

# Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS)

## Histiocytose langerhansienne (enfant de moins de 18 ans)

Ce PNDS a été coordonné par le Dr Jean DONADIEU du Centre de référence des Histiocytoses de l'hôpital Trousseau APHP sous l'égide de la filière de santé maladies rares MARIH (Maladies Rares Immuno-Hématologiques).

# SOMMAIRE

<b>ABREVIATIONS</b> .....	<b>3</b>
<b>SYNTHESE A L'INTENTION DES MEDECINS GENERALISTES</b> .....	<b>4</b>
<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>5</b>
OBJECTIFS .....	5
EPIDEMIOLOGIE .....	5
PHYSIOPATHOLOGIE .....	6
<b>PROFESSIONNELS IMPLIQUES ET ROLE DE LA REUNION DE CONCERTATION PLURI DISCIPLINAIRE NATIONALE</b> .....	<b>12</b>
<b>METHODOLOGIE</b> .....	<b>13</b>
<b>EVALUATION INITIALE ET OUTILS D'EVALUATION POUR LE SUIVI</b> .....	<b>14</b>
OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	14
AFFIRMER LE DIAGNOSTIC .....	14
<i>Circonstances de découvertes</i> .....	14
<i>Présentation de la maladie</i> .....	15
<i>Diagnostic de l'histiocytose</i> .....	15
<i>Examen clinique</i> .....	18
DEFINITION DES ATTEINTES D'ORGANES DANS L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE.....	18
BILAN D'EXTENSION ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	19
<i>Examens systématiques</i> .....	20
<i>Imagerie selon la localisation initiale</i> .....	24
EVALUER LE DEGRE DE SEVERITE .....	25
<i>Le DAS : disease activity score (score d'activité de la maladie)</i> .....	26
<i>Score TDM poumon</i> .....	28
<i>Score Séquelles</i> .....	29
<b>PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE</b> .....	<b>32</b>
OBJECTIFS PRINCIPAUX.....	32
EDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE .....	33
TRAITEMENT(S) .....	34
<i>Traitement symptomatique</i> .....	34
<i>Traitement curatif : argumentaire</i> .....	35
<i>Traitement par voie générale de première ligne</i> .....	49
<i>Adaptation des thérapeutiques et cas particulier</i> .....	58
<i>Définition des situations d'échec thérapeutique dans l'histiocytose langerhansienne de l'enfant</i> .....	62
<i>Recommandations pour l'utilisation du 2-Cda en monothérapie en cas d'échec (forme OR-)</i> .....	63
<i>Traitement par thérapie ciblée Anti Braf et Anti MEK : principe et prise en charge pratique</i> .....	66
<b>SUIVI D'UN PATIENT ATTEINT D'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE</b> .....	<b>71</b>
OBJECTIFS.....	71
SCHEMA DE SUIVI / RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS.....	71
BILAN POUR TOUTE SUSPICION DE REACTIVATION .....	73
CALENDRIER DE SUIVI DES THERAPIES CIBLEES / INDICATIONS NON NEUROLOGIQUES .....	73
CALENDRIER DE SUIVI DES THERAPIES CIBLEES / INDICATIONS ATTEINTES NEUROLOGIQUES .....	75
PRISE EN CHARGE DES RECHUTES ET REACTIVATION .....	77
<b>INFORMATIONS UTILES</b> .....	<b>78</b>
<b>ANNEXE 1. LISTES DES PARTICIPANTS A L'ELABORATION DE CE GUIDE</b> .....	<b>79</b>
<b>ANNEXE 2. CONDUITE A TENIR DANS LES SITUATIONS URGENTES</b> .....	<b>80</b>
<b>ANNEXE 3. REFERENCES</b> .....	<b>81</b>

## Abréviations

<b>BRAF</b>	B Rapidly Accelerated Fibrosarcoma. Il s'agit de l'isoforme B d'une protéine de la classe des RAF (Rapidly Accelerated Fibrosarcoma)
<b>CRMR</b>	Centre de Référence Maladies Rares
<b>DAS</b>	Disease activity score
<b>DI</b>	Diabète Insipide
<b>ERK</b>	Extracellular signal-regulated kinases
<b>GEH</b>	Groupe d'étude des Histiocytoses
<b>HL</b>	Histiocytose à cellule de Langerhans
<b>LCH</b>	Langerhans cell histiocytosis (traduction anglaise d'histiocytose langerhansienne)
<b>MAP kinase</b>	Mitogen-activated protein kinases
<b>MEK</b>	MAP/ERK kinase
<b>NFL</b>	Neuro Filament
<b>OR</b>	Organes à risque (cytopénies ou atteinte hépatique ou splénique)
<b>ORr</b>	Organes à risque réfractaire (cytopénies ou atteinte hépatique ou splénique)
<b>PNDS</b>	Protocole National de Diagnostic et de soins
<b>RCP</b>	Réunion de concertation pluri disciplinaire
<b>RNHE</b>	Registre national des hémopathies de l'Enfant
<b>VLB</b>	Vinblastine
<b>VMF</b>	Vemurafenib
<b>6 MP</b>	6 mercaptopurine
<b>2 Cda</b>	2-chlorodeoxyadenosine ou Cladribine

## Synthèse à l'intention des médecins généralistes

Ce PNDS concerne l'histiocytose langerhansienne pour un patient âgé de moins de 18 ans.

### Définition de la maladie :

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare multisystémique liée à l'accumulation au sein de tissus de macrophages présentant les caractéristiques immunologique de cellule de Langerhans (macrophage de la peau) en particulier le CD1a et le CD207.

#### ▪ Cause(s)

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, en lien avec un tabagisme actif. Cependant, dans la majorité des cas, aucun facteur déclencheur n'est retrouvé.

#### ▪ Prévalence :

Avant l'âge de 15 ans, l'incidence annuelle est d'environ 6 cas par million d'enfants (soit environ 70 cas par an pour la France en 2021) et diminue au delà (environ 2 cas / million pour les adolescents et adultes). Les cas prévalents sont environ de 600 cas en France, pour la population pédiatrique de 11 000 000 d'enfants.

#### ▪ Symptômes

Maladie multi systémique, le spectre des symptômes est très large : éruption cutanée, atteinte osseuse (pratiquement tous les os peuvent être atteints) responsable de tuméfaction et/ou de douleurs et/ou de conséquences fonctionnelles de voisinage, mais aussi de fièvre, d'anémie, de syndrome hémorragique, de syndrome polyuro-polydipsique, d'ictère, d'adénopathie, de troubles neurologiques cognitifs et moteurs ou une détresse respiratoire

#### ▪ Mortalité

Depuis les années 2000, la mortalité de l'histiocytose langerhansienne chez l'enfant est très faible, inférieure à 1% pour les présentations les plus agressives. Des séquelles tardives peuvent néanmoins être responsables de décès : cholangite sclérosante responsable de défaillance hépatique, atteinte pulmonaire sévère, atteinte neuro dégénérative.

#### ▪ Programme thérapeutique – prise en charge

La prise en charge dépend de la présence ou non de symptômes liés à la maladie. Certaines présentations sont spontanément curables, d'autres nécessitent une chimiothérapie, voire une thérapie ciblée.

#### ▪ Traitement(s)

Les traitements locaux que cela soit pour une atteinte orthopédique ou , une atteinte cutanée, sont toujours indiqués. Un traitement par voie générale comporte en première ligne une association d'un traitement par de la vinblastine et un corticoïde.

Les indications de ce traitement sont la présence d'un organe à risque (OR) (atteinte hématologique définie par une ou plusieurs cytopénies/ atteinte hépatique ou splénique) ou toute autre atteinte entraînant une menace fonctionnelle (douleurs/ menaces de fracture/ compression d'un organe de voisinage..).

En cas d'échec au traitement de première ligne, il peut être proposé soit du 2 Cda (absence d'OR) ou une thérapie ciblée qui sera déterminée selon le statut moléculaire.

## Introduction

### Objectifs

Les objectifs de ces recommandations sont

- 1) De maintenir une mortalité chez l'enfant de moins de 18 ans par histiocytose langerhansienne à une proportion < 1 %.
- 2) De limiter le taux de séquelles à long terme de l'histiocytose en proposant une approche plus active des formes à risque dans une optique de prévention.
- 3) D'offrir une approche la plus optimale pour le diagnostic des patients, en limitant la démarche diagnostique aux examens pertinents pour la décision thérapeutique à court terme, mais aussi pour identifier les patients à risque fort de séquelles sévères et leurs proposer des approches préventives.
- 4) De proposer les recommandations les plus optimales de suivi pour les patients ayant des séquelles.

Cette approche issue d'un consensus d'experts, est basée à la fois sur les données de la littérature et sur une évaluation constante de plusieurs indicateurs de santé à travers un registre/cohorte national de patients et par l'inclusion des patients dans une étude sur la physiopathologie de la maladie qui est dénommée, HISTO TARGET, concernant la détermination de biomarqueurs.

### 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<sup>1</sup>. 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<sup>2</sup>. 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 résidentes normales de la peau.

Ainsi, ces cellules sont des cellules exprimant des marqueurs d'activation, par exemple le récepteur au GM-CSF<sup>3-6</sup>. Ces cellules apparaissent ainsi bloquées à un stade de maturation intermédiaire <sup>7</sup>. 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 <sup>8</sup>.

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

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<sup>11-17</sup> ou un vaccin<sup>18</sup>.

#### *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<sup>19;20</sup>, 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*<sup>21</sup>

Ce travail s'est avéré 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<sup>22</sup> et par l'équipe de JF Emile<sup>23</sup>. 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 connaît 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 <sup>24</sup> 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'<sup>25;26</sup>. 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<sup>27-33</sup>. 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 <sup>34</sup> a montré sur modèle murin, que l'expression de BRAF<sup>V600E</sup> dans les progéniteurs des cellules dendritiques entraîne 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 différencier et provoquer des lésions<sup>35</sup>, 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<sup>V600E</sup> induite dans les cellules hématopoïétiques du sac vitellin entraîne à distance une maladie neurodégénérative telle qu'on peut rencontrer dans l'histiocytose Langerhansienne<sup>36</sup>.

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<sup>V600E</sup> 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<sup>V600E</sup> 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 environ 10-15% des cas d'HL pédiatriques<sup>37-43</sup>. 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<sup>44</sup>.

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

- que la présence de la mutation BRAF<sup>V600E</sup> est corrélée aux atteintes sévères du jeune nourrisson et aux atteintes neurodégénératives<sup>45;46</sup>

- une efficacité des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib et le dabrafénib) pour les HL mutées BRAF<sup>V600E</sup> 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<sup>47-49</sup>.

- La possibilité de suivre dans l'ADN libre circulant la charge allélique BRAF<sup>V600E</sup>, et ainsi de disposer d'un biomarqueur moléculaire de suivi de l'activité de la maladie<sup>50</sup>.

**L'ensemble de ces éléments nous conduit à recommander en pratique courante la recherche de la mutation *BRAF<sup>V600E</sup>*, 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 2<sup>e</sup> 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.**

## Professionnels impliqués et rôle de la réunion de concertation pluri disciplinaire nationale

L'histiocytose langerhansienne est une maladie multi systémique.

De très nombreux professionnels de santé peuvent être impliqués à plusieurs niveaux d'investissement, dans le soin du patient ou la coordination des soins.

- Médecins généralistes
- Pédiatres généralistes
- Orthopédistes
- Dermatologues
- Endocrinologues
- Hépatologues
- Pneumologues
- Neurologues
- Stomatologues
- Dentistes
- Psychiatres / pédopsychiatres
- ORL
- Hémato Oncologues
- Médecin de rééducation
- Radiologues

Sont aussi impliqués plusieurs professions non médicales

- Kinésithérapeute
- Infirmière
- Assistante sociale
- Psychologue

Chaque mois au minimum – en règle le 1<sup>er</sup> lundi de chaque mois – se tient une réunion de concertation pluri disciplinaire (RCP) nationale. Le contact avec cette RCP est fortement encouragé pour toute décision qui relève d'un traitement de 2<sup>ème</sup> ligne et pour des clarifications concernant l'évaluation des patients.

Pour joindre la RCP histiocytose les contacts suivants sont possibles

- Centre de référence des histiocytoses : [www.histiocytose.org](http://www.histiocytose.org)
  - mail : [trs-registre-histiocytose@aphp.fr](mailto:trs-registre-histiocytose@aphp.fr)
- Contact avec la RCP : [rnp@marlh.fr](mailto:rnp@marlh.fr)

## Méthodologie

Pour ce travail, l'expérience acquise est classée selon le niveau d'évidence en utilisant une grille de la médecine par les preuves<sup>51;52</sup>, résumé par les critères de l'HAS<sup>1</sup> 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.

<sup>1</sup>[https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations](https://www.has-sante.fr/jcms/c_434715/fr/guide-d-analyse-de-la-litterature-et-gradation-des-recommandations)

## 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<sup>ème</sup> 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

#### Circonstances de découvertes

Il existe de très nombreuses circonstances qui amènent à faire le diagnostic d'histiocytose langerhansienne.

Pour n'en mentionner que quelques unes :

- Anémie
- Adénopathies
- Boiterie
- Convulsion
- Cyphose
- Croutes de laits
- Détresse respiratoire par pneumothorax
- Diabète insipide
- Diarrhée sévère
- Douleurs osseuses localisées
- Douleur du rachis quelque soit l'étage
- Eruption cutanée
- Exophtalmie
- Fièvre intermittente
- Hépatomégalie
- Ictère
- Otorrhée chronique
- Polype du conduit auditif
- Polyuro-polydipsie
- Retard de croissance staturo pondérale

- Syndrome Cave supérieur
- Syndrome d'activation macrophagique
- Syndrome cérébelleux
- Splénomégalie
- Thrombopénie
- Tuméfaction osseuses localisées
- Tuméfaction rétro auriculaire

### 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<sup>53</sup>.

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<sup>54</sup> 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<sup>55;56</sup>.

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 granulocyttaire, 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<sup>57;58</sup>.

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	<p><b>Au moins 2 cytopénies :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>anémie: hémoglobine &lt;10 g / dl (nourrissons &lt;9,0 g / dl), non due à d'autres causes, par ex. carence en fer</b></li> <li>• <b>leucocytopénie: leucocytes &lt;4,0 x10<sup>9</sup> / l</b></li> <li>• <b>thrombocytopénie: plaquettes &lt;100 x10<sup>9</sup> / l</b></li> </ul> <p><i>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.</i></p> <p><i>Une atteinte sévère est pris en compte si <b>hémoglobine &lt;7 g / dl ou plaquettes &lt;20 x10<sup>9</sup> / l</b></i></p>
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 $\gamma$ GT, 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<sup>59</sup>.

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<sup>60</sup>
- 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<sup>61;62</sup>, 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<sup>63</sup>, la scintigraphie FDG (Pet Scan)<sup>64</sup> 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<sup>65</sup>.

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 apparaît 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<sup>66;67</sup>.

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<sup>68;69</sup>.

D'autres modalités d'imagerie ont été proposées pour remplacer la radiographie de squelette complet, que cela soit le PET scan<sup>70</sup>, ou l'IRM corps entier<sup>71-76</sup>. Mais ces modalités n'apparaissent pas forcément supérieures à la radiographie du squelette complet. Ainsi l'utilisation du PET scan<sup>77</sup>, certes pertinent pour évaluer les localisations d'histiocytose, n'apparaît 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'entraîne pas d'exposition aux rayons X et apparaît tout à fait performante pour identifier des lésions osseuses<sup>78-83</sup>, 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%<sup>84</sup>. 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 apparaît pertinent.
- L'exploration systématique des membres n'apparaît 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<sup>85</sup> 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 décevants<sup>86</sup> 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.<sup>87</sup>

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 anomalie biochimique). En revanche, il existe des anomalies de certaines protéines comme la protéine Tau, l'ostéopontine<sup>88;89</sup> ou la détection de neuro filaments (données du registre) sont aussi connues pour être présentes dans de nombreuses pathologies neuro dégénératives.<sup>90-92</sup> et leurs valeurs pronostiques annonciatrices d'une atteinte neuro dégénérative sont établies, mais sur de très courtes séries<sup>93;94</sup>.

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<sup>V600E</sup>

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	<b>Dans tous les cas :</b> IRM de l'encéphale avec injection de gadolinium <b>Si signes d'atteinte neurodégénérative :</b> 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 neurodégénératif)
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 neurodégénératif)
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**<sup>95;96</sup>. 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<sup>97</sup>. 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<sup>98;99</sup> et des comparaisons clinico biologiques<sup>100;101</sup>.

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<sup>102</sup>**

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°C)	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<sup>103</sup>. Ce travail applique une proposition de score scannographique développé par les équipes pneumologiques adultes<sup>104;105</sup> 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 cytotatique, 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 parenchyme<sup>104;106;107</sup>

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<sup>108</sup> 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	Panhypopituitarisme 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 <u>Non améliorable</u> par une prise en charge thérapeutique
	2	Difficulté d'apprentissage modérée ((QI 71 79) ou trouble psychologique sévère <u>améliorable</u> par un prise en charge thérapeutique
	1	Difficulté d'apprentissage léger ou trouble psychologique sévère <u>améliorable</u> 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'.<sup>109</sup>

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

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

Site	Diagnostic Différentiel
<b>Peau :</b> (sur la base d'une histologie)	Gale
	Dermatite dermatopathique
<b>Os :</b>	Ostéite chronique multifocale récurrente
	Maladie de Gorham
	Mycobactéries atypiques
	Kyste dermoïde
	Maladie de Hodgkin
	Sarcome granulocytaire (atteinte vertébrale)
	Sarcomes (sarcome d'Ewing, sarcome avec fusion BCOR-CCNB3)
	Tuberculose
	Parasitoses
<b>Hypophyse</b>	Germinome
	Hypophysite
<b>Poumon</b>	Lymphangioloïomyomatose
	Métastases
<b>ORL</b>	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](http://www.histiocytose.org)) .

Pour toutes les raisons mentionnées plus haut, des patients porteurs d'histiocytose langerhansienne 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).<sup>110</sup> 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 <sup>111</sup>.

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<sup>112</sup>.

**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<sup>113</sup>. 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/m<sup>2</sup> 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<sup>114</sup>, 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<sup>115;116</sup>. Ce médicament, ayant un potentiel leucémogène<sup>117</sup>, 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<sup>118</sup>.

**Tableau 8 : Revue des traitements de première ligne existant**

Molécule ou association	Indication en 1 <sup>er</sup> ligne	Degré de preuves HAS	Indication en 2 <sup>ème</sup> 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 <sup>119-121</sup> et une série de plus de 300 cas <sup>122</sup>	Le traitement de référence
Schéma VCR aracytine	Oui	C					Expérience japonaise <sup>123-127</sup>	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 <sup>128</sup>	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 <sup>129</sup>	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 <sup>130</sup>	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 <sup>131</sup>	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 pronostics 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 corticostéroïdes)<sup>112;132;133</sup>.

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<sup>134</sup> (tableau 11) et la transplantation de moelle avec un conditionnement myéloablatif conventionnel<sup>135</sup>.

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 <sup>136</sup> 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 <sup>137</sup>. Mais une transplantation médullaire est loin d'être réalisable rapidement et les délais d'organisation en limitent la possibilité.

**Tableau 10 Traitement de 2<sup>ème</sup> ligne (hors thérapie ciblée)**

Molécule ou association	Degré de preuves HAS	Indication en 2 <sup>ème</sup> ligne OU indication particulière	Cas cliniques ou série inférieure à 10 cas	Série de patients	Phase II	Phase III	Principal apport si démontrés
<b>Anti TNF alpha</b> <sup>138</sup>	C	+	Oui 1 cas	Non			Aucun intérêt démontré
<b>Ciclosporine A</b> <sup>139;140</sup>	C	+	Oui	Une publication			Aucun intérêt démontré
<b>Interféron alpha</b> <sup>141</sup>	C	+	Oui Environ 10 cas rapportés	Non			Faible intérêt
<b>Glivec</b> <sup>142;143</sup>	C	+	Oui 1 cas rapportés mais doute sur diagnostic de LCH	Non			Très discutable car le diagnostic du seul cas rapporté est douteux
<b>Thalidomide</b> <sup>144</sup>	C	+ adulte ou adolescent surtout atteinte cutanée	Oui Environ 30 cas publiés	1 série			Faible apport – toxicité neurologique très limitative
<b>Diphosphonate</b> <sup>145-149</sup>	C	Oui pour les atteintes osseuses	Oui	Non			Pas d'efficacité démontrée
<b>Clofarabine</b>	C	?	Oui 2 cas (dont histiocytose + LAL)	Non			?
<b>Immunoglobulines</b>	C	Atteinte neuro dégénérative	2 cas	Non			Stabilisation de l'état clinique
<b>Dérivés de la vitamine A</b>	C	Atteinte neurologique Atteinte cutanée	1	1 série	1		Stabilisation de l'état clinique Réponse clinique sur l'atteinte cutanée
<b>2-Cda (avec ou sans Aracytine)</b>	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
<b>Chlorambucil</b>	C	Non					?
<b>VP16</b>	B					2 essais	2 essais thérapeutiques infirment l'intérêt de ce médicament. Aucun intérêt en plus de VLB
<b>Aracytine</b>	B	Non		Oui			Toujours en association soit avec VCR soit avec VLB
<b>Schéma VP16 Arac</b>	C	Oui	Non	Non			Expérience négative du groupe français rapporté en abstract
<b>Carboplatine ou cysplatine</b>	C	Non	Non	Non			Toxicité connue. Pas d'efficacité particulière
<b>Transplantation de moelle</b> <sup>150-152</sup>	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
153	C	1	0	0	
154	C	1	0	0	
155	C	1	0	0	
156	C	1	0	1	1
157	C	1	1	1	0
158	C	9	1	1	Pas de réponse.
159	C	1	0	0	
160	C	1	1	0	
161	C	5	0	0	
162	C	1	0	0	
163	C	6	6	0	
164-166	C	13	0	0	
167	C	3	2	1	1
168	C	10	10*	1*	1*
169;170	B	46	83	46	
171	C	1	1	0	
172	C	12	8	0	
173	B	23	0	0	
174	B	44	44	0	
<b>total</b>		<b>180</b>	<b>147</b>	<b>73</b>	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<sup>175</sup>, 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<sup>176</sup> 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<sup>177</sup> 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
<sup>178</sup>	C	1	1	1	1 (association 2-Cda et Ara-C)
<sup>179</sup>	C	1	1	1	Pas de réponse à 2-Cda Réponse partielle à 2-Cda et Ara-C puis HSCT
<sup>180</sup>	C	3	3	0	Bonne réponse
LCH S 2005 <sup>181</sup>	B	27	27	27	85% de bonne réponse
French survey <sup>182</sup>	B	44	44	42	85% de réponse complète
<b>TOTAL</b>		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<sup>183;184</sup> (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  $BRAF^{V600E}$ <sup>185</sup>.

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%<sup>186</sup>. 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 <sup>er</sup> ligne	Nb d'enfants < 15 ans	Nb de cas avec RO+	Nb de réponse	Long term survival
2013 <sup>187</sup> 2014 <sup>188</sup>	HL ECD Mixte  8 ECD don't 3 mixtes	VMF	C	8	8	Interferon  Steroide	0	0	3	Oui > 1 ans
2014 <sup>189</sup>	HL ECD non distinct	VMF	C	18	?	?	0	?	14	?
2014 <sup>190</sup>	HL	VMF	C	1	1	Steroide ethalidomide	0	0	1	> 1 an
2014 <sup>191</sup>	HL	VMF	C	1	1	VLB steroide 2Cda	0	0	1	3 mois
2015 <sup>192</sup>	HL	VMF	C	1	1	VLB steroide 2Cda	0	0	1	1 an
2019 <sup>193</sup>	HL	Trama	C	2	2	?	0	0	2	?
2019 <sup>194</sup>	HL (2 with JXG)	VMF Dabra  Trama	C	21	? (7 patients MS et 14 ND HL)	?	18	7	6	1
2017 <sup>195</sup>	HL ECD ( ?)	VMF	C	1	1	VBL steroide	1	1	1	1.5 ans
2017 <sup>101;196</sup>	HL	VMF Dabrafenib	C	1	1	VLB steroide	1	1	1	>2 ans
2014 <sup>197;198</sup>	HL	VMF	C	1	1		1	1	1	Oui > 5 ans
2018 <sup>199;200</sup>	HL	VMF	C	1	1	VLB steroid	1	1	1	> 2 ans
2019 <sup>201</sup>	HL	VMF	B	54	54	VBL Steroide (cf tableau 14)	54	44	54	98% à 2 ans
<b>total</b>				<b>83</b>			<b>55</b>			

Abréviations VMF : Vemurafenib

Tableau 14: Détail de la série de patients pédiatriques porteurs d'histiocytose langerhansienne traités par vemurafenib<sup>202</sup>

Caractéristique	Tous les patients (n = 54)	RO <sup>+</sup> (n = 44)	RO <sup>-</sup> (n = 10)	Valeur de P RO <sup>-</sup> v RO <sup>+</sup>
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–corticostéroïdes	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%)	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 3ème ligne.

### **Cas particulier : atteinte neurologique**

Une atteinte neurologique est rare dans l'histiocytose langerhansienne, puisque rapportée dans 1 à 5% des cas<sup>203</sup>. Schématiquement, on distingue deux types d'atteinte neurologique<sup>204</sup>, 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<sup>205</sup>. Ces formes s'installent souvent plusieurs années après le diagnostic initial. Il existe des signes IRM spécifiques<sup>206</sup> ainsi qu'un profil particulier au PET-scanner cérébral<sup>207</sup>. 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<sup>208;209</sup>. 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 rétinoïque<sup>210</sup>, soit l'association vincristine et aracytine<sup>211</sup>. Il existe aussi des cas cliniques étudiant l'effet des immunoglobulines<sup>212</sup> 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<sup>213</sup>.
- 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<sup>214;215</sup>.

### **Cas particulier : atteinte endocrinienne**

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est le diabète insipide par carence en hormone antidiurétique, post-hypophysaire<sup>216</sup>. L'atteinte anté-hypophysaire (déficit en hormone de croissance en particulier) est moins fréquente mais est présente chez 50% des patients avec diabète insipide<sup>217;218</sup>. 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)<sup>219</sup>. Il s'agit d'une association morbide et la chronologie de ces atteintes est variable, l'atteinte hypophysaire pouvant précéder<sup>220</sup>, 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<sup>221;222</sup>. 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<sup>223</sup>.

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<sup>224</sup>. Si la lésion pathologique, chez l'enfant, est proche<sup>225</sup> de celle de l'adulte<sup>226</sup>, 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 intractables<sup>227</sup>.

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 sûr 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<sup>228;229</sup> et aux thérapies ciblées<sup>230;231</sup>.

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<sup>232</sup> ou nécessiter une transplantation pulmonaire<sup>233</sup>.

### **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<sup>234-245</sup>. 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<sup>246</sup>. 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<sup>247</sup>. La Cladribine semble constituer un traitement de 2ème ligne très utile chez les patients adultes<sup>248-250</sup>.

Un dernier point apparaît 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

## Indications

Les 5 situations (de A à E) constituent chacune une indication du traitement par voie générale (tableau 15).

**Tableau 15 : indications d'un traitement par voie générale – Ceci pour toute poussée survenant initialement OU lors du suivi.**

Situation A	<b>Atteintes hématologiques ou hépato spléniques</b>	Score systémique DAS > 3
Situation B	<b>Atteintes osseuses incluant ORL et stomatologique</b>	Présence d'au moins une lésion osseuse entraînant des signes fonctionnels (douleurs ou menaces fonctionnelles). Les menaces fonctionnelles sont variées : risque de fracture, compression médullaire, exophtalmie avec risque de cécité, menace de l'audition...)
		<b>Les atteintes radiologiques osseuses multifocales ne sont pas une indication</b> en soi de traitement par voie générale
Situation C	<b>Atteintes cutanées</b>	Si DAS > 2 et pas de réponse à un traitement local
Situation D	<b>Atteintes des parties molles</b>	Toute atteinte tumorale du SNC en particulier si taille de la tige pituitaire > 6,5 mm
		Toute atteinte contiguë d'une atteinte osseuse si menace fonctionnelle
Situation E	<b>Atteintes pulmonaires</b>	Si score nodules ou condensations > 5
		Pneumothorax
<b><i>APPLIQUER les mêmes règles lors d'une rechute – réactivation</i></b>		
<b><i>La présence de séquelle N'EST PAS une cible pour un traitement systémique</i></b>		
Toute autre situation ne justifie pas un traitement par voie générale -cytostatique.		

## **Objectifs**

L'objectif est à court terme de contrôler la maladie, et à long terme d'éviter les séquelles de la maladie. La thérapeutique proposée ne comporte que des molécules utilisées depuis plus de 30 ans dans cette indication et la figure 1 représente l'ensemble du traitement.

## **Description de l'induction 1**

**La cure d'induction est représentée par la figure 2.**

**Prednisone** par voie orale à la dose de 40 mg/m<sup>2</sup> en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines,

**Vinblastine** à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup> en bolus aux jours J1, J8, J15, J22, J29, J35.

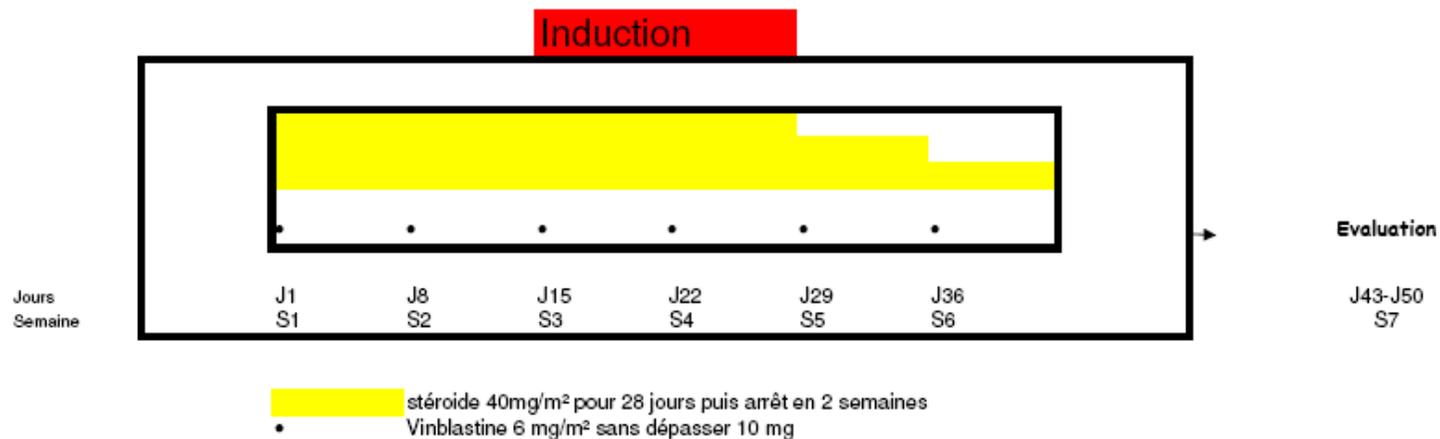
**(Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV)**

Le Bactrim® comme prévention de la pneumocystose est recommandé

**Si le patient présente un diabète insipide, il ne faut pas administrer de stéroïde et il faut les remplacer par du 6 mercatpto purine à la dose de 50 mg/m<sup>2</sup>.**



Figure 2 : schéma de l'induction 1



## Evaluation de la réponse au traitement et règles de décision après l'induction 1

Après une cure initiale, l'évaluation de la maladie se fait entre J43 et J50 soit durant la semaine 7 après le J1 de l'induction. Les examens utiles à la réévaluation sont d'abord les paramètres cliniques et les paramètres paracliniques usuels (NFS, CRP, albumine, bilan hépatique), la prise en compte des besoins transfusionnels et des perfusions d'albumine et éventuellement un examen iconographique orienté sur l'organe atteint initialement. Il n'est pas recommandé de faire une scintigraphie ou des radiographies de squelette complet pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

**Au terme de l'évaluation, un score d'activité est de nouveau calculé et sert comme règle de décision (tableau 16)**

**Tableau 16 : règles de décision après la première cure d'induction** Semaine 7 après induction n°1

Réponse	Décision pour la suite du traitement
DAS < 3 et disparition de la symptomatologie liée à une atteinte osseuse	Traitement d'entretien.
DAS entre 3 et 5 ou persistance de la symptomatologie liée à une atteinte osseuse	Induction n°2.
DAS > 5 et régression	Traitement à discuter avec les coordinateurs du groupe de travail et avis RCP nationale. Plutôt faire une 2ème induction et réévaluer après la 2ème induction.
DAS > 5 et en progression	Traitement par thérapie ciblée après avis RCP nationale ou coordinateurs du CRMR si urgence

Cas particuliers :

1) Une progression franche (plus de 3 points de DAS) de l'activité systémique de la maladie pendant l'induction peut justifier le passage au traitement par thérapie ciblée à partir de la semaine 3 d'induction - sous réserve d'un accord avec les investigateurs principaux de l'étude ou RCP nationale.

2) En cas de mauvaise tolérance, en particulier en cas de neuropathie périphérique, il est d'abord recommandé de diminuer les doses de vinblastine.

3) ) En l'absence d'efficacité sur l'atteinte osseuse (qui s'évalue sur le retentissement clinique, la présence de douleurs, de tuméfaction locale ; éventuellement aidé par l'imagerie (réponse sur l'atteinte des parties molles adjacente à l'atteinte osseuse +/- absence d'extension de l'ostéolyse – sans attendre une reconstruction osseuse qui s'objective plutôt entre 3 et 6 mois après le début du traitement en cas d'efficacité)), ou en cas de progression ou de réponse incomplète de tumeurs des parties molles, en particulier du système nerveux central, le traitement par 2-Cda en monothérapie est recommandé

### Description de l'induction 2

Il s'agit du même schéma que l'induction 1 (figure 2) avec **1 changement notable : les stéroïdes sont remplacés par la 6 Mercapto Purine.**

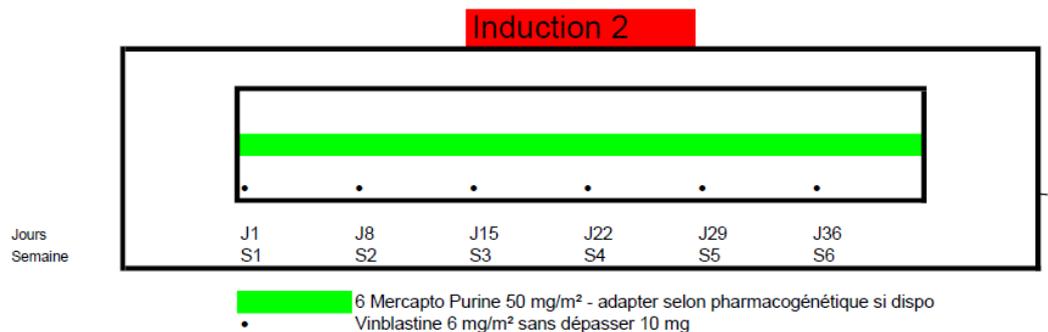
**6 MercaptoPurine 50 mg/m<sup>2</sup>** quotidien pour 6 semaines.

**Vinblastine** à la dose de 6 mg/m<sup>2</sup> en bolus aux jours J1, J8, J15, J22, J29, J35.

**(Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV)**

Une prévention de la pneumocystose est recommandée.

### Figure 3 : schéma de l'induction 2



### Évaluation de la réponse au traitement et règles de décision après l'induction 2

L'évaluation de la maladie se fait entre J43 et J50 soit durant la semaine 7 après le J1 de la première injection de vinblastine. Les examens utiles à l'évaluation sont d'abord les paramètres cliniques et les paramètres paracliniques usuels (NFS, CRP, albumine, bilan hépatique), la prise en compte des besoins transfusionnels et des perfusions d'albumine et éventuellement un examen iconographique orienté

sur l'organe atteint initialement. Il n'est pas recommandé de faire une scintigraphie ou des radiographies de squelette complet pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

**Au terme de l'évaluation un score d'activité est de nouveau calculé et sert comme règle de décision (tableau 17).**

**Tableau 17: règle de décision après la deuxième cure d'induction** Semaine 7 après induction n°2

Réponse	Décision pour la suite du traitement
DAS < 3 et disparition de la symptomatologie liée à une atteinte osseuse	Traitement d'entretien
DAS entre 3 et 5 ou persistance de la symptomatologie liée à une atteinte osseuse	Traitement à discuter avec les coordinateurs du groupe de travail et avis RCP nationale: il n'est pas recommandé de faire une 3 <sup>ème</sup> cure d'induction. Des adaptations thérapeutiques peuvent être proposées sur le traitement d'entretien ou une monothérapie par 2-Cda peut être proposée.
DAS > 5 et régression	
DAS > 5 et en progression	Si mutation somatique <i>BRAF<sup>V600E</sup></i> traitement par thérapie ciblée

Cas particuliers :

- 1) Une progression franche (plus de 3 points) du DAS peut justifier le passage au traitement par une thérapie ciblée à partir de la semaine 3 d'induction - sous réserve d'un accord avec les investigateurs principaux de l'étude.
- 2) En cas de mauvaise tolérance, en particulier en cas de neuropathie périphérique, il est d'abord recommandé de diminuer les doses de vinblastine.
- 3) En cas de progression sur un score osseux, ou de progression ou de réponse incomplète de tumeurs des parties molles, en particulier du système nerveux central, le traitement par 2-Cda en monothérapie est recommandé.

### Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien (figure 3) est à débiter après le traitement initial au jour 1 de la huitième semaine de traitement pour les patients ayant reçu 1 cure d'induction, ou au jour 1 de la quatorzième semaine pour les patients ayant reçu 2 cures d'induction. **La durée totale du traitement est de 12 mois incluant la période d'induction.**

Il comporte :

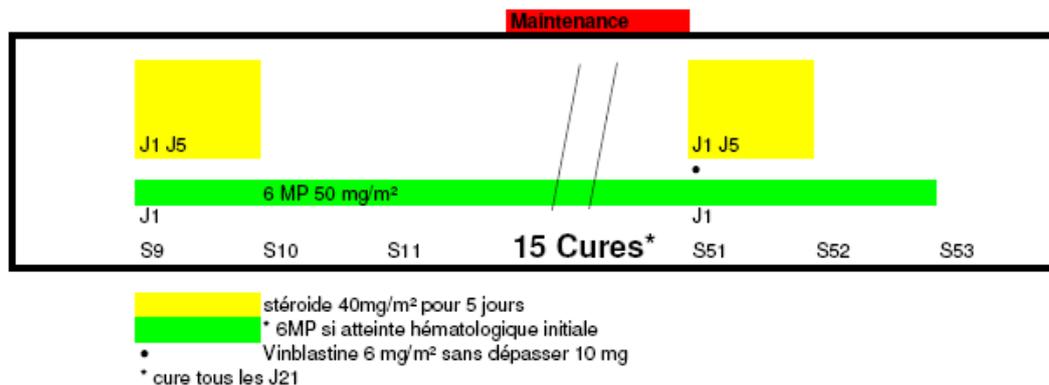
**Vinblastine** : 6 mg/m<sup>2</sup> IVD toutes les trois semaines, à débiter deux semaines après la dernière injection de vinblastine du protocole d'induction (**Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV**)

**Prednisone** : 40 mg/m<sup>2</sup> et par jour en trois prises pendant cinq jours toutes les trois semaines,

**6 Mercaptopurine (Purinéthol®)** à la dose de 50 mg/m<sup>2</sup> et par jour, uniquement si atteinte hématologique initiale

Il est important de réaliser une étude de la génétique du métabolisme des purines lors de l'initiation de ce traitement.

**Figure 4 : schéma de l'entretien**



En cas de **réactivation NON systémique** lors du traitement d'entretien ou d'effet 'accordéon', il est possible dans le cadre des recommandations :

**\*De faire une injection de vinblastine / 2 semaines.**

**\* De remplacer les corticoïdes par du 6 MP au long cours. Ceci est recommandé si le patient présente un diabète insipide.**

Les échéances du suivi et les examens recommandés sont ceux exposés ci-dessous.

Si le patient présente une indication pour un traitement de rattrapage, un schéma spécifique sera à suivre, à partir de la date du changement de traitement.

## Traitements associés

- **Prévention de l'infection à pneumocystis carinii** : Elle est recommandée systématiquement et doit être assurée en règle par du triméthoprime/sulfaméthoxazole (Bactrim®), à la dose de 25 mg/kg de sulfaméthoxazole, trois fois par semaine, durant tout le traitement.
- **Si infections récurrentes (y compris otites et infections ORL) durant le traitement d'entretien ET dosage d'Ig G < 5 g/l** : il est recommandé d'administrer des perfusions d'immunoglobulines à la dose de 400 mg/kg IV toutes les 3 semaines.
- **Antiémétiques** : à administrer en cas de besoin.
- **Transfusions de culots globulaires et de plaquettes** : si besoin transfusionnel, les produits sanguins seront irradiés et déleucocytés.
- **Facteurs de croissance** : en principe non utile.

## Toxicités attendues

- **Vinblastine** : neuropathies périphériques, paresthésies, douleurs mandibulaires, dysphagie, iléus paralytique, convulsions, myélosuppression, alopecie, sécrétion inappropriée d'ADH, nausées, vomissements, nécrose cutanée si extravasation.
- **Prednisone** : augmentation de l'appétit, surcharge pondérale, rétention hydrique, hyperglycémie, immunosuppression, myopathie, ostéoporose, nécrose aseptique, pancréatite, cataracte, hypertension artérielle, diabète, aménorrhée, retard de croissance, toxicité cutanée.
- **Mercaptopurine** : myélosuppression, anomalies du bilan hépatique (augmentation des transaminases et hépatite cholestatique), toxicité muqueuse, nausées, vomissements.

**Une pancytopenie au moment du diagnostic est usuellement liée à la maladie et n'est donc pas une indication à la diminution des posologies. En cours de traitement, l'apparition d'une pancytopenie reste exceptionnelle en dehors d'une poussée de la maladie et doit faire discuter une poussée de la maladie.**

Adaptation des thérapeutiques et cas particulier

**Effet accordéon :**

En cas d'apparition de signes mineurs et de modifications faibles du score osseux (< 20) ou de fluctuation de l'atteinte cutanée – il est possible de rapprocher le rythme des injections de vinblastine toutes les 2 semaines ou d'ajouter du 6 Mercapto purine.

**Infections à répétitions et déficit immunitaires acquis**

La présence de plus de 3 infections ORL (otites moyennes aiguës virales) ou d'une infection profonde bactériennes (pneumonies ou toutes infections bactériennes documentés) associée à une hypogammaglobulinémie (IgG < 5g/l) peut justifier des perfusions d'immunoglobulines répétées.

**Vaccin :**

En règle, sauf pour les atteintes pulmonaires, ***il n'est pas recommandé de poursuivre le programme vaccinal lors d'un traitement par voie systémique d'une histiocytose.*** Le programme vaccinal peut être repris 6 mois après la fin d'un traitement d'entretien, en dehors de toute évolutivité de la maladie. L'existence de lésions pulmonaires séquellaires rend par contre utile la réalisation de vaccin anti grippal et anti pneumococcique en considérant que le risque d'une sur infection est supérieur au risque d'une poussée de la maladie.

**Toxicité hématologique :**

Un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à 500/mm<sup>3</sup> et un taux de plaquettes supérieur à 100 000/mm<sup>3</sup> sont nécessaires avant de débiter les injections de vinblastine lors du traitement d'entretien sinon l'injection de vinblastine sera retardée d'une semaine. En cas de persistance de la cytopénie, une exploration plus complète de la cytopénie doit être effectuée comprenant un myélogramme, une recherche de signe d'activation macrophagique et une recherche d'infection virale. Une persistance d'une cytopénie si aucune étiologie n'est retrouvée, doit être considérée comme une atteinte hématologique et impacte le score d'activité systémique de la maladie.

## **Ajustement en fonction de l'âge :**

### **Enfants de poids inférieur à 10 kg :**

Les doses de vinblastine sont calculées en fonction du poids : 0,2 mg/kg.

**Adulte ou âge > 15 ans :** ne pas dépasser 10 mg par injection de vinblastine. Au-delà de l'âge de la puberté, il est recommandé, en cas de décision de traitement par vinblastine de faire une évaluation pré thérapeutique de la vitesse de conduction nerveuse et une évaluation après la première cure de vinblastine (après les 6 premières injections). Si les vitesses de conduction sont significativement diminuées après la première cure, la poursuite des injections de vinblastine doit être discutée.

### **Hépatotoxicité :**

Si les transaminases sont > à cinq fois la normale, ou en cas de cholestase avec bilirubine ou gamma GT > cinq fois la normale, la posologie de la chimiothérapie pourra être diminuée de 50% jusqu'à la normalisation des taux de transaminases ou de la cholestase. Il est possible de ne pas changer intentionnellement les doses de traitement, mais sous réserve d'une surveillance biologique et clinique rapprochée.

### **Néphrotoxicité :**

A priori, aucune néphrotoxicité n'est pas attendue avec les thérapeutiques proposées. Une néphrotoxicité est un événement indésirable grave et inattendu ou peut être en rapport avec une fibrose rétro péritonéale qui devra être cherchée.

### **Toxicité digestive :**

En cas de toxicité muqueuse sévère, le traitement pourra être suspendu jusqu'à la guérison des symptômes, mais celle-ci est exceptionnelle avec la vinblastine, les stéroïdes ou le purinéthol et doit faire rechercher une poussée de la maladie. Un traitement laxatif est conseillé en association avec la vinblastine. Un iléus paralytique ou une constipation très sévère peuvent nécessiter l'arrêt transitoire de la vinblastine.

**Toxicité neurologique:**

En cas de douleurs neuropathiques liées à la vinblastine, diminuer la dose à 2/3 de la dose par rapport au protocole et mettre un traitement antalgique adapté.

**Association avec un diabète insipide :**

En règle, l'utilisation des stéroïdes – surtout de façon intermittente- modifie les besoins en DDAVP et peut déséquilibrer un diabète insipide. **Les stéroïdes sont contre indiqués et remplacés par le 6 mercapto purine.**

**Utilisation de l'hormone de croissance :**

Il n'y a pas d'interaction démontrée en l'utilisation thérapeutique de l'hormone de croissance et la maladie histiocytaire et aucune justification à modifier un traitement par hormone de croissance par rapport à un traitement à visée anti histiocytaire.

**Voie d'abord veineuse**

*Le traitement 'standard' par Vinblastine et stéroïde ne rend pas nécessaire la pose d'une voie d'abord centrale.* Mais il importe d'avoir pour chaque patient un avis infirmier sur le capital veineux et d'indiquer la pose d'un portacath ou d'un cathéter veineux en cas de difficultés pour trouver des voies veineuses fiables. De même le traitement par 2 Cda en monothérapie peut être conduit par voie sous cutanée.

**Bilan d'arrêt du traitement**

Il est recommandé de faire une évaluation clinique et une imagerie des lésions présentes au diagnostic. Il est recommandé pour les patients ayant eu une indication de bilan neurologiques au diagnostic (étude LCR et IRM encéphale) de refaire ces examens à la fin du traitement.

**Suivi après arrêt du traitement**

La durée totale de suivi systématique recommandée est de 5 ans depuis le diagnostic. Le suivi recommandé est celui détaillé ci dessous.

## Définition des situations d'échec thérapeutique dans l'histiocytose langerhansienne de l'enfant

Les situations d'échec thérapeutiques dans l'histiocytose sont les suivantes.

Tableau 18 : définition de l'échec thérapeutique dans l'histiocytose langerhansienne

Groupe de patients	Cible Clinique	Critères pour affirmer le caractère réfractaire
<b>RO+r</b>	<b>Organes à risque</b> (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypoalbuminémie sévère < 20 gr/l)  <b>Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde</b>	<b>DAS en progression ou DAS stable si DAS &gt; 3</b>
<b>RO-r</b>	<b>Pas d'organes à risque</b> (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypoalbuminémie sévère < 20 gr/l) ni atteinte pulmonaire  <b>Réfractaire à 2 lignes</b> VBL stéroïdes ou VCR stéroïdes /Et 2 clofa/ 2 cda / VCR Arac	<b>RECIST en progression</b>
<b>SCr</b>	<b>Cholangite sclérosante avec lésion anatomique</b> (MRI)	<b>Cholangio IRM</b>
<b>POUMON</b>	<b>Altération du TDM thoracique (score kystes &gt; 5)</b>  <b>Avis RCP</b>	<b>TDM score</b>
<b>Neuro dégénération symptomatique</b>	<b>Atteinte Neuro dégénérative avec symptômes cliniques</b>	<b>Aggravation ou apparition de signes neurologiques attribuables</b>
<b>Neuro dégénération asymptomatique</b>	<b>Atteinte Neuro dégénérative SANS symptômes cliniques</b>	<b>Apparition d'une anomalie IRM si l'examen précédent est normal</b>

Recommandations pour l'utilisation du 2-Cda en monothérapie en cas d'échec (forme OR-)

### **Indications**

Les indications du 2-Cda en monothérapie ne concernent que les atteintes dites sans atteinte d'organes à risque (OR-) que cela soit les lésions osseuses, les lésions intra tumorales du système nerveux central, les atteintes pulmonaires.

Schématiquement, pour toutes les atteintes, une progression du score d'activité, hors score systémique et hors score séquelles est requis. En dehors des situations d'échec thérapeutique au traitement de première ligne, c'est-à-dire de progression du score osseux ou cutanée, ou d'atteinte tumorale du système nerveux central, ce traitement peut être administré en situation d'intolérance au traitement par vinblastine et corticoïde.

### **Bilan pré thérapeutique**

a) Les examens suivants doivent avoir été effectués :

- NFS, plaquettes, ferritine, fer sérique, transferrine, vitesse de sédimentation, bilan hépatique complet, albuminémie, bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), dosage des Triglycérides, radio de thorax (face+profil), ionogramme sanguin, urée, créatininémie, Ig GAM, Phénotype des lymphocytes CD3/ CD4/ CD 8/ CD19 / CD16.

- La recherche d'infections virales (sang et urines) est recommandée par des techniques directes pour ce qui concerne le CMV, l'EBV, ou tout autre germe si identifié.

- Echographie abdominale +/- IRM hépatique si atteinte hépatique ou splénique.

- Imagerie adaptée au point d'appel clinique.

- Scanner pulmonaire si orientation clinique ou anomalie de la radio du thorax.

b) De manière générale, il est recommandé de documenter par des examens radiologiques ou échographiques appropriés, toutes les anomalies cliniques observées.

## Schéma thérapeutique

**Les 2 cures initiales**

2-CdA : 5 mg/m<sup>2</sup>/jour dans 250 ml de Sérum iso par une perfusion de 2 heures IV OU par voie sous cutanée, pendant 5 jours consécutifs.

**Le délai entre la cure 1 et la cure 2** doit être de 4 semaines, mais peut être plus important en cas de complications métaboliques ou infectieuses. Ce traitement peut être administré en hôpital de jour, si l'état du patient le permet.

Pour la cure 2, les critères hématologiques de début de cure sont : PNN > 500/mm<sup>3</sup> et Plaquettes > 75 000/mm<sup>3</sup>.

**Traitement adjuvant : recommandations**

**Toute infection évolutive doit être contrôlée avant le début du traitement.**

Voie d'abord: L'insertion d'un cathéter central n'est pas indispensable durant la période de soins et dépend de l'état veineux du patient.

Prophylaxie contre le Pneumocystis carinii: Une prise orale de sulphaméthoxazole/triméthoprim, à une dose 30 mg/kg/jour de sulfaméthoxazole, 3 jours par semaine, doit être administrée durant la période d'étude et pour les 12 semaines suivantes.

Prophylaxie contre le zona et l'herpes. Il est recommandé d'utiliser une prophylaxie par Aciclovir ou valaciclovir.

Des perfusions d'immunoglobuline sont recommandées si le taux d'IgG est inférieur à 5g/l.

Antiémétique: Ceux-ci doivent être administrés selon la pratique habituelle de chaque centre, mais le 2 Cda est peu émétisant.

G-CSF: En principe, non nécessaire.

**L'utilisation de GM-CSF et de Peg G-CSF est contre indiquée.**

**Règles de décision après 2 cures**

**La réponse doit être évaluée durant la semaine 5 ou 6 après le début de la 2<sup>ème</sup> cure** (sauf délais exceptionnels).

**DEUX POSSIBILITES se présentent :** La prise de décision se fait en fonction du score d'activité

**A) Progression du DAS / score d'activité de la maladie (sauf poumon seul) :**  
**Contactez l'un des coordonnateurs du groupe de travail ou la réunion de concertation pluridisciplinaire nationale.**

**B) Amélioration de la maladie sur l'organe cible, mais maladie toujours active ou maladie non active:**

Il est alors recommandé de poursuivre les cures de 2-CdA par des cures d'entretien.

Ainsi, si la maladie est améliorée **mais toujours actives** après les 2 cures initiales, 4 cures d'entretien seront réalisées (dose cumulée de 150mg/m<sup>2</sup>).

Si la maladie est améliorée **et non active** après les 2 cures initiales, 3 cures d'entretien sera réalisée (dose cumulée de 125mg/m<sup>2</sup>).

**La dose cumulée totale de 2-CdA ne devra pas dépasser 150mg/m<sup>2</sup>.**

**Les cures d'entretien**

4 cures de 2-CdA à 5 mg /m<sup>2</sup> /jour pendant 5 jours, administrées par une perfusion IV de 2 heures ou en Sous cutanées. Les cures sont administrées tous les 28 jours sous réserve d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles >500 /mm<sup>3</sup> et plaquettes > 100.000/mm<sup>3</sup>.

**Surveillance biologique et immunologique**

Le 2 Cda est un médicament très immuno supresseur et rend nécessaire une surveillance du bilan immunologique (Ig GAM, phénotypage lymphocytaire évaluation de la lymphopénie) AVANT chaque cycle et une fois par tous les 3 mois dans l'année qui suit le traitement, jusqu'à normalisation, et plus si le nombre de CD4 reste inférieur à 200/mm<sup>3</sup>. Un phénotype lymphocytaire peut également être réalisé séquentiellement pour préciser la reconstitution immunitaire post cure. Les précautions (prophylaxie de la pneumocystose, perfusion d'immunoglobulines..) sont indiquées tant que l'immunosuppression persiste.

**Evaluation et critères de réponse**

L'évaluation de l'activité de la maladie histiocytaire doit comporter un examen clinique attentif, des examens biologiques simples et éventuellement des examens d'imagerie.

Il est recommandé d'effectuer une évaluation, c'est-à-dire un score de la maladie toutes les 2 cures, soit après la 2<sup>ème</sup> cure, la 4<sup>ème</sup> et la 6<sup>ème</sup> cure.

**L'évaluation de la maladie peut être complètement limitée à un organe cible, selon la situation de chaque patient.**

## Traitement par thérapie ciblée Anti Braf et Anti MEK : principe et prise en charge pratique

Les thérapies ciblées dans l'histiocytose langerhansienne appartiennent à 2 classes médicamenteuses qui sont les inhibiteurs de Braf et les inhibiteurs de MEK. Ces médicaments ne disposent pas d'une autorisation de mise sur le marché, ni pour l'enfant, ni pour les histiocytoses en Europe. Le Vemurafenib seul bénéficie d'un "Orphan drug designation" pour l'histiocytose langerhansienne de la part de l'EMA et il rentre dans le cadre de l'AMM de la maladie d'Erdheim chester aux USA. Le degré de preuves de l'utilisation de ces médicaments est faible. Il est de B pour les histiocytoses langerhansiennes réfractaires *BRAF<sup>V600E</sup>* et de C pour les autres indications. Mais l'implication systématique de mutations activatrices de la voie des Mapkinases et la balance risque bénéfique par rapport aux chimiothérapies intensives, sur la base de « case report » et avis d'experts fait indiquer cette approche dans les situations très précises que nous indiquons ici (tableau 19 et 20).

Toutes les indications de thérapie ciblée dans les histiocytoses langerhansiennes de l'enfant implique 4 conditions :

- Réalisation d'une étude moléculaire de la maladie
- Accord préalable de l'équipe du centre de référence, soit lors d'une Réunion de Concertation pluridisciplinaire, soit par mail si urgence
- Respect de recommandations mentionnées ci-dessous pour le suivi et en particulier l'inclusion dans l'étude HISTIO TARGET
- Enregistrement du patient

Le consentement pour l'inclusion dans le registre

Information spécifique du patient et des parents

## Choix de la molécule pour la thérapie ciblée

Tableau 19: choix des molécules pour les thérapies ciblées

Cible Clinique	Statut Moléculaire	Proposition	Autres choix si intolérance	Durée
<b>Organes à risque</b> (Cytopenie Hépatomégalie Splénomégalie Hypoalbuminémie sévère < 20 gr/l) <b>Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	2 ans.
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	2 ans.
<b>Pas d'organes à risque</b> ni atteinte pulmonaire  <b>Réfractaire à au moins 2 cures de VBL stéroïde ou VCR stéroïde / clofarabine / 2 cda / VCR Arac</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	2 ans.
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	2 ans
<b>Cholangite sclérosante avec lésion anatomique (MRI )</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	2 ans
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	
<b>Atteinte pulmonaire avec la nécessité d'oxygénothérapie et Score scannographique &gt; 5</b>  <b>Un avis de RCP est indispensable</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	2 ans
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	
<b>Neuro degenerative avec signes cliniques : SARA &gt; 5</b>  <b>Un avis de RCP est indispensable</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	Pour une longue durée > 2 ans
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	
<b>Neuro degenerative sans symptômes</b>  <b>Un avis de RCP est indispensable</b>	<i>BRAF<sup>v600E</sup></i>	Vemurafenib monothérapie	Dabrafenib monothérapie	<b>Pas de recommandations Avis RCP</b>
	<i>Autre variant de la voie des mapkinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	

## Thérapie ciblée dose recommandée

Tableau 20: Doses des thérapies ciblées

	Dose adulte	Dose enfant	PK	Toxicité
VEMURAFENIB	Entre 480 et 960 mg par jour / maxi Chez l'adulte atteint d'ECD, la dose initiale est de 960 mg / jour deux fois par jour. La posologie peut être réduite après les 3 à 6 premiers mois, en fonction des résultats (effet secondaire et efficacité)	Environ 10 mg / kg x2 /jour (donner la dose la plus proche de la dose idéale) - 1 cp = 240 mg - les pilules peuvent être divisées en 2 puis écrasées et peuvent être mélangées avec de l'eau ou du lait.	Zone thérapeutique entre 10 et 25 mg/l	I En cas de manque d'efficacité au jour 14: augmenter la dose maxi 50 mg / kg / jour Si toxicité cutanée Mineur pas de changement Léger: retrait transitoire ou diminution de la dose Sévère = lyell / / panniculite sévère, néoplasie: Stop définitif Autres atteintes (cœur / œil) discussion en RCP
DABRAFENIB	75 mg 2 fois/ jour	Environ 2 mg/kg x2 /jour	Inconnu dans les histiocytoses	Même règles
COBIMETINIB	40 mg /21 jours/28 La posologie peut être réduite après les 3 à 6 premiers mois en fonction de la tolérance et des résultats	1 mg/kg/jour en une prise, 3 semaines/ 4, à heure fixe (à prendre pendant ou en dehors repas)	Inconnu dans les histiocytoses	Même règles Mais surveillance cardiaque et ophtalmologiques
TRAMETINIB	2 mg une fois par jour en continu	0,03 mg /kg jour Un comprimé = 0,5 mg. Difficile de fractionner une pilule Poids minimum environ 6 kg pour administrer une pilule	Inconnu dans les histiocytoses	Même règles Mais surveillance cardiaque et ophtalmologiques

## Evaluation pré thérapeutique pour tous les patients avant thérapie ciblée

- Examen clinique complet
- Bilan sanguin :
  - Hémogramme complet
  - Iono sang Urée Créat, Ca P Mg
  - Lipase, CPK
  - Albumine
  - Bilan hépatique (SGOT SGPT ggT Bilirubine)
  - TP TCK fibrinogène
  - CRP
  - Bilan lipidique : cholestérol, triglycérides
  - Charge Braf 5 ml EDTA (Cf protocole HISTIO TARGET)
- Myélogramme avec congélation des cellules médullaires en DMSO (Cf protocole HISTIO TARGET)
- Electrocardiogramme avec calcul du QTc
- Spécifiquement pour les patients traités par inhibiteurs de BRAF : examen dermatologique
- Spécifiquement pour les patients traités par inhibiteurs de MEK :
  - \*\*\* Examen ophtalmologique avec FO
  - \*\*\* Echographie cardiaque

### Bilan de suivi :

- **A J15, puis x1/mois** : Evaluation clinique et renouveler bilan sanguin de diagnostic avec spécifiquement :
  - la charge Braf qui n'est à re-prélever à 6 semaine du début du traitement, puis à 3 mois, puis tous les 3 mois.
  - A chaque visite, un dosage plasmatique du médicament est indiqué jusqu'à stabilité des dosages, puis tous les 3 mois (à reconstrôler systématiquement en cas de constatation d'une toxicité ou d'une inefficacité du traitement)
- **ECG** à faire à entre J15-J30 du début du traitement ou après modification de la posologie, puis tous les 6 mois
- **Surveillance dermatologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de BRAF :**  
Une évaluation dermatologique spécialisée est recommandée régulièrement jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.
- **Surveillance cardiaque et ophtalmologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de MEK**
  - Echographie cardiaque à effectuer à M3, M6 puis tous les 6 mois.
  - Evaluation ophtalmologique avec FO à S6, M3, M6 puis tous les 6 mois. LA famille doit être informée que tout trouble visuel récent nécessite une évaluation urgente.

## Evaluation selon l'indication

Tableau 21: thérapies ciblées critères d'évaluation

Cible Clinique	Critière d'évaluation
<b>Organes à risque</b> (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypoalbuminémie sévère < 20 gr/l)  <b>Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde</b>	<b>DAS</b>
<b>Organes Non à risque</b> (tout organe sauf poumon ou organes à risqué)  <b>Réfractaire à au moins 2 cures de VBL stéroïde ou VCR stéroïde / ou clofa/ 2 cda / VCR Arac</b>	<b>DAS</b> <b>RECIST et critères ad hoc</b>  <b>RANO si atteinte du système nerveux central tumoral</b>
<b>Cholangite sclérosante avec lésions anatomiques en IRM</b>	<b>Cholangio IRM</b>
<b>Poumon avec Score nodule ou kyste &gt; 5 et /ou dégradation respiratoire / besoin en O<sup>2</sup></b>  <b>Réfractaire à au moins 1 cure de VLB stéroïde ou VCR stéroïde ET 2cda monothérapie ou avis RCP</b>	Scanner pulmonaire  Epreuves fonctionnelles respiratoires si possible
<b>Neuro degenerative avec signes cliniques : SARA &gt; 5</b>	<b>ICARS ou SARA</b>
<b>Neuro degenerative sans signes cliniques (avis RCP)</b>	<b>Absence de progression clinique</b>

## Suivi d'un patient atteint d'histiocytose langerhansienne

### Objectifs

L'objectif du suivi est d'abord de détecter les événements de santé justifiant une prise en charge adaptée que cela soit une réactivation de la maladie ou l'apparition d'une séquelle.

### Schéma de suivi / Rythme et contenu des consultations

La trame de suivi suivant est une trame globale (tableau 22) et peut être modulée selon les atteintes.

Les consultations entre les dates proposées ici doivent être faites sur des motivations cliniques. En cas de changement de thérapeutique ou de réactivation, il faut rééchelonner le calendrier en considérant la date de l'événement comme le 'nouveau' départ d'un suivi.

Il est recommandé également que de proposer aux patients et à la famille, la participation à l'étude Histio target.

Tableau 22 : Echéance de suivi des patients porteurs d'histiocytose langerhansienne.

Examen	Au Diagnostic ou réactivation switch	Semaine 6	Mois 3	Mois 6	Mois 12	Fin an 2	Fin an 3	Fin an 5
<b>Examen clinique</b> et interrogatoire avec recueil des éléments suivants : Signes respiratoires / Extension cutanée / Signes fonctionnels orthopédiques / Signes neurologiques ou neuro développemental / Température / présence d'un syndrome poly uro polydipsique / Syndrome tumoral / Quantification des soins de support (transfusions – perfusion albumine) Poids Taille et scolarité insertion professionnelle et score DAS	Toujours	Toujours	Toujours	Toujours	Tjs	Toujours	Toujours	Toujours
NFS + CRP + BHC	X	X	X	X	X	X		X
Evaluation Immunologique (sous population lymphocytaires ; Ig GAM)	Selon centre et contexte clinique							
Ionogramme sanguin Albuminémie	X	X	X	X	X	X		X
<b>Etude LCR (NFL) (si atteinte base du crane ou Braf V600E ou age &lt; 2)</b>	x				x			
<b>IRM encéphale (si atteinte base du crane, orbite ou hypophyseou)</b>	x				x			
<b>Histio TARGET</b>	Etude ancillaire / la participation fait l'objet d'une procédure particulière							
Rx Thorax	X							
Evaluation Tête et Tronc (radio ou IRM)	X							
Rx orientée sur une zone pathologique	X	X	X	(X)*	X			
Echo abdominale	(X)**							
<b>Etude BRAF<sup>V600E</sup></b> autre mutations <i>drivers</i> sur biopsie : si âge au diag <2 ans ou atteinte organe à risque (foie, rate, hématologique) ou atteinte sévère organe non à risque ou récurrence ou atteinte réfractaire au traitement de 1ere ligne, ou atteintes associées au risque de neurodégénération (hypophyse, atteinte orbitaire ou de la base du crane)	X							
<b>Signes poumon</b> ou Rx thorax anormale	Si OUI							
TDM thorax coupe fine	X	X	(X)*	X		X		
EFR si age compatible	X					X		
Echo cœur	X							
	X							
<b>Signes hémato</b> Hb < 8 ou Plaquettes < 100	Si OUI							
Myélogramme (cytologie et congélation DMSO des cellules médullaires)	X				X			
Bilan de syndrome d'activation macrophagique (Coagulation, Ferritine Triglycérine)	X	X	X	X	X	X		X
<b>Signes endocrin</b> : syndrome polyuro-polydipsie ou retard de croissance	Si OUI							
Affirmation d'un <b>diabète insipide</b> soit par test de restriction hydrique en endocrinologie	X							
IRM hypophyse et encéphale	X					X		
Bilan endocrinien des autres hormones hypophysaires (GH, thyroïde, axe gonadotrope)	X			Selon évolution et avis spécialisé				
<b>Si atteinte foie</b> clinique ou biologique	Si OUI							
CholangioIRM	X		Selon évolution et avis spécialisé					
+/-PBH selon avis hépatologique	X							
<b>Si atteinte neurodégénérative</b>	Si OUI							
Evaluation neuro psychologique (par exemple échelles de Wechsler)	X							
IRM encéphale	X			X	X	X	X	X
Pet scan cérébrale	X				X		X	X
PL pour études biomarqueurs	X				X		X	X
<b>Si atteinte ORL</b>	Si OUI							
Audiogramme	X		X	X	X	X		X
TDM os temporal (ou IRM selon centre)	X		X	X	X	X		X

\* Si doute évolutif

\*\* pas indispensable si palpation abdo normale, pas de signes digestif et B Hep normal

### Bilan pour toute suspicion de réactivation

Le bilan initial est à refaire sauf la radiographie de squelette complet, qui n'est plus recommandée. Le bilan radiologique comportera une ou des imageries orientées par le symptôme clinique. Une fois ce bilan réalisé, la règle de décision est la même qu'initialement.

### Calendrier de suivi des thérapies ciblées / indications NON neurologiques

La mise en route d'une thérapie ciblée est une période critique et outre l'indication, la mise en route doit être précautionneuse, peut nécessiter des adaptations de posologie selon l'efficacité, les effets indésirables et la dose. Un contact avec l'équipe du CRMR est indispensable.

Il est recommandé de faire au moins 1 consultation toutes les 2 semaines le premier mois avec ensuite pour 6 mois 1 consultation mensuelle (tableau 23).

Tableau 23 : suivi des patients sans atteinte neuro dégénérative sous thérapie ciblée, 1<sup>ère</sup> année de traitement

	Pre thérapeutique	J1	J8	J14	J22	J29	J35	J64	J71	J90	J120	J180	J365
Evaluation clinique	X	X	X	X	X		X	X		X	X	X	X
Bilan sanguin de routine*		X			X		X	X				X	X
PK résiduelle			X	X			X	X		X	X	X	X
ECG	X			X			X	X		X	X	X	X
Evaluation de l'organe cible	X					X		X				X	X
Charge B Raf V6002	x					x		x			x		x

\*\* ECG à faire à entre J15-J30 du début du traitement ou après modification de la posologie, puis tous les 6 mois

#### ➤ Surveillance dermatologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de BRAF :

Une évaluation dermatologique spécialisée est recommandée en pré-thérapeutique et régulièrement jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

➤ **Surveillance cardiaque et ophtalmologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de MEK**

- Echographie cardiaque à effectuer en pré-thérapeutique et à M3, M6 puis tous les 6 mois.
- Evaluation ophtalmologique avec FO en pré-thérapeutique et à S6, M3, M6 puis tous les 6 mois. La famille doit être informée que tout trouble visuel récent nécessite une évaluation urgente.

Au-delà de 1 an, un suivi tous les 6 mois est impératif.

\* Hémogramme complet / Electrolytes Ca P Mg Urée Créat Albumine, CRP, Lipase, CPK / Bilan hépatique (SGOT SGPT ggT Bilirubine / TP TCK fibrinogène / CRP // BRafémie (5 ml EDTA, cf protocole Histiotarget)

## Calendrier de suivi des thérapies ciblées / indications atteintes neurologiques

Tableau 24: Spécificité du calendrier de suivi des thérapies ciblées en cas d'indication pour atteinte neurologique

La mise en route d'une thérapie ciblée est une période critique et outre l'indication, la mise en route doit être précautionneuse, peut nécessiter des adaptations de posologie selon l'efficacité, les effets indésirables et la dose. Un contact avec l'équipe du CRMR est indispensable.

Temps de l'évaluation	Evaluation initiale	J14	Mois 1	Mois 3	Mois 6	Mois 9	Mois 12	Fin an 2	Fin an 3	Fin an 5
Anapath et statut Braf	X									
IRM cérébrale	X				X		X	X	X	X
Pet Scan cérébral	X				X		X		X	X
LCR avec étude biomarqueurs (histioTARGET)	X			X			X		X	X
LCR avec dosage thérapie ciblée	X			X			X			
Evaluation neuro psychologique (par exemple échelles de Wechsler)	X						X		X	X
Etude des mouvements oculaires (si disponible)	X						X		X	X
Score SARA	X			X	X		X	X	X	X
Bio standard*	X	X	X	X	X		X	X		
ECG**	X		X		X		X	X	X	X

\* Hémogramme complet / Electrolytes Ca P Mg Urée Créat Albumine, CRP, Lipase, CPK / Bilan hépatique (SGOT SGPT ggT Bilirubine / TP TCK fibrinogène / CRP // BRafémie (5 ml EDTA, cf protocole Histiogarget)

\*\* ECG à faire à entre J15-J30 du début du traitement ou après modification de la posologie, puis tous les 6 mois

➤ **Surveillance dermatologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de BRAF :**

Une évaluation dermatologique spécialisée est recommandée en pré-thérapeutique et régulièrement jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

➤ **Surveillance cardiaque et ophtalmologique spécifique pour les patients traités par inhibiteurs de MEK**

- Echographie cardiaque à effectuer en pré-thérapeutique et à M3, M6 puis tous les 6 mois.
- Evaluation ophtalmologique avec FO en pré-thérapeutique et à S6, M3, M6 puis tous les 6 mois. La famille doit être informée que tout trouble visuel récent nécessite une évaluation urgente.

## Prise en charge des rechutes et réactivation

La prise en charge des rechutes et de toute poussée ultérieure de la maladie ne se différencie pas de la prise en charge initiale des patients.

Toutes fois, si le patient n'est pas traité initialement, la présence d'une rechute à courte échéance peut fournir un argument en faveur d'une décision de traitement, tandis que la succession de plus de 2 rechutes peut inciter, lors d'une poussée numéro 3 ou au delà à prendre une option thérapeutique plus active. Ces situations étant exceptionnelles, un avis en RCP semble utile.

## Informations utiles

La prise en charge d'une histiocytose langerhansienne repose d'abord sur des soins courants, dans le cadre d'une pratique hémato oncologique pédiatrique, ou de spécialités. La mise en œuvre de ces mesures peut être parfois difficile selon l'expérience de chaque praticien. Il est d'ailleurs probable, vu la rareté de la maladie et la dispersion des cas, que le médecin en charge découvrira la maladie lors de la prise en charge du patient.

Des compétences locales sont indispensables mais toutes les situations qui soulèvent un problème de décision thérapeutique ou d'interprétation de ces recommandations peuvent faire aussi appel à la ressource de la réunion de concertation pluri disciplinaire nationale.

- Centre de référence des histiocytoses :
    - [www.histiocytose.org](http://www.histiocytose.org)
    - mail : [trs-registre-histiocytose@aphp.fr](mailto:trs-registre-histiocytose@aphp.fr)
  - 
  - Association de patients : Histiocytose France [www.histiocytose.org](http://www.histiocytose.org)
  - Contact avec la RCP : [rcp@marih.fr](mailto:rcp@marih.fr)
  - 
  - Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :  
Email : [contact@marih.fr](mailto:contact@marih.fr)  
Site internet : [www.marih.fr](http://www.marih.fr)  
Facebook : [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)
- Twitter : [@Filiere\\_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)

## Annexe 1. Listes des participants à l'élaboration de ce guide

### Introduction

Ce document a été élaboré par l'équipe du centre de référence des histiocytoses. Le travail a été élaboré après rédaction d'une première version par l'équipe du CRMR, relue et amendée à travers des séances de travail avec le comité de relecture.

Centre de référence des Histiocytoses	
Dr Sébastien Heritier	Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau APHP 75012 Paris
Pr Abdellatif Tazi	Service de pneumologie Hôpital Saint Louis APHP 75010 Paris
Dr Jean Donadieu	Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau APHP 75012 Paris
Pr Jean François Emile	Laboratoire d'anatomo-pathologie Hôpital A Paré Boulogne Billancourt
Collège Imagerie	
Pr Jean François Chateil	Service de radiologie Pédiatrie Hopital Pellegrin CHU Bordeaux
Dr Hervé Brisse	Service de radiologie Institut Curie Paris
Pr Hubert Ducou Le pointe	Service de radiologie Pédiatrique Hôpital Trousseau APH
Pr Philippe Petit	Service de radiologie Pédiatrique CHU Marseille La Timone
Dr Valérie Merzoug	Service de radiologie Pédiatrique Hôpital Bicêtre APHP
Dr Charles-Joris Roux	Service de radiologie Pédiatrique Hôpital Necker APHP
Collège clinicien	
Dr Nathalie Aladjidi	Service de Pédiatrie Hémo Oncologie CHU de Bordeaux
Dr Saba Azamouh	Service d'hématologie Pédiatrique Hopital R Débré APHP Paris
Dr Yves Reguerre	Service de Pédiatrie Hémo Oncologie Hôpital Felix Guyon La Réunion
Dr Perrine Marec Berard	Service d'hémo oncologie pédiatrique Institut D'oncologie Pédiatrique IHOPE Centre léon Bérard Lyon
Pr Jean Louis Stephan	Service d'hémo oncologie pédiatrique CHU de St Etienne
Pr Pierre simon Rohlich	Service d'hématologie CHU de Nice
Dr Génévieve Plat	Service d'hémo oncologie pédiatrique CHU de Toulouse
Dr Charlotte Rigaud	Service de Pédiatrie Institut Gustave Roussy
Dr Caroline Thomas	Service d'hémo oncologie pédiatrique CHU de Nantes
Pr Michel Polak	Endocrinologie Hopital Necker Enfants Malades 75015 Paris
Dr Sylvie Fraitag	Dermatologie Hopital Necker Enfants Malades 75015 Paris
Dr Pierre Mary	Service d'Orthopédie pédiatrique Hôpital Trousseau APHP 75012 Paris
Pr Ahmed Idbaih	Neurologie Division Mazarin Hôpital La Pitié Salpêtrière 75013 Paris

## Annexe 2. Conduite à tenir dans les situations urgentes

### ▪ Anomalies nécessitant l'hospitalisation en urgence

Dans le contexte d'une histiocytose langerhansienne, de très nombreuses circonstances sont des situations d'urgence comme des douleurs, un diabète insipide, une convulsion, une détresse respiratoire.. Mais aucune de ces situations ne constitue une indication de soins spécifiques à la maladie histiocytaire en urgence, mais par contre, elles sont des situations qui nécessitent à la fois un soin symptomatique urgent classique et un contact avec l'équipe du CRMR dans un délai de moins de 2 jours ouvrables.

### ▪ Conduite à tenir

#### ▪ En ville :

- Un contact avec l'équipe médicale hospitalière de proximité est recommandé.

#### ▪ A l'hôpital :

- Les soins symptomatiques d'urgence sont toujours identiques et il n'y a pas de particularité à ces soins
- Un contact soit avec l'équipe médicale qui prend usuellement en charge le patient, soit avec l'équipe médicale du CRMR est à envisager dans un délai de 2 jours.

## Annexe 3. 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 Erythromyeloid Progenitor Is an Erythromyeloid 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 erythromyeloid 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, Ablu O, Fraïtag S et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood* 2016;127:2672-2681.
  57. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000;55:405-416.
  58. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med.* 2000;342:1969-1978.
  59. Donadieu J, Piguët C, Bernard F et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2004;43:770-776.
  60. 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.
  61. 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.
  62. 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.
  63. 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.
  64. 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.
  65. 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.
  66. 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.
  67. 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.
  68. Grois N, Potschger U, Prosch H et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2006;46:228-233.

69. 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.
70. 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.
71. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2014;36:342-352.
72. 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.
73. 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
74. 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.
75. 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.
76. 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.
77. 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.
78. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2014;36:342-352.
79. 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.
80. 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
81. 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.
82. 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.
83. 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.

84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T et al. A somatic mutation in erythromyeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature* 2017;549:389-393.
88. 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.
89. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. 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.
94. 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
95. Gardner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
96. Gardner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-2562.
97. Donadieu J, Piguat C, Bernard F et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2004;43:770-776.
98. 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.
99. 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.
100. 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.
101. 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.
102. 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.
103. 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.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. Bollini G, Jouve JL, Launay F, Viehweger E. Histiocytose langerhansienne osseuse. *Arch Pediatr* 2008;15:526-528.
111. Bollini G, Jouve JL, Launay F, Viehweger E. Histiocytose langerhansienne osseuse. *Arch Pediatr* 2008;15:526-528.
112. 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.
113. 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.
114. Beier FR, THATCHER LG, Lahey ME. Treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate: preliminary report. *J.Pediatr.* 1963;63:1087-1092.
115. Gardner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.

116. Gardner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-2562.
117. 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.
118. Gardner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-5014.
119. Gardner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
120. Gardner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-2562.
121. Gardner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-5014.
122. 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.
123. 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.
124. 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.
125. 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.
126. 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.
127. 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.
128. Gardner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
129. Gardner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-2562.
130. Gardner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans

- cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-5014.
131. Gardner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-5014.
132. Gardner 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.
133. 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.
134. 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.
135. Akkari V, Donadieu J, Pigué 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.
136. 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.
137. 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.
138. Henter JI, Karlen J, Calming U et al. Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1577-1578.
139. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1991;77:721-725.
140. Minkov M, Grois N, Broadbent V et al. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med.Pediatr Oncol.* 1999;33:482-485.
141. 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.
142. Wagner C, Mohme H, Kromer-Olbrisch T et al. Langerhans cell histiocytosis: treatment failure with imatinib. *Arch.Dermatol.* 2009;145:949-950.
143. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:1034-1035.
144. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2007;48:44-49.
145. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:225.
146. Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1503.

147. Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar macrophage therapy in pulmonary langerhans cell histiocytosis? *Med.Pediatr Oncol.* 2001;36:641-643.
148. Egeler RM. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1502-1503.
149. 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.
150. Akkari V, Donadieu J, Piguat 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Conias S, Strutton G, Stephenson G. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Australas.J Dermatol.* 1998;39:106-108.
155. 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.
156. Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2 chlorodeoxyadenosine. *Leuk.Lymphoma* 1997;25:187-189.
157. 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.
158. 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.
159. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology.* 2003;8:91-94.
160. 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.
161. Pardanani A, Phyllyk RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin.Proc.* 2003;78:301-306.

162. 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.
163. 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.
164. Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N.Engl.J Med.* 1993;329:734-735.
165. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. *Ann.Intern.Med.* 1994;121:430-432.
166. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125-4130.
167. Stine KC, Saylor 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.
168. Stine KC, Saylor 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.
169. 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.
170. 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.
171. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol.Oncol.* 2001;18:199-204.
172. 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.
173. 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.
174. 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
175. 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.
176. 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.
177. 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.
178. 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.
179. 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.
180. 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.
181. 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.
182. 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.
183. 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.
184. 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.
185. 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.
186. 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.
187. 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.
188. 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.
189. 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.
190. 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.

191. Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget*. 2014;5:4060-4070.
192. 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.
193. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019;567:521-524.
194. 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.
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. 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.
199. 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.
200. 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.
201. 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.
202. 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.
203. 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.
204. 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.
205. 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.
206. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell

- histiocytosis. *Eur.Radiol.* 2006;16:2074-2082.
207. Ribeiro MJ, Idbah 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
208. 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.
209. 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.
210. Idbah 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.
211. 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.
212. 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.
213. 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.
214. 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.
215. Henter JI, Kvedaraitė 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
216. 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.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. 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.

221. 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.
222. 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.
223. 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.
224. 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.
225. 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
226. 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.
227. 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.
228. 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.
229. 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.
230. 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.
231. 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.
232. 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.
233. Dauriat G, Mal H, Thabut G et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2006;81:746-750.
234. 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.
235. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med.Pediatr Oncol.* 1997;28:9-14.
236. 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.
237. 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.
238. Malpas JS, Norton AJ. Langerhans cell histiocytosis in the adult. *Med.Pediatr Oncol.* 1996;27:540-546.
239. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1998;12:259-268.
240. Novice FM, Collison DW, Kleinsmith DM et al. Letterer-Siwe disease in adults. *Cancer* 1989;63:166-174.
241. Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N.Engl.J Med.* 1993;329:734-735.
242. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. *Ann.Intern.Med.* 1994;121:430-432.
243. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125-4130.
244. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone 1582. *Radiographics* 1992;12:801-823.
245. 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.
246. 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.
247. 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.
248. Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N.Engl.J Med.* 1993;329:734-735.
249. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. *Ann.Intern.Med.* 1994;121:430-432.
250. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125-4130.