G, Bettiol A, Maniscalco V, Gelain E, Charlotte F, Mazarion RD, Renard-Penna R, Amoura Z, Cohen-Aubart F, Haroche J, Izzedine H, Vaglio A. *Kidney Int.* 2023 Jan;103(1):177-186. doi: 10.1016/j.kint.2022.09.027. Epub 2022 Oct 27. PMID: 36374823

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis that frequently infiltrates the peri-kidney space ("hairy kidney" appearance), kidney pelvis and proximal ureters, leading to obstructive

uropathy. Here, we analyzed the clinical characteristics, imaging findings and long-term kidney outcome of a large multicenter cohort comprising 195 consecutive patients with ECD. Retroperitoneal peri-kidney or peri-ureteral involvement was detected at diagnosis in 147 patients. Of them, 70 had hydronephrosis (bilateral in 47), and 16 with kidney atrophy (unilateral in 14). Kidney vascular peduncle infiltration was found in 60 patients, and kidney artery stenosis in 31. The estimated glomerular filtration rate (eGFR) at diagnosis was significantly lower in patients with than in those without peri-kidney involvement (median 74 vs. 98 mL/min/1.73 m²). Ureteral stenting often failed to achieve kidney function recovery. A total of 181 patients received medical therapies: first-line treatments included interferon- α (61%), BRAF-inhibitors (17%), mTOR-inhibitors (7%), or other drugs (15%). These therapies were efficacious for ECD but rarely induced kidney function improvement (one-year eGFR increase over 25% in under 10% of patients). After a median of 43 months, 19% of patients died and 5% developed kidney failure. Among patients with peri-kidney involvement, 44% developed chronic kidney disease (CKD) 3-5 at five years vs. 5% of those without. Unadjusted predictors of advanced CKD and kidney failure/death were age over 50 years, hypertension, BRAFV600E mutation, and baseline eGFR. At multivariable analysis, cardiovascular comorbidities were associated with advanced CKD, and age over 50 years with kidney failure/death. Thus, kidney involvement is common in ECD and can lead to CKD or kidney failure despite effective medical therapies or urological procedures.

Prevalence, patterns and outcomes of cardiac involvement in Erdheim-Chester disease. Azoulay LD, Bravetti M, Cohen-Aubart F, Emile JF, Seilhean D, Plu I, Charlotte F, Waintraub X, Carrat F, Amoura Z, Cluzel P, Haroche J.

Eur Heart J. 2022 Dec 21;ehac741. doi: 10.1093/eurheartj/ehac741. Online ahead of print. PMID: 36545799

Aims: Cardiac involvement of Erdheim-Chester disease (ECD), a rare L group histiocytosis, has been reported to be associated with poor outcomes, but systematic studies are lacking. The present study aimed to investigate the prevalence, clinical features, imaging features, and prognosis of cardiac involvement in ECD in a large series.

Methods and results: All patients with ECD who underwent cardiac magnetic resonance (CMR) imaging between 2003 and 2019 at a French tertiary center were retrospectively included. Primary outcome was all-cause mortality. Secondary outcomes were pericarditis, cardiac tamponade, conduction disorders, device implantation and coronary artery disease (CAD). A total of 200 patients were included [63 (54-71) years, 30% female, 58% BRAFV600E mutated]. Median follow-up was 5.5 years (3.3-9 years). On CMR, right atrioventricular sulcus infiltration was observed in 37% of patients, and pericardial effusion was seen in 24% of patients. In total, 8 patients (4%) had pericarditis (7 acute, 1 constrictive), 10 patients (5%) had cardiac tamponade, 5 patients (2.5%) had ECD-related high-degree conduction disorders, and 45 patients (23%) had CAD. Overall, cardiac involvement was present in 96 patients (48%) and was associated with BRAFV600E mutation [Odds ratio (OR) = 7.4, 95% confidence interval (CI) (3.5-16.8), $P < 0.001$] and

ECD-related clinical events [OR = 5, 95%CI (1.5-21.2), P = 0.004] but not with lower survival in multivariate analysis [adjusted hazard ratio (HR) = 1.4, 95% CI (0.8-2.5), P = 0.2].

Conclusion: Cardiac involvement is present in nearly half of ECD patients and is associated with BRAFV600E mutation and complications (pericarditis, cardiac tamponade, and conduction disorders) but not with lower survival.

NT-proBNP and High-Sensitivity Cardiac Troponin T Fail to Detect Cardiac Involvement in Erdheim-Chester Disease. Azoulay LD, Ganzel C, Bravetti M, Amoura Z, Cluzel P, Cohen-Aubart F, Haroche J. Mayo Clin Proc. 2022 Nov;97(11):2165-2167. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.09.010. PMID: 36333021 No abstract available.

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare non-Langerhans cell histiocytosis belonging to the L-group of the 2016 revised histiocytosis classification.¹ Although frequent and associated with clinical complications, cardiac involvement is underdiagnosed in ECD.² Cardiac magnetic resonance (CMR) imaging is the most robust way to detect cardiac involvement.³ However, access to this technique is limited. We evaluated the utility of B-type natriuretic peptides and troponin for the diagnosis of cardiac involvement in ECD.

We retrospectively included patients with a biopsy-proven diagnosis of ECD who were referred to the internal medicine department of a French tertiary care center or the hematology department of an Israeli tertiary care center and had undergone both CMR and assessment of B-type natriuretic peptide and troponin levels, at least once, between 2007 and 2019. We included 122 patients in total (118 in France, 4 in Israel), with a mean age of 58.7 years (± 13.9 years). Most of the patients (70%) were male. BRAFV600E mutations were detected in 75 patients (61.5%). Biologic assessment was performed a median of 12 months (1 to 33 months) after cardiac imaging. Coronary artery disease was present in 28 patients (23.1%). Mean left ventricular ejection fraction was 57% ($\pm 7\%$). Median NT-proBNP concentration was 173 (73 to 470) pg/mL (normal, <300 pg/mL). Median NT-pro-BNP levels were similar between patients with and without right atrioventricular sulcus infiltration (195 vs 154 pg/mL; P=.3). Erdheim-Chester disease-related cardiac involvement was present in 57 patients (46.7%). In conclusion, NT-proBNP and hs-cTnT concentrations are not a reliable surrogate for cardiac involvement in ECD, but their elevation should prompt coronary artery disease assessment.

Abdominal Extrarenal Involvement in Erdheim-Chester Disease in a Cohort of 304 Patients. Dray B, Emile JF, Cohen-Aubart F, Amoura Z, Wagner M, Haroche J, Lucidarme O. JAMA Oncol. 2022 Dec 1;8(12):1843-1845. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.4536. PMID: 36201189

Erdheim-Chester disease (ECD) is a multisystem tissue accumulation of foamy histiocytes with constant activation of the mitogen-activated protein kinase pathway leading to organ dysfunction. Specific imaging features, such as perirenal fat stranding, bilateral osteosclerosis of the long bones, parietal aortic-arch sheathing, and sclerosing facial sinuses are well described, though very few descriptions of the involvement of abdominal organs outside the retroperitoneum are reported. The aim of this study was to

estimate the prevalence of nonretroperitoneal abdominal organ involvement in ECD in a large cohort of patients.

In this cohort study of 304 patients, we found that mesenteric panniculitis (MP) was the most common finding of nonretroperitoneal involvements seen in $19.1\% \pm 4.4\%$ of patients, though generally observed in 2% of patients' CT scans in the general population. Only a few descriptions of the association of MP with ECD have been reported so far. Splenomegaly was the second most common condition encountered in $11.2\% \pm 3.5\%$. Sclerosing cholangitis was described in only $3.0\% \pm 1.9\%$. In the present study, we found sclerosing cholangitis patterns in 9 of 304 (3.0%) patients. Hepatomegaly was the only condition associated with shorter survival. In this cohort study of 304 patients, focusing on nonretroperitoneal abdominal involvement in biopsy-proven ECD, we identified a high prevalence, until now never reported to our knowledge, of mesenteric panniculitis, also significantly associated with the BRAF V600E variation.

Serum vascular endothelial growth factor is associated with cardiovascular involvement and response to therapy in Erdheim-Chester disease. Roeser A, Bravetti M, Dong L, Azoulay LD, Charlotte F, Miyara M, Ghillani-Dalbin P, Emile JF, El Kouari F, Ouni H, Lacorte JM, Brocheriou I, Amoura Z, Cohen-Aubart F, Haroche J. *Haematologica*. 2023 Feb 1;108(2):513-521. doi: 10.3324/haematol.2022.280755. PMID: 36005561

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare histiocytosis, considered to be an inflammatory myeloid neoplasm. Tropism for specific involvements of the disease remains unexplained. Vascular endothelial growth factor-A (VEGF) is implicated in cancer pathophysiology and mutations of the RAS oncogene have been shown to induce upregulation of VEGF gene expression. We therefore hypothesized that VEGF might play a particular role in ECD pathophysiology. We conducted a retrospective, single-center study to assess serum VEGF (sVEGF) concentrations and determine whether they were associated with the characteristics of ECD patients, and to determine whether VEGF was expressed by histiocytes. We evaluated 247 ECD patients, 53.4% of whom had sVEGF levels above the normal range (>500 pg/mL). Patients with high sVEGF levels more frequently had cardiac and vascular involvement (58.3% vs. 41.4%, $P=0.008$ and 70.5% vs. 48.3%, $P=0.0004$, respectively). In treatment-naïve patients ($n=135$), the association of C-reactive protein >5 mg/L and sVEGF >500 pg/mL was strongly associated with vascular involvement (odds ratio=5.54 [95% confidence interval: 2.39-13.62], $P<0.001$), and independently associated with cardiac involvement (odds ratio=3.18 [95% confidence interval: 1.34-7.83], $P=0.010$) after adjustment for the presence of the BRAF V600E mutation. Changes in sVEGF concentration on treatment were associated with a response of cardiac involvement on consecutive cardiac magnetic resonance images. All histological samples analyzed ($n=24$) displayed histiocytes with intracytoplasmic expression of VEGF, which was moderate to high in more than 90% of cases. Our study suggests a role for VEGF in cardiac and vascular involvement in ECD.

Erdheim-Chester disease long-bone osteosclerosis can be reproduced with a xenografted mouse model and its pathogenesis may involve dysregulation of bone metabolism key cytokines. Papo M, Emile JF, Cohen-Aubart F, Carvalho C, Rignault-Bricard R, Amoura Z, Hermine O, Haroche J, Maciel TT. *Br J Haematol.* 2022 Oct;199(2):292-295. doi: 10.1111/bjh.18415. Epub 2022 Aug 23. PMID: 35998913

Erdheim–Chester disease (ECD) is an adult-onset systemic histiocytosis of the L-group, characterised by histiocytes infiltration in several organs. In ECD, histiocytes are typically positive for CD68 and CD163, negative for CD1a and Langerin, and frequently harbours activating mutations of intracellular signalling, mostly along the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and more frequently the BRAFV600E mutation.¹ These mutations are found not only in tissue histiocytes, but also in circulating monocytes, myeloid progenitors and bone marrow CD34+ cells, suggesting an early origin of the mutation in the haematopoiesis. Immunocompromised mice xenografted with CD34+ cells from bone marrow of patients with ECD were able to reproduce a histiocytic-like disease, with infiltration of typical foamy histiocytes in the bone marrow, spleen, liver, and lungs, which are not the organs usually involved in ECD. To date, no mouse model has been able to display a specific clinical manifestation of ECD. Long-bone osteosclerosis is the most frequent manifestation, occurring in ~90% of patients. Osteosclerosis pathogenesis in ECD remains widely unknown. Our objectives were to find research leads through a mouse model and cytokines measurement involved in bone remodelling.

We performed xenografts by caudal injection of a variable number ($2-5 \times 10^5$) of CD34+ cells from eight patients with ECD into non-obese diabetic severe combined immunodeficiency IL2Rgamma-null mice with transgenic expression of human interleukin-3, stem cell factor, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (NSGS) mice.

ECD osteosclerosis can be reproduced in a xenografted mouse model with injection of patient-derived CD34+ cells, supporting that these cells could be at the origin of the disease. Dysregulation of OPG/RANK-L balance may play a role in ECD osteosclerosis, as well as in LCH bone lesions.

Malignant Histiocytosis With PD-L1 Expression-Dramatic Response to Nivolumab. Campedel L, Kharroubi D, Vozy A, Spano JP, Emile JF, Haroche J. *Mayo Clin Proc.* 2022 Jul;97(7):1401-1403. doi: 10.1016/j.mayocp.2022.05.012. PMID: 35787870 No abstract available.

A woman in her 60s was admitted to the hospital for exploration of erythema nodosum, lower limb edema, and asthenia. Clinical examination revealed no other abnormalities, and autoimmune and infection results were normal. 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography (FDG PET/CT) was performed and showed upper mediastinal, peritracheal, hilar, and left paracardiac adenopathies with strong hypermetabolism (maximum standard uptake value of 18). Surgical biopsy specimens of a mediastinal lymphadenopathy were obtained by cervicotomy and revealed abundant histiocytes. Immunostaining was positive for CD45, CD123, CD14, CD4, and CD33 and negative for CD56, ALK, CD34, CD117, S100, CD1a, and CD68. Almost 90% of tumor cells displayed positive staining for programmed cell death ligand 1 (PD-L1), and phospho-ERK expression was strong. Next-

generation sequencing targeting was performed for 75 genes principally involved in the MAP kinase cell signaling pathway; a CALR mutation was identified but no BRAF mutation. The diagnosis was consistent with malignant histiocytosis according to the revised classification of the Histiocyte Society. Monochemotherapy with 60 mg/m² of doxorubicin was initiated. After 7 cycles, the clinical disorders had resolved, and FDG PET/CT revealed a general improvement of all lesions. However, 4 months later, disease progression was observed. In light of the phospho-ERK overexpression, targeted anti-MEK therapy was initiated. After 7 months of treatment with trametinib, FDG PET/CT showed disease progression. Compassionate treatment with 3 mg/kg of nivolumab was therefore initiated. After 3 courses of treatment, FDG PET/CT revealed a substantial response, with a clear decrease in the number and intensity of hypermetabolic lymphadenopathies.

We report here the first case of a response to nivolumab in an adult with malignant histiocytosis. Next-generation sequencing appears to be essential for the diagnosis of this rare histiocytic condition, given the therapeutic options available. However, immune checkpoint inhibition may also be a valuable therapeutic option for patients with malignant histiocytosis expressing PD-L1.

Erdheim-Chester disease: look it in the eye. An orbital magnetic resonance imaging study. Haroche J, Gueniche Y, Galanaud D, Cohen-Aubart F, Dormont D, Rousseau T, Amoura Z, Touitou V, Shor N. *Haematologica*. 2022 Nov 1;107(11):2667-2674. doi: 10.3324/haematol.2021.280510. PMID: 35484665

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare L-group histiocytosis. Orbital involvement is found in a third of cases, but few data are available concerning the radiological features of ECD-related orbital disease (ECD-ROD). Our aim was to characterize the initial radiological phenotype and outcome of patients with ECD-ROD. Initial and follow-up orbital magnetic resonance imaging (MRI) from the patients with histologically proven ECD at a national reference center were reviewed. Pathological orbital findings were recorded for 45 (33%) of the 137 patients included, with bilateral involvement in 38/45 (84%) cases. The mean age ($\pm$ standard deviation) of these patients was 60 ($\pm$ 11.3) years and 78% were men. Intraconal fat infiltration around the optic nerve sheath adjacent to the eye globe (52%), with intense gadolinium uptake and a fibrous component was the most frequent phenotype described. Optic nerve signal abnormalities were observed in 47% of cases. Two patients had bilateral homogeneous extraocular muscle enlargement suggestive of a myositis-like involvement of ECD-ROD. None had isolated dacryoadenitis but in 17 eyes dacryadenitis was described in association with other types of orbital lesions. Only seven patients (15%) had normal brain MRI findings. ECD-associated paranasal sinus involvement and post-pituitary involvement were detected in 56% and 53% of patients, respectively. A decrease/disappearance of the lesions was observed in 17/24 (71%) of the patients undergoing late (>12 months) followups. Interestingly, ECD-ROD only rarely (7/45; 16%) revealed the disease, with exophthalmos being the most frequently identified feature in this subgroup (3/45; 6%). Even though ECD-ROD can be clinically silent, it comprises a broad array of lesions often resulting in optic nerve signal abnormalities, the functional outcome of which

remains to be established. ECD-ROD should thus be assessed initially and subsequently monitored by orbital MRI and ophthalmological follow-up.

PD-1/PD-L1 expression is frequent and correlated with lymphocyte density in Erdheim-Chester disease. Charlotte F, Cohen-Aubart F, Azoulay LD, Amoura Z, Emile JF, Haroche J. *Haematologica*. 2022 Aug 1;107(8):1977-1980. doi: 10.3324/haematol.2021.280312. PMID: 35484647

We included 54 ECD patients in our study and biopsy samples were reviewed for all patients. Overall, 22 patients were positive for PD-L1 (40%), 31 were positive for PD-1 (57%) and 18 were positive for both (33%). Lymphocyte/plasma cell infiltration density was low in 34 (63%) patients, moderate in 12 patients (22%) and of high in eight patients (15%). We found a strong association between PD-1 status and lymphocyte/plasma cell density: density was intermediate-to-high in 18 (58%) PD-1-positive patients versus in only two PD-1-negative patients (9%) ($P < 0.001$). A similar association was found concerning PD-L1 status: lymphocyte/plasma cell density was intermediate-to-high in 15 (68%) PD-L1-positive patients whereas it was intermediate-to-high in only five (16%) PD-L1-negative patients ($P < 0.0003$). PD-L1 positivity was negatively associated with BRAFV600E mutation status: five (25%) PD-L1-positive patients were BRAFV600E-mutated, whereas 22 (76%) PD-L1-negative patients had the mutation ($P = 0.001$). We found no association between PD-1 positivity and BRAFV600E mutation ($P = 0.39$). The recent success of immune checkpoint blockade therapy for many different types of hematological and solid-organ cancers, and the demonstration of immune checkpoint antigen expression in the tissues of patients with ECD suggest that such therapies could be tested for the treatment of patients with multisystemic and refractory ECD, particularly those with a contraindication for MEK inhibitors.

Retroperitoneal fibrosis: carcinoid recurrence or histiocytosis? Moryoussef M, Mulé S, Gerbaud F, Haroche J, Matignon M, Joher N. *Lancet Oncol*. 2022 Aug;23(8):e402. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00267-4. PMID: 35901836 No abstract available.

A 79-year-old woman was admitted to the nephrology department with acute kidney injury. She had a history of breast cancer treated with surgery and endocrine therapy (letrozole) 5 years previously. Physical examination revealed asthenia and oliguria. Her serum creatinine concentration was 800 $\mu\text{mol/L}$ (compared with her baseline serum creatinine of 100 $\mu\text{mol/L}$). Her serum potassium concentration was elevated at 6.8 mmol/L and an electrocardiogram was normal. An abdominal CT scan depicted bilateral hydronephrosis and an empty bladder. Retrograde pyelography confirmed ureteral dilatation because of extrinsic process. After ureteral stenting, serum creatinine and potassium concentrations decreased rapidly to 150 $\mu\text{mol/L}$ and 4.0 mmol/L, respectively. Consequently, we suspected a diagnosis of retroperitoneal fibrosis. In this case, obstructive acute kidney injury was caused by retroperitoneal fibrosis which was a real diagnostic challenge. Given the patient's history of breast cancer, the retroperitoneal fibrosis could have been secondary to tumour recurrence. However, imaging showed two specific lesions that raised suspicion of Erdheim-Chester disease-related retroperitoneal fibrosis: the typically circumferential

infiltration of the whole abdominal aorta, including the posterior side, and the extravascular lesion with perirenal infiltration, creating the appearance of hairy kidneys. IgG4-related disease can be confused with Erdheim-Chester disease. However, in our case, none of the typical manifestations of IgG4-related disease were found, including lymphadenitis, sclerosing pancreatocholangitis, or lacrimal or salivary gland involvements. Serum IgG4 level was normal (0.22 g/L; upper limit 0.86 g/L) and the presence of hairy kidneys was hardly suggestive of retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-related disease. Histopathological analysis ruled out the diagnosis of IgG4-related disease. Increased awareness of the symptoms of Erdheim-Chester disease would enable faster diagnosis, allowing prompt initiation of targeted therapy and prevention of life-threatening complications such as acute kidney injury with severe metabolic disorders.

Profound systemic alteration of the immune phenotype and an immunoglobulin switch in Erdheim-Chester disease in 78 patients from a single center. Aubart FC, Poupel L, Saint-Charles F, Charlotte F, Arsafi Y, Frisdal E, Roos-Weil D, Emile JF, Amoura Z, Guerin M, Lesnik P, Haroche J, Le Goff W. *Haematologica*. 2022 Jun 1;107(6):1347-1357. doi: 10.3324/haematol.2021.279118. PMID: 34647443

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare, systemic, non-Langerhans cell histiocytosis neoplasm, which is characterized by the infiltration of CD63+ CD1a- histiocytes in multiple tissues. The BRAFV600E mutation is frequently present in individuals with ECD and has been detected in hematopoietic stem cells and immune cells from the myeloid and systemic compartments. Immune cells and pro-inflammatory cytokines are present in lesions, suggesting that ECD involves immune cell recruitment. Although a systemic cytokine T-helper-1-oriented signature has been reported in ECD, the immune cell network orchestrating the immune response in ECD has yet to be described. To address this issue, the phenotypes of circulating leukocytes were investigated in a large, single-center cohort of 78 patients with ECD and compared with those of a group of 21 control individuals. Major perturbations in the abundance of systemic immune cells were detected in patients with ECD, with decreases in circulating plasmacytoid, myeloid 1, and myeloid 2 dendritic cells, mostly in BRAFV600E carriers, in comparison with individuals in the control group. Similarly, marked decreases in blood Thelper, cytotoxic, and B-lymphocyte numbers were observed in patients with ECD, relative to the control group. Measurement of circulating immunoglobulin concentrations revealed an immunoglobulin G switch, from IgG1 to IgG4 subclasses, which are more frequently associated with the BRAF mutation. First-line therapies, including pegylated interferon- α and vemurafenib, were able to correct most of these alterations. This study reveals a profound disturbance in the systemic immune phenotype in patients with ECD, providing important new information, helping to understand the physiopathological mechanisms involved in this rare disease and improving the therapeutic management of patients.

4 : Site Pitié – neurologie / Histiocytoses avec atteintes neurologiques et neurodégénération

Eye movement abnormalities in neurodegenerative langerhans cell histiocytosis. Autier L, Gaymard B, Bayen E, Del Cul A, Cohen-Aubart F, Martin-Duverneuil N, Haroche J, Mokhtari K, Héritier S, Donadieu J, Hoang-Xuan K, Idbaih A. *Neurol Sci.* 2022 Nov;43(11):6539-6546. doi: 10.1007/s10072-022-06180-y. Epub 2022 Jun 28. PMID: 35760933

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare inflammatory myeloid neoplasm characterized by proliferation of tumor histiocytes that involves multiple organs including central nervous system. The physiopathologic process underlying degenerative neuro-LCH (i.e., DN-LCH) remains imperfectly settled. Since the main clinical features of DN-LCH are cerebellar ataxia and dysexecutive syndrome, eye movements might be disrupted and may help in disease diagnosis and monitoring. We retrospectively analyzed the medical records of twenty DN-LCH patients investigated using eye movement recording (EMR) in our hospital between 2015 and 2018. DN-LCH patients exhibited (i) abnormal gain in visually guided saccades including hypermetric saccades and excessive gain variability -45.0%-, (ii) increased mean antisaccade error rates -66.7%-, (iii) altered smooth pursuit -50.0%-, and (iv) excessive number of square wave jerks-25%- and gaze-evoked nystagmus. Our study suggests that DN-LCH patients present a peculiar pattern of eye movement impairments supporting cerebellar and prefrontal dysfunctions. As a non-invasive method, EMR could therefore be a useful tool for quantitative monitoring of DN-LCH patients. Further studies are warranted to support our findings.

Dramatic Efficacy of Interferon and Vemurafenib on Psychiatric Symptoms Revealing BRAFV600E-Mutated Erdheim-Chester Disease: A Case Report. Razanamahery J, Abdallahoui M, Chabridon G, Fromont A, Tarris G, Idbaih A, Comby PO, Godard F, Haroche J, Audia S, Bonnotte B. *Front Immunol.* 2022 Jul 6;13:918613. doi: 10.3389/fimmu.2022.918613. eCollection 2022. PMID: 35874752 Free PMC article.

Erdheim-Chester disease (ECD) is a rare condition with underestimated neurological involvement. Mild psychiatric symptoms such as mood swings have been rarely described in the clinical spectrum of neuro-ECD. We here describe the first patient with psychiatric manifestations of delirium revealing ECD with neurological involvement with favorable evolution under interferon followed by BRAF inhibitor monotherapy. An 81-year-old woman was referred to the hospital because of delirium and severe cognitive impairment associated with a cerebellar syndrome. Brain magnetic resonance imaging showed "FLAIR-changes" lesions in the pons and upper cerebellum peduncles. Blood and cerebrospinal fluid (CSF) analyses showed normal results except for an elevated neopterin level in the CSF. Whole-body CT scan (18FDG-PET) showed peri-nephric fat infiltration and aorta adventitia sheathing with radiotracer uptake in the pons, vessels, peri-nephric fat, and bone lesions, which was characteristic of ECD. The diagnosis was confirmed on perirenal tissue biopsy, which also showed a BRAFV600E mutation. Treatment with interferon resulted in the resolution of delirium, and treatment with BRAF inhibitor subsequently resulted in a partial remission of all active sites. This case highlights that delirium can be the first manifestation of

neurodegenerative ECD. ECD should be screened in unexplained psychiatric features as interferon and targeted therapy appear to be effective in this situation.

5 : Histiocytoses de l'enfant / Site Trousseau, Paris

Molecular and clinicopathologic characterization of pediatric histiocytoses. Hélias-Rodzewicz Z, Donadieu J, Terrones N, Barkaoui M-A, Lambilliotte A, Moshous D, Thomas C, Azarnoush S, Pasquet M, Mansuy L, Aladjidi N, Jeziorski E, Marec-Berard P, Gilibert-Yvert M, Spiegel A, Saultier S, Pellier I, Pagnier A, Pertuisel S, Poiree M, Bodet D, Millot F, Isfan F, Stephan J-L, Leruste A, Rigaud C, Filhon B, Carausu L, Reguerre Y, Kieffer I, Brichard B, Ben Jannet R, Bakari M, Idhailh A, Bodemer C, Cohen-Aubart F, Haroche J, Tazi A, Boudjemaa S, Fraitag S, Emile J-F, Héritier S. Am J Hematol. 2023

The spectrum of somatic mutations in pediatric histiocytoses and their clinical implications are not fully characterized, especially for non-Langerhans cell histiocytosis (LCH) subtypes. A cohort of 415 children with histiocytosis from the French histiocytosis registry was reviewed and analyzed for BRAFV600E . Most BRAFWT samples were analyzed by next-generation sequencing (NGS) with a custom panel of genes for histiocytosis and myeloid neoplasia. Of 415 case samples, there were 366 LCH, 1 Erdheim-Chester disease, 21 Rosai-Dorfman disease (RDD), 21 juvenile xanthogranuloma (JXG, mostly with severe presentation), and 6 malignant histiocytosis (MH). BRAFV600E was the most common mutation found in LCH (50.3%, n = 184). Among 105 non-BRAFV600E -mutated LCH case samples, NGS revealed mutations as follows: MAP2K1 (n = 44), BRAF exon 12 deletions (n = 26), and duplications (n = 8), other BRAF V600 codon mutation (n = 4), and non-MAP-kinase pathway genes (n = 5). Wild-type sequences were identified in 17.1% of samples. BRAFV600E was the only variant significantly correlated with critical presentations: organ-risk involvement and neurodegeneration. MAP-kinase pathway mutations were identified in seven RDD (mostly MAP2K1) and three JXG samples, but most samples were wild-type on NGS. Finally, two MH samples had KRAS mutations, and one had a novel BRAFG469R mutation. Rarely, we identified mutations unrelated to MAP-kinase pathway genes. In conclusion, we characterized the mutational spectrum of childhood LCH and clinical correlations of variants and subtypes. Variants responsible for JXG and RDD were not elucidated in more than half of the cases, calling for other sequencing approaches.

Langerhans cell histiocytosis and associated malignancies: A retrospective analysis of 270 patients.

Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, Lehrnbecher T, Haupt R. Eur J Cancer. 2022 Sep;172:138-145. doi: 10.1016/j.ejca.2022.03.036. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35772351 Review.

Purpose: The frequency of Langerhans cell histiocytosis (LCH) and associated malignancies (AM) is greater than statistically expected. Here, we analyze LCH-AM co-occurrence in both children and adults.

Methods: Between 1991 and 2015, data were collected by regular questionnaires to members of the Histiocyte Society and searches in PubMed and Abstract Books. Patients were grouped by age at LCH

diagnosis ($\leq$ and >18 years), and types and timing of AM occurrence were plotted with respect to the LCH diagnosis. For the statistical analysis, only the first AM were considered.

Results: A total of 285 LCH-AM in 270 patients were identified, 116 (43%) ≤ 18 years, and 154 (57%) >18 years. In childhood LCH-AM pairs, leukemias and myeloproliferative disorders ($n = 58$; 50.0%) prevailed over solid tumors ($n = 43$; 37.1%) and lymphoma ($n = 15$; 12.9%). In adults, solid tumors were reported in 61 patients (39.6%), lymphoma, and leukemias and myeloproliferative disorders in 56 (36.4%) and 37 (24.0%) patients, respectively. In most children, AM followed LCH ($n = 69$, 59.5%), whereas in adults, LCH and AM occurred concurrently in 69 patients (44.8%). In children, T-lineage acute lymphoblastic leukemia (ALL) and promyelocytic acute myeloid leukemia (AML) and retinoblastoma were over-represented and thyroid carcinoma in adults.

Conclusions: The largest collection of data on LCH-AM to date clearly indicates inherent relationships between specific types of AM and LCH, which may be due to therapy effects, clonal evolution, and germ-line predisposition, respectively. Prospective thorough genetic analysis is warranted and will hopefully shed light on the association of LCH and second neoplasms.

Lineage-switching of the cellular distribution of BRAFV600E in multisystem Langerhans cell histiocytosis.

Milne P, Bomken S, Slater O, Kumar AR, Nelson AS, Roy S, Velazquez J, Mankad K, Nicholson J, Yeomanson D, Grundy R, Kamal A, Penn A, Pears J, Millen G, Morland B, Hayden JT, Lam J, Madkhali M, Macdonald JL, Singh P, Pagan S, Rodriguez-Galindo C, Minkov M, Donadieu J, Picarsic J, Allen CE, Bigley V, Collin M. Blood Adv. 2022 Sep 16: bloodadvances.2021006732. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006732.

Most children with high-risk Langerhans cell histiocytosis (LCH) have BRAFV600E mutation. BRAFV600E alleles are detectable in myeloid mononuclear cells at diagnosis but it is not known if the cellular distribution of mutation evolves over time. Here, the profiles of 16 patients with high-risk disease were analyzed. Two received conventional salvage chemotherapy, 4 patients on inhibitors were tracked at intervals of 3 to 6 years, and 10 patients, also given inhibitors, were analyzed more than 2 years after diagnosis. In contrast to the patients responding to salvage chemotherapy who completely cleared BRAFV600E within 6 months, children who received inhibitors maintained high BRAFV600E alleles in their blood. At diagnosis, mutation was detected predominantly in monocytes and myeloid dendritic cells. With time, mutation switched to the T-cell compartment, which accounted for most of the mutational burden in peripheral blood mononuclear cells, more than 2 years from diagnosis (median, 85.4%; range, 44.5%-100%). The highest level of mutation occurred in naïve CD4+ T cells (median, 51.2%; range, 3.8%-93.5%). This study reveals an unexpected lineage switch of BRAFV600E mutation in high-risk LCH, which may influence monitoring strategies for the potential withdrawal of inhibitor treatment and has new implications for the pathogenesis of neurodegeneration, which occurred in 4 patients.

The international dataset on the association between Langerhans Cell Histiocytosis and other malignancies. Bagnasco F, Zimmermann SY, Egeler RM, Nanduri VR, Cammarata B, Donadieu J, Lehrnbecher T, Haupt R. Data Brief. 2022 Sep 15;45:108604. doi: 10.1016/j.dib.2022.108604. eCollection 2022 Dec. PMID: 36188132 Free PMC article.

This article presents the international dataset of cases in which the association of Langerhans cell Histiocytosis (LCH) with other malignancies (AM) was documented occurring at any age before, concurrently or after LCH. These data are mostly derived from previously published manuscripts or from completed case report forms (CRFs) by Histiocyte Society (HS) members or colleagues. In particular, for each case of LCH-AM, the database reports all the available data about clinical and biologic characteristics of the two tumors, as well about treatment and status at follow-up. The AM were categorized as: i) leukemias [acute lymphoblastic or myeloid leukemia (ALL and AML, respectively), other leukemias] and myeloproliferative disorders; ii) lymphomas [Hodgkin lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL)] and iii) solid tumors. A total of 270 LCH-AM cases were documented, of which 116 (43%) occurred among children. After stratification by age at LCH diagnosis, using 18 years as cut-off between children and adults, we here provide details on the clinical characteristics in terms of LCH system involvement and affected organs, as well on the temporal relationship between the LCH and AM diagnoses, including details on the AM malignancy types. In 19 cases the LCH and the corresponding AM occurred in a different age group. The data set is available for future studies in view of new insights of the genetic or environmental determinants of LCH and/or of treatment related subsequent neoplasms.

6 : Participation à des recommandations et reviews internationales

International expert consensus recommendations for the diagnosis and treatment of Langerhans cell histiocytosis in adults. Goyal G, **Tazi A**, Go RS, Rech KL, Picarsic JL, Vassallo R, Young JR, Cox CW, Van Laar J, Hermiston ML, Cao XX, Makras P, Kaltsas G, **Haroche J**, Collin M, McClain KL, Diamond EL, Girschikofsky M. Blood. 2022 Apr 28;139(17):2601-2621. doi: 10.1182/blood.2021014343. PMID: 35271698 Free article

Langerhans cell histiocytosis (LCH) can affect children and adults with a wide variety of clinical manifestations, including unifocal, single-system multifocal, single-system pulmonary (smoking-associated), or multisystem disease. The existing paradigms in the management of LCH in adults are mostly derived from the pediatric literature. Over the last decade, the discovery of clonality and MAPK-ERK pathway mutations in most cases led to the recognition of LCH as a hematopoietic neoplasm, opening the doors for treatment with targeted therapies. These advances have necessitated an update of the existing recommendations for the diagnosis and treatment of LCH in adults. This document presents consensus recommendations that resulted from the discussions at the annual Histiocyte Society meeting in 2019, encompassing clinical features, classification, diagnostic criteria, treatment algorithm, and response assessment for adults with LCH. The recommendations favor the use of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography-based imaging for staging and response assessment in the majority of cases. Most adults with unifocal disease may be cured by local therapies, while the first-line treatment for single-system pulmonary LCH remains smoking cessation. Among patients not amenable or unresponsive to these treatments and/or have multifocal and multisystem disease, systemic treatments are recommended. Preferred systemic treatments in adults with LCH include cladribine or cytarabine, with the emerging role of targeted (BRAF and MEK inhibitor) therapies. Despite documented responses to treatments, many patients struggle with a high symptom burden from pain, fatigue, and mood disorders that should be acknowledged and managed appropriately.

[Lung transplantation for pulmonary Langerhans' cell histiocytosis]. Brugière O, Mercier O, Lorillon G, Tazi A, Le Pavec J. Rev Mal Respir. 2023 Mar;40 Suppl 1:e65-e68. doi: 10.1016/j.rmr.2023.01.022. Epub 2023 Mar 1. PMID: 36868974 Review.

II.5.4 Réunion annuelle du centre de référence : 25 novembre 2022



**Réunion du groupe d'Etude
des Histiocytoses Registre /
Centre de référence des
Histiocytoses**

**Vendredi 25 novembre
2022 : 9 h 30 - 17 h 30**

**Lieu: Salle de réunion 7^{ème}
étage Bâtiments E3M**

Hôpital Pitié Salpêtrière
<http://institut-e3m.aphp.fr> Métro
Chevaleret Ou Saint Marcel Paris

**Bases moléculaires des
histiocytoses**

Matin : 9 h 30 - 12h 30

Encore un peu plus sur le profil moléculaire des
histiocytoses S Héritier Zofia Hélias-Rodzewicz
20'

Histiocytoses MAP2K1 JF Emile 10'

Biologie moléculaire du Rosai Dorfman J Haroche
15'

Molecular landscape in histiocytosis : what else ?
Astrid G.S. van Halteren, Paul Kemps: Erasmus
university, Rotterdam, Pays Bas 30'

Histiocytose à cellules indéterminée JF Emile 10'

Tocilizumab (anti IL6) dans le syndrome SLC29A3
Mauren Jouret 15'

Pause 11 h 30 - 11 h 45

Histio Target / état d'avancement S Héritier 15'

Base de données / registre : L'HISTIO BASE : J
Donadieu S Héritier M Barkaoui TRS et F Chau
équipe F Carrat Just Pierre Louis 15'

Le consortium ECHO J Donadieu 10'

Repas 13 h - 14 h

Thérapies ciblées et cliniques

Après-midi : 14 h - 17h45

Données pharmacologiques des MAPK inhibiteurs
dans les histiocytoses de l'enfant : Marie Bellouard
J Donadieu Garches * 20'

Thérapie ciblée : l'évolution au long cours / série
EU J Donadieu 15'

Thérapie ciblée et Chimio dans les formes sévères
du nourrisson Dmitry Essey Institut Rogachev
Moscou / Vienne 20'

Résultats des thérapies ciblées dans les atteintes
neurologiques : un peu ou pas du tout ? A Idhah J
Donadieu 15'

Thérapies ciblées par MAPK inhibiteurs dans les
JXG réfractaires C Mallebranche CHU Angers 10'

Imagerie cranio faciale et encéphaliques des JXG
de l'enfant F Chalard Trousseau 10'

Le scanner pulmonaire dans l'histiocytose du
poumon / qq nouveautés A Benattia A Tazi 15'

Cholangite sclérosante de l'enfant: facteurs de
risque et résultats des transplantations hépatiques F
Rebeyrolle 10'

NFL et biomarqueurs : Expérience française J
Donadieu C Brunaud Imagine 10'

17 h 15 Association Histiocytose France Mme L
Debar Mme Lafarge Point sur l'année

17 h 45 AG groupe d'étude des histiocytoses

II.6 Travaux de surveillance et les travaux de santé publique.

Le travail du registre tient à la fois à un travail de surveillance épidémiologique concernant l'incidence et la prévalence des histiocytoses en France, à l'évaluation des pratiques de soins et à une base de données logistiques pour des travaux de recherche, en lien très étroit avec le centre de référence labélisés.

Pour cette petite population, il permet l'adaptation des recommandations de prise en charge grâce à une évaluation d'indicateur aussi que la mortalité, le taux de séquelles graves sont fournis par le registre. Ces indicateurs correspondent à ceux développés au niveau européen pour les maladies rares, et le registre français anime le projet européen euro histio net www.eurohistio.net, ce dernier évoluant vers le projet ECHO www.echo-histio.net. Cet ensemble intégré d'interventions constitue de ce fait une application du projet dans le champ de la santé publique.

III.

Conclusion

Le registre national des histiocytoses continue son travail et offre la possibilité d'obtenir une vision nationale de l'épidémiologie des histiocytoses et offre des indicateurs sur le devenir des patients. Il constitue un outil épidémiologique pour le centre de référence des histiocytoses. Il propose aussi un retour d'expérience sur les approches thérapeutiques réalisées, les essais thérapeutiques étant difficiles à mettre en place vu la rareté et le polymorphisme de la maladie. Nous pouvons ainsi mesurer par ce registre l'arrivée des thérapies ciblées, leur impact et assurer un suivi à long terme.

Le recueil des données approche de l'exhaustivité pour l'âge pédiatrique mais celle-ci est plus difficile à obtenir pour la période adulte. Ce recueil a permis la mise en place de l'étude GENE HISTIO qui se poursuit par l'étude HISTIO TARGET : études biologiques à partir d'échantillons de patients, permettant de mieux comprendre la physiopathogénèse des histiocytoses et d'étudier des biomarqueurs pouvant avoir leur place dans la prise en charge futurs des patients.

Au-delà de la France, le réseau constitué permet à une organisation européenne de se mettre en place via l'*European Consortium for Histiocytosis* (ECHO), dont l'objectif est d'améliorer les soins médicaux des patients atteints d'histiocytose et l'accompagnement de leur famille en facilitant la coopération entre les centres spécialisés, et avec d'autres centres européens moins expérimentés. L'autre objectif de ce groupe est de promouvoir la recherche clinique et translationnelle collaborative sur le plan européen.

Annexe 1 : Code CIM10 et Orphanet des histiocytoses

Orpha code	Dénomination	CIM 10	CIM 11
389	Histiocytose langerhansienne	C96.0	2B31.20 ou 2B31.2Y OU XH8VV4 XH1J18 XH2PY9 XHORF4
264724	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'enfance	C96.5	
99871	Granulome éosinophile des os	C96.6	
99873	Maladie de Hand-Schüller-Christian	D76.0	
99878	Syndrome de Hashimoto Prizker		
264955	Histiocytose langerhansienne de l'enfant et de l'adulte		
264750	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'adulte		
99870	Maladie de Letterer Siwe		
99874	Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte	J84.8	CB04.4
35687	Maladie d'Erdheim Chester	E88.89 ou C96.1 // non spécifique	
158014	Maladie de Rosai Dorfmann / Destombes	D76.3	
254707 254712 168569	Syndrome H ou Faisalab / SLC29A3	D76.3	EK92
158000	Xanthogranulome Juvénile	D76.3	EE8Y
86896	Sarcome histiocytaire	C96.8	2B31.1 XH2WJ3
86897	Sarcome des cellules de Langerhans	C96.8	
86900	Sarcome des cellules dendritiques interdigitées	C96.8	
86903	Sarcome des cellules dendritiques sans autre spécification	C96.8	

Annexe 2 : Correspondants du registre

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU AMIENS HOPITAL NORD Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Victor Pauchet 80054 AMIENS	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN Dr Antoine GOURMEL Dr Camille LEGLISE
CHU ANGERS Service d'Oncologie Pédiatrique 4 avenue Larrey 49033 ANGERS CEDEX	Pr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST Dr Coralie MALLEBRANCHE
CHU BESANÇON HOPITAL SAINT JACQUES Service Massonat 2 place Saint Jacques 25030 BESANCON CEDEX	Nathalie CHEIKH Dr Stéphane KLEIN Dr Pauline SIMON
CHU BORDEAUX HOPITAL DES ENFANTS - PELLEGRIN Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX CEDEX	Dr Nathalie ALADJIDI Pr Stéphane DUCASSOU Dr Cécile VERITE Dr Leila MIAZ
CHU BREST HOPITAL MORVAN 2 avenue Foch 29609 BREST	Dr Liana CARAUSU Dr Chloé HENRY
CHRU CAEN Service d'Hématologie Infantile Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN	Dr Marianna DEPARIS Dr Damien BODET Dr Jérémie ROUGER GAUDICHON
CHU CLERMONT-FERRAND HOTEL DIEU Service Bousquet Boulevard Léon Malfreyt 63058 CLERMONT-FERRAND CEDEX 1	Pr Justyna KANOLD Dr Florentina ISFAN Dr Lucille BESSI Dr Pauline GIRARD MONIN
CHU DIJON HOPITAL D'ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique 2 Boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny 21034 DIJON CEDEX	Dr Claire BRIANDET Dr Claire DESPLANTES Dr Florent NEUMAN
CHU GRENOBLE HOPITAL A. MICHALLON Département de Pédiatrie BP 217 38045 GRENOBLE CEDEX	Pr Dominique PLANTAZ Dr Anne PAGNIER Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Dalila ADJAUD Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHRU LILLE HOPITAL JEANNE DE FLANDRE Unité d' Hématologie Oncologie 2 avenue Oscar Lambret 59037 LILLE CEDEX	Dr Wadih ABOU CHAHLA Dr Mélissa BARBATI Dr Julien THALHAMMER
CHU LIMOGES Service de Pédiatrie Médicale 2 avenue Martin Luther King 87042 LIMOGES CEDEX	Dr Caroline OUDOT Dr Christophe PIGUET Dr Thomas LAUVRAY
INSITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (IHOP) 1 place du Pr Joseph Renault 69008 LYON	Pr Yves BERNARD Dr Kamila KEBAILI Dr Perrine MAREC-BERARD Dr Arthur DONY Dr Cécile RENARD Dr Nathalie GARNIER
CHU MARSEILLE HOPITAL D'ENFANTS LA TIMONE Service d' Hémato -Oncologie Pédiatrique Boulevard Jean Moulin 13385 MARSEILLE CEDEX 05	Dr Carole COZE Dr Jean Claude GENTET Dr Angélique ROME DrPaul SAULTIER Pr Nicolas ANDRE Pr Gérard MICHEL
CHU MONTPELLIER HOPITAL ARNAUD DE VILLENEUVE UAM Hématologie et Oncologie Pédiatrique et Service de Pédiatrie 3 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 5	Pr Eric JEZIORSKI Pr Nicolas SIRVENT Dr Stéphanie HAOUY Dr Laure SAUMET
CHU NANCY HOPITAL D'ENFANTS Médecine Infantile 2, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE LES NANCY	Pr Pascal CHASTAGNER Dr Ludovic MANSUY Dr Claudine SCHMITT
CHRU NANTES HOPITAL MERE-ENFANT Service d'Oncologie Hématologie Pédiatrique Quai Moncoussu, 44035 NANTES CEDEX 01	Dr Caroline THOMAS
CHU NICE HOPITAL DE L'ARCHER 2 Pédiatrie 151 route de St Antoine de Ginestière 06 202 NICE	Dr Françoise BELLMANN Dr Joy BENABIDA Dr Marion LE MEIGNEN Dr Marilyne POIREE Dr Morgane PONDROM Pr Pierre Simon ROHRLICH Dr Christine SOLER
APHP HOPITAL D'ENFANTS ARMAND TROUSSEAU Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12	Dr Jean DONADIEU Pr Sébastien HERITIER Dr Solenne LE LOUET Pr Judith LANDMAN-PARKER Pr Guy LEVERGER Pr Arnaud PETIT Dr Marie-Dominique TABONE Dr Hélène BOUTROUX Dr Aurélie ALIMI

CENTRE	INVESTIGATEURS
--------	----------------

APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Unité d'Immunologie Hématologie Rhumatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Despina MOSHOUS Dr Martin CASTELLE Pr Stéphane BLANCHE Pr Bénédicte NEVEN Dr Romain LEVY Dr Brigitte BADER-MEUNIER Pr Pierre QUARTIER
--	--

APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre, 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER Dr Anne WELFRINGER Dr Olivia BOCCARA PERIN
APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique, 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr Saba AZARNOUSH Pr André BARUCHEL Dr Benoit BRETON Pr Thierry LEBLANC Dr Karima YACOBEN Dr Cleo HAUTEFEUILLE Dr Fanny FALAQUE
INSTITUT CURIE Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Pr François DOZ Dr Daniel ORBACH Dr Amaury LERUSTE Dr Gudrun SCHLEIERMACHER Dr Sarah WINTER Dr Franck BOURDEAUT Dr Camille CORDERO
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Pr Véronique MINARD Pr Dominique VALTEAU-COUANET Dr Laurence BRUGIERES Dr Charlotte RIGAUD
CHU POITIERS HOPITAL JEAN BERNARD Service d' Oncologie Pédiatrique 2 rue de la Milétrie BP 577, 86021 POITIERS CEDEX	Dr Laurence BLANC Pr Frédéric MILLOT
CHU REIMS HOPITAL MAISON BLANCHE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique, 51000 REIMS	Dr Gregory GUIMARD Dr Claire PLUCHART Dr Sara WEINARD
CHU RENNES HOPITAL SUD Service d'Hématologie Pédiatrique 16 boulevard de Bulgarie 35056 RENNES CEDEX	Dr Céline CHAPPE Dr Virginie GANDEMÉR Dr Sophie TAQUE Dr Sophie PERTUISEL Dr Chloé PUISEL
CHU ROUEN HOPITAL CHARLES NICOLLE Service d' Immunologie, Hématologie Oncologie Pédiatrique 1 rue de Germont 76000 ROUEN	Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Aude MARIE-CARDINE Pr Pascale SCHNEIDER Dr Pauline TREGUIER
CHU SAINT ETIENNE HOPITAL NORD Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique Avenue Albert Raimond 42055 SAINT ETIENNE Cedex 02	Dr Claire BERGER Pr Jean-Louis STEPHAN Dr Sandrine THOUVENIN-DOULET

CHU STRASBOURG HOPITAL DE HAUTEPIERRE Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique avenue Molière 67098 STRASBOURG Cedex	Pr Catherine PAILLARD Pr Natacha ENTZ-WERLE Dr Alexandra SALMON Dr Alexandra SPIEGEL BOUHADID
--	--

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU TOULOUSE HOPITAL DES ENFANTS Service d' Hématologie Oncologie Pédiatrique 330 avenue de Grande Bretagne 31026 TOULOUSE CEDEX	Pr Marlène PASQUET Dr Laure OLIVIER
CHU TOURS HOPITAL CLOCHEVILLE Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Marion YVERT Dr Anne JOURDAIN Dr Jill SERRE Dr Pascale BLOUIN Dr Julien LEJEUNE
CHU de Saint Denis Hôpital Felix GUYON Service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique La Réunion	Dr Yves REGUERRE Dr Elodie GOUACHE Dr Cécile STOVEN
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Pr Julien HAROCHE Pr Fleur AUBART COHEN
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Ahmed IDBAIH Pr Khê HOANG-XUAN
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Médecine Interne Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Baptiste HERVIER
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Pr Abdellatif TAZI Dr Gwenael LORILLON Dr Amira BENATTIA
APHP HOPITAL DE BICETRE Service de Médecine Interne 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	Dr Mathilde De MENTHON