Histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans)

Argumentaire

HISTIOCYTOSES Centre de Référence Maladies Rares
HISTIOCYTOSES Centre de Référence Maladies Rares
SOM
centre de référence maladies rares
MaRIH Filière de santé Maladies Rares Immuno-Hématologiques
filière de santé maladies rares
Reconnue par le Ministère de la Santé

MAIRE

METHODOLOGIE....3

EPIDEMIOLOGIE....4
PHYSIOPATHOLOGIE....4

EVALUATION INITIALE ET OUTILS D'EVALUATION POUR LE SUIVI....11

OBJECTIFS PRINCIPAUX....11
AFFIRMER LE DIAGNOSTIC....11
Présentation de la maladie....11
Diagnostic de l'histiocytose....12
Examen clinique....14
DEFINITION DES ATTEINTES D'ORGANES DANS L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE....14
BILAN D'EXTENSION ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES....16
Examens systématiques....17
Imagerie selon la localisation initiale....21
EVALUER LE DEGRE DE SEVERITE....22
Le DAS : disease activity score (score d'activité de la maladie)....23
Score TDM poumon....25
Score Séquelles....26

PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE....29

OBJECTIFS PRINCIPAUX....29
EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE....30
TRAITEMENT(S)....31
Traitement symptomatique....31
Traitement curatif : argumentaire....32
Traitement par voie générale de première ligne....46

REFERENCES....46

Méthodologie

Pour ce travail, l'expérience acquise est classée selon le niveau d'évidence en utilisant une grille de la médecine par les preuves [51;52], résumé par les critères de l'HAS[1] qui sont résumés en 3 grandes classes pour simplifier (tableau 1).

L'histiocytose Langerhansienne étant une maladie exceptionnelle, il n'existe aucune étude correspondant à des niveaux de preuves de grade A, pas plus de 5 études de grade B et une très grande majorité d'étude de niveau de preuve C.

Les patients sont bien entendus soignés et pris en charge quotidiennement et l'évaluation de la cohorte nationale de patients offrent un retour d'expérience sur lequel les experts se sont appuyés pour fonder leur avis.

Tableau 1 : Niveaux de preuve et grades des recommandations HAS :

A : Preuve scientifique établie : Essais comparatifs randomisés de forte puissance ou Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ou Analyse de décision basée sur des études bien menées.
B : Présomption scientifique : Essais comparatifs randomisés de faible puissance. Études comparatives non randomisées bien menées. Études de cohorte.
C : Faible niveau de preuve : Niveau 3 Études cas-témoins. Niveau 4 Études comparatives comportant des biais importants. Études rétrospectives. Séries de cas.

[1] https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations

Epidémiologie

L'estimation de l'incidence des HL n'est connue que chez l'enfant. Les résultats de 6 études sont disponibles à ce jour[1]. En France, l'étude sur l'incidence des HL de l'enfant a été menée par le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) en collaboration avec le Groupe d'Etude des Histiocytoses (GEH) qui a constitué une cohorte de patients[2]. L'exhaustivité du RNHE a été estimée à 97% par la méthode capture-recapture après croisement avec les données de la cohorte française des histiocytoses constituée par le GEH. L'incidence annuelle de l'HL chez l'enfant de moins de 15 ans était estimée à 4,6 cas par million, ce qui représente environ 55 nouveaux cas par an. Il existait une légère prédominance masculine avec un sexe ratio homme/femme à 1,2. L'âge au diagnostic s'étendait de 1 jour à 14,6 ans avec un âge médian de 3,5 ans. L'incidence était plus élevée chez les nourrissons (15,3 cas par million et par an) et diminuait avec l'âge (2,0 par million par an pour les cas âgés de plus de 10 ans). La majorité des patients (57%) présentait une forme localisée de la maladie – c'est-à-dire circonscrite à un organe tandis que les formes sévères avec l'atteinte d'un organe vital représentaient 14% des cas au diagnostic. Cette étude nous permet de montrer qu'environ 60% des patients reçoivent un traitement par voie générale, associant pratiquement toujours de la vinblastine et des corticoïdes. Parmi ces patients, environ 15% des patients étaient inclus dans un des essais thérapeutiques et ceci en raison de critères d'inclusion restrictif.

Physiopathologie

Le terme « histiocytes » s'applique aux macrophages quand ces cellules sont présentes au sein de tissus.

L'histiocytose langerhansienne correspond à une pathologie clonale de cellules macrophagiques ayant les caractéristiques des cellules de langerhans, en microscopie électronique ,et en immuno histochimie.

Les cellules de Langerhans cutanées 'normales' sont des cellules appartenant au système monocyte- macrophages et sont normalement résidentes dans la peau.

Les histiocytes pathologiques de l'histiocytose langerhansienne possèdent des caractéristiques distinctes des cellules de Langerhans résidantes normales de la peau.

Ainsi, ces cellules sont des cellules exprimant des marqueurs d'activation, par exemple le récepteur au GM-CSF[3-6]. Ces cellules apparaissent ainsi bloquées à un stade de maturation intermédiaire [7]. De façon notable, les cellules de Langerhans au sein d'un granulome langerhansien, par exemple osseux, sont des cellules qui se multiplient peu, tandis qu'au sein de ce granulome, les cellules en multiplication sont les cellules stromales, en particulier les lymphocytes, mais aussi les cellules des vaisseaux [8].

A ce jour, un seul facteur prédisposant est indiscutable : il s'agit du tabac dans les formes pulmonaires de l'adulte jeune[9;10].

Il est à noter qu'il existe de nombreux travaux montrant l'association entre des poussées d'histiocytose chez l'enfant et des stimulations antigéniques que cela soit une infection virale[11-17] ou un vaccin[18].

Mutation de la voie des MAP Kinases

L'origine clonale de la maladie a été proposée dans les années 1990, avec une technique d'inactivation de l'X, à partir de quelques cas [19;20], mais n'a pas été confirmée par d'autres équipes.

Dans l'été 2010, l'équipe du Dana Farber, à partir d'une étude de 61 tissus d'HL, a montré la présence dans environ 50% (n=34) des cas d'une mutation somatique récurrente (la mutation *BRAF* p.V600E) de *BRAF* [21]

Ce travail s'est avérée être fondateur et apporter la preuve que la maladie était bien clonale.

L'étude des échantillons du réseau français, a permis de vérifier la pertinence de cette découverte, à la fois par l'équipe de F Geissmann [22] et par l'équipe de JF Emile [23]. Dans ce dernier travail il a été montré en addition qu'une maladie proche de l'HL, mais touchant préférentiellement l'adulte (histiocytose de type Erdheim Chester) présentait la même prévalence de mutations *BRAF*, toutes V600E.

BRAF est une kinase participant à la voie de signalisation des MAPKinases. Cette

voie appartient à un réseau complexe de voies de signalisation utilisées par la cellule pour relayer des informations de la surface cellulaire au noyau. C'est une voie essentielle pour la transmission de signaux de prolifération, de différenciation et de survie cellulaire.

L'activation des récepteurs membranaires par fixation de leur ligand entraîne l'activation de RAS. Ceci initie la cascade de phosphorylation des MAPKs menant à l'activation de ERK.

On connait trois protéines RAF fonctionnelles chez l'homme : A-RAF, B-RAF, et C-RAF (ou Raf-1), BRAF ayant la plus forte activité kinase des 3 isoformes.

L'activation constitutive de la voie des MAPKs est commune à de nombreux cancers. Environ 30% des cancers humains ont des mutations activatrices RAS. Les mutations somatiques de BRAF sont, elles, associées à des mélanomes, au cancer colorectal, au cancer de l'ovaire, aux carcinomes papillaires thyroïdiens mais aussi à des lésions NON malignes comme les naevi cutanés et les adénomes coliques.

En 2021, l'implication de la mutation de BRAF V600E et de façon plus large la présence de mutations au sein de la voie des MAPKinases dans l'HL est un fait acquis et a ouvert le domaine sur des travaux fondamentaux et sur une nouvelle approche thérapeutique.

Une fois la présence d'une mutation récurrente de $BRAF^{V600E}$ mise en évidence, la possibilité de détecter la protéine mutée par immuno histochimie a notablement simplifié la détection technique de cette anomalie [24] mais cette technique manque de sensibilité et de spécificité dans l'histiocytose langerhansienne et le statut BRAFV600E doit être recherché par analyse en biologie moléculaire.

Il est important de noter qu'en dépit de la clonalité certaine de cette maladie, elle ne possède pas les caractéristiques classiques d'un cancer, tel que résumées par le 'hallmark of cancer'[25;26] . Usuellement les lésions histiocytaires sont auto régressives, et ne possèdent pas de tendances à l'extension loco régionale, ne métastasent pas ce qui les distingue d'un processus cancéreux.

La détection de la mutation $BRAF^{v600E}$ et l'évolution de la maladie :

Pour réconcilier le caractère clonal de la maladie et son « histoire naturelle », il apparaît dès lors utile de tenir compte de l'ontogénie de cette maladie histiocytaire. Elle ne semble pas être un événement clonal acquis dans un corps « sain » (comme une tumeur BRAF mutée dans un mélanocyte) mais pourrait ne concerner qu'un faible contingent de cellules mutées dans le corps, présents dès la vie embryologique à l'état latent, et sensibles à des stimuli immunologiques ou environnementaux comme les infections virales, les vaccins ou le début du tabac.

Cette vision se base sur une évolution des connaissances de l'ontogénèse des macrophages. La conception historique tient à considérer que ce système est issu de la cellule souche médullaire et reste renouvelé à partir de ces précurseurs qui colonisent les tissus tout le long de la vie. Aujourd'hui on considère qu'il y a au moins deux vagues à l'origine de ces cellules[27-33]. Une première vague est extrêmement primitive durant l'embryogénèse et provient du sac vitellin. Il s'agit d'un contingent numériquement très limité, mais il apparaît primordial car il est résident dans les différents tissus pour la vie entière du sujet. La proportion de ces cellules résidentes est très variable selon les tissus : majoritaire pour la microglie du système nerveux central et les épithéliums des voies biliaires, pratiquement absente de la moelle, minoritaire dans la peau, mais présente.

Ces données scientifiques et la présence de mutation récurrente dans l'HL ont permis de générer des modèles animaux et d'explorer la physiopathologie de la maladie.
Berres [34] a montré sur modèle murin, que l'expression de $BRAF^{V600E}$ dans les progéniteurs des cellules dendritiques entraine des lésions comparables à une HL agressive avec défaillance multiviscérale(49). A l'inverse, lorsque l'activation de MAPK se fait sur une cellule dendritique différenciée, on observe une forme localisée d'HL. Lim suggère que l'hyperactivation de la voie MAPK concerne les cellules dendritiques myéloïdes CD1c+, qui vont ensuite migrer, se différentier et provoquer des lésions[35], et découvre en plus que les formes sévères sont associées à une expression du HLA-DQB2 au sein des cellules pathologiques dans les prélèvements sanguins périphériques. Mais ces 2 modèles de souris ne récapitulent pas la maladie humaine. A contrario, Mass a montré sur un modèle murin qu'une mutation de $BRAF^{V600E}$ induite dans les cellules hématopoïétiques du

sac vitellin entraîne à distance une maladie neurodégénérative telle qu'on peut rencontrer dans l'histiocytose Langerhansienne[36].

Si on considère l'ensemble des formes cliniques de l'histiocytose, la question du précurseur impliqué dans la genèse de l'histiocytose Langerhansienne reste non résolue. Néanmoins le plus solide des modèles animaux, combinant au mieux les données humaines, suggère que la mutation $BRAF^{V600E}$ serait présente dès l'embryogénèse chez un très faible nombre de cellules.

Un tel modèle sous-entend que la mutation causale puisse coexister sous forme de mosaïque très précocement, induire des dégâts sélectifs durant l'embryogénèse, et ne s'exprimer cliniquement que plusieurs mois ou années après.

Ainsi, des anomalies dès la vie embryologique seraient concordantes et expliqueraient cette prévalence augmentée de malformations congénitales retrouvées dans notre cohorte.

D'autres mutations somatiques distinctes de $BRAF^{V600E}$ ont été rapportées dans l'HL, principalement des insertions ou délétions au niveau de l'exon 12 de BRAF et des mutations de MAP2K1, chacune dans environs 10-15% des cas d'HL pédiatriques [37-43]. Elles sont exclusives les unes des autres (une seule mutation causale par HL pédiatrique et par patient) et les études Whole exome montrent que la règle dans les histiocytoses de l'enfant est la mono mutation contrairement à l'adulte où plusieurs mutations peuvent être associées [44].

L'identification de ces mutations présente un intérêt clinique puisqu'il a été montré :

- que la présence de la mutation $BRAF^{V600E}$ est corrélée aux atteintes sévères du jeune nourrisson et aux atteintes neurodégénératives [45;46]

- une efficacité des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib et le dabrafénib) pour les HL mutées $BRAF^{V600E}$ mais une résistance aux inhibiteurs de BRAF pour les autres variants de BRAF. En sus, les mutations de MAP2K1 (codant pour MEK1 situé en aval de BRAF dans la voie des MAPKinases) ne sont pas sensibles aux inhibiteurs de BRAF. En revanche, toutes ces mutations sont a priori sensibles aux inhibiteurs de MEK [47-49] .

- La possibilité de suivre dans l'ADN libre circulant la charge allélique $BRAF^{V600E}$, et ainsi de disposer d'un biomarqueur moléculaire de suivi de l'activité de la maladie [50].

L'ensemble de ces éléments nous conduit à recommander en pratique courante la recherche de la mutation *BRAF*^{V600E}, et si absente la réalisation d'un panel de mutations de la voie des MAPKINASES, pour toutes histiocytoses langerhansiennes

1 Survenant avant l'âge de 2 ans

2 Présentant une atteinte des organes à risques : foie, rate, hématologique, ou une atteinte sévère d'un autre organe (poumon, système nerveux central…)

3 En cas de réactivation, ou d'indication à un traitement de 2e ligne (résistance au traitement de première ligne)

4 Présentant un des facteurs de risque de l'atteinte neuro dégénérative (atteinte hypophysaire ou atteinte cutanées et/ou des orbites ou des os de la base du crane)

Dans cette perspective, il est aussi recommandé d'inclure les patients dans l'étude HISTIO TARGET 2020-2030.

Evaluation initiale et outils d'évaluation pour le suivi

Objectifs principaux

L'objectif principal de l'évaluation de la maladie initiale est de déterminer s'il existe une indication pour une thérapeutique par voie générale ou au contraire s'il est possible d'adopter une attitude attentiste.
Le 2 éme objectif est d'évaluer les séquelles potentielles de la maladie pour proposer des suivis adaptés. Les outils qui sont utiles pour apprécier la gravité initiale sont aussi des outils qui sont utiles pour évaluer l'activité de la maladie lors du suivi.

Affirmer le diagnostic

Présentation de la maladie

La plupart des organes du corps peuvent être atteints et les plus fréquents sont l'os (80%), la peau (33%), l'hypophyse (25%). D'autres organes peuvent être atteints comme le poumon, le foie, la rate, le système hématopoïétique dans 15%, les ganglions dans 5 à 10%, le système nerveux central en dehors de l'hypophyse dans 2 à 4% des cas[53].

Selon les manifestations cliniques différentes appellations ont été utilisées dans la littérature : granulome éosinophile, maladie de Hand-Schuller-Christian, maladie de Letterer Siwe, maladie d'Hashimoto Prizker. Le terme générique d'histiocytose X [54] puis d'histiocytose langerhansienne les regroupe et il semble dès lors plus pertinent de ne considérer qu'une entité nosologique.

L'évolution va de la régression spontanée à une progression rapide pouvant parfois conduire au décès. La maladie induit des séquelles permanentes dans 30 à 40% des cas, dont certaines peuvent être dramatiques : insuffisance respiratoire chronique, insuffisance hépato cellulaire et cholangite sclérosante, atteinte neuro dégénérative, surdité, atteinte hypophysaire…

Les patients dont la maladie reste localisée ont besoin d'un traitement local voire d'aucun traitement. A l'inverse, les atteintes multi viscérales, fréquentes chez les

enfants de moins de deux ans, ont un pronostic plus réservé et doivent bénéficier d'un traitement comportant l'association de médicaments cytotoxiques.

Diagnostic de l'histiocytose

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne repose, à la fois sur un contexte clinique compatible ET sur l'examen histologique et immuno histochimique. La microscopie électronique n'est plus aujourd'hui pratiquée, car la confirmation diagnostique peut être obtenue par immunohistochimie (CD1a et CD207) sur des prélèvements fixés en formol. Ainsi, la détection de l'expression de CD1a et CD207 à la surface des histiocytes pathologiques est obligatoire pour confirmer le diagnostic[55;56].

Chez l'enfant, dans de rares situations cliniques, une confirmation histologique du diagnostic n'est pas effectuée mais le diagnostic est considéré comme « vraisemblable ». Il s'agit chez l'enfant d'une association d'un diabète insipide et au moins d'une lacune osseuse à l'emporte-pièce. Est aussi considéré comme acceptable un diagnostic clinico radiologique en cas de lésions osseuses difficilement accessibles pour une approche chirurgicalement ou radiologiquement si aucun traitement chimiothérapeutique n'est envisagé.

Mais il s'agit d'exception car une atteinte osseuse même d'aspect radiologique dit typique ne peut pas être considérée comme une histiocytose langerhansienne sans biopsie et un avis auprès du centre de référence ou de la RCP est fortement encouragé pour valider alors la conduite pratique.

Nous rappelons que des lacunes osseuses, ou un aspect de vertebra plana, supposés typiques d'histiocytose langerhansienne peuvent correspondre à des diagnostics aussi divers qu'un kyste dermoïde, un lymphome osseux, un sarcome granulocytaire, un sarcome d'Ewing, une anomalie vasculaire agressive (type Gorham), une infection osseuse et en particulier une ostéite chronique multifocale récurrente. Chez l'adulte, présentant une atteinte pulmonaire exclusive et présentant des images scannographiques absolument compatibles, en présence d'un facteur de risque avéré qui est le tabagisme, le diagnostic d'histiocytose langerhansienne peut être pris en compte sur des arguments radio cliniques [9;10].

La règle reste donc le diagnostic histologique, pour éliminer un diagnostic d'une pathologie cancéreuse ou d'autre nature.

Et de façon très consensuelle, aucun traitement par des cytostatiques ne doit cependant être entrepris sans confirmation histologique formelle.

L'histologie se caractérise par un infiltrat souvent polymorphe incluant, en proportion variable, des histiocytes, des polynucléaires éosinophiles, des lymphocytes et plasmocytes et des cellules multi nucléées. Les histiocytes pathologiques ont souvent un noyau réniforme ou encoché, qui les distingue légèrement de macrophages « normaux ». Dans les lésions osseuses, il existe une destruction de l'os spongieux et/ou cortical, associée ou non à une néo genèse osseuse. L'extension aux tissus extra-osseux avoisinants n'est pas exceptionnelle. Dans les lésions cutanées, l'infiltrat est situé dans le derme superficiel, au contact de l'épiderme, qui est souvent lui-même infiltré. Les cellules géantes sont rares dans cette localisation. Dans les ganglions, les histiocytes sont présents à la fois dans les zones para corticales et dans les sinus. L'épithéliotropisme des cellules de l'histiocytose langerhansienne est marqué dans les atteintes pulmonaires et hépatiques, avec une infiltration des bronchioles terminales et des canaux biliaires de gros et moyen calibre, respectivement. La morphologie des lésions d'histiocytose langerhansienne peut se modifier au cours du temps. Il peut apparaître d'importants remaniements nécrotiques, notamment au niveau osseux. Le cytoplasme des histiocytes peut se charger de lipides, et ceux-ci perdent progressivement l'expression du CD1a. Le diagnostic différentiel avec des lésions de xanthome, xantho granulome ou Erdheim-Chester, peut alors devenir pratiquement impossible histologiquement. Enfin, toutes les lésions d'histiocytose évoluent vers des phénomènes de fibrose, qui sont au premier plan notamment au niveau pulmonaire ou hépatique.

Actuellement, du fait des implications thérapeutiques et de suivi, l'analyse moléculaire avec la recherche d'une mutation somatique de *BRAF* ou *MAP2K1* est recommandée sur la biopsie diagnostique. Cette analyse est même indispensable pour **les présentations sévères avec atteinte des organes à risque** (hématologique, foie, rate) ou une atteinte sévère d'un autre organe (poumon, système nerveux central…), en cas d'HL **récidivante**, ou **réfractaire au**

traitement de première ligne ainsi que les **présentations diagnostiquées avant l'âge de 2 ans**, où en cas de **localisations associées à des séquelles tardives (atteintes hépatique, hypophysaire, osseuses de la base du crâne ou orbitaire, atteinte cutanée du cuir chevelu)**. Cette analyse moléculaire doit être réalisée après une estimation du pourcentage d'histiocytes pathologiques CD1a+ CD207+ afin de choisir une technique de biologie moléculaire avec une sensibilité adéquate, le plus souvent celle-ci devant être très sensible (PCR digitale idéalement). Parfois, la microdissection préalable du bloc de biopsie pour enrichir l'échantillon en cellules pathologiques est nécessaire. Pour les laboratoires non habitués à l'étude moléculaire des histiocytoses, il est conseillé de confier ces analyses à un laboratoire référent du réseau national des histiocytoses (Laboratoire de Pathologie, Pr J-F Emile, Hôpital Ambroise Paré APHP, Boulogne).

Examen clinique

Compte tenu de l'extrême polymorphisme de la maladie, l'examen clinique doit être le plus complet possible.

Il repose d'abord sur l'interrogatoire, recherchant la date du début des symptômes et leurs types exacts. Il recueillera les données auxologiques, et associera l'examen cutané, la palpation abdominale, l'auscultation cardiaque et pulmonaire, l'examen neurologique.

Les données de l'examen clinique, outre le bilan d'extension systématique sont déterminantes pour décider de l'ensemble du bilan qui peut nécessiter des examens plus spécialisés.

Définition des atteintes d'organes dans l'histiocytose langerhansienne

La règle est de considérer que l'atteinte d'un organe repose sur des examens biologiques ou radiologiques (tableau 2) si *une histologie formelle sur un autre organe d'une façon concomitante est disponible*.

On ne recommande pas de documenter chaque atteinte par une biopsie si une biopsie d'un organe est disponible – sauf si l'aspect radiologique est inhabituel ou discordant. Mais au moins une biopsie doit être faite.

En cas de réactivation, l'aspect radiologique typique peut être suffisant pour affirmer le diagnostic de la rechute.

Tableau 2 : définition des atteintes d'organes

Atteinte hématopoïétique	**Au moins 2 cytopénies :** **• anémie: hémoglobine <10 g / dl (nourrissons <9,0 g / dl), non due à d'autres causes, par ex. carence en fer** **• leucocytopénie: leucocytes <4,0 x10^9 / l** **• thrombocytopénie: plaquettes <100 x10^9 / l** *L'infiltration histiocytaire éventuelle sur le myélogramme n'est pas un critère de diagnostic ni d'évaluation. La biopsie ostéo médullaire permet de mesurer une éventuelle myélofibrose.* *Une atteinte sévère est pris en compte si* **hémoglobine <7 g / dl ou plaquettes <20 x10^9 / l**
Atteinte splénique	Débord de plus de 2 cm sur la ligne médio claviculaire La mesure de la taille de rate par rapport à l'ombilic et au pubis est indispensable, par un examen clinique.
Atteinte hépatique	Débord de plus de 3 cm sur la ligne médio claviculaire. Anomalies du bilan hépatique (hyperbilirubinémie, hypoprotidémie, augmentation des γGT, des phosphatases alcalines, des transaminases, ascite, œdèmes). Présence d'une masse nodulaire intra hépatique considérée comme une atteinte hépatique.
Atteinte pulmonaire	Pneumothorax Lésion radiologique typique (nodules ou kystes) sur le TDM. Une image atypique doit faire l'objet d'un LBA voire d'une biopsie.
Atteinte osseuse	Toutes atteintes radiographiques ou scanographiques ou IRM documentées par un examen histologique et toutes lésions ayant un aspect typique, en particulier une image d'ostéolyse circonscrite.
Atteinte cutanée	Toute éruption cutanée documentée par un examen histologique ou toute lésion d'aspect compatible, si une histologie d'un autre organe est disponible
Atteinte hypophysaire	Diabète insipide et toutes déficiences en hormones hypophysaires. Présence d'un aspect tumoral au niveau de l'axe hypothalamo hypophysaire.
Atteinte neurologique tumorale	Tous processus expansifs intra crâniens - encéphaliques - ou méningés.
Atteinte neurologique dégénérative IRM	Aspect d'atteinte neuro dégénérative compatible sur l'IRM avec un hypersignal localisé au niveau des noyaux dentelés du cervelet ou une atrophie cérébrale NON expliquée par une corticothérapie. La date de cette atteinte IRM est la date de la première IRM pathologique.
Atteinte neurologique dégénérative clinique	Aspect d'atteinte neuro dégénérative compatible sur l'IRM et après avoir écarté les diagnostics différentiels. La date de cette atteinte IRM est la date de la première IRM pathologique.
Atteinte neurologique dégénérative clinique	Présence d'une symptomatologie évocatrice (=syndrome cérébelleux, syndrome cognitif, syndrome pseudobulbaire, troubles psychiatriques) avec un aspect IRM compatible en ayant éliminé une atteinte neurologique non histiocytaire ou un aspect IRM normal

Bilan d'extension et Examens complémentaires

Lors du diagnostic d'une histiocytose, il est déterminant de faire un bilan d'extension de la maladie afin de décider d'une indication thérapeutique.

L'intérêt du bilan d'extension est de recueillir les éléments de la décision de la thérapeutique.

Examens systématiques

Il doit comporter d'une façon systématique un examen clinique soigneux avec un examen ORL et stomatologique, un bilan biologique minimal (NFS, Plaquettes, bilan hépatique avec Gamma GT et bilirubine, CRP, albuminémie), et un bilan d'extension en imagerie.

L'ensemble des éléments recueillis lors de ce bilan permet de donner une appréciation de l'activité de la maladie[57].

L'évaluation radiologique systématique reste un sujet complexe.

Place de l'imagerie systématique dans le bilan initial :

Plusieurs modalités d'examen d'imagerie existent :

- Radiographies de squelette complet associées à une échographie abdominale est à ce jour le seul bilan recommandé au niveau international[58]
- Radiographie limitée à la radiographie du crane et du thorax
- Scintigraphie au technétium
- Scintigraphie au FDG (Pet Scan)
- IRM corps entier

La scintigraphie osseuse au technétium amène des informations sur l'extension de la maladie[59;60], mais celles-ci ne sont pas décisionnelles. Sa place a été remise en cause sans modifier en rien la prise en charge des patients. ***On ne la recommande plus d'une façon systématique dans le bilan d'extension d'une histiocytose langerhansienne connue.***

L'IRM corps entier[61], la scintigraphie FDG (Pet Scan)[62] apportent indiscutablement des informations sur l'extension de la maladie. Cependant l'intérêt de ces examens pour la décision thérapeutique et le suivi n'est pas validé dans cette indication, au moins chez l'enfant et repose sur de très petites séries non représentatives de la diversité de la maladie.

Ces examens, s'ils sont réalisés, doivent être enregistrés afin d'autoriser une évaluation ultérieure mais ne font pas l'objet d'une recommandation.

On doit noter que chez l'adulte présentant une atteinte pulmonaire d'apparence isolée, les bilans d'imagerie systématique n'aboutissent pas, à modifier l'extension de la maladie et sa prise en charge thérapeutique[63].

Pour établir une recommandation, le collège des experts a tenu compte de plusieurs éléments et tout particulièrement de l'impact de l'imagerie systématique dans la décision thérapeutique.

Il est très clairement dit que toutes anomalies détectées lors de l'examen clinique doit – selon le cas – être explorées par la modalité d'imagerie la plus pertinente.

Le choix d'une imagerie d'évaluation systématique s'adresse à des situations sans symptomatologie spécifique, que cela soit un patient qui est vu pour une éruption cutanée d'apparence isolée, une tuméfaction crânienne, d'apparence isolée…

On note qu'actuellement, les 2 examens recommandés par consensus international sont la radiographie de squelette complet dont l'objectif est de détecter des lésions osseuses asymptomatiques et l'échographie abdominale.

La place de l'échographie abdominale ne pose pas de problème particulier, même si son intérêt, en cas d'examen clinique normal et de bilan biologique normal apparait modeste.

En revanche l'intérêt de la radio de squelette complet est contesté à la fois du fait de son impact en terme d'exposition aux rayons X (néanmoins variable selon l'équipement, mais plus faible qu'un scanner thoracique par exemple) mais surtout de son intérêt diagnostique modeste.

Ceci amène à examiner l'impact de la découverte de lésions osseuses asymptomatiques, c'est-à-dire n'étant responsable ni de douleur, ni de tuméfaction.

En effet, dans aucun protocole international ni dans la pratique courante de l'histiocytose le nombre d'atteintes osseuses n'est un critère de décision. De même il n'existe aucune publication montrant une corrélation entre le nombre d'os atteints et l'évolution de la maladie[64;65].

Les seules localisations osseuses possiblement liées à un risque particulier de séquelles sont les lésions du crâne, d'ailleurs plutôt imparfaitement déterminées par la radiographie standard[46;66].

D'autres modalités d'imagerie ont été proposées pour remplacer la radiographie de squelette complet, que cela soit le PET scan[62], ou l'IRM corps entier [61;67-71]. Mais ces modalités n'apparaissent pas forcément supérieures à la radiographie du squelette complet. Ainsi l'utilisation du PET scan[62], certes pertinent pour évaluer les localisations d'histiocytose, n'apparait pas changer la prise en charge des patients, tout en étant plus irradiante, surtout si cet examen est répété comme 'outil' de suivi.

L'IRM n'entraine pas d'exposition aux rayons X et apparait tout à fait performante pour identifier des lésions osseuses[61;67-71], mais pose des difficultés d'organisation, en particulier compte tenu du fait que l'âge médian des diagnostics de l'histiocytose langerhansienne (3,2 ans) est très précoce, pouvant rendre nécessaire une anesthésie générale.

On doit ajouter à ces considérations un élément qui tient à la distribution anatomique des lésions osseuses qui sont majoritairement axiales et très peu périphériques. Ainsi, les lésions osseuses de la tête et du rachis représentent environ 2/3 des lésions, tandis que les lésions des membres environ 15%[72]. Par expérience, la majorité des lésions des membres, si présentes, sont symptomatiques. Par contre, les lésions vertébrales peuvent ne pas être symptomatiques, tout en motivant des conduites thérapeutiques spécifiques (par exemple pose d'un corset).

L'ensemble de ces considérations a amené à proposer le choix suivant comme modalité d'imagerie systématique dans l'histiocytose langerhansienne au diagnostic:

- Les régions anatomiques 'symptomatiques' doivent être explorées comme mentionné plus bas
- En termes d'examen systématique, l'exploration de la région céphalique et du tronc apparait pertinent.
- L'exploration systématique des membres n'apparait ni très rentable, ni utile en termes de décisions médicales

- Deux alternatives d'imagerie sont apparues possibles :

IRM tête et squelette axial (rachis et bassin)

Radiographies standards : ces radiographies incluent le crâne (Face+Profil), du thorax (F), du rachis complet (F+ P) et du bassin (F).

Bien entendu, ces consignes n'ont un sens que dans le cadre d'un bilan systématique d'une histiocytose langerhansienne confirmée.

Evaluation de l'atteinte neurologique par une étude du liquide céphalo-rachidien (LCR)

L'analyse de la cohorte française[73] a montré qu'aucun progrès significatif n'avait été observé dans les 30 dernières années concernant l'incidence de l'atteinte neuro dégénérative. Son taux d'incidence, 10 ans après le diagnostic est d'environ 4 à 5%. Les conséquences de cette atteinte neurologique sur l'autonomie, la qualité de vie de patient concerné et de sa famille sont majeures. La stabilité de cette atteinte contraste avec les progrès accomplis concernant la survie des patients. Les résultats des thérapies ciblées obtenus pour des atteintes neuro dégénératives s'avèrent aussi très décévants[48] et sont maintenant bien expliqués par le modèle souris, où les thérapeutiques actives sur l'histiocytose permettent de prévenir une atteinte neuro dégénérative si elles sont données avant les symptômes et n'ont que peu d'effets une fois des symptômes présents ce qui correspond à une perte neuronale déjà importante.[36]

Dès lors il existe un enjeu important de pouvoir identifier très tôt les patients à risque d'atteinte neuro dégénérative. Ceci se base sur l'extension de la réalisation de l'IRM cérébrale, mais aussi sur la réalisation de l'étude d'un recueil du LCR.

Il est acquis que l'étude du LCR dans une histiocytose langerhansienne, y compris avec une atteinte neurologique clinique patente, est normal et il n'existe aucune anomalie massive, ni perturbation de la cellularité du LCR ni aucune anomale biochimique). En revanche, il existe des anomalies de certaines protéines comme la protéine Tau, l'ostéopontine[74;75] ou la détection de neuro filaments (données du registre) sont aussi connues pour être présentes dans de nombreuses pathologies neuro dégénératives.[76-78] et leurs valeurs pronostiques annonciatrices d'une atteinte neuro dégénérative sont établies, mais sur de très courtes séries[74;79].

En raison du très faible nombre de patients porteurs d'histiocytose langerhansienne, de la haute vraisemblance de la validation en routine d'un biomarqueur de l'atteinte neuro dégénérative, la pratique d'une ponction lombaire exploratrice avec étude des biomarqueurs (Neurofilament mais aussi protéine tau, Osteopontine) est recommandée dans les cas suivants :

- Toute atteinte hypophysaire
- Toute atteinte de la base du crâne ou orbitaire
- En cas de détection d'un signal anormal sur l'IRM cérébrale évocatrice d'une neurodégénération (même en l'absence d'une symptomatologie clinique)

Un tube de ce LCR doit faire l'objet d'une conservation à -80°C et doit être faire l'objet d'une analyse dans le cadre de l'étude HISTIO TARGET.

Imagerie selon la localisation initiale

En fonction de la symptomatologie initiale et des radiographies initiales demandées des imageries complémentaires doivent en revanche être demandées (tableau 3) :

1 Scanner thoracique : si symptomatologie pulmonaire ou anomalie à la radiographie de thorax (TDM haute résolution sur le parenchyme pulmonaire) ;

2 IRM cérébrale (explorant l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'encéphale en entier), si :

- Atteinte hypophysaire clinico-biologique
- Symptomatologie neurologique
- Atteinte osseuse clinique ou radiographique de la voûte ou de la base du crâne
- Maladie avec mutation $BRAF^{V600E}$

3 Scanner ORL/rochers en cas de présence de signes cliniques ORL,

4 Echographie hépatique (+/-IRM hépatique) si hépatomégalie ou perturbation du bilan biologique hépatique ;

5 Imagerie adaptée (IRM ou TDM) si symptomatologie focale

Tableau 3 : bilan d'extension par organes

INDICATION	EXAMEN
Atteinte hématologique	Myélogrammes (pour écarter un diagnostic différentiel ou mettre en évidence des signes d'activation macrophagique). Congélation des cellules médullaires en DMSO en vue d'analyses phénotypiques, moléculaires et transcriptionnelles spécifiques (sous réserve inclusion dans étude HISTIO TARGET).
Anomalies de la radio pulmonaire ou Signes fonctionnels respiratoires	TDM pulmonaire de haute résolution Explorations fonctionnelles respiratoires Biopsie pulmonaire si aspect douteux du TDM et pas de preuve histologique sur un autre organe Lavage broncho alvéolaire (si doute diagnostique) Echographie cardiaque Cathétérisme cardiaque si suspicion d'HTAP
Diarrhée chronique	Biopsies digestives si pas de preuve histologique sur un autre organe
Anomalie du bilan hépatique ou hépatomégalie	Echographie abdominale IRM hépatique Biopsies hépatiques à discuter
Anomalie neurologique	**Dans tous les cas :** IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium **Si signes d'atteinte neurodégénérative :** Score SARA ou score ICARS Evaluation neuropsychologique avec tests psychomoteurs (Echelle de Wechsler adaptée à l'âge) TEP-scanner cérébral LCR pour congélation (étude du profil protéique du type neuro dégénératif)
Polyurie, polydipsie, petite taille, cassure de la courbe de croissance, signes d'insuffisance hypothalamo-hypophysaire, galactorrhée, puberté précoce ou retard pubertaire	Evaluation endocrinienne avec tests dynamiques IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium LCR pour congélation (étude du profil protéique du type neuro dégénératif)
Atteinte gingivale Perte dentaire	Panoramique dentaire TDM de la mandibule et du maxillaire Examen stomatologique
Atteinte de l'oreille Surdité	Examen ORL Audiogramme PEA TDM ORL

Evaluer le degré de sévérité

L'histiocytose langerhansienne est une maladie multi systémique, pouvant à la fois générer des complications aiguës et des séquelles permanentes mais aussi pouvant régresser spontanément. Au moins 10 organes distincts peuvent être atteints d'une façon directe (os, peau, foie, rate, Poumon, système hématopoïétique, hypophyse, encéphale, ganglions, région ORL) tandis que d'autres atteintes de proximité existent. L'appréciation de l'atteinte de chaque organe n'est pas univoque. Certaines atteintes apparaissent fixées, définitives et sont d'emblée à ranger parmi les séquelles (par exemple l'atteinte hypophysaire) et d'autres ont un caractère bénin et n'entraînent aucune conséquence (exemple une lacune osseuse non douloureuse sur un humérus) et enfin d'autres lésions représentent une menace vitale comme par exemple l'atteinte hématopoïétique.

Jusqu'aux années 2010, l'évaluation de ces patients s'est basée sur des critères peu reproductible car très subjectifs, aboutissants à classer la maladie en **maladie active** (pire, stable ou mieux) ou **maladie inactive**[80;81]. Ce contexte a très fortement encouragé à développer des outils d'évaluation semi quantitatif pour apprécier la sévérité de la maladie et prendre des décisions thérapeutiques pertinentes.

Le DAS : disease activity score (score d'activité de la maladie)

Pour améliorer la classification des patients, un score a été fait par le groupe français (tableau 4) qui permet au moins de rendre compte des atteintes systémiques de la maladie[57]. Ce score a été évalué sur une cohorte de 612 patients (degré de preuves B). La distribution de ce score est très asymétrique avec une majorité des patients ayant des scores < 3 soit au diagnostic, soit au maximum de l'étendue de la maladie.

Lors de sa publication et avec une évaluation basée sur des données rétrospectives, ce score est apparu très discriminant pour la survie des patients, les patients ayant des scores supérieurs à 6 ayant un pronostic d'environ 50% alors qu'aucun décès n'était observé parmi les patients ayant un score entre 0 et 2 au maximum lors de leur évolution. Ce score a été utilisé depuis sa publication dans plusieurs publications concernant des essais thérapeutiques prospectifs [47;82] et des comparaisons clinico biologiques[50;83].

Ce score est cependant apparu imprécis dans 3 situations :

A) l'atteinte pulmonaire, sachant qu'aujourd'hui le TDM est l'instrument usuellement utilisé pour évaluer cette atteinte

B) les atteintes osseuses, très fréquentes, mais ne mettant jamais en jeu le pronostic vital.

C) Evaluation des séquelles qui ne sont pas mesurées par ce score.

Tableau 4: Disease activity Score (DAS) / Score d'activité de l'histiocytose langerhansienne[57]

Variables		Score
Os (a)	Douleur	1
	Pas de douleur	0
Os (b)	Compression d'organe (orbite, rachis…)	2
	Pas de compression	0
Peau – surface atteinte	>25%	2
	5-25%	1
	<5%	0
Hyperthermie (>38°5C)	Oui	1
	Non	0
Infiltration tumorale des tissus mous (incluant atteinte du SNC)	>5 cm max diamètre	2
	2-5 cm max diamètre	1
	0-2 cm diamètre	0
Adénomégalie (> 2cm)	Oui	1
	Non	0
Poumon : imagerie	Pneumothorax	2
	Syndrome interstitiel (radio ou TDM)	1
	Pas d'anomalie	0
Poumon : fonction	Ventilation mécanique ou valeur EFR <50% théorique	5
	Oxygénothérapie ou valeur EFR 50-80% théorique	2
	Pas de dysfonction	0
Foie	Sous l'ombilic	2
	Augmenté au-dessus de l'ombilic	1
	Non augmenté	0
Rate	Sous l'ombilic	2
	Augmentée au-dessus de l'ombilic	1
	Non augmentée	0
Foie (Enzymes)	> 10 N	2
	entre 3 N et 10 N	1
	< 3 N	0
Foie (gammaGT)	> 10 N	2
	entre 3 N et 10 N	1
	< 3 N	0
Albumine	Perfusion nécessaire dans la dernière semaine ou albuminémie < 15 g/L	3
	Pas de perfusion mais taux < 30 g/L	1
	Taux ≥ 30 g/L	0
Besoin transfusionnel en plaquettes dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions / semaine	4
	1 ou 2 transfusions / semaine	3
	Thrombopénie sans besoin transfusionnel	2
	Taux plaquettaire normal	0
Besoin transfusionnel en culot globulaire dans la semaine précédente	Plus de 2 transfusions/semaine	4
	1 ou 2 transfusions / semaine	3
	Anémie <10g/dL (9g/dL pour nourrisson), sans transfusion	1
	Taux normal d'hémoglobine	0

Score TDM poumon

Le manque de caractère discriminant du DAS pour les atteintes pulmonaires s'explique aussi car l'atteinte pulmonaire, par elle-même, chez l'enfant en tout cas, n'entraîne que très rarement le décès de l'enfant.

Dans le but à la fois de mieux exploiter les informations données par le TDM pulmonaire et distinguer cette atteinte, une évaluation spécifique des TDM a été organisée sur un échantillon de TDM de patients avec atteinte pulmonaire et relus par 3 radiologues[84]. Ce travail applique une proposition de score scannographique développé par les équipes pneumologiques adultes[85;86] qui a pu corrélé ce score avec les Epreuves fonctionnelles respiratoires. L'application de ce score a montré que les lésions nodulaires pouvaient parfois montrer une amélioration sous traitement cytostatique, de même que les lésions de condensations alvéolaires, tandis que les lésions kystiques n'étaient pas évolutives. Ce score (tableau 5) permet aussi d'affirmer que les atteintes limitées pulmonaires (score nodules / score kystes inférieur ou égal à 5) n'ont pas de conséquence sur l'état de l'enfant et ne correspondent pas à une situation nécessitant obligatoirement une thérapeutique.

Tableau 5 : Score de l'atteinte pulmonaire de l'histiocytose. Le score est basé sur la lecture d'un TDM haute résolution. A la fois la fréquence des kystes et des nodules est établie par estimation des 6 champs pulmonaires (HAUT et MOYEN et BAS / DROIT et GAUCHE) avec la grille suivante: 0= pas de lésion, 1= lésions comportant moins de 25% du parenchyme, 2= lésions comportant entre 25-50% du parenchyme, 3= lésions comportant entre 50-75% du parenchyme et 4=lésions sur plus de 75% du parenchyma[84-86]

Kystes			Nodules		
	Droit	Gauche		Droit	Gauche
Haut			Haut		
Moyen			Moyen		
Bas			Bas		

Score Séquelles

Le dernier aspect de la maladie est la présence de séquelles liées à la maladie. Ces séquelles pèsent sur la qualité de vie des patients. Il est difficile de les prendre comme cible d'une thérapeutique et pourtant il n'est pas possible de ne pas en tenir compte. Nous proposons d'utiliser un score de séquelles publié (tableau 6) par l'équipe anglaise[87] comme base, en l'amendant pour prendre en compte 3 situations exceptionnelles que sont la cholangite sclérosante, la cécité et les obésités pathologiques (IMC entre 30 et 34.9 et IMC >35).

Tableau 6 : Score Séquelle

	Score	
Hormones DI	4	Panhypopituitarime et/ou syndrome hypothalamique ne pouvant pas être corrigée par un traitement hormonal
	3	Diabète insipide et déficit anté hypophysaire substitué en hormone
	2	Déficit post hypophysaire substitué en hormone
	1	Diabète insipide partiel pas de traitement par Minirin
	0	Pas de déficit hormonal
–Ataxie cérébelleuse	3	Ataxie sévère avec Score >40 Ou autre déficit neurologique moteur sévère
	2	Ataxie modérée (entre 20 et 40)
	1	Ataxie légère (score < 20)
	0	Pas d'ataxie
Déficit intellectuel	3	Déficit sévère de l'apprentissage (QI < 70) ou trouble du comportement sévère ou trouble psychologique sévère Non améliorable par une prise en charge thérapeutique
	2	Difficulté d'apprentissage modérée ((QI 71 79) ou trouble psychologique sévère améliorable par un prise en charge thérapeutique
	1	Difficulté d'apprentissage léger ou trouble psychologique sévère améliorable par une prise en charge thérapeutique
	0	Pas de problème d'apprentissage, pas de déficit intellectuel, pas de trouble du comportement
Déficit auditif	4	Déficit bilatéral de l'audition sévère, non améliorable par un appareillage
	3	Déficit bilatéral de l'audition sévère, améliorable partiellement par un appareillage
	2	Déficit bilatéral modérée ou unilatéral sévère, améliorable par un appareillage
	1	Pas de déficit bilatéral de l'audition ou déficit unilatéral léger, pas de nécessité d'appareillage
	0	Aucun déficit auditif
Orthopédie	3	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle majeure
	2	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle modérée, bien améliorée par la prise en charge thérapeutique
	1	cypho-scoliose ou atteinte osseuse avec gêne fonctionnelle légère, ne nécessitant pas de prise en charge thérapeutique
	0	pas de séquelle orthopédique
Poumon	3	Dyspnée d'effort sévère - dyspnée au repos
	2	Dyspnée d'effort modérée – activité physique restreinte
	1	Dyspnée d'effort modérée – activité physique normale
	0	Pas de dyspnée d'effort / état normal
Dysmorphie faciale – Dents	3	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique sévère ou cicatrice rendant nécessaire une chirurgie répétée ou majeure
	2	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique ou cicatrice amendable par une chirurgie simple
	1	Dysmorphie faciale ou anomalie orthodontique ou cicatrice amendable ne rendant pas nécessaire une chirurgie
	0	Pas d'anomalie faciale ni orthodontique
Foie	3	Présence d'une dégradation des fonctions hépatiques rendant nécessaire une transplantation du foie
	2	Cholangite sclérosante modérée avec ictère SANS atteinte des fonctions hépatiques
	1	Cholangite sclérosante modérée SANS ictère et SANS atteinte des fonctions hépatiques
	0	Aucune atteinte hépatique
Obésité	3	Obésité pathologique avec un index de masse corporelle > 35
	2	Obésité pathologique avec un index de masse corporelle entre 30 et 35
	1	Obésité modérée index masse corporelle > 20 et < 30
	0	Pas d'obésité
Vision	3	Déficit bilatéral de la vision sévère, non améliorable par un appareillage
	2	Déficit bilatéral de la vision, améliorable partiellement par un appareillage
	1	Déficit bilatéral de la vision modérée ou unilatéral sévère, améliorable par un appareillage
	0	Pas de déficit de la vision bilatéral ou déficit unilatéral léger, pas de nécessité d'appareillage
Autre Séquelles:		En clair

- Rechercher la cause de *l'histiocytose langerhansienne*

L'histiocytose est une maladie clonale acquise, sans cause identifiée mais survenant parfois après une stimulation antigénique comme une infection virale ou un vaccin ou, en cas d'atteinte pulmonaire, par un tabagisme actif.
Mais dans la majorité des cas, aucun facteur déclencheur n'est retrouvé.
La seule cause favorisante qui peut avoir un sens de rechercher est le tabagisme actif, tout à fait exceptionnel avant la puberté, mais qui peut être présent à l'adolescence. Le cas échéant, l'arrêt du tabac est fortement recommandé..

- **Diagnostic différentiel**

Le diagnostic d'histiocytose langerhansienne est parfois porté par excès et selon les localisations plusieurs autres diagnostics se discutent. Chez l'adulte, la maladie d'Erdheim Chester peut être intriquée à une histiocytose langerhansienne mais il ne s'agit pas d'un diagnostic différentiel mais une forme dite 'mixte'.[88]

Cette liste (tableau 7) n'est surement pas exhaustive mais offre une gamme des diagnostics à évoquer.

Tableau 7 : diagnostic différentiel de l'histiocytose langerhansienne – liste non limitative

Site	Diagnostic Différentiel
Peau : (sur la base d'une histologie)	Gale
	Dermatite dermatopathique
Os :	Ostéite chronique multifocale récurrente
	Maladie de Gorham
	Mycobactéries atypiques
	Kyste dermoide
	Maladie de Hodgkin
	Sarcome granulocytaire (atteinte vertébrale)
	Sarcomes (sarcome d'Ewing, sarcome avec fusion BCOR-CCNB3)
	Tuberculose
	Parasitoses
Hypophyse	Germinome
	Hypophysite
Poumon	Lymphangioleiomyomatose
	Métastases
ORL	Cholesteatome primitif ou secondaire Rhabdomyosarcome Maladie de Gorham

Prise en charge thérapeutique

Objectifs principaux

La prise en charge thérapeutique vise à obtenir le meilleur résultat possible avec le moins de soins possibles. Vu l'extra ordinaire polymorphisme de la maladie, la prise en charge thérapeutique se doit d'être adaptée à chaque patient, depuis une surveillance simple à des traitements par thérapie ciblée.

Les éléments suivants résument les données thérapeutiques publiées :

A) A ce jour, environ 50 à 60% des patients relèvent d'un traitement par voie générale.

B) Le traitement de référence par voie générale de première ligne comporte une association de vinblastine, corticoïde et Purinéthol® (ce dernier pour les formes hématologiques). (degré de preuve B).

C) Le pronostic vital de l'histiocytose langerhansienne est très nettement amélioré par une stratégie thérapeutique en 2 étapes. Dans tous les cas, la première ligne de traitement comporte l'association vinblastine et corticoïde si un traitement est institué. Cependant pour les patients avec atteinte hématologique réfractaire à ce traitement, l'association de 2-Cda et d'aracytine (schéma LCH S 2005) permet d'obtenir un contrôle de la maladie (degré de preuves B), de même que le Vemurafenib si la maladie est porteuse d'une mutation Braf V600E (degré de preuve B) . La différence très notable de toxicité entre le traitement de première ligne et le traitement de 2ème ligne n'autorise pas d'utiliser l'association 2-Cda - aracytine en première ligne, mais l'utilisation des thérapies ciblées dans une forme très agressive est un choix thérapeutique discutable mais non validé. Il est notable que la toxicité comparative entre l'association 2 Cda Arac et le Vemurafenib (15% vs 1%) rend cette dernière option la plus pertinente en 2021 pour le traitement de 2 eme ligne.

D) A ce jour, une durée de traitement initial de 12 mois limite la proportion de réactivation de la maladie chez les patients ayant au moins 2 organes atteints (hors organes vitaux) (degré de preuves B) pour les patients bons répondeurs à l'association Vinblastine et stéroïde.

E) A ce jour, aucun traitement ou schéma thérapeutique n'a montré une possibilité de diminuer le risque d'atteinte endocrinienne, de cholangite sclérosante ou de destruction pulmonaire ou d'une atteinte neuro dégénérative.

F) L'approche thérapeutique des patients adultes n'est pas déterminée avec précision, en particulier pour le schéma thérapeutique de première ligne (opinion d'experts ou courtes séries de cas).

G) L'utilisation de scores d'activité clinique permet de définir de façon semi quantitative l'état de la maladie, ce qui n'était pas présent à ce jour dans la littérature concernant cette maladie.

Education thérapeutique et modification du mode de vie

A ce jour, il n'existe pas de programme d'éducation thérapeutique ouvert dans l'histiocytose langerhansienne de l'enfant.
Ceci tient d'abord à l'extra ordinaire polymorphisme de la maladie et au caractère très individualisé de la prise en charge, depuis une approche de surveillance simple, une chimiothérapie associant de la vinblastine et une corticothérapie, ou enfin une thérapie ciblée. De plus, certains patients peuvent nécessiter une transplantation d'organes, soit pulmonaire, soit hépatique ou une prise en charge du fait d'une dépendance liée à l'handicap neurologique qui peut être modérée mais aussi très sévère. De plus en raison d'atteintes spécifiques de la maladie, la pose d'un corset peut s'avérer indispensable, de même que l'utilisation de substitution d'hormones hypophysaire, d'oxygénothérapie à domicile. Chacune de ces soins font l'objet de programme d'éducation thérapeutique spécifique.
Ce spectre de prise en charge rend une approche d'éducation thérapeutique complexe voire impossible d'autant plus que la maladie, à raison d'environ 70 cas par an, est prise en charge dans environ 35 CHU et environ 200 départements hospitaliers ou équipes distinctes.

Par contre des informations sur la maladie sont effectuées en lien avec l'association des patients à l'intention des familles et des patients (www.histiocytose.org) .

Pour toutes les raisons mentionnées plus haut, des patients porteurs d'histiocytose langerhansiennes peuvent être dans l'impossibilité d'exercer une activité professionnelle ou de suivre un cursus académique.

Traitement(s)

La prise en charge d'une histiocytose langerhansienne est multi disciplinaire.

Le choix de la thérapeutique dépend largement d'une coopération entre plusieurs disciplines – le plus souvent dermatologique, orthopédique, neuro chirurgicale, mais aussi neurologique, hépatologique, pneumologique et hémato oncologique et un avis radiologique.

Traitement symptomatique

Le traitement des lésions osseuses repose sur une prise en charge orthopédique avec si besoin la mise en place de mesures d'immobilisation des lésions adaptées à leurs sites anatomiques (corset ou plâtre).[89] L'efficacité du curetage, ou d'injections de stéroïdes intra lésionnel, parfois effectuée, n'a pas été évalué. En cas de douleur, en plus de l'immobilisation, un traitement antalgique peut être prescrit (paracétamol, et si besoin des antalgiques de pallier 2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens per os à visée symptomatique sont également souvent proposés et certains auteurs plaident pour leur efficacité dans les atteintes osseuses permettant de s'abstenir de la chimiothérapie cytotoxique [89].

La radiothérapie, largement utilisée dans les années 1960-1970 n'a plus sa place, car dans la très grande majorité des cas, il existe des alternatives thérapeutiques n'exposant pas à un risque de cancers secondaires, alors que celui-ci est avéré pour cette méthode de traitement[90].

La radiothérapie est contre indiquée pour le traitement local. Il existe toujours une alternative à la radiothérapie !

Les atteintes cutanées, peuvent en principe bénéficier d'un traitement local par Chlormétine (Valchlor®) utilisé en application locale à la demande[91]. Ce traitement est indiqué surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (prurit, risque de surinfection...). En cas d'atteinte très étendue ou proche des zones muqueuses, ce traitement n'est pas adapté et il nécessite une application par une personne formée. Ainsi en pratique, il est rarement utilisé Le degré de preuves de l'utilisation de la Chlormétine est C selon le degré de preuves HAS. Une alternative au traitement par Chlorméthine est le traitement par voie générale, par de la mercapto purine (Purinéthol®) à la dose de 50 mg/m² tous les jours pour une période de 3 mois, renouvelable. Ce traitement doit s'associer à des précautions concernant la surveillance de l'hémogramme, du bilan hépatique et enfin s'associer à une prophylaxie de la pneumocystose, par exemple par du Bactrim®.

Traitement curatif : argumentaire

Traitement par voie générale de première intention : état des lieux

De très nombreuses molécules (cytostatiques ou immuno modulateurs) se sont avérées être efficaces dans les histiocytoses langerhansiennes. L'intérêt des protocoles thérapeutiques successifs a été de sélectionner la combinaison de traitement ayant le meilleur profil de sécurité - en particulier à long terme - et d'efficacité (tableau 8). Les médicaments les plus anciens qui correspondent à ce profil sont en nombre limité et comprennent les corticoïdes, la vinblastine et le Purinéthol®. Parmi ces médicaments, la vinblastine, un poison du fuseau développé à la fin des années 50, dont la première utilisation rapportée dans l'histiocytose langerhansienne date de 1963[92], reste le médicament de référence malgré le peu de connaissance disponible pour les bases moléculaires de son efficacité. Cependant le profil de sécurité chez l'enfant est excellent avec comme inconvénient principal la toxicité veineuse. Ces médicaments sont administrables en hôpital de jour. La vinblastine est à utiliser avec prudence en cas de cholestase importante en raison d'un métabolisme cytochrome P 450 dépendant.

Depuis les années 1980-90, différents protocoles, élaborés dans le cadre de la Société Histiocytaire Internationale, ont permis d'homogénéiser la prise en charge

des patients porteurs de cette maladie (tableau 9). Le protocole de traitement LCH1 a comparé l'efficacité de la vinblastine et de l'étoposide (VP16®) en monothérapie tandis que la deuxième étude internationale LCH2, a étudié l'intérêt de l'adjonction d'étoposide à l'association de vinblastine et de corticoïdes, par une étude randomisée. A travers ces 2 essais randomisés, l'étoposide n'a pas démontré d'intérêt supplémentaire par rapport à la vinblastine en monothérapie[80;81]. Ce médicament, ayant un potentiel leucémogène[93], ne doit plus être administré en traitement chez ces patients.

Le protocole LCH3, fermé depuis novembre 2007 a testé d'une part l'intérêt d'adjonction du méthotrexate à l'association vinblastine + stéroïdes dans les formes graves, et d'autre part la durée du traitement (6 mois vs 1 an) dans les formes intermédiaires. Cette étude a permis d'aboutir aux conclusions suivantes : l'adjonction d'un troisième médicament (le méthotrexate) à l'association classique Velbé® + corticoïdes ne permet pas d'augmenter la proportion de réponses à six semaines de traitement et n'apporte pas de bénéfice en termes de survie ou de nombre de rechutes. L'intérêt du méthotrexate dans l'histiocytose apparaît ainsi très modeste ou absent. Dans les formes de risque standard, un traitement prolongé (12 mois vs 6 mois) semble permettre de diminuer de manière significative le nombre de poussées de la maladie[94].

Tableau 8 : Revue des traitements de première ligne existant

Molécule ou association	Indication en 1 er ligne	Degré de preuves HAS	Indication en 2ème ligne OU indication particulière	Cas cliniques ou série inférieure à 10 cas	Série de patients	Phase II	Phase III	*Principal apport si démontrés*
Schéma VLB stéroïde	Oui	B	Oui en rechute	Oui	Oui		Oui Plusieurs essais [80;81;94]n et une série de plus de 300 cas[73]	*Le traitement de référence*
Schéma VCR aracytine	Oui	C					Expérience japonaise[65; 95-98]	*Efficacité comparable à VLB et stéroïde*
Vincristine corticoïde	Oui	C			Oui			*Efficacité comparable à VLB et stéroïde*
Vincristine (monothérapie)	Non	C	Non		Non			*?*
Vinblastine (monothérapie)	Oui	C	Oui		Oui			*Possible en monothérapie*
Stéroïdes (monothérapie)	Oui	C	Oui		Oui			
Cyclophosphamide (monothérapie)	Oui	Non évalué	Non	Non	Non			*?*
Méthotrexate	Oui	On rejette l'intérêt du méthotrexate avec un grade B					Oui	*Pas d'intérêt lors d'un essai randomisé*
6MP purinéthol	Oui	B	Oui pour épargner les stéroïdes	Oui	Oui		Oui	*Non évaluée en essai randomisé mais valeur pour épargner les stéroïdes*
VP16	*Oui*	*On rejette l'intérêt du VP 16 avec un grade B (2 essais thérapeutiques randomisés)*						*Pas d'intérêt lors d'un essai randomisé*

Tableau 9: revue des essais thérapeutiques randomisés dans l'histiocytose langerhansienne (niveau de preuves = B)

Protocole	Groupe de patients	Critères de jugement principal	Questions thérapeutiques	Effectifs	Conclusion
LCH 1[80]	groupe à haut risque (atteinte hépatique splénique hématologique ou pulmonaire)	Réponse après induction	Comparaison entre VLB - corticoïde et VP16- corticoïde	143	Pas de différence entre VLB cort et VP16 cort
LCH 2[81]	groupe à haut risque ou âge < 2 ans	Réponse après induction	Comparaison entre VLB - corticoïde et VLB -VP16- corticoïde	193	Pas de différence entre VLB cort et VLB -VP16 cort
LCH 3 HR [94]	groupe à haut risque	Réponse après induction	Comparaison entre VLB - corticoïde et VLB -MTX- corticoïde	139	Pas de différence entre VLB - corticoïde et VLB -MTX- corticoïde
LCH 3 LR[94]	groupe à risque standard	Réactivation de la maladie	Comparaison entre 6 mois de traitement et 12 mois de traitement	138	Environ 50% moins de rechute dans le bras 12 mois vs le bras 6 mois

Traitement de deuxième ligne

Il est important de distinguer le traitement de 2ème ligne selon la situation du patient et très précisément selon la présence ou non d'une atteinte d'un organe à risque (niveau de preuves B).

Traitement de 2ème ligne pour les patients avec atteinte hématologique et/ou atteinte d'un organe à risque (RO+) et réfractaire à un traitement de première ligne

Deux facteurs de pronostiques majeurs ont été identifiés dans les années 1990 : la présence d'une atteinte hématologique et le caractère réfractaire de cette atteinte aux traitements conventionnels (comportant au moins une cure de 6 injections de vinblastine associés à des corticostéroides)[90;99;100].

Pour ce groupe de patients (2 à 5 % de l'ensemble des cas), différentes approches thérapeutiques ont été tentées dans les années 1990 (tableau 10), dont en particulier le 2 Cda en monothérapie[101] (tableau 11) et la transplantation de moelle avec un conditionnement myéloablatif conventionnel[102].

Aucune de ces 2 approches n'a amélioré la survie de ces patients.

Deux approches ont été utilisées par la suite utilisé avec des succès.

*La transplantation médullaire avec un conditionnement atténué par Fludarabine et Campath®avec un résultat encourageant sur une série de 9 patients [103] en partie confirmé sur une série internationale de 87 patients qui observés une survie de 25% pour les transplantations préparés par un conditionnement myélo ablatif et de 71% après un conditionnement atténué [104]. Mais une transplantation médullaire est loin d'être réalisable rapidement et les délais d'organisation en limitent la possibilité.

Tableau 10 Traitement de 2 éme ligne (hors thérapie ciblée)

Molécule ou association	Degré de preuves HAS	Indication en 2ème ligne OU indication particulière	Cas cliniques ou série inférieure à 10 cas	Série de patients	Phase II	Phase III	Principal apport si démontrés
Anti TNF alpha[105]	C	+	Oui 1 cas	Non			Aucun intérêt démontré
Ciclosporine A[106;107]	C	+	Oui	Une publication			Aucun intérêt démontré
Interféron alpha[108]	C	+	Oui Environ 10 cas rapportés	Non			Faible intérêt
Glivec[109;110]	C	+	Oui 1 cas rapportés mais doute sur diagnostic de LCH	Non			Très discutable car le diagnostic du seul cas rapporté est douteux
Thalidomide[111]	C	+ adulte ou adolescent surtout atteinte cutanée	Oui Environ 30 cas publiés	1 série			Faible apport – toxicité neurologique très limitative
Diphosphonate [112-116]	C	Oui pour les atteintes osseuses	Oui	Non			Pas d'efficacité démontrée
Clofarabine	C	?	Oui 2 cas (dont histiocytose + LAL)	Non			?
Immunoglobulines	C	Atteinte neuro dégénérative	2 cas	Non			Stabilisation de l'état clinique
Dérivés de la vitamine A	C	Atteinte neurologique Atteinte cutanée	1	1 série	1		Stabilisation de l'état clinique Réponse clinique sur l'atteinte cutanée
2-Cda (avec ou sans Aracytine)	B	Oui	Oui	Plus de 10 séries dont la plus importante de 90 cas cf infra		Oui	Effet net sur les atteintes tumorales du système central et sur les rechutes NON hématologiques mal contrôlés par VLB et corticoïde
Chlorambucil	C	Non					?
VP16	B					2 essais	2 essais thérapeutiques infirment l'intérêt de ce médicament. Aucun intérêt en plus de VLB
Aracytine	B	Non		Oui			Toujours en association soit avec VCR soit avec VLB
Schéma VP16 Arac	C	Oui	Non	Non			Expérience négative du groupe français rapporté en abstract
Carboplatine ou cysplatine	C	Non	Non	Non			Toxicité connue. Pas d'efficacité particulière
Transplantation de moelle[102;103;117]	C	Oui	Oui	Oui			La plupart des résultats sont négatifs sauf pour le conditionnement atténué

Tableau 11 : Revue de la littérature concernant le 2-Cda en monothérapie

Publication (exposant)	Degré de preuves HAS	**Nb de cas rapportés**	**Nb d'enfants < 15 ans**	**Nb de cas avec atteinte hématologique**	**Nb de réponse si atteinte hématologique**
[118]	C	1	0	0	
[119]	C	1	0	0	
[120]	C	1	0	0	
[121]	C	1	0	1	1
[122]	C	1	1	1	0
[123]	C	9	1	1	Pas de réponse.
[124]	C	1	0	0	
[125]	C	1	1	0	
[126]	C	5	0	0	
[127]	C	1	0	0	
[128]	C	6	6	0	
[129-131]	C	13	0	0	
[132]	C	3	2	1	1
[133]	C	10	10*	1*	1*
[101;134]	B	46	83	46	
[135]	C	1	1	0	
[136]	C	12	8	0	
[137]	B	23	0	0	
[138]	B	44	44	0	
total		180	147	73	Survie 44% si organes à risque et 97% si pas d'organes à risque

L'association de 2-Cda et aracytine, est apparue beaucoup plus régulièrement, depuis sa publication initiale de 10 patients[139], comme capable de contrôler la maladie chez des patients initialement réfractaires (tableau 12). Il s'agit d'un traitement très intensif et une hospitalisation sous flux laminaire apparaît indispensable pour administrer ce traitement. Les premiers résultats de l'étude française ont été confirmés par l'étude internationale LCH S 2005 utilisant ce schéma thérapeutique. Les résultats de cette étude ont montré des résultats très encourageants avec environ 85% de survie [82] dans le cadre de la publication de cet essai sur 30 patients (tableau 12). Ainsi, le pronostic vital de l'histiocytose langerhansienne a considérablement été changé depuis 1998 permettant de diminuer la mortalité chez ces patients, qui est devenue exceptionnelle. La toxicité de ce traitement n'autorise pas sa généralisation en première ligne.

Ce résultat a été confirmé sur les données de 30 ans du registre français [73] avec un effet qui s'est confirmé sur le groupe de patients à haut risque. Et du fait d'une baisse de la mortalité pour les patients à haut risque qui étaient les patients concernés, la mortalité globale des histiocytoses langerhansiennes avant l'arrivée des thérapies ciblées étaient de 98%.

Tableau 12 : Revue de la littérature concernant l'association 2-Cda et aracytine

Publications	Degré de preuves HAS	Nb de cas	Nb d'enfants	Nb de patients avec atteinte hématologique	Réponse complète si atteinte hématologique
[140]	C	1	1	1	1 (association 2-Cda et Ara-C)
[141]	C	1	1	1	Pas de réponse à 2-Cda Réponse partielle à 2-Cda et Ara-C puis HSCT
[142]	C	3	3	0	Bonne réponse
LCH S 2005[82]	B	27	27	27	85% de bonne réponse
French survey[73]	B	44	44	42	85% de réponse complète
TOTAL		76	76	71	Environ 85% de réponse

Traitement de 2ème ligne par thérapie ciblée

La découverte de l'anomalie de la voie des mapkinases et singulièrement de la mutation $BRAF^{V600E}$ dans l'HL a bouleversé l'approche thérapeutique de ces formes sévères.

Ensuite, l'utilisation du Vemurafenib est apparue à la fois plus simple à utiliser que la chimiothérapie et plus efficace rapidement[47;49] (tableau 13).

De ce fait, par rapport à la période d'avant 2010, l'ensemble de la thérapeutique de 2 eme ligne est modifiée par cette nouvelle connaissance.

Tout d'abord il est pratiquement acquis que les formes sévères d'histiocytose langerhansienne (RO+ / réfractaire) sont à plus de 98% porteurs de la mutation *BRAF*^{V600E}[45].

Il est aussi établi qu'une thérapie anti BRAF est très rapidement efficace sur les manifestations systémiques de la maladie.

Le taux de réponse complète et partielle à 6 semaines est d'environ 95%[47]. Les résultats sont obtenus avec le Vemurafenib à une dose de 20 mg/kg/J. La toxicité de cette monothérapie apparaît notablement plus faible à court terme que les chimiothérapies par 2 Cda Arac et que la transplantation médullaire. Elles sont principalement cutanées avec une photo sensibilité pratiquement systématique (faisant recommander une stricte limitation des expositions au soleil) et parfois des atteintes cutanées plus sévères à type de nodules sous cutanées. Le dosage sanguin de Vemurafenib est un élément important à surveiller avec une dose efficace entre 15 et 30 mg/l, et un risque de toxicité plus important(e) au-delà de 40 mg/l (tableau 14)

Tableau 13 : Revue de la littérature concernant la thérapie ciblée dans les histiocytoses

Publication (année)	**Histiocytose langerhansienne / autres histiocytoses**	Médicaments	Degré de preuves HAS	**Nb de cas rapportés**	**Nb patients réfractaires**	**1 er ligne**	**Nb d'enfants < 15 ans**	**Nb de cas avec RO+**	**Nb de réponse**	**Long term survival**
2013[143] **2014**[144]	HL ECD Mixte 8 ECD don't 3 mixtes	VMF	C	8	8	Interferon Steroide	0	0	3	Oui > 1 ans
2014[145]	HL ECD non distinct	VMF	C	18	?	?	0	?	14	?
2014 [146]	HL	VMF	C	1	1	Steroide ethalidomide	0	0	1	> 1 an
2014 [147]	HL	VMF	C	1	1	VLB steroide 2Cda	0	0	1	3 mois
2015[148]	HL	VMF	C	1	1	VLB steroide 2Cda	0	0	1	1 an
2019[149]	HL	Trama	C	2	2	?	0	0	2	?
2019[48]	HL (2 with JXG)	VMF Dabra Trama	C	21	? (7 patients MS et 14 ND HL)	?	18	7	6	1
2017[150]	HL ECD (?)	VMF	C	1	1	VBL steroide	1	1	1	1.5 ans
2017 [47;83]	HL	VMF Dabrafenib	C	1	1	VLB steroide	1	1	1	>2 ans
2014[47;49]	HL	VMF	C	1	1		1	1	1	Oui > 5 ans
2018 [47;151]	HL	VMF	C	1	1	VLB steroid	1	1	1	> 2 ans
2019[47]	HL	VMF	B	54	54	VBL Steroide (cf tableau 14)	54	44	54	98% à 2 ans
total				83			55			

Abréviations VMF : Vemurafenib

Tableau 14: Détail de la série de patients pédiatriques porteurs d'histiocytose langerhansienne traités par vemurafenib[47]

Caractéristique	**Tous les patients (n = 54)**	**RO⁺ (n = 44)**	**RO⁻ (n = 10)**	***Valeur de P* RO⁻ *v* RO⁺**
Fille/ Garçon	26/28	21/23	5/5	NS
Age au diagnostic, médiane (min -max), ans	0.9 (0.1–6.5)	0.9	1.4	NS
Première ligne				
Vinblastine–corticosteroïdes	All	All	All	
2-Cladribine monothérapie	12 (22.2%)	7 (16%)	5 (50%)	
Cladribine–cytarabine	8 (14.5%)	8 (18%)	0	
Clofarabine	2 (3.7%)	2 (4.5%)	0	
Vincristine–cytarabine	8 (16.7%)	3 (7%)	5 (50%)	
Statut de la HL au J1 du VMF (évaluation HS)	53 (98.1%) ADW 1 (1.8%) ADS	43 ADW 1 ADS	10 ADW	
Age au J1 VMF, médiane (min -max), ans	1.8 (0.18–14)	1.64	3.4	0.0003
Anomalies hématologiques (cytopénie)	41 (74.1%)	41 (93%)	0	
Activation Macrophagique	6 (11.1%)	6 (14%)	0	
Disease Activity Score (médiane)	7	10	3	0.0001
VMF dose lors du traitement au long cours, mg/kg	23.5	24	20	NS
Durée Totale a, médiane/ durée total en mois-patients	13.9/855	14.1/698	12.6/157	NS
DAS 60–80 jours après le J1 du VMF (mediane)	0	0	0	
Réponse selon les critères de la société histiocytaire à la semaine 8				
Non-active disease (maladie non active	38 (70.3%)	32 (72.1%)	6 (63.6%)	
Active disease better (maladie active mieux)	16 (39.6%)	12 (27.9%)	4 (36.4%)	
Toxicité	40 (74.1%)	32 (72%)	8 (80%)	
Cutanée	37 (68.5%)	29 (65%)	8 (80%)	
Extra cutanée	8 (14.8%)	7 (15%)	1 (10%)	
Suivi depuis le J1 du VMF médiane/ durée total en mois-patients	22.5/2.7–57/1234	21.7/4.3–42/988	25 /2.7–57/245	NS

HL, Langerhans cell histiocytosis; ADW, active disease worse; ADS, active disease stable; HS, Histiocyte Society; DAS, Disease Activity Score.

Traitement de 2ème ligne pour les patients sans atteinte hématologique ou RO-

Ce groupe de patients est beaucoup plus divers que le précédent et comporte à la fois des patients avec atteinte tumorale du système nerveux central, des atteintes cutanées réfractaires ou des adultes intolérants au traitement classique par vinblastine et corticoïde ou des atteintes osseuses réfractaires. Ici les approches de rattrapage ont été plus diverses et le tableau 10 reprend les différentes approches proposées. Parmi ces approches, le 2 Cda tient une place remarquable car elle est presque souvent efficace en 2ème ligne (tableau 11). Il existe aussi un intérêt pour l'utilisation de la thérapie ciblée ici (tableau 14) mais plutôt en 3 ème ligne.

Cas particulier : atteinte neurologique

Une atteinte neurologique est rare dans l'histiocytose langerhansienne, puisque rapportée dans 1 à 5% des cas[46]. Schématiquement, on distingue deux types d'atteinte neurologique[152], qui ont un aspect différent à l'IRM :

– les formes pseudo-tumorales dont la symptomatologie est celle d'une tumeur cérébrale focale. Histologiquement, ces formes comportent une présence de cellules histiocytaires au sein de la lésion. Leur pronostic est en règle favorable car ces lésions sont sensibles au traitement classique par velbé® corticoïdes.

– les formes "dégénératives", dont la symptomatologie associe le plus souvent un syndrome cérébelleux avec parfois un syndrome pyramidal, une détérioration des fonctions supérieures[153]. Ces formes s'installent souvent plusieurs années après le diagnostic initial. Il existe des signes IRM spécifiques[154] ainsi qu'un profil particulier au PET-scanner cérébral [155]. L'évolution est peu influencée par le traitement spécifique de la maladie histiocytaire, et des séquelles importantes sont observées. La physiopathologie de ces atteintes neurologiques est mal connue. Les facteurs de risque de cette atteinte sont l'atteinte hypophysaire (diabète insipide notamment), la présence d'une mutation B RAF V600E et l'atteinte céphalique de la maladie, en particulier les atteintes osseuses des orbites ou de la base du crane [46;156]. Ainsi, en présence d'une atteinte hypophysaire ou osseuse des orbites ou de la base du crâne, une évaluation par IRM cérébrale et l'étude de biomarqueurs dans le LCR font partie du bilan de dépistage. A ce jour, deux séries de patients ont rapporté un essai

thérapeutique concernant soit l'acide tout trans rétinoique[157], soit l'association vincristine et aracytine[158]. Il existe aussi des cas cliniques étudiant l'effet des immunoglobulines[159] à propos d'une observation. Le degré de preuves est donc minimal pour la prise en charge thérapeutique et ne dépasse pas C. Ce qui est par contre très utile est une évaluation neuropsychologique adaptée à l'âge (Echelle de Wechsler adaptée à l'âge), associée à une prise en charge psycho sociale intégrée et précoce.

– Si l'atteinte neurodégénérative possède une signature IRM tout à fait typique, un certain nombre de patients peuvent avoir pour des années, les mêmes anomalies IRM SANS développer une symptomatologie clinique évidente[160].

– On doit enfin noter que l'atteinte neuro dégénérative est associée à un haut niveau de dosage du neurofilament dans le LCR et le sang[79;161].

Cas particulier : atteinte endocrinienne

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est le diabète insipide par carence en hormone antidiurétique, post-hypophysaire[156]. L'atteinte anté-hypophysaire (déficit en hormone de croissance en particulier) est moins fréquente mais est présente chez 50% des patients avec diabète insipide[117;156]. Il n'a pas été déterminé de façon claire des facteurs de risque de l'atteinte hypophysaire (ce qui supposera une causalité de ces facteurs de risque concernant le risque d'une atteinte hypophysaire). Par contre, l'atteinte hypophysaire est apparue associée statistiquement avec les atteintes de la région céphalique (peau ou os ou ganglion), avec la cholangite sclérosante et avec l'atteinte pulmonaire sévère (pneumothorax)[156]. Il s'agit d'une association morbide et la chronologie de ces atteintes est variable, l'atteinte hypophysaire pouvant précéder[162], suivre ou être concomitante à l'atteinte extra hypophysaire. Ainsi, près de la moitié des diabètes insipides sont déjà présents lors du diagnostic de l'atteinte extra hypophysaire. A ce jour, aucun essai thérapeutique n'a permis de montrer une diminution du risque de diabète insipide. De même l'histoire thérapeutique des patients ayant eu un diabète insipide secondaire (après une première poussée de la maladie) montre qu'ils ont été plus souvent traités par voie générale que les patients n'ayant pas eu de diabète insipide [156;163]. Ainsi, à ce jour, il est peu vraisemblable qu'un traitement conventionnel réduise le risque de diabète insipide ni le risque d'atteinte neuro dégénérative chez les patients avec diabète insipide. La prise en

charge de ces localisations fait appel à un traitement substitutif : DDAVP (Minirin®), et si un déficit anté-hypophysaire est démontré, selon le cas, hormone de croissance, hydrocortisone, hormone thyroïdienne, hormones sexuelles. On doit également souligner que l'histiocytose langerhansienne ne constitue pas une contre-indication à l'utilisation de l'hormone de croissance. A ce jour, le risque de récurrence lors d'un traitement par hormone de croissance existe, mais il n'apparaît pas supérieur au taux de récurrence observé chez les patients ne recevant pas d'hormone de croissance[117].

Globalement, chez les patients avec atteinte hypophysaire ayant un risque important d'atteinte neuro dégénérative, une surveillance clinique et IRM s'impose, en particulier pour mieux déterminer les stades précoces de l'atteinte neuro dégénérative.

Cas particulier : atteinte hépatique

A long terme, une atteinte du foie peut se compliquer d'une atteinte des voies biliaires avec cholangite sclérosante, qui évolue vers un tableau de cirrhose biliaire secondaire, de pronostic particulièrement péjoratif.

Au plan histologique, il s'agit de lésions de cirrhose biliaire secondaire associées à des lésions inflammatoires des canaux biliaires.

A ce stade, l'atteinte hépatique n'est plus sensible à l'association classique velbé® corticoïdes. La mise sous acide urso désoxycholique peut retarder l'évolution inéluctable vers un tableau de cirrhose. Des greffes hépatiques ont été nécessaires et réalisées dans ce type de situation.

Cas particulier : atteinte pulmonaire

Une atteinte pulmonaire peut survenir soit de façon isolée, en particulier chez les jeunes adultes fumeurs, soit dans le cadre d'une atteinte multisystémique chez l'enfant. Cliniquement révélée par une toux sèche ou une polypnée, l'aspect radiologique typique sur la radiographie standard est celui d'un infiltrat interstitiel avec un aspect « en nid d'abeille ». Le scanner, plus sensible, montre l'association de 2 types de lésions élémentaires : nodule et kyste. Ces lésions peuvent être confluentes et évoluer vers un aspect d'emphysème. La maladie peut par elle-même

entraîner des condensations alvéolaires chez l'enfant[84]. Si la lésion pathologique, chez l'enfant, est proche [164] de celle de l'adulte[165], elle s'en distingue par un caractère plus active, inflammatoire. Les explorations fonctionnelles respiratoires, pratiquement peu réalisables avant 3 ans, peuvent être perturbées et montrer une diminution de la compliance pulmonaire, un syndrome mixte obstructif et restrictif, et une diminution de la diffusion du CO. La gravité de l'atteinte respiratoire tient à des complications mécaniques et en particulier des pneumothorax qui peuvent être intraitables[166].

Les séquelles respiratoires à long terme qui peuvent être observées sont la survenue de pneumothorax isolé ou récidivant ou d'une insuffisance respiratoire chronique secondaire à une destruction pulmonaire massive.

Au plan thérapeutique, l'arrêt du tabac peut être suffisant dans les atteintes pulmonaires isolées du jeune adulte fumeur, avec une restitution ad integrum du parenchyme. Ceci n'a pas bien sur pas de sens chez des nourrissons. A l'inverse, certains patients présentant un tableau d'insuffisance respiratoire avec destruction parenchymateuse ont reçu une greffe pulmonaire. Il existe maintenant plusieurs cas de réponses très spectaculaires de réponse au 2 Cda [167;168]et aux thérapies ciblées[166;169].

L'évolution au long cours des formes pulmonaires avec destruction pulmonaire est malgré complexe à prédire et peut à la fois s'améliorer d'une façon inattendue [170] ou nécessité une transplantation pulmonaire[171].

Cas particulier de l'adulte jeune

A ce jour, les données concernant la prise en charge des patients adultes restent la plupart du temps limitées à de courtes séries rétrospectives de patients[129-131;172-180]. Aucun essai thérapeutique n'a jamais été publié et la gamme des thérapeutiques utilisées apparaît à la fois plus large que chez l'enfant et moins validé. Ainsi la thalidomide ou les Biphosphonates sont proposés dans certains cas. Les patients peuvent recevoir des schémas thérapeutiques proches de ceux de l'enfant, comportant en particulier de la vinblastine[181]. La tolérance de cette molécule apparaît moindre que chez l'enfant avec une plus grande incidence de neuropathies périphériques. L'association vinblastine et stéroïde reste néanmoins la plus

fréquemment rapportée dans la littérature[181]. La Cladribine semble constituer un traitement de 2ème ligne très utile chez les patients adultes[129-131].

Un dernier point apparait original dans la présentation de l'adulte : la fréquence des formes frontières – en particulier avec la maladie de Rosai Dorfman et la maladie d'Erdheim Chester.

Traitement par voie générale de première ligne

Références

1. Donadieu J, Guyot-Goubin A, Clavel J, Thomas C. Présentation clinique et épidémiologie de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant. Arch.Pediatr 2008;15:520-522.

2. Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M et al. Descriptive epidemiology of childhood Langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. Pediatr Blood Cancer. 2008;51:71-75.

3. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N. Langerhans' cell histiocytosis cells are activated Langerhans' cells. J Pathol. 1994;174:71-76.

4. Emile JF, Tartour E, Brugieres L et al. Detection of GM-CSF in the sera of children with Langerhans' cell histiocytosis. Pediatr Allergy Immunol. 1994;5:162-163.

5. Emile JF, Fraitag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N. In situ expression of activation markers by Langerhans' cells containing GM-CSF. Adv.Exp.Med.Biol. 1995;378:101-3.:101-103.

6. Emile JF, Fraitag S, Andry P et al. Expression of GM-CSF receptor by Langerhans' cell histiocytosis cells. Virchows Arch. 1995;427:125-129.

7. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraitag S et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2001;97:1241-1248.

8. Senechal B, Elain G, Jeziorski E et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. PLoS.Med. 2007;4:e253.

9. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Thorax 2000;55:405-416.

10. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. N.Engl.J Med. 2000;342:1969-1978.

11. Chen CJ, Ho TY, Lu JJ et al. Identical twin brothers concordant for Langerhans' cell histiocytosis and discordant for Epstein-Barr virus-associated haemophagocytic syndrome. Eur.J.Pediatr. 2004;163:536-539.

12. Hesseling PB, Wessels G, Egeler RM, Rossouw DJ. Simultaneous occurrence

of viral-associated hemophagocytic syndrome and Langerhans cell histiocytosis: a case report. Pediatr Hematol.Oncol. 1995;12:135-141.

13. Jenson HB, McClain KL, Leach CT, Deng JH, Gao SJ. Evaluation of human herpesvirus type 8 infection in childhood langerhans cell histiocytosis. Am.J Hematol. 2000;64:237-241.

14. Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ et al. Herpes-virus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. PLoS.One. 2008;3:e3262.

15. Kawakubo Y, Kishimoto H, Sato Y et al. Human cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis. Virchows Arch. 1999;434:109-115.

16. Klein A, Corazza F, Demulder A, Van Beers D, Ferster A. Recurrent viral associated hemophagocytic syndrome in a child with Langerhans cell histiocytosis. J Pediatr Hematol.Oncol. 1999;21:554-556.

17. Leahy MA, Krejci SM, Friednash M et al. Human herpesvirus 6 is present in lesions of Langerhans cell histiocytosis. J Invest Dermatol. 1993;101:642-645.

18. Donadieu J, Doireau V, Aladjidi N et al. Vaccination could induce LCH [abstract]. Ped Blood Cancer 2004;submitted:

19. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. Br.J Cancer Suppl 1994;23:S4-10.:S4-10.

20. Willman CL, Busque L, Griffith BB et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)--a clonal proliferative disease. N.Engl.J Med. 1994;331:154-160.

21. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2010;116:1919-1923.

22. Satoh T, Smith A, Sarde A et al. B-RAF mutant alleles associated with Langerhans cell histiocytosis, a granulomatous pediatric disease. PLoS.One. 2012;7:e33891.

23. Haroche J, Charlotte F, Arnaud L et al. High prevalence of BRAF V600E mutations in Erdheim-Chester disease but not in other non-Langerhans cell histiocytoses. Blood 2012;120:2700-2703.

24. Sahm F, Capper D, Preusser M et al. BRAFV600E mutant protein is expressed in cells of variable maturation in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2012;120:e28-e34.

25. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011;144:646-674.

26. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. Cell 2000;100:57-70.

27. Ginhoux F, Tacke F, Angeli V et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. Nat.Immunol. 2006;7:265-273.

28. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. Nat.Rev.Immunol. 2014;14:392-404.

29. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. Immunity. 2016;44:439-449.

30. Mass E, Ballesteros I, Farlik M et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. Science 2016;353:

31. Perdiguero EG, Klapproth K, Schulz C et al. The Origin of Tissue-Resident Macrophages: When an Erythro-myeloid Progenitor Is an Erythro-myeloid Progenitor. Immunity. 2015;43:1023-1024.

32. Perdiguero EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. Nat.Immunol. 2016;17:2-8.

33. Schulz C, Gomez PE, Chorro L et al. A lineage of myeloid cells independent of Myb and hematopoietic stem cells. Science 2012;336:86-90.

34. Berres ML, Lim KP, Peters T et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. J.Exp.Med. 2014;211:669-683.

35. Lim KPH, Milne P, Poidinger M et al. Circulating CD1c+ myeloid dendritic cells are potential precursors to LCH lesion CD1a+CD207+ cells. Blood Adv. 2020;4:87-99.

36. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. Nature 2017;549:389-393.

37. Chakraborty R, Hampton OA, Shen X et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. Blood 2014;124:3007-3015.

38. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2016;128:2533-2537.

39. Chakraborty R, Hampton OA, Abhyankar H et al. Activating MAPK1 (ERK2) mutation in an aggressive case of disseminated juvenile xanthogranuloma. Oncotarget. 2017;8:46065-46070.

40. Heritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N et al. Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2015;125:2448-2449.

41. Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Chakraborty R et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis. Mol.Cancer 2017;16:115.

42. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. Blood 2014;123:3152-3155.

43. Nelson DS, van HA, Quispel WT et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. Genes Chromosomes.Cancer 2015;54:361-368.

44. Jouenne F, Chevret S, Bugnet E et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. Eur.Respir.J 2020;55:

45. Heritier S, Emile JF, Barkaoui MA et al. BRAF Mutation Correlates With High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis and Increased Resistance to First-Line Therapy. J Clin Oncol. 2016;34:3023-3030.

46. Heritier S, Barkaoui MA, Miron J et al. Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study. Br.J Haematol. 2018;183:608-617.

47. Donadieu J, Larabi IA, Tardieu M et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. J Clin Oncol. 2019;37:2857-2865.

48. Eckstein OS, Visser J, Rodriguez-Galindo C, Allen CE. Clinical responses and persistent BRAF V600E(+) blood cells in children with LCH treated with MAPK pathway inhibition. Blood 2019;133:1691-1694.

49. Heritier S, Jehanne M, Leverger G et al. Vemurafenib Use in an Infant for High-Risk Langerhans Cell Histiocytosis. JAMA Oncol. 2015;1:836-838.

50. Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Lapillonne H et al. Circulating cell-free BRAF(V600E) as a biomarker in children with Langerhans cell histiocytosis. Br.J.Haematol. 2017;178:457-467.

51. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. J Clin.Epidemiol. 2011;64:1311-1316.

52. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008;336:924-926.

53. Donadieu J, Egeler M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: a clinical update. In: Weitzman S, Egeler M, eds. Histiocytic Disorders of Children and Adults. 2005:95-129.

54. Lichtenstein L. Histiocytosis X; integration of eosinophilic granuloma of bone, Letterer-Siwe disease, and Schuller-Christian disease as related manifestations of a single nosologic entity. AMA.Arch.Pathol. 1953;56:84-102.

55. Histiocyte society. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. Lancet 1987;1:208-209.

56. Emile JF, Abla O, Fraitag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. Blood 2016;127:2672-2681.

57. Donadieu J, Piguet C, Bernard F et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr.Blood Cancer 2004;43:770-776.

58. Haupt R, Minkov M, Astigarraga I et al. Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years. Pediatr.Blood Cancer 2013;60:175-184.

59. Dogan AS, Conway JJ, Miller JH et al. Detection of bone lesions in Langerhans cell histiocytosis: complementary roles of scintigraphy and conventional radiography. J Pediatr Hematol.Oncol. 1996;18:51-58.

60. Howarth DM, Mullan BP, Wiseman GA et al. Bone scintigraphy evaluated in diagnosing and staging Langerhans' cell histiocytosis and related disorders. J Nucl.Med. 1996;37:1456-1460.

61. Goo HW, Yang DH, Ra YS et al. Whole-body MRI of Langerhans cell histiocytosis: comparison with radiography and bone scintigraphy. Pediatr Radiol. 2006;36:1019-1031.

62. Phillips M, Allen C, Gerson P, McClain K. Comparison of FDG-PET scans to conventional radiography and bone scans in management of Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2009;52:97-101.

63. Tazi A, de Margerie-Mellon C, Vercellino L et al. Extrathoracic investigation in adult patients with isolated pulmonary langerhans cell histiocytosis. Orphanet.J.Rare.Dis. 2016;11:11.

64. Arico M, Astigarraga I, Braier J et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem langerhans cell histiocytosis of childhood. Br.J.Haematol. 2015;169:241-248.

65. Morimoto A, Ishida Y, Suzuki N et al. Nationwide survey of single-system single site Langerhans cell histiocytosis in Japan. Pediatr.Blood Cancer 2010;54:98-102.

66. Grois N, Potschger U, Prosch H et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. Pediatr.Blood Cancer 2006;46:228-233.

67. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. J Pediatr.Hematol.Oncol. 2014;36:342-352.

68. Guimaraes JB, da C, I, Ahlawat S et al. The Role of Whole-Body MRI in Pediatric Musculoskeletal Oncology: Current Concepts and Clinical Applications. J Magn Reson.Imaging 2021

69. Kim JR, Yoon HM, Jung AY et al. Comparison of whole-body MRI, bone scan, and radiographic skeletal survey for lesion detection and risk stratification of Langerhans Cell Histiocytosis. Sci.Rep. 2019;9:317.

70. Korchi AM, Hanquinet S, Anooshiravani M, Merlini L. Whole-body magnetic resonance imaging: an essential tool for diagnosis and work up of non-oncological systemic diseases in children. Minerva Pediatr. 2014;66:169-176.

71. Mentzel HJ, Kentouche K, Sauner D et al. Comparison of whole-body STIR-MRI and 99mTc-methylene-diphosphonate scintigraphy in children with suspected multifocal bone lesions. Eur.Radiol. 2004;14:2297-2302.

72. Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS et al. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. Cancer 1995;76:2471-2484.

73. Rigaud C, Barkaoui MA, Thomas C et al. Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age. Br.J Haematol. 2016;174:887-898.

74. Gavhed D, Akefeldt SO, Osterlundh G et al. Biomarkers in the cerebrospinal fluid and neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2009;53:1264-1270.

75. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. Cancer 2018

76. Andersson E, Janelidze S, Lampinen B et al. Blood and cerebrospinal fluid neurofilament light differentially detect neurodegeneration in early Alzheimer's disease. Neurobiol.Aging 2020;95:143-153.

77. Barro C, Chitnis T, Weiner HL. Blood neurofilament light: a critical review of its application to neurologic disease. Ann.Clin Transl.Neurol. 2020;7:2508-2523.

78. Osborn KE, Khan OA, Kresge HA et al. Cerebrospinal fluid and plasma neurofilament light relate to abnormal cognition. Alzheimers.Dement.(Amst) 2019;11:700-709.

79. Henter JI, Kvedaraite E, Martin MD et al. Response to mitogen-activated protein kinase inhibition of

neurodegeneration in Langerhans cell histiocytosis monitored by cerebrospinal fluid neurofilament light as a biomarker: a pilot study. Br J Haematol. 2021

80. Gadner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. J Pediatr 2001;138:728-734.

81. Gadner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. Blood 2007;111:2556-2562.

82. Donadieu J, Bernard F, van Noesel M. et al. Cladribine and cytarabine in refractory multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of an international phase 2 study. Blood 2015;126:1415-1423.

83. Kolenova A, Schwentner R, Jug G et al. Targetec inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option of progressive life-threatening multisystem LCH. Blood Advances 2017;1:352-356.

84. Della Valle V, Donadieu J, Sileo C et al. Chest computed tomography findings for a cohort of children with pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Pediatr Blood Cancer 2020e28496.

85. Canuet M, Kessler R, Jeung MY et al. Correlation between high-resolution computed tomography findings and lung function in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Respiration 2007;74:640-646.

86. Tazi A, Marc K, Dominique S et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Eur.Respir.J 2012;40:905-912.

87. Nanduri VR, Pritchard J, Levitt G, Glaser AW. Long term morbidity and health related quality of life after multi-system Langerhans cell histiocytosis. Eur.J Cancer 2006;42:2563-2569.

88. Hervier B, Haroche J, Arnaud L et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. Blood 2014;124:1119-1126.

89. Bollini G, Jouve JL, Launay F, Viehweger E. Histiocytose langerhansienne osseuse. Arch Pediatr 2008;15:526-528.

90. The French Langerhans' Cell Histiocytosis Study Group. A multicentre retrospective survey of Langerhans' cell histiocytosis : 348 cases observed between 1983 and 1993. Arch Dis Child 1996;75:17-24.

91. Hoeger PH, Nanduri VR, Harper JI, Atherton DA, Pritchard J. Long term follow up of topical mustine treatment for cutaneous langerhans cell histiocytosis. Arch.Dis.Child 2000;82:483-487.

92. Beier FR, THATCHER LG, Lahey ME. Treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate: preliminary report. J.Pediatr. 1963;63:1087-1092.

93. Haupt R, Fears TR, Heise A et al. Risk of secondary leukemia after treatment with etoposide (VP-16) for Langerhans' cell histiocytosis in Italian and Austrian-German populations. Int.J Cancer 1997;71:9-13.

94. Gadner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. Blood 2013;121:5006-5014.

95. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T et al. Nationwide survey of

bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. Pediatr Blood Cancer 2011;56:110-115.

96. Morimoto A, Shimazaki C, Takahashi S et al. Therapeutic outcome of multifocal Langerhans cell histiocytosis in adults treated with the Special C regimen formulated by the Japan LCH Study Group. Int.J Hematol. 2013;97:103-108.

97. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T et al. Intensified and prolonged therapy comprising cytarabine, vincristine and prednisolone improves outcome in patients with multisystem Langerhans cell histiocytosis: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. Int.J Hematol. 2016;104:99-109.

98. Morimoto A, Shioda Y, Imamura T et al. Intensification of induction therapy and prolongation of maintenance therapy did not improve the outcome of pediatric Langerhans cell histiocytosis with single-system multifocal bone lesions: results of the Japan Langerhans Cell Histiocytosis Study Group-02 Protocol Study. Int.J Hematol. 2018;108:192-198.

99. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. DAL HX-83 Study Group. Med.Pediatr Oncol. 1994;23:72-80.

100. Minkov M, Grois N, Heitger A et al. Response to initial treatment of multisystem Langerhans cell histiocytosis: an important prognostic indicator. Med.Pediatr Oncol. 2002;39:581-585.

101. Weitzman S, Braier J, Donadieu J et al. 2'-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) as salvage therapy for Langerhans cell histiocytosis (LCH). results of the LCH-S-98 protocol of the Histiocyte Society. Pediatr.Blood Cancer 2009;53:1271-1276.

102. Akkari V, Donadieu J, Piguet C et al. Hematopoietic stem cell transplantation in patients with severe Langerhans cell histiocytosis and hematological dysfunction: Experience of the French Langerhans Cell Study Group. Bone Marrow Transplant. 2003;31:1097-1103.

103. Steiner M, Matthes-Martin S, Attarbaschi A et al. Improved outcome of treatment-resistant high-risk Langerhans cell histiocytosis after allogeneic stem cell transplantation with reduced-intensity conditioning. Bone Marrow Transplant. 2005;36:215-225.

104. Veys PA, Nanduri V, Baker KS et al. Haematopoietic stem cell transplantation for refractory Langerhans cell histiocytosis: outcome by intensity of conditioning. Br.J Haematol. 2015;169:711-718.

105. Henter JI, Karlen J, Calming U et al. Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. N.Engl.J Med. 2001;345:1577-1578.

106. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. Blood 1991;77:721-725.

107. Minkov M, Grois N, Broadbent V et al. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. Med.Pediatr Oncol. 1999;33:482-485.

108. Chang SE, Koh GJ, Choi JH et al. Widespread skin-limited adult Langerhans cell histiocytosis: long-term follow-up with good response to interferon alpha. Clin.Exp.Dermatol. 2002;27:135-137.

109. Wagner C, Mohme H, Kromer-Olbrisch T et al. Langerhans cell histiocytosis: treatment failure with imatinib. Arch.Dermatol. 2009;145:949-950.

110. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. N.Engl.J.Med. 2004;351:1034-1035.

111. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. Pediatr.Blood Cancer 2007;48:44-49.

112. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. N.Engl.J.Med. 2001;345:225.

113. Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. N.Engl.J Med. 2001;345:1503.

114. Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar macrophage therapy in pulmonary langerhans cell histiocytosis? Med.Pediatr Oncol. 2001;36:641-643.

115. Egeler RM. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. N.Engl.J Med. 2001;345:1502-1503.

116. Montella L, Merola C, Merola G, Petillo L, Palmieri G. Zoledronic acid in treatment of bone lesions by Langerhans cell histiocytosis. J.Bone Miner.Metab 2009;27:110-113.

117. Donadieu J, Rolon MA, Pion I et al. Incidence of growth hormone deficiency in pediatric-onset Langerhans cell histiocytosis: efficacy and safety of growth hormone treatment. J.Clin.Endocrinol.Metab 2004;89:604-609.

118. Betticher DC, Fey MF, von Rohr A et al. High incidence of infections after 2-chlorodeoxyadenosine (2-CDA) therapy in patients with malignant lymphomas and chronic and acute leukaemias. Ann.Oncol. 1994;5:57-64.

119. Conias S, Strutton G, Stephenson G. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis. Australas.J Dermatol. 1998;39:106-108.

120. Dallafior S, Pugin P, Cerny T et al. [Successful treatment of a case of cutaneous Langerhans cell granulomatosis with 2-chlorodeoxyadenosine and thalidomide]. Hautarzt 1995;46:553-560.

121. Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2 chlorodeoxyadenosine. Leuk.Lymphoma 1997;25:187-189.

122. Frost JD, Wiersma SR. Progressive Langerhans cell histiocytosis in an infant with Klinefelter syndrome successfully treated with allogeneic bone marrow transplantation. J Pediatr Hematol.Oncol. 1996;18:396-400.

123. Grau J, Ribera JM, Tormo M et al. [Results of treatment with 2-chlorodeoxyadenosine in refractory or relapsed Langerhans cell histiocytosis. Study of 9 patients]. Med.Clin.(Barc.) 2001;116:339-342.

124. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Respirology. 2003;8:91-94.

125. Ottaviano F, Finlay JL. Diabetes insipidus and Langerhans cell histiocytosis: a case report of reversibility with 2-chlorodeoxyadenosine. J Pediatr Hematol.Oncol. 2003;25:575-577.

126. Pardanani A, Phyliky RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. Mayo Clin.Proc. 2003;78:301-306.

127. Robak T, Kordek R, Robak E et al. Langerhans cell histiocytosis in a patient with systemic lupus erythematosus: a clonal disease responding to treatment with cladribine, and cyclophosphamide. Leuk.Lymphoma 2002;43:2041-2046.

128. Rodriguez-Galindo C, Kelly P, Jeng M et al. Treatment of children with Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. Am.J Hematol. 2002;69:179-184.

129. Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. N.Engl.J Med. 1993;329:734-735.

130. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. Ann.Intern.Med. 1994;121:430-432.

131. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. Blood 1999;93:4125-4130.

132. Stine KC, Saylors RL, Williams LL, Becton DL. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CDA) for the treatment of refractory or recurrent Langerhans cell histiocytosis (LCH) in pediatric patients. Med.Pediatr Oncol. 1997;29:288-292.

133. Stine KC, Saylors RL, Saccente S, McClain KL, Becton DL. Efficacy of continuous infusion 2-CDA (cladribine) in pediatric patients with Langerhans cell histiocytosis. Pediatr.Blood Cancer 2004;43:81-84.

134. Weitzman S, Wayne AS, Arceci R, Lipton JM, Whitlock JA. Nucleoside analogues in the therapy of Langerhans cell histiocytosis: a survey of members of the histiocyte society and review of the literature. Med.Pediatr Oncol. 1999;33:476-481.

135. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. Pediatr Hematol.Oncol. 2001;18:199-204.

136. Dhall G, Finlay JL, Dunkel IJ et al. Analysis of outcome for patients with mass lesions of the central nervous system due to Langerhans cell histiocytosis treated with 2-chlorodeoxyadenosine. Pediatr.Blood Cancer 2008;50:72-79.

137. Neel A, Artifoni M, Fontenoy AM et al. Long-term efficacy and safety of 2CdA (cladribine) in extra-pulmonary adult-onset Langerhans cell histiocytosis: analysis of 23 cases from the French Histiocytosis Group and systematic literature review. Br.J Haematol. 2020;189:869-878.

138. Barkaoui MA, Queheille E, Aladjidi N et al. Long-term follow-up of children with risk organ-negative Langerhans cell histiocytosis after 2-chlorodeoxyadenosine treatment. Br.J Haematol. 2020

139. Bernard F, Thomas C, Bertrand Y et al. Multi-centre pilot study of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside combined chemotherapy in refractory Langerhans cell histiocytosis with haematological dysfunction. Eur.J Cancer 2005;41:2682-2689.

140. Choi SW, Bangaru BS, Wu CD, Finlay JL. Gastrointestinal involvement in disseminated Langerhans cell histiocytosis (LCH) with durable complete response to 2-

chlorodeoxyadenosine and high-dose cytarabine. J Pediatr Hematol.Oncol. 2003;25:503-506.

141. Nagarajan R, Neglia J, Ramsay N, Baker KS. Successful treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis with unrelated cord blood transplantation. J Pediatr Hematol.Oncol. 2001;23:629-632.

142. Apollonsky N, Lipton JM. Treatment of refractory Langerhans cell histiocytosis (LCH) with a combination of 2-chlorodeoxyadenosine and cytosine arabinoside. J Pediatr.Hematol.Oncol 2009;31:53-56.

143. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF et al. Dramatic efficacy of vemurafenib in both multisystemic and refractory Erdheim-Chester disease and Langerhans cell histiocytosis harboring the BRAF V600E mutation. Blood 2013;121:1495-1500.

144. Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF et al. Reproducible and Sustained Efficacy of Targeted Therapy With Vemurafenib in Patients With BRAFV600E-Mutated Erdheim-Chester Disease. J Clin Oncol. 2015;33:411-418.

145. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V et al. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. N.Engl.J Med. 2015;373:726-736.

146. Charles J, Beani JC, Fiandrino G, Busser B. Major response to vemurafenib in patient with severe cutaneous Langerhans cell histiocytosis harboring BRAF V600E mutation. J Am Acad Dermatol 2014;71:e97-e99.

147. Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. Oncotarget. 2014;5:4060-4070.

148. Gandolfi L, Adamo S, Pileri A et al. Multisystemic and Multiresistant Langerhans Cell Histiocytosis: A Case Treated With BRAF Inhibitor. J Natl.Compr.Canc.Netw. 2015;13:715-718.

149. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. Nature 2019;567:521-524.

150. Varadi Z, Banusz R, Csomor J et al. Effective BRAF inhibitor vemurafenib therapy in a 2-year-old patient with sequentially diagnosed Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease. Onco.Targets.Ther. 2017;10:521-526.

151. Heisig A, Sorensen J, Zimmermann SY et al. Vemurafenib in Langerhans cell histiocytosis: report of a pediatric patient and review of the literature. Oncotarget. 2018;9:22236-22240.

152. Barthez MA, Araujo E, Donadieu J. Langerhans cell histiocytosis and the central nervous system in childhood: evolution and prognostic factors. Results of a collaborative study. J Child Neurol. 2000;15:150-156.

153. Nanduri VR, Lillywhite L, Chapman C et al. Cognitive outcome of long-term survivors of multisystem langerhans cell histiocytosis: a single-institution, cross-sectional study. J Clin.Oncol. 2003;21:2961-2967.

154. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. Eur.Radiol. 2006;16:2074-2082.

155. Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C et al. (18)F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis : Results and potential interest for an early diagnosis of the disease. J Neurol. 2008

156. Donadieu J, Rolon MA, Thomas C et al. Endocrine involvement in pediatric-onset Langerhans' cell histiocytosis: a population-based study. J.Pediatr. 2004;144:344-350.

157. Idbaih A, Donadieu J, Barthez MA et al. Retinoic acid therapy in "degenerative-like" neuro-langerhans cell histiocytosis: a prospective pilot study. Pediatr.Blood Cancer 2004;43:55-58.

158. Allen CE, Flores R, Rauch R et al. Neurodegenerative central nervous system Langerhans cell histiocytosis and coincident hydrocephalus treated with vincristine/cytosine arabinoside. Pediatr.Blood Cancer 2009;54:416-423.

159. Imashuku S. High Dose Immunoglobulin (IVIG) May Reduce the Incidence of Langerhans Cell Histiocytosis (LCH)-Associated Central Nervous System Involvement. CNS.Neurol.Disord.Drug Targets. 2009;8:380-386.

160. Prosch H, Grois N, Wnorowski M, Steiner M, Prayer D. Long-term MR imaging course of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. AJNR Am.J.Neuroradiol. 2007;28:1022-1028.

161. Gavhed D, Laurencikas E, Akefeldt SO, Henter JI. Fifteen years of treatment with intravenous immunoglobulin in central nervous system Langerhans cell histiocytosis. Acta Paediatr. 2011;100:e36-e39.

162. Marchand I, Barkaoui MA, Garel C, Polak M, Donadieu J. Central diabetes insipidus as the inaugural manifestation of Langerhans cell histiocytosis: natural history and medical evaluation of 26 children and adolescents. J Clin.Endocrinol.Metab 2011;96:E1352-E1360.

163. Chellapandian D, Shaikh F, van den BC et al. Management and Outcome of Patients With Langerhans Cell Histiocytosis and Single-Bone CNS-Risk Lesions: A Multi-Institutional Retrospective Study. Pediatr.Blood Cancer 2015;62:2162-2166.

164. Kambouchner M, Emile JF, Copin MC et al. Childhood pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a comprehensive clinical-histopathological and BRAF(V600E) mutation study from the French national cohort. Hum.Pathol. 2019

165. Kambouchner M, Basset F, Marchal J et al. Three-dimensional characterization of pathologic lesions in pulmonary langerhans cell histiocytosis. Am.J Respir.Crit Care Med. 2002;166:1483-1490.

166. Le Louet S., Barkaoui MA, Miron J et al. Childhood Langerhans cell histiocytosis with severe lung involvement: a nationwide cohort study. Orphanet.J Rare.Dis. 2020;15:241.

167. Epaud R, Ducou Le PH, Fasola S et al. Cladribine improves lung cysts and pulmonary function in a child with histiocytosis. Eur.Respir.J. 2015;45:831-833.

168. Lorillon G, Bergeron A, Detourmignies L et al. Cladribine is effective against cystic pulmonary Langerhans cell histiocytosis. Am.J.Respir.Crit Care Med. 2012;186:930-932.

169. Lorillon G, Jouenne F, Baroudjian B et al. Response to Trametinib of a Pulmonary Langerhans Cell Histiocytosis Harboring a MAP2K1 Deletion. Am.J Respir.Crit Care Med. 2018;198:675-678.

170. Le Rouzic MA, Mansuy L, Galloy MA et al. Langerhans cell histiocytosis with extensive lung destruction: Not always

the worst-case scenario. Pediatr Pulmonol. 2021;56:327-328.

171. Dauriat G, Mal H, Thabut G et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. Transplantation. 2006;81:746-750.

172. Arico M, Girschikofsky M, Genereau T et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the International Registry of the Histiocyte Society. Eur.J Cancer 2003;39:2341-2348.

173. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. Med.Pediatr Oncol. 1997;28:9-14.

174. Boutsen Y, Esselinckx W, Delos M, Nisolle JF. Adult onset of multifocal eosinophilic granuloma of bone: a long-term follow-up with evaluation of various treatment options and spontaneous healing. Clin.Rheumatol. 1999;18:69-73.

175. Giona F, Caruso R, Testi AM et al. Langerhans' cell histiocytosis in adults: a clinical and therapeutic analysis of 11 patients from a single institution. Cancer 1997;80:1786-1791.

176. Malpas JS, Norton AJ. Langerhans cell histiocytosis in the adult. Med.Pediatr Oncol. 1996;27:540-546.

177. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. Hematol.Oncol.Clin.North Am. 1998;12:259-268.

178. Novice FM, Collison DW, Kleinsmith DM et al. Letterer-Siwe disease in adults. Cancer 1989;63:166-174.

179. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone 1582. Radiographics 1992;12:801-823.

180. Wester SM, Beabout JW, Unni KK, Dahlin DC. Langerhans' cell granulomatosis (histiocytosis X) of bone in adults. Am.J.Surg.Pathol. 1982;6:413-426.

181. Tazi A, Lorillon G, Haroche J et al. Vinblastine chemotherapy in adult patients with langerhans cell histiocytosis: a multicenter retrospective study. Orphanet.J.Rare.Dis. 2017;12:95.