

Protocole national de Diagnostic et de soins Histiocytose langerhansienne de l'enfant jusqu'à 18 ans

HL 2021

Société Française des cancers de l'enfant
Société d'Hématologie Immunologie Pédiatrique
Groupe d'Etude des Histiocytoses

Centre de référence des histiocytoses



Inclusion et data management

Registre des histiocytoses
Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique
Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold
Netter
75012 Paris.
Tél : 01 44 73 64 65,
Fax : 01 44 73 65 73
E mail : trs.registre.histiocytose@aphp.fr



Plan

1	ORGANISATION DU CENTRE DE REFERENCE DES HISTIOCYTOSES :	6
1.1	SITES CONSTITUTIFS ET COORDINATEURS	6
1.2	AVIS SPECIALISES	6
1.3	EXPERTISE ANATOMO-PATHOLOGIQUE	7
1.4	INFORMATIONS UTILES ET ORGANISATION DE LA RCP NATIONALE	7
1.5	INCLUSION DANS LE REGISTRE NATIONAL DE PATIENTS	8
2	INTRODUCTION	9
3	METHODOLOGIES : DEGRE DE PREUVES	12
4	GENERALITES CONCERNANT LA MALADIE ET SA PRISE EN CHARGE EN 2021	13
4.1	PRESENTATION DE LA MALADIE	13
4.2	DIAGNOSTIC DE L'HISTIOCYTOSE	14
4.3	CODIFICATION DE LA MALADIE CIM ET ORPHACODE	16
4.4	PHYSIOPATHOLOGIE	16
4.4.1	<i>Mutation de la voie des MAP Kinases</i>	16
4.4.2	<i>BRAF^{v600E} et évolution de la maladie</i>	17
4.5	EPIDEMIOLOGIE CHEZ L'ENFANT	20
4.6	PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : DU BILAN AUX SOINS	20
4.6.1	<i>Bilan d'extension</i>	20
4.6.2	<i>Classification, orientation thérapeutique et score d'évaluation de la maladie</i>	24
4.7	EVALUATION DE L'ACTIVITE DE LA MALADIE – UN OUTIL POUR EVALUER LA REPONSE AUX THERAPEUTIQUES ET POUR DECRIRE L'HISTOIRE NATURELLE DE LA MALADIE	25
4.7.1	<i>Le score d'activité ou DAS : disease activity score</i>	26
4.7.2	<i>Score TDM poumon</i>	28
4.7.3	<i>Score d'activité osseuse</i>	28
4.7.4	<i>Score Séquelles</i>	29
4.8	PRISE EN CHARGE DES PATIENTS : LES OPTIONS THERAPEUTIQUES	31
4.8.1	<i>Traitement local</i>	31
4.8.2	<i>Traitement par voie générale de première intention</i>	31
4.8.3	<i>Traitement de deuxième ligne</i>	34
4.8.4	<i>Cas particulier : atteinte neurologique</i>	38
4.8.5	<i>Cas particulier : atteinte endocrinienne</i>	39
4.8.6	<i>Cas particulier : atteinte hépatique</i>	40
4.8.7	<i>Cas particulier : atteinte pulmonaire</i>	40
4.8.8	<i>Cas particulier de l'adulte</i>	41
4.9	RESULTATS OBSERVES DANS LA COHORTE DU REGISTRE FRANÇAIS DES HISTIOCYTOSES	41
4.10	DIFFICULTE D'ORGANISER UN ESSAI THERAPEUTIQUE ET INTERET DE RECOMMANDATIONS	42
4.11	SYNTHESE DES DONNEES THERAPEUTIQUES	43
5	OBJECTIFS DES RECOMMANDATIONS	44
6	RECOMMANDATIONS POUR LE DIAGNOSTIC ET LE BILAN	44
6.1	MODALITES DU DIAGNOSTIC	44
6.1.1	<i>Affirmer le diagnostic d'histiocytose langerhansienne</i>	44
6.1.2	<i>Liste des diagnostics différentiels</i>	44
6.1.3	<i>Bilan systématique initial pour tous patients</i>	46
6.2	DEFINITION DES ATTEINTES D'ORGANES	47
6.3	EVALUATION EN FONCTION DES ATTEINTES D'ORGANES	49
6.4	INDICATIONS DE TRAITEMENT OU D'ATTITUDE ATTENTISTE POUR UNE POUSSEE INITIALE OU LORS D'UNE RECHUTE	50
7	RECOMMANDATIONS DE SUIVI POUR LES PATIENTS N'AYANT PAS D'INDICATION DE TRAITEMENT PAR VOIE GENERALE	51

7.1	SCHEMA DE SUIVI	51
7.2	TRAITEMENT SYMPTOMATIQUE.....	51
7.3	BILAN POUR TOUTE SUSPICION DE REACTIVATION	51
8	TRAITEMENT PAR VOIE GENERALE DE PREMIERE LIGNE.....	51
8.1	OBJECTIF	52
8.2	DESCRIPTION DE L'INDUCTION 1.....	52
8.3	EVALUATION DE LA REPOSE AU TRAITEMENT ET REGLES DE DECISION APRES L'INDUCTION 1.....	55
8.4	DESCRIPTION DE L'INDUCTION 2.....	56
8.5	EVALUATION DE LA REPOSE AU TRAITEMENT ET REGLES DE DECISION APRES L'INDUCTION 2.....	56
8.6	TRAITEMENT D'ENTRETIEN.....	57
8.7	TRAITEMENTS ASSOCIES.....	58
8.8	TOXICITES ATTENDUES	58
8.9	ADAPTATION DES THERAPEUTIQUES ET CAS PARTICULIER.....	58
8.9.1	<i>Effet accordéon :</i>	58
8.9.2	<i>Infections à répétitions et déficit immunitaires acquis</i>	58
8.9.3	<i>Vaccin :</i>	59
8.9.4	<i>Toxicité hématologique :</i>	59
8.9.5	<i>Ajustement en fonction de l'âge :</i>	59
8.9.6	<i>Hépatotoxicité :</i>	59
8.9.7	<i>Néphrotoxicité :</i>	59
8.9.8	<i>Toxicité digestive :</i>	59
8.9.9	<i>Toxicité neurologique:</i>	59
8.9.10	<i>Association avec un diabète insipide :</i>	60
8.9.11	<i>Utilisation de l'hormone de croissance :</i>	60
8.9.12	<i>Voie d'abord veineuse</i>	60
8.10	BILAN D'ARRET DU TRAITEMENT.....	60
8.11	SUIVI APRES ARRET DU TRAITEMENT.....	60
9	DEFINITION DES SITUATIONS D'ECHEC THERAPEUTIQUE DANS L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE DE L'ENFANT	61
10	RECOMMANDATIONS POUR L'UTILISATION DU 2-CDA EN MONOTHERAPIE.....	62
10.1	INDICATIONS.....	62
10.2	BILAN PRE THERAPEUTIQUE.....	62
10.3	SCHEMA THERAPEUTIQUE.....	62
10.3.1	<i>Les 2 cures initiales</i>	62
10.3.2	<i>Traitement adjuvant : recommandations</i>	62
10.3.3	<i>Règles de décision après 2 cures</i>	63
10.3.4	<i>Les cures d'entretien</i>	63
10.3.5	<i>Surveillance biologique et immunologique</i>	63
10.3.6	<i>Evaluation et critères de réponse</i>	63
11	TRAITEMENT PAR THERAPIE CIBLEE ANTI BRAF ET ANTI MEK : PRINCIPE ET PRISE EN CHARGE PRATIQUE	65
11.1	CHOIX DE LA MOLECULE POUR LA THERAPIE CIBLEE	66
11.2	THERAPIE CIBLEE DOSE RECOMMANDEE	67
11.3	EVALUATION PRE THERAPEUTIQUE POUR TOUS LES PATIENTS AVANT THERAPIE CIBLEE	68
11.4	EVALUATION SELON L'INDICATION	69
11.5	CALENDRIER DU SUIVI / INDICATIONS NON NEUROLOGIQUES	70
11.6	FLOW CHART : BILAN INITIAL ET SUIVI PATIENT / INDICATIONS ATTEINTES NEUROLOGIQUES	71
12	PRISE EN CHARGE DES RECHUTES ET DES REACTIVATIONS	73
13	PRISE EN CHARGES DES SEQUELLES ET DES ATTEINTES CHRONIQUES.....	74
13.1	PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES NEURO DEGENERATIVES	74
13.2	PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES ENDOCRINES.....	75
13.3	PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES HEPATIQUES CHRONIQUES / CHOLANGITE SCLEROSANTE.....	76
13.4	PRISE EN CHARGE DES ATTEINTES PULMONAIRES CHRONIQUES	76
14	ANNEXES.....	77

14.1	RELECTEURS DU PNDS	77
14.2	PROCEDURE D'INCLUSION DANS LE REGISTRE DES HISTIOCYTOSES	78
14.3	FORMULAIRE D'INFORMATIONS AUX PATIENTS TRAITES PAR UNE THERAPIE CIBLEE DANS LE CADRE D'UNE HISTIOCYTOSE (ZELBORAF® / COTELLIC®/ TAFINLAR® / MEKINIST®) FORMULAIRE POUR LE TRAITEMENT D'UN ENFANT A L'INTENTION DE SES PARENTS.....	84
14.4	SCORE D'ACTIVITE DE L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE	86
14.5	SCORE POUR L'EVALUATION DU SYNDROME CEREBELLEUX DANS L'ATTEINTE NEURO DEGENERATIVE 92	
14.5.1	score ICARS.....	92
14.5.2	SCORE SARA ²⁰⁴	96
14.6	CRITEES D'EVALUATION DES PROCESSUS EXPANSIFS CEREBRAL	97
14.7	CRITERES RECIST	98
14.8	CALENDRIER DU SUIVI ET DES EXAMENS COMPLEMENTAIRES.....	99
14.9	DEFINITION DU STATUT DE LA MALADIE ET DEFINITION DE LA REACTIVATION	100
14.10	DEFINITION DES EVENEMENTS.....	101
14.11	COMMON TERMINOLOGY CRITERIA FOR ADVERSE EVENTS (CTCAE) v4.0	102
14.12	RELECTURE DES LAMES ET ACHEMINEMENT DES PRELEVEMENTS BIOLOGIQUES	109
14.13	BIOTHEQUE	109
14.14	TRAITEMENT DES ATTEINTES CUTANEO-MUQUEUSES PAR VALCHLOR®:.....	110
14.15	ATTEINTE ENDOCRINIENNE	111
14.16	IRM CEREBRALE DANS L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE	112
14.17	DOSAGE DES THERAPIES CIBLEES	113
14.18	MODE D'EMPLOI ET PRINCIPAUX EFFETS SECONDAIRES DES TRAITEMENTS.....	114
14.18.1	Vinblastine	114
14.18.2	Prednisone: Cortancyl®.....	114
14.18.3	6-Mercapto-purine: Purinéthol®.....	115
14.18.4	2-Cda ou cladribine	117
14.18.5	Thérapie ciblée Schéma d'adaptation général selon les effets indésirables	121
14.18.6	Vemurafenib	122
14.18.7	Dabrafenib	123
14.18.8	Tramatinib.....	124
14.18.9	Cobimetinib.....	125
14.19	LISTE DES CENTRES PARTICIPANTS	128
15	REFERENCES	133

Abréviations

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

1 Organisation du Centre de référence des histiocytoses :

1.1 Sites constitutifs et coordinateurs

<p>Coordinateur du centre de référence - Atteinte pulmonaire adulte: Pr A Tazi Service de pneumologie Hôpital Saint Louis 75010 Paris Tel 01 42 49 9718 Mail : abdellatif.tazi@aphp.fr Et Dr G Lorillon Mail : gwenael.lorillon@aphp.fr</p>	<p>Coordinateur du registre et de l'activité pédiatrique du centre de référence/ site Trousseau Dr J Donadieu Dr S Héritier Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 75012 Paris Tel 01 44 73 66 98 Mail : jean.donadieu@aphp.fr sebastien.heritier@aphp.fr</p>
<p>Médecine interne Adulte Pr Julien Haroche Pr Fleur Cohen Service de médecine interne Hôpital Pitié Salpêtrière 75013 Paris Mail : julien.haroche@aphp.fr Fleur.cohen@aphp.fr</p>	<p>Neurologie Pr Ahmed IDBAIH Service de Neurologie Hôpital La Pitié Salpêtrière Mail: ahmed.idbaih@aphp.fr</p>
<p>Association des patients Histiocytose France Mme Debar Mail : asso.histiocytose@voila.fr</p>	<p>Moniteur d'étude Clinique Mohamed Aziz-Barkaoui Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 75012 Paris mohamed-aziz.barkaoui@aphp.fr Emmanuelle Bugnet Service de pneumologie Hôpital Saint Louis 75010 Paris Mail : emmanuelle.bugnet@aphp.fr</p>

1.2 Avis spécialisés

ORL

Pr Nicolas Le Boulanger, Service d'ORL, Hôpital Trousseau, Paris

nicolas.leboulanger@aphp.fr

Endocrinologie Pédiatrique

Pr Michel Polak, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris

michel.polak@aphp.fr

Endocrinologie adulte

Pr Philippe Touraine, Service d'Endocrinologie, Hôpital Pitié salpêtrière, Paris

philippe.touraine@aphp.fr

Neurologie

Pr Ahmed Idbaih ahmed.idbaih@aphp.fr

Pr K Hoang Xuan khe.hoang-xuan@aphp.fr

Neurologie Division Mazarin, Hôpital La Pitié Salpêtrière, Paris

.Neuro Chirurgie

Pneumologie

Pr A Tazi, Hôpital Saint Louis, Paris

abdellatif.tazi@aphp.fr

Dermatologie

Pr C Bodemer, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
christine.bodemer@aphp.fr

Adulte Forme systémique

Pr J Haroche julien.haroche@aphp.fr
Pr F Cohen-Aubart fleur.cohen@aphp.fr

Hôpital Pitié salpêtrière, Paris

Neuro Radiologie

Radiologie

Pr H Ducou Le Pointe, Radiologie, Hôpital Trousseau, Paris
hubert.ducou-le-pointe@aphp.fr

Orthopédie

Pr P Mary, Hôpital Trousseau, Paris

Monitoring et data management

Mohamed Barkaoui

Registre des histiocytoses

Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique

Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Arnold Netter 75012 Paris.

Tél : 01 44 73 64 65,

Fax : 01 44 73 65 73

E Mail : registre.histiocytose@trs.aphp.fr/mohamed-aziz.barkaoui@aphp.fr

1.3 Expertise anatomo-pathologique

L'expertise anatomo pathologiques est coordonnée par le Pr Jean-François Emile

Service d'Anatomo pathologie Hôpital A. Paré, Boulogne Billancourt E mail : jean-francois.emile@uvsq.fr

Le panel de relecture anatomo pathologique est composé par :

Revue générale : A. Coulomb-Lhermine (Hôpital Trousseau), J.F. Emile (Hôpital A Paré), S. Fraitag (Hôpital Necker), A. Moreau (CHU de Nantes)

Revue atteinte du système nerveux central et hypophyse : K. Mokhtari (Hôpital Pitié Salpêtrière)

Revue Poumon : V. Meignin (Hôpital Saint Louis), M. Kambouchner (Hôpital Avicennes)

Erdheim Chester : F. Charlotte (Hôpital Pitié Salpêtrière)

1.4 Informations utiles et organisation de la RCP nationale

La prise en charge d'une histiocytose langerhansienne repose d'abord sur des soins courants, dans le cadre d'une pratique hémo 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
 - mail : trs-registre-histiocytose@aphp.fr

- Association de patients : Histiocytose France www.histiocytose.org

- Contact avec la RCP : rcp@marih.fr

- Filière de santé maladies rares immuno-hématologiques MaRIH :
Email : contact@marih.fr
Site internet : www.marih.fr
Facebook : [@Filiere.MaRIH](https://www.facebook.com/Filiere.MaRIH)

Twitter : [@Filiere_MaRIH](https://twitter.com/Filiere_MaRIH)

1.5 Inclusion dans le registre national de patients

Le registre des histiocytose est un registre national de patients labélisé par le comité d'évaluation des registres, en lien avec le centre de référence des histiocytoses.

Il s'agit d'une cohorte prospective, les patients étant suivis dans le temps.

L'inclusion des patients au sein du registre est une recommandation majeure quel que soit le respect ou non des recommandations pour la prise en charge développée dans ce document.

L'argument principal est que l'évaluation des soins et de l'histoire de la maladie ne peuvent être réalisés par une autre modalité, vu l'extrême rareté, l'hétérogénéité des cas et leur dispersion sur le territoire français.

La procédure d'inclusion dans le registre, le monitoring, sont accessibles dans **l'annexe 14.2**.

2 Introduction

L'histiocytose langerhansienne est une maladie rare multisystémique. Le groupe français, actif depuis 1994, s'appuie sur un centre de référence maladies rares désigné en 2006 et un registre qualifié par le comité d'évaluation des registres depuis 2008.

Le réseau de recherche clinique et fondamentale mis en place dans les années 1993 a permis de réaliser les travaux suivants :

- Connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et épidémiologie descriptive^{103;195;222}
- Descriptions des formes neurologiques, endocriniennes, hépatiques, pulmonaires, digestives^{19;63;64;91;117;137;145;160}
- Mise en place d'outils diagnostiques pour les formes neuro-dégénératives^{117;194}, les atteintes pulmonaires^{49;219}
- Evaluation de la thérapeutique de première ligne ou de rattrapage^{1;1;1;17;23;23;23;56;56;61;61;74;74;76;76;77;77;79;79;131;131;131;152;152;183;183;208;208;209;218;218}
- Développement de l'approche « thérapie ciblée » dans les histiocytoses de l'enfant^{61;118;122}
- Recherche des mécanismes physiopathologiques de la maladie^{69-73;83-90;206;214;215} et en particulier concernant les bases moléculaires^{118-121;123}.
- L'équipe française a contribué à actualiser la classification anatomo-clinique des histiocytoses⁶⁸
- Enfin, en animant le réseau Euro Histo net, elle a contribué au premier document de consensus pour la prise en charge des histiocytoses langerhansiennes¹¹³ et poursuit cette collaboration dans le projet ECHO (European Consortium for Histiocytosis) (www.echo-histio.net).

L'amélioration de la prise en charge thérapeutique est un objectif majeur pour le groupe français, qui a participé à plusieurs essais thérapeutiques dans les 30 dernières années – parfois en assurant la coordination. Le principal accomplissement de ce travail est l'amélioration de la survie des patients pédiatriques dont l'espoir de guérison dépasse maintenant 99%¹⁹⁵, tandis que le réseau adulte, concernant aussi bien l'histiocytose langerhansienne^{46;147;152;154;155;175;216-220}, que la maladie d'erdheim chester^{8-11;42-44;51;107-109;124;125} s'est constitué avec une large production scientifique.

Les données accumulées durant toute cette période ont permis à la fois d'améliorer le pronostic vital de la maladie qui chez l'enfant est aujourd'hui proche de 100% de survie à long terme, de limiter le risque de rechute. Ce travail a permis de définir un score d'activité de la maladie et de façon plus large des outils d'évaluation de la maladie, débouchant sur une prise en charge adaptée des formes sévères au moyen de thérapie ciblée, en particuliers le vemurafenib^{61;122}.

Au vu de cette expérience accumulée, du fait de la rareté de la maladie, de son caractère hétérogène, et aussi d'avancée rapide pour l'amélioration des formes graves, il n'est pas apparu possible d'organiser dans de bonnes conditions méthodologiques, un essai thérapeutique randomisé.

En revanche, l'enregistrement constant des pratiques et leur évaluation à intervalles réguliers permet de tracer un chemin et de réaliser des progrès, sans recourir à l'outil que représente l'essai randomisé.

Dès lors, à partir de l'expérience acquise, classée selon le niveau d'évidence en utilisant

une grille de l'HAS¹, des recommandations thérapeutiques ont été définies et ont fait l'objet d'un document appelé HL 2010 qui a été actif jusqu'à cette nouvelle version qui est un protocole national de diagnostic et de soins, aussi dénommé HL 2021.

Les bases rationnelles de ces recommandations tiennent de plusieurs publications ^{17;56;61;152;195} et offre un socle assez solide pour amender et proposer de nouvelles recommandations qui intègrent à la fois ce qui est connu et les questions récentes qui se posent, concernant le déploiement et l'utilisation de l'outil moléculaire

^{118-121;123} et l'utilisation des thérapies ciblées^{61;122}.

Il nous semble possible d'obtenir régulièrement une survie proche de 99% chez l'enfant et surtout d'envisager de limiter les séquelles de la maladie.

Ces recommandations correspondent aux recommandations européennes chez l'enfant par un groupe de travail international ¹¹³ mais sont plus précises sur certains aspects, en particulier les critères d'évaluation⁵⁷.

Pour autant, la prise en charge de ces patients reste toujours un domaine justifiant des efforts particuliers, car la rareté de la maladie et son extraordinaire polymorphisme rendent toujours complexe sa prise en charge médicale.

Car en pratique la plupart des médecins qui prendront en charge ces patients, découvriront cette maladie pour la première fois de leur vie professionnelle...

Ces recommandations seront un guide, mais cette configuration impose des formations continues, des avis en particulier lors de Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Ceci justifie la poursuite du travail du registre national de patients pour le recueil de données, et aussi des études ancillaires qui pourront être menées en particulier à partir des échantillons biologiques.

Les données enregistrées contribueront aussi au recrutement du registre européen de patients dans le cadre du consortium ECHO (European Consortium for histiocytosis).

Ces recommandations sont donc celles du centre de référence labellisé en 2006 dont les centres constitutifs sont le service de pneumologie de l'hôpital Saint Louis (coordination), le service de pédiatrie de l'Hôpital Trousseau, le service de médecine

3 Méthodologies : degré de preuves

Pour ce travail, l'expérience acquise est classée selon le niveau d'évidence en utilisant une grille de la médecine par les preuves ^{101;102}, résumé par les critères de l'HAS² 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 offre un retour d'expérience irremplaçable sur lequel les experts se sont appuyés pour fonder leur avis, outre leur expérience personnelle.

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.

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

4 Généralités concernant la maladie et sa prise en charge en 2021

4.1 Présentation de la maladie

L'histiocytose langerhansienne est liée à l'accumulation d'histiocytes pathologiques CD1a+ CD207+ au sein de différents organes. Il ne s'agit pas d'une maladie maligne au sens usuel de la définition du cancer^{28;105;106}, même si le caractère clonal ne fait plus de doute^{15;16;52;68}.

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 cas⁵⁹.

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 X¹⁵⁰ 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 hépatocellulaire et cholangite sclérosante, atteinte neurodégénérative,

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.

4.2 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^{68;127}.

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 d'une (ou plusieurs) 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 chimio thérapeutique 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^{221;227}.

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 en général situé dans le derme superficiel, au contact de l'épiderme, qui est souvent lui-même infiltré. 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 marquée 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, xanthogranulome ou Erdheim-Chester, peut alors devenir pratiquement impossible histologiquement. Enfin, les lésions d'histiocytose évoluent vers une fibrose, notamment au niveau pulmonaire ou hépatique.

Les diagnostics différentiels histologiques sont les histiocytoses non-langerhansiennes, notamment le xanthogranulome juvénile au niveau cutané, la maladie de Destombes-Rosai-Dorfman dans les ganglions et la maladie d'Erdheim-Chester.

Sur des biopsies ganglionnaires, la distinction avec des lésions de lymphadénite dermatopathique peut être très délicate et sur des biopsies cutanées, la distinction avec une localisation primitive de leucémie, aiguë ou chronique, à différenciation monocytaire est parfois impossible. Le principal diagnostic différentiel dans la peau (et le seul en fait) est l'hyperplasie des cellules dendritiques CD1a + que l'on voit dans de nombreux processus réactionnels tels que la gale et autres réactions post-piqûres d'insectes, les prurigos, l'eczéma^{213;223}.

4.3 Codification de la maladie CIM et OrphaCode

Tableau 2 : codification de l'histiocytose Langerhansienne et des histiocytoses

Orpha code	Dénomination	CIM 10	CIM 11
389	Histiocytose langerhansienne	C96.0	2B31.2
	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'enfance	C96.5	
	Granulome éosinophile des os	C96.6	
	Maladie de Hand-Schüller-Christian	D76.0	
	Syndrome de Hashimoto Prizker		
	Histiocytose langerhansienne de l'enfant et de l'adulte		
	Histiocytose langerhansienne spécifique de l'adulte		
	Maladie de Letterer Siwe	J84.8	
	Histiocytose langerhansienne pulmonaire de l'adulte		

4.4 Physiopathologie

Le terme « histiocytes » est s'applique à ces cellules macrophagiques 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^{69-71;73}. Ces cellules

apparaissent ainsi bloquées à un stade de maturation intermédiaire⁸⁶. 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 vaisseaux²⁰⁶.

A ce jour, un seul facteur prédisposant est indiscutable : il s'agit du tabac dans les formes pulmonaires de l'adulte jeune^{221;227}.

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^{39;126;133;134;138;141;148} ou un vaccin⁵⁸.

4.4.1 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 ^{41;235}, mais ceci n'a pas été confirmée par d'autres équipes.

Dans l'été 2010, l'équipe du Dana Farber Cancer Institute, 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 *BRAF*¹⁵. (Variant *BRAF* p.V600E). Ce travail s'est avéré être fondateur et a apporté la preuve de la clonalité de la maladie.

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 ²⁰⁰ et par l'équipe de JF Emile ¹⁰⁹. 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*^{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. RAS active, alors entre, autres la kinase RAF qui va initier 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 de nombreux 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 s'est avéré possible ¹⁹⁸ mais cette technique manque de sensibilité et de spécificité dans l'histiocytose langerhansienne et le statut *BRAF*^{V600E} 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, résumées par le 'hall mark of cancer'^{105;106} : 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.

4.4.2 *BRAF*^{V600E} ET EVOLUTION 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 histiocyttaire. 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 se renouvelle à partir de ces précurseurs qui colonisent les tissus tout le long de la vie. Aujourd'hui on considère qu'il y

a deux vagues à l'origine de ces cellules (figure 1)^{92-94;161;189;190;205}. Une première vague est extrêmement primitive durant l'embryogénèse et provient du sac vitellin. Il s'agit d'un contingent numériquement très limité, primordial car il est résident dans les différents tissus pour la vie entière du sujet. La proportion de ces cellules résidentes est très variables 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.

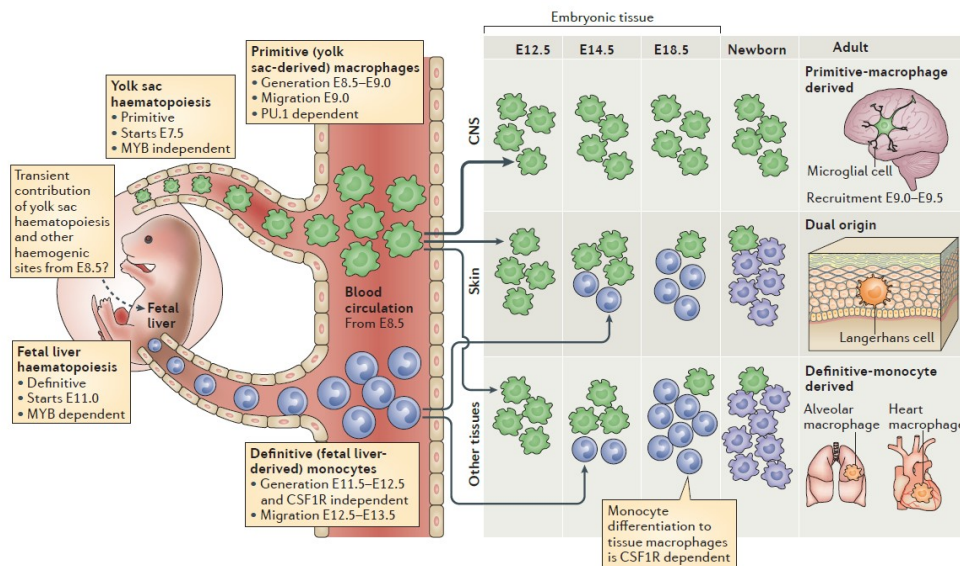


Figure 2 | **Embryonic macrophage development.** The wave of primitive haematopoietic progenitors generated in the yolk sac blood islands gives rise to primitive (yolk sac-derived) macrophages from embryonic day 8.5–9.0 (E8.5–E9.0). They spread into embryos upon the establishment of the blood circulatory system and colonize the whole embryo from E9.0–E10.0 to give rise to fetal primitive macrophages. In parallel, definitive haematopoiesis occurs in the aorta–gonads–mesonephros (AGM) from E10.5 and is responsible for the generation of haematopoietic stem cells (HSCs) with multi-lineage haematopoietic potential, that give rise to progenitors that colonize the fetal liver⁶⁹ (not shown). Haematopoiesis in the fetal liver generates monocytes around E11.5–E12.5 that migrate into the blood (E12.5–E13.5) and then invade embryonic tissues around E13.5–E14.5, a few days after yolk sac-derived macrophage colonization. Of note, yolk sac progenitors can also contribute to fetal liver haematopoiesis during the middle phase of embryonic development (from E8.5) and might contribute to the generation of fetal liver monocytes (dashed arrow). Once inside the tissues, fetal liver-derived monocytes proliferate and differentiate into macrophages and markedly dilute the population of yolk sac-derived macrophages as shown in the lungs⁵³ and in the heart⁵⁵. Exceptions are the microglia, which arise predominantly from yolk sac-derived macrophages⁷⁷; and Langerhans cells, which mainly arise from fetal liver-derived monocytes but retain a detectable yolk sac-derived macrophage component⁸⁰. These recent findings reveal that the origin of adult macrophages in the steady state can vary considerably between tissues. Moreover, in the steady state, particular tissues—such as the skin and gut—contain adult monocyte-derived macrophages. CNS, central nervous system; CSF1R, colony-stimulating factor 1 receptor.

Figure 1 : Représentation schématique des 2 vagues ontogéniques de macrophages d'après Ginhoux et al

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.

Berres²⁴ a montré sur modèle murin, que l'expression de *BRAF*^{V600E} dans les progéniteurs des cellules dendritiques entraîne des lésions comparables à une HL agressive avec défaillance multiviscérale. À 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 est présente sur les cellules dendritiques myéloïdes CD1c+, qui vont ensuite migrer, se différencier et provoquer des lésions¹⁵¹, 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.

À contrario, Mass a montré sur un modèle murin qu'une mutation de *BRAF*^{V600E} induite dans les cellules hématopoïétiques du sac vitellin entraîne à distance une maladie neurodégénérative telle qu'on peut rencontrer dans l'histiocytose Langerhansienne¹⁶².

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

Un tel modèle sous-entend que la mutation causale puisse coexister sous forme de

mosaïque très précocement, induire des dégâts sélectifs durant l'embryogénèse, et ne s'exprimer cliniquement que plusieurs mois ou années après.

Ainsi, des anomalies dès la vie embryologique seraient concordantes et expliqueraient cette prévalence augmentée de malformation congénitale retrouvée dans notre cohorte.

D'autres variants somatiques distincts de *BRAF*^{V600E} ont été rapportés 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^{33-35;120;123;180;181}. Ces variants sont exclusifs les uns des autres (un variant causal par HL pédiatrique et par patient) et les études Whole exome montrent dans les histiocytoses de l'enfant la présence d'un seul variant contrairement à l'adulte où plusieurs variants peuvent être associés¹³⁵.

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

- que la présence de la mutation *BRAF*^{V600E} est corrélée aux atteintes sévères du jeune nourrisson et aux atteintes neurodégénératives^{117;118}
- une efficacité des inhibiteurs de BRAF (vémurafénib et le dabrafénib) pour les HL mutées *BRAF*^{V600E} mais une résistance aux inhibiteurs de BRAF pour les autres variants de ce gène. De plus les variants de MAP2K1 (codant pour MEK1 situé en aval de BRAF dans la voie des MAPKineses) ne sont pas sensibles aux inhibiteurs de BRAF. En revanche, tous ces variants sont a priori sensibles aux inhibiteurs de MEK^{61;65;122}.

- La possibilité de suivre dans l'ADN libre circulant la charge allélique *BRAF*^{V600E}, et ainsi de disposer d'un biomarqueur moléculaire de

suivi de l'activité de la maladie ¹²¹.

L'ensemble de ces éléments nous conduit à recommander en pratique courante la recherche de la mutation *BRAF*^{V600E} et si cette recherche est négative, à recommander 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^e 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.

4.5 Epidémiologie chez l'enfant

L'estimation de l'incidence des HL n'est connue que chez l'enfant. Les résultats de 6 études sont disponibles à ce jour⁶⁰. 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 patients¹⁰³. 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% étaient inclus dans un des essais thérapeutiques et ceci en raison de critères d'inclusion restrictif et la majorité des patients ayant présentés des séquelles sévères de la maladie n'étaient pas inclus.

4.6 Prise en charge des patients : du bilan aux soins

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.

4.6.1 BILAN D'EXTENSION

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

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 maladie⁶².

L'évaluation radiologique systématique reste un sujet complexe.

4.6.1.1 Place de l'imagerie systématique dans le bilan initial :

Plusieurs modalités d'examen d'imagerie existent :

- Radiographie de squelette complet associée à une échographie abdominale est à ce jour le seul bilan recommandé au niveau international¹¹³
- 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^{55;129}, 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 entier⁹⁷, la scintigraphie FDG (Pet Scan)¹⁹¹ 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 thérapeutique²¹⁷.

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 détectés lors de l'examen clinique doit – selon le cas – être explorés par la modalité d'imagerie la plus pertinente.

Le choix d'une imagerie d'évaluation systématique lui 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 associés à l'échographie abdominale.

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

En revanche l'intérêt de la radio de squelette complet est contesté à la fois du fait de son impact en terme d'irradiation (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 responsables 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^{6;170}.

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^{99;117}, ainsi que les vertebra plana et les lésions du bassin pouvant être à l'origine d'un trouble de la statique vertébrale ultérieur.

D'autres modalités d'imagerie ont été proposées pour remplacer la radiographie de squelette complet, que cela soit le PET scan¹⁹¹, ou l'IRM corps entier^{13;97;100;140;143;165}. Mais ces modalités n'apparaissent pas forcément supérieures à la radiographie du squelette complet. Ainsi l'utilisation du PET scan¹⁹¹, 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 corps entier n'entraîne pas d'exposition aux rayons X, et apparaît tout à fait performante pour identifier des lésions osseuses^{13;97;100;140;143;165}, 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 dans la vie, et peut 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%¹³⁹. 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 ont 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.
- **L'exploration systématique du crâne et du squelette axial** (rachis et bassin) apparaît pertinente.
- L'exploration systématique des membres n'apparaît ni très rentable, ni utile en terme de décisions médicales
- 2 alternatives sont apparues possibles :
 - Soit une **IRM** (protocole type corps entier en séquences STIR) couvrant la tête, le rachis et le bassin ;
 - Soit des **radiographies standards** du crâne (face et profil), du thorax (face), du rachis complet (profil au minimum) et du bassin (face).

4.6.1.2 Imagerie selon la localisation initiale

En fonction de la symptomatologie initiale et

des radiographies initiales demandées des imageries complémentaires doivent en revanche être demandées :

1 Symptomatologie pulmonaire ou anomalie à la radiographie de thorax : **scanner thoracique** avec des coupes infra millimétriques et des reconstructions en filtres pulmonaire et médiastinal ;

2 Atteinte hypophysaire clinico-biologique, symptomatologie neurologique, atteinte osseuse clinique ou radiographique de la voûte ou de la base du crâne, ou maladie avec mutation BRAF^{V600E} : **IRM cérébrale** qui explorera non seulement l'axe hypothalamo-hypophysaire mais aussi : la base du crâne, les méninges et l'encéphale en entier (cf. recommandations § 14.12.3)

3 **TDM des rochers** en cas de signe clinique évocateur

4 **Echographie du foie** et des voies biliaires si hépatomégalie ou perturbation du bilan hépatique (+/-IRM hépatique)

5 Imagerie adaptée (IRM ou TDM) si symptomatologie focale

4.6.1.3 Evaluation de l'atteinte neurologique par une étude du liquide céphalorachidien (LCR)

L'analyse de la cohorte française¹⁹⁵ 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 du 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 décourageants⁶⁵ 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.¹⁶²

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 des IRM cérébrales, mais aussi sur la réalisation d'une analyse 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^{81;164} ou la détection de neuro filaments sont aussi connues pour être présentes dans de nombreuses pathologies neuro dégénératives.^{4;18;186} et leurs valeurs pronostiques annonciatrices d'une atteinte neuro dégénérative sont établies, mais sur de très courtes séries^{81;116}.

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, Ostéopontine,) est recommandée dans les cas suivants :

- Toute atteinte hypophysaire
- Toute atteinte de la base du crane
- En cas de détection d'un signal anormal

sur l'IRM cérébrale évocatrice d'une neurodégénération (même en l'absence d'une symptomatologie clinique)

- Si la maladie est porteuse du variant BRAF^{V600E} ou si une thérapie ciblée est prescrite.

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.

4.6.1.4 Intérêt de l'inclusion dans un protocole d'évaluation moléculaire : étude HistoTarget

Compte tenu de la rareté de la maladie, la conservation de prélèvements congelés doit être systématique afin d'autoriser des études ultérieures et ceci dans le cadre de l'étude HISTIO TARGET.

4.6.2 CLASSIFICATION, ORIENTATION THERAPEUTIQUE ET SCORE D'EVALUATION DE LA MALADIE

Il importe de bien distinguer la classification de la maladie qui est uniquement valable au moment du diagnostic et le score d'activité de la maladie qui est évolutif.

Usuellement, la classification se doit d'être fixe pour un patient donné (elle n'est pas évolutive lors du suivi) et intervient lors du diagnostic initial (par exemple le caractère hyperleucocytaire ou non dans les leucémies lymphoblastiques).

Le score d'activité de la maladie vise à décrire simplement un état de la maladie, quelle que soit l'option thérapeutique et permet de suivre la dynamique de la maladie dans le temps.

Plusieurs classifications de la maladie existent, en particulier celle de Lahey¹⁴⁴ et celle utilisée par la société histiocyttaire pour le protocole LCH III qui est désormais la plus répandue.

Cette dernière distingue 4 groupes de patients.

Le **groupe Single System (Un système)** comprend les formes localisées sauf l'atteinte pulmonaire, le **groupe MS RO- (MS RO- :Multi sytem sans atteinte des organes à risque)**, toutes atteintes de 2 organes, mais à l'exception des organes à risque (i.e. à risque de décès) que sont le foie, le système hématopoïétique, et la rate et à l'exception de l'atteinte pulmonaire, le **groupe MS RO+ (MS RO+ Multi sytem avec atteinte des organes à risque)** qui correspond aux patients ayant une atteinte des organes à risque et enfin le **groupe Lung +** qui comporte les patients présentant une atteinte pulmonaire sans atteinte d'un organe à risque.

Ces classifications ont 2 inconvénients. Tout d'abord, le moment de leur utilisation est rarement homogène. En particulier, pour les formes cutanées ou osseuses isolées, au cours de l'évolution précoce de la maladie, il peut exister dans 15 à 20 % des cas une extension de la maladie et donc un glissement de groupe.

De plus, ces classifications ne correspondent pas à des décisions thérapeutiques précises, puisque des patients du groupe SS peuvent nécessiter une thérapie par voie générale alors que des patients du groupe MS RO- ou Lung+ peuvent ne pas en nécessiter. De même les terminologies traditionnelles (Letterer Siwe, granulome à éosinophile, Hand Schuller Christian, Hashimoto Prizker) ne sont pas d'une aide pour la décision thérapeutique, un patient donné pouvant passer au cours de son suivi d'un groupe à un autre.

Ainsi, l'**objectif du bilan d'extension** de la maladie est de poser une **indication thérapeutique** et de mettre en place un **suivi** pour détecter l'apparition d'une nouvelle

poussée qui motiverait un traitement particulier. Le résultat du bilan aboutit à calculer un **score d'activité** qui permet à la fois de prendre une **décision thérapeutique** et de suivre la **réponse à la thérapeutique (à un traitement chimio thérapeutique)**.

Ainsi, il s'agit donc de départager les **trois options suivantes** :

- 1) **Surveillance simple**,
- 2) **Traitement local** soit orthopédique (corset, voire plâtre ou un geste chirurgical sur la lésion) soit cutané (topiques locaux),
- 3) **Chimiothérapie par voie générale**.

Dans tous les cas, même ceux de présentation simple, une **surveillance médicale** est indiquée car l'attitude adoptée est nécessairement temporaire, devant prendre en compte une évolution qui n'est pas prédictible. La surveillance doit être en premier lieu **clinique** et la répétition obsessionnelle d'examen complémentaires n'est pas justifiée. Par contre, il importe d'avoir un avis médical rapide si des signes nouveaux apparaissent et alors de reconsidérer le bilan d'extension de la maladie. L'indication d'un traitement local est toujours justifiée selon le contexte. L'atteinte cutanée isolée ou en association avec d'autres atteintes d'organes peut être améliorée par l'utilisation de moutarde azotée de type chlorméthine (Valchlor®) en application locale. De même, la plupart des traitements orthopédiques doivent être considérés au cas par cas, que cela soit pour un granulome osseux isolé, ou une atteinte vertébrale douloureuse ou menaçant la stabilité du rachis. La survenue d'un pneumothorax nécessite en règle un accolement du poumon à la plèvre selon une technique qui permettra une transplantation pulmonaire ultérieure.

La décision de mettre en route un traitement par chimiothérapie est la plus lourde en termes de soins et d'implications pour le patient et son

entourage.

A ce jour, les **indications d'une chimiothérapie par voie générale** sont :

- 1) existence d'une **atteinte hépato splénique et hématologique**
- 2) existence d'une **atteinte pulmonaire sans atteinte d'un organe à risque chez l'enfant si le score nodulaire⁴⁹ est supérieur à 5 ou si progression du score nodulaire et kystique sur une période d'observation de 3 mois.**
- 3) existence d'une **atteinte osseuse, isolée ou multiple, AVEC une menace fonctionnelle pour un organe sensoriel** (vision ou audition) ou s'il existe un **risque de compression médullaire** ou s'il existe une **symptomatologie osseuse invalidante** (soit douleur, soit boiterie ou menace de fracture).
- 4) les **atteintes cutanées réfractaires** à un traitement local.

Ces indications doivent s'appuyer sur un score d'activité de la maladie et / ou un score pulmonaire tel qu'il est développé plus loin.

4.7 Evaluation de l'activité de la maladie – Un outil pour évaluer la réponse aux thérapeutiques et pour décrire l'histoire naturelle de la maladie

L'histiocytose langerhansienne est une maladie multi systémique, pouvant à la fois générer des complications aiguës et des séquelles permanentes.

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.

mesurées par ce score.

Jusqu'aux années 2010, l'évaluation de ces patients s'est basée sur des critères peu reproductible car très subjectifs, aboutissant à classer la maladie en **maladie active** (pire, stable ou mieux) ou **maladie inactive**^{76;77}.

4.7.1 LE SCORE D'ACTIVITE OU DAS : DISEASE ACTIVITY SCORE

Pour améliorer la classification des patients, un score a été fait par le groupe français (tableau 3) qui permet au moins de rendre compte des atteintes systémiques de la maladie⁶². 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^{56;61} et des comparaisons clinico biologiques^{121;142}.

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

Tableau 3 : Disease activity Score (DAS) / Score d'activité de l'histiocytose langerhansienne⁶²

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 (gamma GT)	> 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
Besoin transfusionnel en culot globulaire dans la semaine précédente	Taux plaquettaire normal	0
	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

4.7.2 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 de mieux exploiter les informations données par le TDM pulmonaire qui est un examen ici déterminant, une revue spécifique des TDM a été organisée sur un échantillon de TDM de patients avec atteinte pulmonaire et relus par 3 radiologues⁴⁹. Ce travail a aussi visé à vérifier l'application du score scannographique (tableau 4) développé par les équipes pneumologiques adultes^{32;219} qui a pu corréler ce score avec les Epreuves fonctionnelles respiratoires.

L'application de ce score chez des enfants porteurs d'atteinte pulmonaire histiocyttaire 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 permet aussi d'affirmer que les atteintes limitées pulmonaires (score nodules / score kystes > 5) n'ont pas de conséquence sur l'état de l'enfant et ne correspondent pas à une situation nécessitant obligatoirement une thérapeutique.

Enfin ce travail a montré que chez l'enfant existait une atteinte pulmonaire scannographique originale comportant une condensation alvéolaire^{49;137}.

Tableau 4 : 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^{32;49;219}

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

4.7.3 SCORE D'ACTIVITE OSSEUSE

A ce jour, aucune publication concernant un score osseux n'a été rapportée. Plusieurs travaux rapportent cependant l'histoire naturelle 'radiologique' des atteintes histiocytaires^{2;199;236}.

Cependant, malgré ces données évolutives, à ce jour, il n'y a pas de manière homogène d'évaluer ces patients. Ceci a conduit à proposer un score d'activité de l'atteinte osseuse « empirique » afin d'aider à la décision

thérapeutique.

A partir de l'expérience acquise sur l'analyse des dossiers des patients et après avis d'un panel d'orthopédistes, de neurochirurgiens, d'ORL le score suivant a été élaboré (tableau 5). Pour calculer un score osseux, il faut prendre en compte pour chaque os, les aspects cliniques et radiologiques puis compter pour chaque atteinte le score, puis sommer les différents os atteints. Si les conséquences fonctionnelles ou les symptômes sont en rapport avec l'atteinte de plusieurs os contigus, on ne compte qu'une fois l'atteinte clinique

responsable de symptômes cliniques. En revanche pour les aspects radiologiques, chaque os doit être compté. Exemple : atteinte de l'orbite par lésions du sphénoïde et du frontal : compter une fois 15 si la vue est menacée et compter 2 fois 5 et 2 s'il existe respectivement une atteinte des parties molles et une large lacune (> 5 cm) sur les 2 os.

A ce jour, ce score de l'atteinte osseuse est uniquement un choix d'expert et aucune validation n'a été effectuée. ***Sa finalité est d'aider à l'indication d'un traitement médicamenteux et à son évaluation. Ce score osseux n'a pas de pertinence pour le choix d'une prise en charge orthopédique.*** (Degré de preuves C).

Si ce score osseux (tableau 5) n'est pas validée, en revanche, il est possible d'utiliser les critères

RECIST⁶⁷ pour mesurer les atteintes tumorales de l'histiocytose en prenant en compte juste le plus grand axe de la plus volumineuse lésion présente. Le Score RECIST ne mesure pas la reconstruction osseuse mais mesure à la fois l'atteinte des parties molles et l'atteinte osseuse elle-même et a permis plusieurs évaluations dans le cadre des histiocytoses¹⁷.

Tableau 5 : score de l'atteinte osseuse

	Score	Exemple
Atteinte d'une fonction Ou sévérité clinique	15	Exophtalmie avec baisse d'acuité visuelle
	15	Atteinte cochléaire et/ou vestibulaire
	15	Compression médullaire - Para parésie voire paraplégie
	15	Sciatalgie ou douleur tronculaire
	15	Compression localisée d'un trajet nerveux
	15	Fracture osseuse
	15	Douleurs localisées si recours à la morphine sans atteinte d'une racine nerveuse
	15	Convulsion par irritation encéphalique
Symptômes cliniques	10	Tuméfaction parties molles y compris exophtalmie si pas d'atteinte visuelle, y compris granulomes du CAE et otorrhée
	10	Douleurs localisées si recours à des antalgiques non morphiniques sans atteinte d'une racine nerveuse
	10	Boiterie Impotence fonctionnelle d'un membre
	10	Instabilités dentaires
Imagerie – atteintes des parties molles	5	Atteintes méningées en regard d'une atteinte osseuse (au moins 1 cm)
	5	Toutes atteintes des parties molles si au moins 2 cm x 2 cm
Imagerie – pas d'atteinte des parties molles	5	Lacunes osseuses si menace fracturaire ou cyphotique
	2	Lacunes osseuses intéressant plus d'une localisation ou lacune osseuse unique dont le grand axe est > à 5 cm sans menace fracturaire
	1	Lacune < 5 cm et unique sans menace fracturaire

4.7.4 SCORE SEQUELLES

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 anglaise¹⁷⁸ 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 Séquelle¹⁷⁸

	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 DDAVP (Minirin®)
	0	Pas de déficit hormonal
Neuro cérébelleux	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	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
Dents	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

4.8 Prise en charge des patients : les options thérapeutiques

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, hématologique, pneumologique et hématologique.

4.8.1 TRAITEMENT LOCAL

Le traitement des lésions osseuses fait appel au curetage, ou éventuellement à des injections de stéroïdes intra tumoraux et bien sûr à toutes mesures d'immobilisation des lésions adaptées à leurs sites anatomiques (corset ou plâtre)²⁶.

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 traitement²²².

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 demande¹²⁸. Ce traitement est indiqué surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (prurit, risque de surinfection...).

Le degré de preuves de l'utilisation de la

chlormétine est C selon le degré de preuves HAS. Une alternative au traitement par Chlorméthine est le traitement par voie générale, par de la mercapto purine (Purinéthol®) à la dose de 50 mg/m² tous les jours pour une période de 3 mois, renouvelable. Ce traitement doit s'associer à des précautions concernant la surveillance de l'hémogramme, du bilan hépatique et enfin s'associer à une prophylaxie de la pneumocystose, par exemple par du Bactrim®.

4.8.2 TRAITEMENT PAR VOIE

GENERALE DE PREMIERE INTENTION

De très nombreuses molécules (cytostatiques ou immuno modulateurs) se sont avérées être efficaces dans les histiocytoses langerhansiennes (tableau 7).

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 1963²¹, 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 8).

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^{76;77}. Ce médicament, ayant un potentiel leucémogène¹¹², ne doit plus être administré en traitement chez ces patients.

Le protocole LCH 3, 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 maladie⁷⁹.

Tableau 7 : Revue des traitements de première ligne existant

Molécule ou association	Degré de preuves HAS	Indication en 2ème ligne OU indication particulière	Cas cliniques ou série inférieure à 10 cas	Série de patients	Phase II	Phase III	Principal apport si démontrés
Schéma VLB stéroïde	B	Oui en rechute	Oui	Oui		Oui Plusieurs essais ^{76;77;79} n et une série de plus de 300 cas ¹⁹⁵	<i>Le traitement de référence</i>
Schéma VCR aracytine	C					Expérience japonaise ¹⁷⁰⁻¹⁷⁴	<i>Efficacité comparable à VLB et stéroïde</i>
Vincristine corticoïde	C			Oui			<i>Efficacité comparable à VLB et stéroïde</i>
Vincristine (monothérapie)	C	Non		Non			?
Vinblastine (monothérapie)	C	Oui		Oui			<i>Possible en monothérapie</i>
Stéroïdes (monothérapie)	C	Oui		Oui			
Cyclophosphamide (monothérapie)	Non évalué	Non	Non	Non			?
Méthotrexate	On rejette l'intérêt du méthotrexate avec un grade B					Oui	<i>Pas d'intérêt lors d'un essai randomisé</i>
6MP purinéthol	B	Oui pour épargner les stéroïdes	Oui	Oui		Oui	<i>Non évaluée en essai randomisé mais valeur pour épargner les stéroïdes</i>
VP16	On rejette l'intérêt du VP 16 avec un grade B (2 essais thérapeutiques randomisés)						<i>Pas d'intérêt lors d'un essai randomisé</i>

Tableau 8: 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 ⁶⁶	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 ⁷⁷	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 ⁷⁹	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 ⁷⁹	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

4.8.3 TRAITEMENT DE DEUXIEME 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 ou non (niveau de preuves B) (tableau 9 à 11)

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

Deux facteurs de pronostiques majeurs ont été identifiés dans les années 1990 : la présence

d'une atteinte hématologique et le caractère réfractaire de cette atteinte aux traitements conventionnels (comportant au moins une cure de 6 injections de vinblastine associés à des corticostéroïdes)^{78;167;222}.

Pour le groupe de patients associant à la fois l'atteinte hématologique et le caractère réfractaire de la maladie (2 à 5 % de l'ensemble des cas), différentes approches thérapeutiques ont été tentées dans les années 1990 (tableau 9), dont en particulier le 2 Cda en monothérapie²³¹ (tableau 10), la transplantation de moelle avec un conditionnement myéloablatif conventionnel¹.

Tableau 9 : Traitement de 2ème ligne (hors thérapie ciblée)

Molécule ou association	Degré de preuves HAS	Indication en 2ème ligne OU indication particulière	Cas cliniques ou série inférieure à 10 cas	Série de patients	Phase II	Phase III	Principal apport si démontré
Anti TNF alpha ¹¹⁵	C	+	Oui 1 cas	Non			Aucun intérêt démontré
Ciclosporine A ^{156;166}	C	+	Oui	Une publication			Aucun intérêt démontré
Interféron alpha ³⁶	C	+	Oui Environ 10 cas rapportés	Non			Faible intérêt
Glivec ^{168;229}	C	+	Oui 1 cas rapportés mais doute sur diagnostic de LCH	Non			Très discutable car le diagnostic du seul cas rapporté est douteux
Thalidomide ¹⁶³	C	+ adulte ou adolescent surtout atteinte cutanée	Oui Environ 30 cas publiés	1 série			Faible apport – toxicité neurologique très limitative
Diphosphonate ^{12;29;30;66;169}	C	Oui pour les atteintes osseuses	Oui	Non			Pas d'efficacité démontrée
Clofarabine	C	?	Oui 2 cas (dont histiocytose + LAL)	Non			?
Immunoglobulines	C	Atteinte neuro dégénérative	2 cas	Non			Stabilisation de l'état clinique
Dérivés de la vitamine A	C	Atteinte neurologique Atteinte cutanée	1	1 série	1		Stabilisation de l'état clinique Réponse clinique sur l'atteinte cutanée
2-Cda (avec ou sans Aracytine) (cf. tableau 10 et 11)	B	Oui	Oui	Plus de 10 séries dont la plus importante de 90 cas cf. infra		Oui	Effet net sur les atteintes tumorales du système central et sur les rechutes NON hématologiques mal contrôlés par VLB et corticoïde
Chlorambucil	C	Non					?
VP16	B					2 essais	2 essais thérapeutiques infirment l'intérêt de ce médicament. Aucun intérêt en plus de VLB
Aracytine	B	Non		Oui			Toujours en association soit avec VCR soit avec VLB
Schéma VP16 Arac	C	Oui	Non	Non			Expérience négative du groupe français rapporté en abstract
Carboplatine ou cysplatine	C	Non	Non	Non			Toxicité connue. Pas d'efficacité particulière
Transplantation de moelle ^{1;63;208}	C	Oui	Oui	Oui			La plupart des résultats sont négatifs sauf pour le conditionnement atténué

Tableau 10: 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
25	C	1	0	0	
45	C	1	0	0	
47	C	1	0	0	
54	C	1	0	1	1
75	C	1	1	1	0
98	C	9	1	1	Pas de réponse.
96	C	1	0	0	
187	C	1	1	0	
188	C	5	0	0	
196	C	1	0	0	
197	C	6	6	0	
201-203	C	13	0	0	
211	C	3	2	1	1
210	C	10	10*	1*	1*
231;232	B	46	83	46	
230	C	1	1	0	
50	C	12	8	0	
179	B	23	0	0	
17	B	44	44	0	
total		180	147	73	Survie 44% si organes à risque et 97% si pas d'organes à risque

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

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

*La transplantation médullaire avec un conditionnement atténué par Fludarabine et Campath® avec un résultat encourageant sur une série de 9 patients²⁰⁸ en partie confirmé sur une série internationale de 87 patients qui a observé une survie de 25% pour les transplantations préparées par un conditionnement myélo ablatifs et de 71% après un conditionnement atténué²²⁸. Mais une transplantation médullaire est loin d'être réalisable rapidement et les délais d'organisation en limitent la possibilité.

L'association de 2-Cda et aracytine, est apparue beaucoup plus régulièrement, depuis sa publication initiale de 10 patients²³, comme capable de contrôler la maladie chez des patients initialement réfractaires (tableau 11). 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 survie⁵⁶ dans le cadre de la publication de cet essai sur 30 patients (tableau 11). Ainsi, le pronostic vital de l'histiocytose langerhansienne a considérablement été changé depuis 1998 permettant de faire 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 français¹⁹⁵ avec un effet qui s'est confirmé sur le groupe de patients à haut risque. Ainsi, en améliorant la survie des patients les plus graves, la mortalité globale des histiocytoses langerhansiennes avant l'arrivée des thérapies ciblées étaient de 98%.

Tableau 11 : 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
⁴⁰	C	1	1	1	1 (association 2-Cda et Ara-C)
¹⁷⁶	C	1	1	1	Pas de réponse à 2-Cda Réponse partielle à 2-Cda et Ara-C puis HSC T
⁵	C	3	3	0	Bonne réponse
LCH S 2005 ⁵⁶	B	27	27	27	85% de bonne réponse
French survey ¹⁹⁵	B	44	44	42	85% de réponse complète
TOTAL		76	76	71	Environ 85% de réponse

4.8.3.2 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.

L'utilisation du vémurafénib est apparue à la fois plus simple à utiliser que la chimiothérapie et plus efficace rapidement^{61;122} (tableau 12). De ce fait, par rapport à la période d'avant 2010, l'ensemble de la thérapeutique de 2ème 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}¹¹⁸. Il est aussi établi qu'une thérapie anti BRAF est très rapidement efficace sur les manifestations

systemiques de la maladie.

Le taux de réponse complète et partielle à 6 semaines est d'environ 95%⁶¹ (tableau 13). Les résultats sont obtenus avec le vémurafénib (Zelboraf®) 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 photosensibilité 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 Vémurafénib est un élément important à surveiller avec une dose efficace entre 15 et 30 mg/l, et une toxicité au delà de 40 mg/l.

Tableau 12 : Revue de la littérature concernant la thérapie ciblée dans les histiocytoses

Publication (année)	Histiocytose langerhansienne / autres histiocytoses	Médicaments	Degré de preuves HAS	Nb de cas rapportés	Nb patients réfractaires	1 ^{er} ligne	Nb d'enfants < 15 ans	Nb de cas avec RO+	Nb de réponse	Survie à long terme
2013 ¹¹⁰ 2014 ¹¹¹	HL ECD Mixte 8 ECD dont 3 mixtes	VMF	C	8	8	Interféron Stéroïde	0	0	3	Oui > 1 ans
2014 ¹³⁰	HL ECD non distinct	VMF	C	18	?	?	0	?	14	?
2014 ³⁷	HL	VMF	C	1	1	Steroïde thalidomide	0	0	1	> 1 an
2014 ³¹	HL	VMF	C	1	1	VLB stéroïde 2Cda	0	0	1	3 mois
2015 ⁸⁰	HL	VMF	C	1	1	VLB stéroïde 2Cda	0	0	1	1 an
2019 ⁸³	HL	Trama	C	2	2	?	0	0	2	?
2019 ⁶⁵	HL (2 avec JXG)	VMF Dabrafénib Tramatinib	C	21	? (7 patients MS et 14 ND HL)	?	18	7	6	1
2017 ²²⁶	HL ECD (?)	VMF	C	1	1	VBL stéroïde	1	1	1	1.5 ans
2017 ^{61;142}	HL	VMF Dabrafénib	C	1	1	VLB stéroïde	1	1	1	>2 ans
2014 ^{61;122}	HL	VMF	C	1	1		1	1	1	Oui > 5 ans
2018 ^{61;114}	HL	VMF	C	1	1	VLB stéroïde	1	1	1	> 2 ans
2019 ⁶¹	HL	VMF	B	54	54	VBL Stéroïde (cf. tableau 13)	54	44	54	98% à 2 ans
total				83			55			

Abréviations VMF : Vémurafénib ECD Erdheim Chester Disease, JXG Juvenile Xantho Granuloma

Tableau 13 : Détail de la série de patients pédiatriques porteurs d'histiocytose langerhansienne traités par vemurafenib⁶¹

Caractéristique	Tous les patients (n = 54)	RO ⁺ (n = 44)	RO ⁻ (n = 10)	Valeur de P RO ⁻ v RO ⁺
Fille/ Garçon	26/28	21/23	5/5	NS
Age au diagnostic, médiane (min -max), ans	0.9 (0.1–6.5)	0.9	1.4	NS
Première ligne				
Vinblastine–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%) ADW 1 (1.8%) ADS	43 ADW 1 ADS	10 ADW	
Age au J1 VMF, médiane (min -max), ans	1.8 (0.18–14)	1.64	3.4	0.0003
Anomalies hématologiques (cytopénie)	41 (74.1%)	41 (93%)	0	
Activation Macrophagique	6 (11.1%)	6 (14%)	0	
Disease Activity Score (médiane)	7	10	3	0.0001
VMF dose lors du traitement au long cours, mg/kg	23.5	24	20	NS
Durée Totale a, médiane/ durée total en mois-patients	13.9/855	14.1/698	12.6/157	NS
DAS 60–80 jours après le J1 du VMF (médiane)	0	0	0	
Réponse selon les critères de la société histiocyttaire 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

4.8.3.3 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 (tableau 9) reprend les différentes approches proposées. Parmi ces approches, le 2 Cda tient une place remarquable car il est souvent efficace en 2ème ligne (tableau 10). Il existe aussi un intérêt pour l'utilisation de la

thérapie ciblée ici (tableau 12) ce qui place l'indication de la thérapie ciblée en 3ème ligne.

4.8.4 CAS PARTICULIER : ATTEINTE NEUROLOGIQUE

Une atteinte neurologique est rare dans l'histiocytose langerhansienne, puisque rapportée dans 1 à 5% des cas¹¹⁷. Schématiquement, on distingue deux types d'atteinte neurologique¹⁹, qui ont des caractéristiques épidémiologiques, cliniques, radiologiques et pathologiques distinctes :

- les formes 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 supérieures¹⁷⁷. Ces formes s'installent souvent plusieurs années après le diagnostic initial. Il existe des signes IRM spécifiques¹⁶⁰ ainsi qu'un profil particulier au PET-scanner¹⁹⁴. 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 endocrinienne (diabète insipide notamment), la présence d'une mutation BRAF^{V600E} et l'atteinte osseuse crâniocéphalique, en particulier de la base du crane^{64;117}. A ce jour, deux séries de patients ont rapporté un essai thérapeutique concernant soit l'acide tout trans rétinolique¹³¹, soit l'association vincristine et aracytine³. Il existe aussi quelques cas cliniques rapportant l'effet des immunoglobulines¹³². Le degré de preuves est donc minimal pour la prise en charge thérapeutique et ne dépassent pas C. Ce qui est par contre très utile est une prise en charge psycho sociale intégrée et précoce.

– Si l'atteinte neurodégénérative possède une signature IRM tout à fait typique, certains patients peuvent avoir durant des années, les mêmes anomalies IRM SANS développer la moindre symptomatologie clinique invalidante¹⁹³.

– On doit enfin noter que l'atteinte neurodégénérative est associée à un haut niveau de dosage du Neurofilament dans le LCR et le sang^{82;116}.

4.8.5 CAS PARTICULIER : ATTEINTE ENDOCRINIENNE

L'atteinte endocrinienne de loin la plus fréquente est le diabète insipide par carence en hormone antidiurétique, post-hypophysaire⁶⁴. L'atteinte anté-hypophysaire (déficit en hormone de croissance en particulier) est moins fréquente mais est présente chez 50% des patients avec diabète insipide^{63;64}. 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). En revanche, 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)⁶⁴. Il s'agit d'une association morbide et la chronologie de ces atteintes est variable, l'atteinte hypophysaire pouvant précéder¹⁵⁹, 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^{38;64}. Ainsi, à ce jour, il est peu vraisemblable qu'un traitement conventionnel réduise le risque de diabète insipide ni le risque d'atteinte neurodégénérative 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 croissance⁶³.

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.

4.8.6 CAS PARTICULIER : ATTEINTE HEPATIQUE

A long terme, une atteinte du foie peut se compliquer d'une atteinte des voies biliaires avec cholangite sclérosante, qui évolue vers une 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 la cirrhose. Des greffes hépatiques ont été nécessaires et réalisées dans ce type de situation.

4.8.7 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 », visible pour des formes déjà évoluées. Le scanner, plus sensible, montre l'association de 2 types de lésions élémentaires : nodules et kystes. Ces lésions peuvent être confluentes et évoluer vers un aspect d'emphysème. La maladie peut par elle-même entraîner des condensations alvéolaires chez l'enfant⁴⁹. Si la lésion pathologique, chez l'enfant, est proche¹³⁷ de celle de l'adulte¹³⁶, 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 intractables¹⁴⁵.

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

Au plan thérapeutique, l'arrêt du tabac peut être suffisant dans les atteintes pulmonaires isolées du jeune adulte fumeur, avec une restitution ad integrum du parenchyme. Ceci n'a pas bien sur pas de sens chez les nourrissons. A l'inverse, certains patients présentant une insuffisance respiratoire avec destruction parenchymateuse ont reçu une greffe pulmonaire. Il existe maintenant plusieurs cas de réponses très spectaculaires au 2 Cda^{74;152} et aux thérapies ciblées^{145;153}.

L'évolution au long cours des formes

pulmonaires avec destruction pulmonaire est malgré tout complexe à prédire et peut à la fois s'améliorer d'une façon inattendue¹⁴⁶ ou nécessiter une transplantation pulmonaire⁴⁸.

4.8.8 CAS PARTICULIER DE L'ADULTE

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^{7;20;27;95;157;158;184;201-203;212;234}.

Aucun essai thérapeutique n'a jamais été publié et le panel des thérapeutiques utilisées apparaît à la fois plus large que chez l'enfant et surtout moins validé. Ainsi la thalidomide, les diphosphonates sont proposés dans certains cas. Les patients peuvent recevoir des schémas thérapeutiques proches de ceux de l'enfant, comportant en particulier de la vinblastine²¹⁸. 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 littérature²¹⁸. Le 2 Cda semble constituer un traitement de 2ème ligne très utile chez les patients adultes²⁰¹⁻²⁰³.

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 Chester¹²⁵.

4.9 Résultats observés dans la cohorte du registre français des histiocytoses

Le groupe de travail, qui est celui sur lequel le centre de référence s'est appuyé, a commencé à travailler au début des années 1990. Sa première étude a été une étude rétrospective entre 1983 et 1993²²². Par la suite, le groupe français a participé d'une façon systématique aux essais thérapeutiques de la société histiocyttaire, dont l'essai LCH II de 1996 à

2001⁷⁷ et l'essai LCH III⁷⁹. Le groupe français, à partir de son expérience des formes sévères²³ a animé le protocole LCH S 2005 associant 2-Cda et aracytine⁵⁶.

Avec l'expérience accumulée, et les données du registre français, il est possible de considérer que la mortalité du fait de la maladie a significativement changé dans les 20 dernières années passant, pour l'enfant de moins de 15 ans, d'un taux de mortalité de 10 % à 5 ans à un taux de mortalité < 1% à 5 ans (figure 2). Ce changement peut être expliqué par plusieurs facteurs : Il existe sûrement une amélioration qui tient à une meilleure connaissance de la maladie, à une meilleure utilisation des chimiothérapies existantes. Mais cela tient aussi à l'utilisation de l'association 2-Cda et aracytine qui, quoiqu'administrée à un très faible nombre de patients, permet de rattraper les formes graves, celles qui impactent la mortalité.

Dans la suite de cette approche thérapeutique et compte tenu de l'avancée des connaissances des bases fondamentales de l'histiocytose et tout particulièrement des bases moléculaires, le groupe français, bénéficiant aussi de l'approche adulte dans la maladie d'Erdheim Chester¹¹⁰, a proposé pour la première fois une thérapie ciblée à un nourrisson porteur d'une forme réfractaire¹²², à la place d'une association 2 Cda Arac, résultat étendue à une série de patients de 54 patients en Europe permettant de contrôler des maladies réfractaires, y compris à l'association 2 Cda et AraC⁶¹ permettant d'obtenir, dans ce groupe de patients au pronostic très réservée, une survie de 98% (figure 3).

Figure 2 : Evolution de la survie en France de 1983 à 2012 chez l'enfant de moins de 15 ans¹⁹⁵

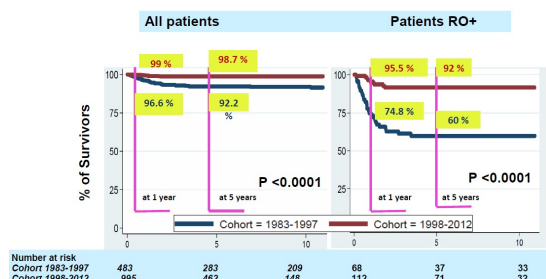
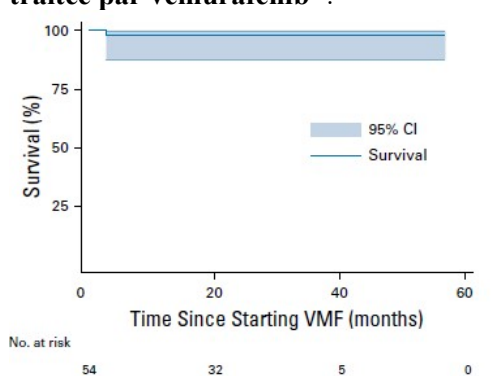


Figure 3 : Survie des enfants ayant une histiocytose langerhansienne réfractaire traitée par vemurafenib⁶¹.



4.10 Difficulté d'organiser un essai thérapeutique et intérêt de recommandations

Le réseau Français a participé à 2 essais thérapeutiques internationaux de première ligne, le protocole LCH II⁷⁷ et le protocole LCH III⁷⁹, et ce dernier la France, a été terminé en novembre 2007. L'essai LCH IV s'est ouvert en avril 2013. Le groupe français s'étant investi à partir du 2009 sur les approches moléculaires de l'histiocytose et les thérapies ciblées, et l'essai thérapeutique LCH IV étant apparu très peu innovateur (par une classification très peu pertinente des patients et de la réponse thérapeutique et par la question thérapeutique posée concernant l'intérêt d'une 2^{ème} année de traitement par 6 mercapto

purine), le groupe français n'a pas participé à cet essai qui à la fin 2021 est en cours dans plusieurs pays européens et dont la structure est similaire à ces recommandations. Cet essai ne prend pas en compte l'apport de la biologie moléculaire et des thérapies ciblées.

La difficulté à mettre en place un essai thérapeutique au niveau international tient à plusieurs facteurs, mais d'abord et avant tout, à l'effet des progrès obtenus. : Avec une mortalité attendue inférieure à 2 ou 3 % et avec une réduction du nombre de rechutes par la prolongation à un an du traitement d'entretien à 1 an, il est possible de considérer que la thérapeutique actuelle a atteint une limite. De fait cet essai s'apparente plutôt à des recommandations qu'à un essai.

Il semble utile de mieux surveiller plusieurs indicateurs concernant la maladie, d'accumuler des informations physiopathologiques, tout en confirmant les résultats, plutôt que de se lancer dans un essai thérapeutique difficile sur le plan méthodologique (car nécessitant à la fois un grand nombre de patients et un long délai de surveillance, dans plusieurs pays), sans base rationnelle solide.

L'essai LCH IV a cependant été activé en 2013 dans quelques pays, et a proposé de randomiser la durée du traitement d'entretien sur 2 ans, de même que la prise au long cours de purinéthol. L'équipe française ne participe pas directement à cet essai, mais l'approche thérapeutique de ce PNDS correspond au bras de référence de cet essai qui est finalement inchangé depuis 2003.

Les recommandations proposées ici peuvent être considérées comme les plus solides dans l'état des connaissances en 2021 dans une maladie rare mais nous devons noter qu'aucune approche thérapeutique disponible à ce jour ne peut être considérée comme disposant d'un

degré de preuves A, et sont au mieux d'un degré B ou C (gradation HAS).

On retrouve de ce fait des enjeux d'amélioration des soins concernant la prévention des séquelles tardives, l'application des protocoles évalués chez l'enfant et chez l'adulte.

Ces questions peuvent être abordées sans pour autant organiser un essai thérapeutique, mais simplement en évaluant des recommandations thérapeutiques et en offrant aussi une base pour des études biologiques potentiellement associées (même si non présentes dans ce document).

4.11 Synthèse des données thérapeutiques

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 Vémurafénib 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 vémurafénib (15% vs 1%) rend cette dernière option la plus pertinente en 2021 pour le traitement de 2ème 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 bon 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.

5 Objectifs des recommandations

L'ensemble des considérations précédentes motive les objectifs de ces recommandations qui sont :

- 1) De réduire la mortalité chez l'enfant de moins de 15 ans par histiocytose langerhansienne à une proportion < 1 %.
- 2) Diminuer le taux de séquelles à long terme de l'histiocytose en proposant une approche plus active des formes à risque.
- 3) D'offrir une approche la plus optimale pour le diagnostic des patients, en limitant la démarche diagnostique aux examens pertinents et en distinguant les examens qui font l'objet d'un projet de recherche.
- 4) D'évaluer chez l'adolescent la tolérance et l'efficacité des recommandations proposées chez l'enfant de moins de 15 ans.
- 5) De constituer une base de données comportant des informations cliniques afin d'organiser des études ancillaires, en particulier concernant la détermination de biomarqueurs. Il est recommandé de proposer l'étude HISTO TARGET, étude associée à ces recommandations.

6 Recommandations pour le diagnostic et le bilan

6.1 Modalités du diagnostic

6.1.1 AFFIRMER LE DIAGNOSTIC D'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

L'histiocytose langerhansienne, évoquée sur une présentation clinique compatible, doit être prouvée par une biopsie selon les critères de la Société Histiocytaire et la classification récente. Ces critères anatomopathologiques nécessitent la mise en évidence de l'antigène CD1a ou CD207 (Langerin) sur les tissus étudiés (par immuno cytologie ou immuno histologie) ou la mise en évidence de granules de Birbeck dans les cellules étudiées (microscopie électronique).

Un diagnostic radio clinique est admissible uniquement pour un suivi observationnel SANS traitement par voie générale de type chimiothérapie.

6.1.2 LISTE DES DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS

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.

Cette liste (tableau 14) n'est sûrement pas exhaustive mais offre une gamme des diagnostics à évoquer.

Tableau 14 : diagnostic différentiel de l'histiocytose langerhansienne – liste non limitative

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

6.1.3 BILAN SYSTEMATIQUE INITIAL POUR TOUS PATIENTS

L'ensemble du bilan recommandé est détaillé dans l'annexe 14.8.

* Données précises concernant l'histoire de la maladie.

* Examen clinique :

Température corporelle, poids, taille, statut pubertaire.

Eruption cutanée (estimation de la surface atteinte), purpura, saignements.

Ictère, pâleur.

Examen ORL et stomatologique.

Adénopathies, infiltrations tissulaires.

Symptômes respiratoires : dyspnée, tachypnée, tirage intercostal.

Présence d'une hépatosplénomégalie (mesurer la taille du foie et de la rate), d'œdèmes ou d'ascite.

Examen neurologique (anomalies des paires crâniennes, syndrome cérébelleux notamment) et situation scolaire.

Interrogatoire incluant une recherche d'information sur la diurèse et les apports hydriques journaliers.

* Examens complémentaires :

a) Pour tous les patients :

- NFS, plaquettes, ferritine, CRP, bilan hépatique complet, albuminémie, bilan de coagulation (TP, TCA, fibrinogène), dosage des triglycérides, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, dosage pondéral des Ig GAM, sous population lymphocytaire.

- La recherche d'infections virales (sang) est recommandée par des techniques directes pour

ce qui concerne le CMV, l'EBV, ou tout autre germe si suspicion clinique.

Imagerie

Sont recommandés systématiquement

- Une radiographie de thorax (face)
- Une échographie abdominale pour évaluer l'échogénicité et l'écho structure du foie et de la rate et rechercher des ganglions profonds.

- Une évaluation des lésions osseuses de la tête, du tronc (rachis) et du bassin. La modalité d'imagerie est laissée au choix des centres :

- soit une IRM du crâne, du rachis et du bassin

- soit des radiographies standards du crâne (F et P), du rachis (P +/-F) et du bassin (F).

- Une IRM cérébrale explorant l'encéphale, évaluant à la fois la zone anatomique de l'hypophyse et l'ensemble de l'encéphale pour recherche des signes 'neuro dégénératifs' est recommandée en cas d'atteinte de la base du crâne, de maladie BRAF^{V600E} ou d'atteinte hypophysaire.

- une étude du LCR est recommandée si la maladie est porteuse d'une mutation BRAF^{V600E} ou s'il existe une atteinte de la base du crane ou s'il existe une atteinte hypophysaire ou une anomalie de l'IRM encéphalique. L'étude du LCR vise à mesurer le taux de NFL, examen qui n'est pas fait en routine dans tous les laboratoires mais qui est centralisé pour l'instant auprès du CRMR.

- pour tout patient ayant une atteinte multi organe BRAF^{V600E} : Etude de la charge BRAF^{V600E}.

- la participation à la collecte d'échantillons biologiques (tissus et sang) est hautement souhaitable (projet HISTIO TARGET –contact auprès du Registre).

b) Pour tout diagnostic d'histiocytose langerhansienne avant 2 ans OU pour toute histiocytose langerhansienne présentant une atteinte sévère OU en cas de récurrence, demander sur la biopsie initiale la recherche de la mutation somatique *BRAF*^{V600E}. Dans cette perspective, il est aussi recommandé d'inclure les patients dans l'étude HISTIO TARGET.

c) Tout patient au-delà de l'âge de la puberté et chez qui une indication de traitement par voie générale est recommandée doit avoir au diagnostic un examen neurologique électrique périphérique (électro myogramme et vitesse de conduction nerveuse) afin de constituer une référence pour le suivi, compte tenu de la fréquence importante de neuropathie périphérique chez les patients recevant de la vinblastine.

6.2 Définition des atteintes d'organes

Ces définitions sont développées dans le tableau 15.

Tableau 15: définition des atteintes d'organes

Atteinte hématopoïétique	<p>Au moins 2 cytopénies :</p> <ul style="list-style-type: none"> • anémie: hémoglobine <10 g / dl (nourrissons <9,0 g / dl), non due à d'autres causes, par ex. carence en fer • leucocytopenie: leucocytes <4,0 x10⁹ / l • thrombocytopenie: plaquettes <100 x10⁹ / l <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 hémoglobine <7 g / dl ou plaquettes <20 x10⁹ / l</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 γ 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

La règle est de considérer que l'atteinte d'un organe repose sur des examens biologiques ou radiologiques si une histologie formelle sur un organe atteinte 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.

6.3 Evaluation en fonction des atteintes d'organes

Tableau 16 : bilan d'extension par organes

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

6.4 Indications de traitement ou d'attitude attentiste pour une poussée initiale ou lors d'une rechute

Tableau 17 : indications d'un traitement par voie générale – Ceci pour toute poussée survenant initialement OU lors du suivi.

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

Situation A	Atteintes hématologiques ou hépato spléniques	Score systémique > 3
Situation B	Atteintes osseuses incluant ORL et stomatologique	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...)
		Les atteintes radiologiques osseuses multifocales ne sont pas une indication en soi de traitement par voie générale
Situation C	Atteintes Cutanées	Si DAS > 2 et pas de réponse à un traitement local
Situation D	Atteintes du SNC et des parties molles	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	Atteintes pulmonaires	Si score nodules ou condensations > 5
		Pneumothorax
<i>APPLIQUER les mêmes règles lors d'une rechute – réactivation</i>		
<i>La présence de lésions résiduelles non évolutives n'EST PAS une cible pour un traitement systémique</i>		
Toute autre situation ne justifie pas un traitement par voie générale -cytostatique. L'apparition d'un diabète insipide n'est pas une indication de traitement.		

7 Recommandations de suivi pour les patients n'ayant pas d'indication de traitement par voie générale

7.1 Schéma de suivi

Les indications de traitements locaux font l'objet de recommandations particulières et nécessitent un suivi spécifique (orthopédique, neuro chirurgical, endocrinien, dermatologique...).

Le seul traitement par voie générale autorisé ici est l'utilisation de l'anti inflammatoire non stéroïdien.

La monothérapie par corticoïde n'est pas recommandée (aucune donnée de la littérature).

La durée de suivi est également de 5 ans et les échéances de suivi sont celles détaillées dans l'annexe 10.8.

7.2 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).²⁶ L'efficacité du curetage, ou d'injections de stéroïdes intra lésionnel, parfois effectuée, n'a pas été évaluée. 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 cytotoxique²⁶.

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 traitement²²².

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 demande¹²⁸. Ce traitement est indiqué surtout si les signes cutanés sont importants et gênants sur le plan fonctionnel (prurit, risque de surinfection...). En cas d'atteinte très étendue ou proche des zones muqueuses, ce traitement n'est pas adapté et il nécessite une application par une personne formée. Ainsi en pratique, il est rarement utilisé. Le degré de preuves de l'utilisation de la Chlormétine est C selon le degré de preuves HAS. Une alternative au traitement par Chlorméthine est le traitement par voie générale, par de la mercapto purine (Purinéthol®) à la dose de 50 mg/m² tous les jours pour une période de 3 mois, renouvelable. Ce traitement doit s'associer à des précautions concernant la surveillance de l'hémogramme, du bilan hépatique et enfin s'associer à une prophylaxie de la pneumocystose, par exemple par du Bactrim®.

7.3 Bilan pour toute suspicion de réactivation

Le bilan initial est à refaire. Le bilan radiologique sera orienté par le symptôme clinique. Une fois ce bilan réalisé, la règle de décision est la même qu'initialement.

8 Traitement par voie générale de première ligne

8.1 Objectif

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 4 représente l'ensemble du traitement.

8.2 Description de l'induction 1

La cure d'induction est représentée par la figure 5.

Prednisone par voie orale à la dose de 40 mg/m² en trois prises pendant un mois, avec diminution progressive sur deux semaines,

Vinblastine à la dose de 6 mg/m² 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 mercapto purine à la dose de 50 mg/m².

Figure 4 : HL2021- vue d'ensemble du traitement

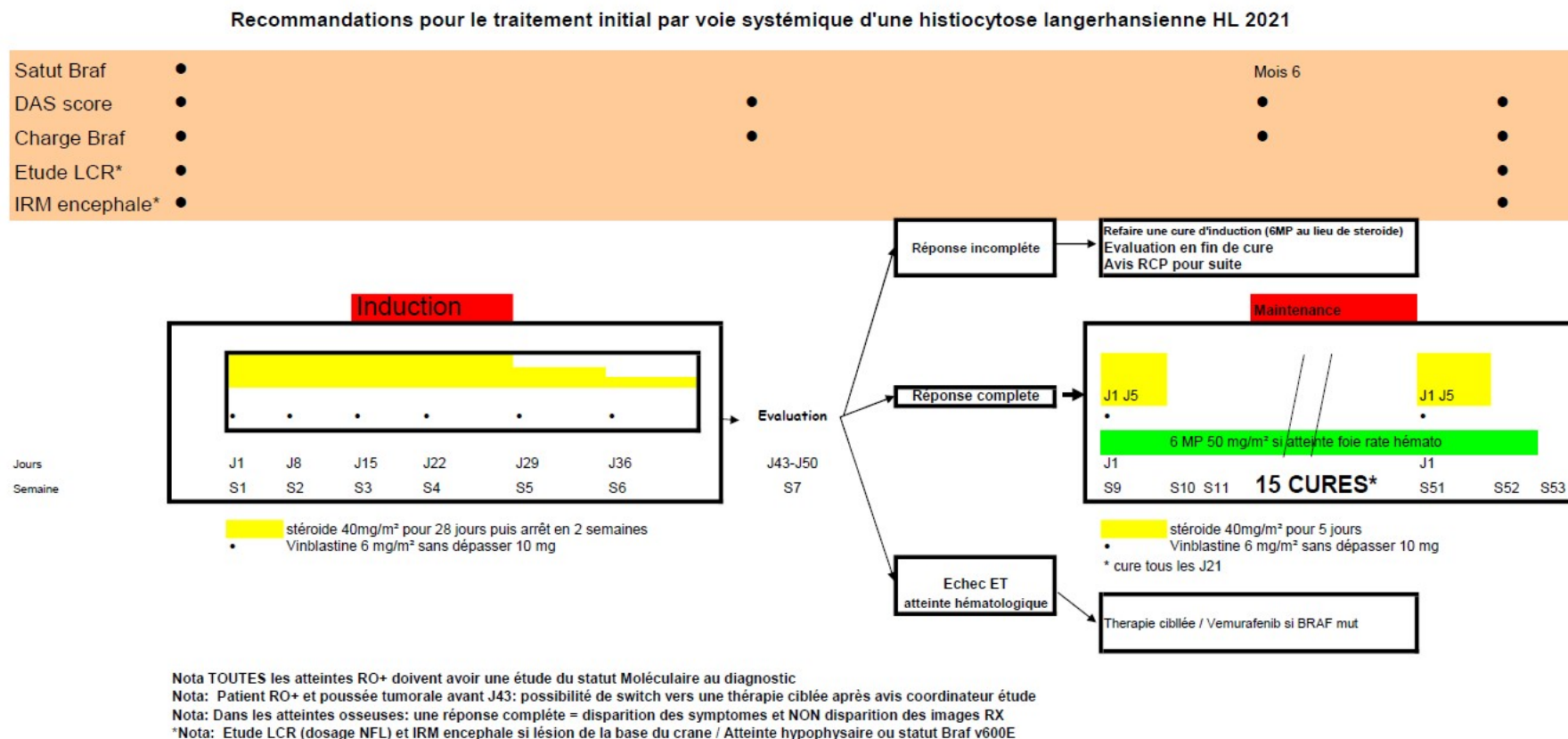
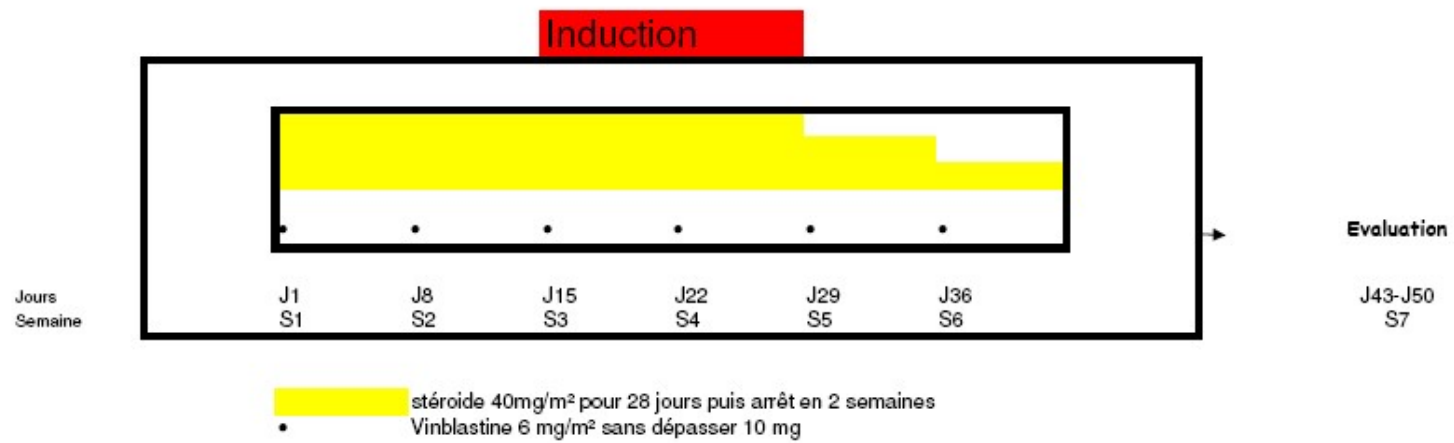


Figure 5 : schéma de l'induction 1



8.3 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 para cliniques 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 18)

Tableau 18 : règles de décision après la première cure d'induction n°1

Réponse	Décision pour la suite du traitement
DAS < 3 si RO- : disparition des signes fonctionnel et de l'atteinte des parties molles (RECIST > 70%)	Traitement d'entretien.
DAS entre 3 et 5 Si RO- : diminution des signes fonctionnel et de l'atteinte des parties molles (RECIST <=70%)	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 CRM 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 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.

8.4 Description de l'induction 2

Le Schéma de l'induction 2 est modifié par rapport à l'induction 1 (figure 6) : les stéroïdes sont remplacés par la 6 Mercapto Purine : **50 mg/m²** quotidien pour 6 semaines.

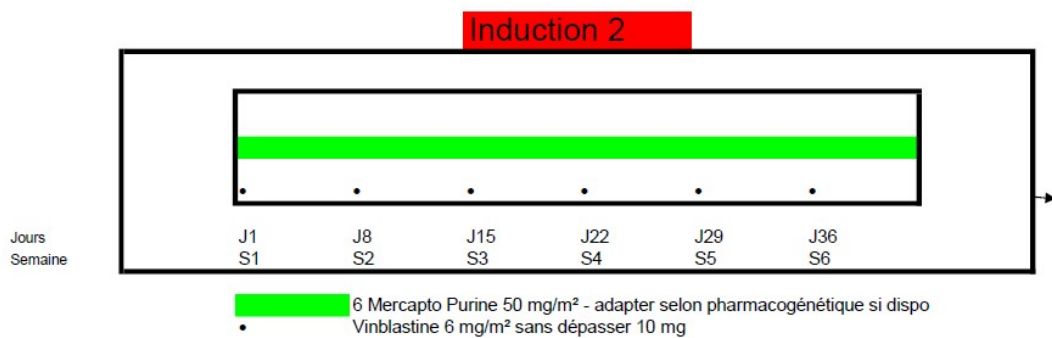
Vinblastine à la dose de 6 mg/m² en bolus aux jours J1, J8, J15, J22, J29, J35.

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

Le Bactrim® comme prévention de la pneumocystose est recommandé.

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

Figure 6 : schéma de l'induction 2



8.5 Evaluation 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 de l'induction 2. Les examens utiles à l'évaluation sont d'abord les paramètres cliniques et les

Au terme de l'évaluation un score d'activité est de nouveau calculé et sert comme règle de décision (tableau 19).

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 pour l'évaluation de la réponse thérapeutique.

Tableau 19: règle de décision après la deuxième cure d'induction n°2

Réponse	Décision pour la suite du traitement
DAS < 3 si RO- : disparition des signes fonctionnel et de l'atteinte des parties molles (RECIST > 70%)	Traitement d'entretien

DAS entre 3 et 5 Si RO- : diminution des signes fonctionnel et de l'atteinte des parties molles (RECIST <=70%)	Traitement à discuter avec les coordinateurs du groupe de travail et avis RCP nationale: il n'est pas recommandé de faire une 3 ^{ème} 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</i> ^{V600E} 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 n°2 - 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.

8.6 Traitement d'entretien

Le traitement d'entretien (figure 6) 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 :

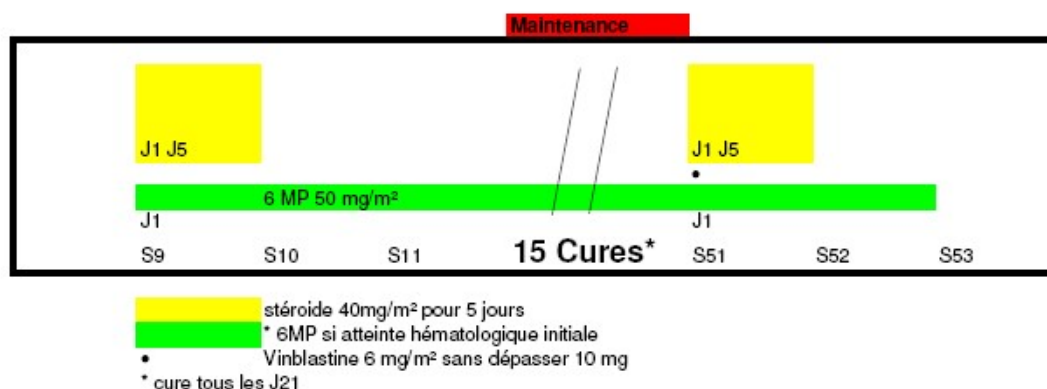
Vinblastine : 6 mg/m² IVD toutes les trois semaines, à débiter deux semaines après la dernière injection de vinblastine du protocole d'induction (**Nota : ne jamais dépasser 10 mg par injection IV**)

Prednisone : 40 mg/m² et par jour en trois prises pendant cinq jours toutes les trois semaines,

6 Mercaptopurine (Purinéthol®) à la dose de 50 mg/m² 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 6 : 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 dans l'annexe 10.8.

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.

8.7 Traitements associés

– **Prévention de l'infection à pneumocystis carinii** : Elle est recommandée systématiquement et doit être assurée en règle par du triméthoprim/sulfaméthoxazole (Bactrim®), à la dose de 25 mg/kg de sulfaméthoxazole, trois fois par semaine, durant tout le traitement ou des aérosols de pentacarinate si allergie.

– **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.

8.8 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.

8.9 Adaptation des thérapeutiques et cas particulier

8.9.1 EFFET ACCORDEON :

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.

8.9.2 INFECTIONS A REPETITIONS ET DEFICIT 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.

8.9.3 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.

8.9.4 TOXICITE HEMATOLOGIQUE :

Un taux de polynucléaires neutrophiles supérieur à $500/\text{mm}^3$ et un taux de plaquettes supérieur à $100\,000/\text{mm}^3$ 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.

8.9.5 AJUSTEMENT EN FONCTION DE L'AGE :**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.

8.9.6 HEPATOTOXICITE :

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.

8.9.7 NEPHROTOXICITE :

A priori, aucune néphrotoxicité est 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.

8.9.8 TOXICITE 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.

8.9.9 TOXICITE 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.

8.9.10 ASSOCIATION AVEC UN DIABETE 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.**

8.9.11 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.

8.9.12 VOIE D'ABORD VEINEUSE

Le traitement 'standard' par Vinblastine et stéroïde ne rend pas nécessaire la pose d'une voie d'abord centrale. Cependant la vinblastine est un produit caustique devant être administré strictement en intraveineux. Il importe donc d'avoir pour chaque patient un avis infirmier

sur le capital veineux et d'indiquer la pose d'un port-a-cath ou d'un cathéter veineux en cas de difficultés pour trouver des voies veineuses fiables. Le traitement par 2 Cda en monothérapie peut être conduit par voie sous cutanée et ne nécessite donc pas la pose d'une voie veineuse centrale.

8.10 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.

8.11 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 dans l'annexe 14.8.

9 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 20 : définition de l'échec thérapeutique dans l'histiocytose langerhansienne

situation	Cible Clinique	Critères pour affirmer le caractère réfractaire
RO+r	Organes à risque (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypo albuminémie sévère < 20 gr/l) Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde	DAS en progression ou DAS stable si DAS > 3
RO-r	Pas d'organes à risque (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypoalbuminémie sévère < 20 gr/l) ni atteinte pulmonaire Réfractaire à 2 lignes VBL stéroïde ou VCR stéroïde /Et clofarabine / 2 Cda / VCR Arac	Maladie progressive en imagerie selon les critères RECIST.
SCr	Cholangite sclérosante avec lésion anatomique (MRI)	Cholangio IRM
POUMON r	Altération du TDM thoracique (score kystes > 5) Avis RCP	TDM score
Neuro dégradation symptomatique	Atteinte Neuro dégénérative avec symptômes cliniques: SARA > 5 ou existence d'un trouble neuro cognitive modifiant la vie sociale d'une façon significative	ICARS ou score SARA ou existence d'un trouble neuro cognitive modifiant la vie sociale d'une façon significative
Neuro dégradation asymptomatique	Atteinte Neuro degenerative SANS symptômes cliniques	Apparition d'une anomalie IRM si l'examen précédent est normal

r : réfractaire

10 Recommandations pour l'utilisation du 2-Cda en monothérapie

10.1 Indications

Les indications du 2-Cda en monothérapie ne concernent que les atteintes dites sans atteinte d'organes à risque (RO-) 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.

10.2 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), 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 germes si identifiés.
- Echographie abdominale ou IRM hépatique

si atteinte hépatique ou splénique.

-Radiographie de squelette selon orientation clinique.

-Scanner pulmonaire si orientation clinique ou anomalie sur 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.

10.3 Schéma thérapeutique

10.3.1 LES 2 CURES INITIALES

2-Cda : 5 mg/m²/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/mm³ et Plaquettes > 75 000/mm³.

10.3.2 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. En cas d'allergie des aérosols de pentacarinat peuvent remplacer le Bactrim.

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

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 émetisant.

G-CSF: en principe, non nécessaire.

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

10.3.3 REGLES DE DECISION APRES 2 CURES

La réponse doit être évaluée durant les semaines 5 ou 6 après le début de la 2^{ème} 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 active** après les 2 cures initiales, 4 cures d'entretien seront réalisées (dose cumulée

de 150mg/m²).

Si la maladie est améliorée **et non active** après les 2 cures initiales, 3 cures d'entretien seront réalisées (dose cumulée de 125mg/m²).

La dose cumulée totale de 2-CdA ne devra pas dépasser 150mg/m².

10.3.4 LES CURES D'ENTRETIEN

4 cures de 2-CdA à 5 mg /m² /jour pendant 5 jours, administrées par une perfusion IV de 2 heures ou par voie sous cutanées. Les cures sont administrées tous les 28 jours sous réserve d'un chiffre de polynucléaires neutrophiles >500 /mm³ et plaquettes > 100.000/mm³.

10.3.5 SURVEILLANCE BIOLOGIQUE ET IMMUNOLOGIQUE

Le 2 Cda est un médicament très immuno suppressor et rend nécessaire une surveillance du bilan immunologique (Ig GAM, phénotypage lymphocytaire évaluation de la lymphopénie) AVANT chaque cycle et tous les 3 mois dans l'année qui suit la fin du traitement. Il sera poursuivi jusqu'à normalisation du nombre de CD4 tant que celui-ci reste inférieur à 200/mm³..

Les précautions (prophylaxie de la pneumocystose, perfusion d'immunoglobulines..) sont indiquées tant que l'immunosuppression persiste.

10.3.6 EVALUATION ET CRITERES DE REPOSE

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^{ème} cure, la 4^{ème} et la 6^{ème} cure.

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

11 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 vémurafénib 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^{V600E}* et de C pour les autres indications. Mais l'implication systématique de mutations activatrices de la voie des Mapkinases et la balance risque bénéfice par rapport aux chimiothérapies intensives, sur la base de « case report » et d'avis d'experts fait indiquer cette approche dans les situations très précises que nous indiquons ici.

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 des 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 et l'information spécifique du patient et des

parents est nécessaire.

11.1 Choix de la molécule pour la thérapie ciblée

Tableau 21 : choix des molécules pour les thérapies ciblées

Cible Clinique	Statut Moléculaire	Proposition	Autres choix si intolérance	Durée
Organes à risque (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypo albuminémie sévère < 20 gr/l) Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib monothérapie	2 ans.
	<i>Autre variant de la voie des MAPKinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	2 ans.
Pas d'organes à risque ni atteinte pulmonaire Réfractaire à au moins 2 cures de VBL stéroïde ou VCR stéroïde / clofarabine / 2 Cda / VCR Arac	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib monothérapie	2 ans.
	<i>Autre variant de la voie des MAPKinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	2 ans
Cholangite sclérosante avec lésion anatomique (IRM)	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib monothérapie	2 ans
	<i>Autre variant de la voie des MAPKinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	
Atteinte pulmonaire avec la nécessité d'oxygénothérapie et Score scannographique > 5 Un avis de RCP est indispensable	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib monothérapie	2 ans
	<i>Autre variant de la voie des MAPKinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	
Neuro degenerative avec signes cliniques : SARA > 5 Un avis de RCP est indispensable	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib 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	
Neuro degenerative sans symptômes Un avis de RCP est indispensable	<i>BRAF^{600E}</i>	Vémurafénib monothérapie	Dabrafénib monothérapie	Pas de recommandations Avis RCP
	<i>Autre variant de la voie des MAPKinases Ou Pas d'étude moléculaire disponible</i>	Cobimetenib monothérapie	Trametinib monothérapie	

11.2 Thérapie ciblée dose recommandée

Tableau 22: Doses des thérapies ciblées par molécule

	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

11.3 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 Gamma GT 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 contrôler 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.

11.4 Evaluation selon l'indication

Tableau 23 : thérapies ciblées critères d'évaluation

Cible Clinique	Critère d'évaluation
Organes à risque (Cytopénie Hépatomégalie Splénomégalie Hypo albuminémie sévère < 20 gr/l) Réfractaire à au moins 1 cure de VBL stéroïde ou VCR stéroïde	DAS
Organes Non à risque (tout organe sauf poumon ou organes à risqué) Réfractaire à au moins 2 cures de VBL stéroïde ou VCR stéroïde / ou clofa/ 2 cda / VCR Arac	DAS RECIST et critères ad hoc RANO si atteinte du système nerveux central tumoral
Cholangite sclérosante avec lésions anatomiques en IRM	Cholangio IRM
Poumon avec Score nodule ou kyste > 5 et /ou dégradation respiratoire / besoin en O² Réfractaire à au moins 1 cure de of VLB stéroïde ou VCR stéroïde ET 2cda monothérapie ou avis RCP	Scanner pulmonaire Epreuves fonctionnelles respiratoires si possible
Neuro degenerative avec signes cliniques : SARA > 5	ICARS ou SARA
Neuro degenerative sans signes cliniques (avis RCP)	Absence de progression clinique

11.5 Calendrier du suivi / 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 24).

Tableau 24 : suivi des patients sans atteinte neuro dégénérative sous thérapie ciblée, 1 ère année de traitement

	Pré 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 Gamma GT Bilirubine / TP TCK fibrinogène /CRP // BRafémie (5 ml EDTA, cf protocole Histiotarget)

•
11.6 Flow chart : bilan initial et suivi Patient / indications atteintes 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 (tableau 25). Un contact avec l'équipe du CRMR est indispensable.

Tableau 25: Spécificité du calendrier de suivi des thérapies ciblées en cas d'indication pour atteinte neurologique

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 Gamma GT Bilirubine / TP TCK fibrinogène /CRP // BRafémie (5 ml EDTA, cf protocole HistoTarget)

** 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.

12 Prise en charge des rechutes et des réactivations

La prise en charge des rechutes et de toutes poussées ultérieures 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.

13 Prise en charge des séquelles et des atteintes chroniques

13.1 Prise en charge des atteintes neuro dégénératives

Nous recommandons une prise en charge multidisciplinaire pour ces atteintes neuro dégénératives avec à la fois un hémato oncologue et un neurologue et selon la situation un médecin de rééducation et des prises en charge rééducatives (kinésithérapie, ergothérapie, orthophonie, ...) et un soutien psychologique.

13.2 Prise en charge des atteintes endocrines

L'atteinte endocrinienne de loin la plus fréquente est le diabète insipide par carence en hormone antidiurétique, post-hypophysaire⁶⁴. L'atteinte anté-hypophysaire (déficit en hormone de croissance en particulier) est moins fréquente mais est présente chez 50% des patients avec diabète insipide^{63;64}. 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)⁶⁴. Il s'agit d'une association morbide et la chronologie de ces atteintes est variable, l'atteinte hypophysaire pouvant précéder¹⁵⁹, 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 insipide⁶⁴. Ainsi, à ce jour, il est peu vraisemblable qu'un traitement conventionnel réduise le risque de 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 croissance⁶³. 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.

13.3 Prise en charge des atteintes hépatiques chroniques / cholangite sclérosante

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 ursodésoxycholique peut retarder l'évolution inéluctable vers un tableau de cirrhose. Des greffes hépatiques ont été nécessaires et réalisées dans ce type de situation.

13.4 Prise en charge des atteintes pulmonaires chroniques

Une atteinte pulmonaire peut survenir soit de façon isolée, en particulier chez les jeunes adultes fumeurs, soit dans le cadre d'une atteinte multi systémique chez l'enfant. Si la lésion pathologique chez l'enfant est proche¹³⁷ de celle de l'adulte¹³⁶, elle s'en distingue par un caractère plus actif, 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 intractables¹⁴⁵.

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 de pertinence chez des nourrissons. A l'inverse, certains patients présentant un tableau d'insuffisance respiratoire avec destruction parenchymateuse ont reçu une greffe pulmonaire.

14 Annexes

14.1 **Relecteurs du PNDS**

CRM		
	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
Radiologues		
	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 Hopital Trousseau APH
	Pr Philippe Petit	Service de radiologie Pédiatrique CHU Marseille La Timone
	Dr Valérie Merzoug	Service de radiologie Pédiatrique Hopital Bicêtre APHP
	Dr Charles-Joris Roux	Service de Radiologie pédiatrique CHU Necker-Enfants-Malades, APHP
Cliniciens		
	Dr Nathalie Aladjidi	Service de Pédiatrie Hémo Oncologie CHU de Bordeaux
	Dr Saba Azarnoush	Service d'hématologie Pédiatrique Hopital R Débré APHP Paris
	Dr Yves Reguerre	Service de Pédiatrie Hémo Oncologie Hopital 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 Idbah	Neurologie Division Mazarin Hopital La Pitié Salpêtrière 75013 Paris

Coordination des recommandations Partie pédiatrique

<p>Dr Sébastien Héritier Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris. Tél : 01 44 73 60 62, Fax : 01 44 73 65 73 E mail : sebastien.heritier@aphp.fr</p>	<p>Dr Jean Donadieu Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Arnold Netter, 75012 Paris. Tél : 01 44 73 60 62, Fax : 01 44 73 65 73 E mail : jean.donadieu@aphp.fr</p>
---	--

14.2 Procédure d'inclusion dans le registre des histiocytoses

Le traitement présenté ici est une recommandation thérapeutique et n'est pas un essai thérapeutique.

Le recueil des informations a lieu, quel que soit les modalités de prise en charge dans une visée d'évaluation des pratiques et va

être réalisé dans le cadre du registre français des histiocytoses.

L'inclusion dans le registre repose sur :

- 1) un diagnostic d'histiocytose langerhansienne
- 2) Le recueil écrit du consentement du patient et/ou de ses parents après distribution d'une note d'information.

*Registre Français des patients porteurs d'histiocytose langerhansienne***FICHE D'ENREGISTREMENT DES PATIENTS****Par fax avec confirmation écrite :****Registre des histiocytoses, Service d'hémo oncologie pédiatrique, Hôpital****Trousseau 26 avenue du Docteur Netter 75012 Paris : FAX 01 44 73 65 73****CENTRE:****Médecin référent:****Téléphone médecin ou e mail :***Patient:***NOM:** - - - **PRENOM:** - - - **SEXE:****DATE DE NAISSANCE:****LIEU DE NAISSANCE:****DATE DU DIAGNOSTIC:****ORGANES ATTEINTS:****DIAGNOSTIC:** **Histiocytose langerhansienne:** **Histologique** **Clinique et radiologie** **Autre histiocytose: préciser****DATE D'ENTREE DANS LE REGISTRE :****Signature du Médecin**

Joindre une copie du consentement dûment signé par le médecin et le patient et compte rendu anapath si diagnostic histologique ou Compte rendu d'imagerie en l'absence d'histologie

Consentement de participation (enfants) au registre Français des patients porteurs d'histiocytose

Nous, soussignés.....(mère et père, tuteur ou responsable légal de l'enfant) responsable de l'enfant.....acceptons librement et volontairement que les informations concernant la santé de notre enfant soient transmises au registre des français des histiocytoses et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les responsables du registre dans le respect de la loi « Informatique et Liberté ».

Une notice d'information concernant la maladie et le registre français des histiocytoses* nous a été remise. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe coordinatrice du registre, les personnes dûment mandatées pour des recherches éventuelles et le responsable médical qui s'occupe des soins de mon enfant. Nous acceptons également que des informations médicales concernant notre enfant puissent, une fois rendues anonymes, être transférées à la base de données européennes, dénommée Euro Histio Net.

Nous avons eu la possibilité de poser toutes les questions que nous voulions concernant ce registre. Le Docteur a répondu clairement à toutes nos questions.

Nous sommes informés de notre droit de refuser que notre enfant participe à cet enregistrement d'information ou de retirer notre consentement à tout moment, sans encourir aucune responsabilité, et cela quelles que soient nos raisons. Le fait de ne plus participer à ce registre ne portera pas atteinte à nos relations avec l'équipe médicale qui prend en charge notre enfant, ni à la qualité des soins qui sera donnée à notre enfant.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables du registre* (article 40-1 de la loi modifiée du 6 janvier 1978).

Fait à :le :

Signature des parents, des titulaires de l'autorité parentale, ou du tuteur ou du représentant légal de l'enfant

Mère :

Père :

Fait à : le :

Signature de l'enfant :

J'ai expliqué aux parents la nature de cette étude. J'ai répondu à leurs questions.

Je les informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse ou tampon :

Signature du médecin :

* Registre des histiocytoses Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Consentement de participation au registre Français des patients porteurs d'une histiocytose
(adultes)

Je soussigné(e)..... accepte librement et volontairement que les données de santé me concernant soient adressées de façon confidentielle au centre coordinateur du registre des Histiocytoses et puissent faire l'objet d'un traitement automatisé par les responsables du registre dans le respect de la loi « Informatique et Liberté ».

Une notice d'information concernant la maladie et le registre français des histiocytoses* m'a été remise. Les données recueillies demeureront strictement confidentielles. Elles ne pourront être consultées que par l'équipe coordinatrice du registre, les personnes dûment mandatées pour des recherches éventuelles et le responsable médical qui s'occupe de mes soins. J'accepte également que les informations médicales me concernant puissent, une fois rendues anonymes, être transférées à la base de données européennes, dénommée Euro Histo Net.

Je suis informé de mon droit de refuser de participer à cet enregistrement d'information ou de retirer mon consentement à tout moment sans encourir aucune responsabilité et cela quelles que soient mes raisons. Le fait de ne plus participer à ce registre ne portera pas atteinte à mes relations avec l'équipe médicale qui me prend en charge, ni à la qualité des soins qui me seront donnés.

Le droit d'accès et de rectification prévu par la loi « Informatique et Liberté » s'exerce à tout moment auprès des responsables du registre* (article 40-1 de la loi modifiée du 6 janvier 1978).

Fait à :le :

Signature du patient :

J'ai expliqué au patient les objectifs du registre des histiocytoses. J'ai répondu à ses questions. Je l'informerai de toute modification qui pourrait survenir.

Nom du médecin / adresse ou Tampon :

Signature du médecin :

* Registre des histiocytoses Service d'hémo oncologie pédiatrique Hôpital Trousseau 26 avenue du Dr Netter 75012 Paris

Information aux parents – ou au responsable légal - concernant le registre Français des patients porteurs d’Histiocytose et l’informatisation des données.

Afin d’évaluer à la fois l’incidence des nouveaux cas en France et aussi d’évaluer le devenir à long terme des patients porteurs d’un histiocytose dite langerhansienne (anciennement histiocytose X) mais aussi des maladies proches (xantho-granulome juvénile, maladie de Rosai-Dorfman, maladie d’Erdheim-Chester...), un enregistrement des données médicales est proposé pour l’ensemble des patients présentant un tel diagnostic. Les objectifs de cet enregistrement sont de surveiller à l’échelle nationale le taux d’apparition de la maladie et aussi d’évaluer d’une façon rigoureuse l’évolution de ces maladies, la prise en charge thérapeutique proposée et le taux de séquelles induit par ces maladies. En aucun cas il ne s’agit de préconiser des traitements ou des examens biologiques ou radiologiques supplémentaires par rapport à la pratique habituelle dans ces maladies. Le registre se propose de recueillir régulièrement auprès de vous ou de votre médecin traitant les données médicales concernant votre enfant, ainsi que des données de qualité de vie en particulier l’insertion scolaire pour mesurer l’impact de la maladie dans la vie quotidienne. Une collaboration est organisée avec des laboratoires de recherche biologique afin de mettre en corrélation des données biologiques et une évolution particulière de la maladie. Cette collaboration n’entraîne, pour votre enfant, aucun prélèvement supplémentaire par rapport à la pratique habituelle. Si des prélèvements tissulaires ou à visée de recherche sont effectués, ils doivent avoir été autorisés par un consentement spécifique.

Ainsi, il n’y a pas de contrainte particulière liée à la participation au registre, puisque le suivi sera celui habituellement recommandé.

Vous pouvez accéder directement ou par l’intermédiaire d’un médecin de votre choix à l’ensemble des données médicales de votre enfant en application des dispositions de l’article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous êtes libres d’accepter ou de refuser de participer à ce registre. Quelle que soit votre décision, votre enfant sera traité avec les meilleurs traitements possibles et ceci ne modifiera en aucun cas les soins dont votre enfant bénéficiera. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l’objet d’une autorisation de la CNIL et du Comité consultatif sur le traitement de l’information en matière de recherche dans le domaine de la santé en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Libertés " (loi modifiée du 6 janvier 1978). Vous pouvez exercer vos droits d’accès, de rectification ou de retrait auprès du médecin en charge de votre enfant ou auprès du centre coordinateur du registre qui est situé dans le centre de référence des histiocytoses, service d’hémo oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris 12ème.

Les informations médicales confidentielles pourront être consultées par un représentant des Autorités de Santé. L’ensemble des personnes responsables de ce registre sont soumises au secret médical. Les résultats de ces études pourront faire l’objet de publications scientifiques qui ne feront apparaître aucune donnée individuelle nominative et seront communiqués via le site internet www.histiocytose.org. Afin de fournir des statistiques au niveau européen, les données médicales strictement anonymes pourront être transférées à la base de données européenne des histiocytoses, dans le cadre du projet EURO HISTIO NET.

Information aux patients concernant le registre Français des patients porteurs d'Histiocytose et l'informatisation des données.

Afin d'évaluer à la fois l'incidence des nouveaux cas en France et aussi d'évaluer le devenir à long terme des patients porteurs d'un histiocytose dite langerhansienne (anciennement histiocytose X) mais aussi des maladies proches (xantho-granulome, maladie de rosai-dorfman, maladie d'erdheim-chester...), un enregistrement des données médicales est proposé pour l'ensemble des patients présentant un tel diagnostic. Les objectifs de cet enregistrement sont de surveiller à l'échelle nationale le taux d'apparition de la maladie, et aussi d'évaluer d'une façon rigoureuse l'évolution de ces maladies, la prise en charge thérapeutique proposée et le taux de séquelles induit par ces maladies. En aucun cas il ne s'agit de préconiser des traitements ou des examens biologiques ou radiologiques supplémentaires par rapport à la pratique habituelle dans ces maladies. Le registre se propose de recueillir régulièrement auprès de vous ou de votre médecin traitant les données médicales vous concernant, ainsi que des données de qualité de vie en particulier l'insertion professionnelle pour mesurer l'impact de la maladie dans la vie quotidienne. Une collaboration est organisée avec des laboratoires de recherche biologique afin de mettre en corrélation des données biologiques et une évolution particulière de la maladie. Cette collaboration n'entraîne, pour vous, aucun prélèvement supplémentaire par rapport à la pratique habituelle. Si des prélèvements tissulaires ou à visée de recherche sont effectués, ils doivent avoir été autorisés par un consentement spécifique.

Ainsi, il n'y a pas de contrainte particulière liée à la participation au registre, puisque le suivi sera celui habituellement recommandé.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Vous êtes libres d'accepter ou de refuser de participer à ce registre. Quelle que soit votre décision, vous serez traités avec les meilleurs traitements possibles et ceci ne modifiera en aucun cas les soins dont vous bénéficierez. Le fichier informatique utilisé pour réaliser la présente recherche a fait l'objet d'une autorisation de la CNIL et du Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé en application des articles 40-1 et suivants de la loi " Informatique et Libertés " (loi modifiée du 6 janvier 1978). Vous pouvez exercer vos droits d'accès, de rectification ou de retrait auprès du médecin en charge de vos soins ou auprès du centre coordinateur du registre qui est situé dans le centre de référence des histiocytoses, service d'hémo oncologie pédiatrique, hôpital Trousseau, Paris 12ème.

Les informations médicales confidentielles pourront être consultées par un représentant des Autorités de Santé. L'ensemble des personnes responsables de ce registre sont soumises au secret médical. Les résultats de ces études pourront faire l'objet de publications scientifiques qui ne feront apparaître aucune donnée individuelle nominative et seront communiqués via le site internet www.histiocytose.org. Afin de fournir des statistiques au niveau européen, les données médicales strictement anonymes pourront être transférées à la base de données européenne des histiocytoses, dans le cadre du projet EURO HISTIO NET.

14.3 Formulaire d'informations aux patients traités par une thérapie ciblée dans le cadre d'une histiocytose (ZELBORAF® / COTELLIC®/ TAFINLAR® / MEKINIST®) formulaire pour le traitement d'un enfant à l'intention de ses parents

L'équipe médicale qui prend en charge votre enfant vous propose de traiter votre enfant par un médicament dénommé usuellement thérapie ciblée. Il s'agit d'un des 4 médicaments suivants : Vémurafénib (Zelboraf) , Cobimetinib (Cotellic), Dabrafenib (Tafinlar) ou Tramatenib (Mekinist).

L'objet de ce présent document est de vous expliquer en quoi consistent ces traitements et de vous informer sur les éventuels effets secondaires indésirables de ceux ci.

Ces médicaments sont utilisés en association en pratique courante chez les patients atteints de mélanome (cancer de la peau) et d'autres cancers chez l'adulte.

Depuis 2014, ils ont été introduits dans le traitement des histiocytoses et globalement ont toujours été très actifs, et mieux tolérés que les chimiothérapies intensives qui peuvent autrement être proposés.

Dans votre cas, ce traitement vous est proposé hors des indications de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) délivrée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM ; anciennement AFSSAPS) et par l'agence européenne EMEA.

Pourquoi ce traitement ?

Ces médicaments ont la propriété, seul ou en association, d'inhiber les cellules anormales portant l'anomalie moléculaire BRAFV600E ou une anomalie clonale de la voie des MAPKINASE.

Cette anomalie n'est pas présente dans les cellules normales de l'organisme et uniquement sur les cellules responsables de l'histiocytose.

Ces médicaments sont administrés tous les jours par voie orale.

Au vu des résultats encourageants dans les mélanomes présentant cette altération moléculaire, ces médicaments apparaissent intéressants dans la maladie de votre enfant sur les bases d'une discussion médicale multidisciplinaire et collégiale et sur la base d'une expérience acquise depuis 2014 dans les histiocytoses.

En peu de mots, le mécanisme de la maladie histiocyttaire implique une anomalie de la voie de signalisation intra cellulaire qu'on appelle voie des MAPKinases. Ce mécanisme a été démontré en général dans ces maladies (histiocytose à cellule de Langerhans, Maladie de Rosai Dorfman, Maladie d'Erdheim Chester, Sarcome histiocyttaire, Xantho granulome juvénile). Ces traitements, qui bloquent l'activation de cette voie, permettent d'améliorer l'état des patients. L'évaluation d'une centaine de patients au monde a montré que ces traitements étaient efficaces en cas d'échec des chimiothérapies classiques prescrites dans ces maladies.

Les effets indésirables principaux :

A ce jour, les effets secondaires qui ont été décrits sont des effets indésirables observés chez des adultes au delà de l'âge de 50 ans, parfois déjà traités par des chimiothérapies. La tolérance chez l'enfant semble meilleure, mais dans tous les cas elle sera surveillée et en cas de doute, le traitement peut être suspendu ou modifié.

Le traitement peut entraîner des effets indésirables **suivants**

Effets indésirables	Type	Fréquence chez l'adulte	Fréquence chez l'enfant	Mesure de protection recommandée
Peau	Photo sensibilité	Fréquent	Fréquent	Ne pas s'exposer au soleil Protection par pommade écran total
	Prurit / démangeaison	Fréquent	Fréquent	Vérifier la dose (prise de sang) et anti prurigineux
	Panniculite	Rare	Rare	Vérifier la dose (prise de sang) et si nécessaire réduire la dose
	Cancer secondaire de la peau	Fréquent (30%)	Non décrite	Surveillance dermatologique et soins si lésions suspectes
Cœur	Allongement du QT	Rare surtout Vémurafénib	Rare	Surveiller l'ECG régulièrement Vérifier la dose (prise de sang) et si nécessaire réduire la dose
	Myocardiopathie	Rare	Rare	Surveiller l'écho cardiographie régulièrement Vérifier la dose (prise de sang) et si nécessaire réduire la dose
Œil	Rétinopathie	Rare	Rare	Uniquement avec les anti MEK (cobimetinib ou Mekinist). Surveillance régulière du FO Toute modification de la vision rend nécessaire un avis ophtalmologique urgent
Articulation	Douleurs articulaires	Rare	Rare	Si nécessaire réduire les doses

Je reconnais avoir été informé (e) du fait

1. que l'utilisation du ZELBORAF, du COTILLIC, du TAFINLAR, du MEKINIST dans l'histiocytose à cellule de Langerhans et dans les histiocytoses n'a pas encore été validée par les autorités sanitaires françaises.

2. que la prescription de ce traitement va nécessiter une surveillance clinique, biologique et radiologique régulière pour dépister d'éventuelles complications décrites plus haut.

Après avoir pris connaissance de ce document,

Je donne mon accord au Drpour la réalisation de ce traitement.

Je ne donne pas mon accord pour la réalisation de ce traitement.

Nom, prénom de l'enfant:

Date Signature

Père

Mère

Nom du Médecin qui propose le traitement et signature :

14.4 Score d'activité de l'histiocytose langerhansienne

L'histiocytose langerhansienne reste une maladie complexe à évaluer et comprend l'atteinte simultanée ou décalée dans le temps de plusieurs organes.

Pour améliorer son évaluation, des scores ont été développés pour aider le clinicien dans la prise de décision. Ces scores aident en proposant une "check list" des points clés des atteintes de la maladie. Le score systémique peut être considéré comme "validé" à travers des publications⁶², de même que le score pulmonaire^{32;49;219} et le score séquelle¹⁷⁸. Pour le choix d'une thérapeutique intensive ou de rattrapage chez un enfant, le score systémique apparaît déterminant et reste à calculer de façon indépendante des autres scores. Enfin, le caractère exceptionnel et particulier de l'atteinte neurologique, doit aussi faire l'objet d'une évaluation particulière, que nous développons dans le chapitre 10.3 suivant.

Score d'activité de l'histiocytose langerhansienne⁶²

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 (gamma GT)	> 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 Taux plaquettaire normal	2 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 Taux normal d'hémoglobine	1 0

SCORE OS // Ce score est indicatif et non validé par une publication.

Liste de tous les os atteints	Score pour l'atteinte d'une fonction	Score Symptômes cliniques	Score Imagerie – atteintes des parties molles	Score Imagerie – pas d'atteinte des parties molles

	Score	Exemple
Atteinte d'une fonction	15	Exophtalmie avec baisse d'acuité visuelle
	15	Atteinte cochléaire et/ou vestibulaire
	15	Compression médullaire - Para parésie voire paraplégie
	15	Sciatalgie ou douleur tronculaire
	15	Compression localisée d'un trajet nerveux
	15	Fracture osseuse
	15	Douleurs localisées si recours à la morphine sans atteinte d'une racine nerveuse
	15	Convulsion par irritation encéphalique
Symptômes cliniques	10	Tuméfaction parties molles y compris exophtalmie si pas d'atteinte visuelle y compris granulomes du CAE et otorrhée
	10	Douleurs localisées si recours à des antalgiques non morphiniques sans atteinte d'une racine nerveuse
	10	Boiterie Impotence fonctionnelle d'un membre
	10	Instabilités dentaires
Imagerie – atteintes du SNC et des parties molles	5	Atteintes méningées en regard d'une atteinte osseuse (au moins 1 cm)
	5	Toutes atteintes des parties molles si au moins 2 cm x 2 cm
Imagerie – pas d'atteinte des parties molles	5	Lacunés osseuses si menace fracturaire ou cyphotique
	2	Lacunés osseuses intéressant plus d'une localisation ou lacune osseuse unique dont le grand axe est > à 5 cm sans menace fracturaire
	1	Lacune < 5 cm et unique sans menace fracturaire

SCORE POU MON

Score de dyspnée (NY association)	
0	Aucune limitation des activités physiques. Pas de dyspnée lors des activités de la vie courante.
1	Limitation légère à modérée des activités physiques. Gène lors des efforts importants. Pas de dyspnée au repos ou lors d'un exercice léger.
2	Limitation franche des activités physiques. Dyspnée lors des efforts, même modérés, de la vie courante. Absence de dyspnée uniquement au repos.
3	Dyspnée au moindre effort. Dyspnée de repos.

Score TDM poumon : somme du score kyste +nodules +condensations / faire la somme totale et diviser par 9								
Score kystes / compter pour chaque champ			Score nodules / compter pour chaque champ			Condensation alvéolaire par champs :		
0 : pas de kystes			0 pas de nodules			0 : pas de condensations		
1 : < 25 %			1 < 25 %			1 : < 25 %		
2 : 25-50%			2 : 25-50%			2 : 25-50%		
3 : 50 à 75 %			3 : 50 à 75 %			3 : 50 à 75 %		
4 : < 75%			4 : < 75%			4 : < 75%		
	Droit	Gauche		Droit	Gauche		Droit	Gauche
Supérieur			Supérieur			Supérieur		
Moyen			Moyen			Moyen		
Inférieur			Inférieur			Inférieur		

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
Neuro - cérébelle ux	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 intellectu el	3	Déficit sévère de l'apprentissage (QI < 70) ou trouble du comportement sévère ou trouble psychologique sévère <u>Non amélioré</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 amélioré par un appareillage
	3	Déficit bilatéral de l'audition sévère, amélioré partiellement par un appareillage
	2	Déficit bilatéral modérée ou unilatéral sévère, amélioré par un appareillage
	1	Pas de déficit bilatéral de l'audition ou déficit unilatéral léger, pas de nécessité d'appareillage
	0	Aucun déficit auditif
Orthopéd ie	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
Dysmorph hie 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
	3	Déficit bilatéral de la vision sévère, non amélioré par un appareillage
	2	Déficit bilatéral de la vision, amélioré partiellement par un appareillage

Vision	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	

14.5 Score pour l'évaluation du syndrome cérébelleux dans l'atteinte neuro dégénérative

14.5.1 SCORE ICARS

L'atteinte neuro dégénérative représente 1 à 5 % des histiocytoses langerhansiennes et comportent des atteintes cognitives et motrices avec à la fois un syndrome pyramidal et cérébelleux. Le syndrome cérébelleux doit être quantifié selon les critères de la fédération mondiale de neurologie²²⁵.

L'échelle de mesure va de 0 à 100 (handicap maximum).

I Posture et anomalies de la marche	
<p>1 Capacité à la marche</p> <p>0= normale 1= presque normale, mais incapacité de marcher quand les pieds sont en tandem (l'un devant l'autre) 2= marche sans aide, mais clairement anormale et irrégulière 3= marche sans aide mais titubante, difficulté au demi-tour 4= marche autonome impossible. Le patient peut utiliser épisodiquement un mur pour des distances jusqu'à 10 mètres 5= marche seulement possible avec une canne 6= marche seulement possible avec 2 cannes ou un déambulateur 7= marche seulement possible avec un accompagnateur 8= marche impossible, même si accompagnée. Chaise roulante nécessaire</p>	<p>2 Vitesse de la marche</p> <p>(uniquement pour les patients qui ont un précédent score entre 1 et 3. Si le score précédent est supérieur ou égal à 4, le score de ce 2ème test de 4 automatiquement).</p> <p>0= normal 1= modérément réduite 2= franchement réduite 3= très ralentie 4= la marche autonome n'est plus possible</p>
<p>3 Position debout, yeux ouverts</p> <p>(Il est demandé au patient d'essayer de se tenir debout sur un pied. En cas d'impossibilité, de se tenir debout les pieds l'un devant l'autre. En cas d'impossibilité, les pieds réunis. En cas d'impossibilité, de trouver la position la plus confortable possible)</p> <p>0= normal : capable de tenir debout sur un pied pendant plus de 10 secondes 1= capable de tenir debout sur un pied, mais moins de 10 secondes. 2= capable de se tenir debout les pieds cote à cote, mais non l'un devant l'autre 3= incapable de se tenir debout les pieds ensembles, mais capable de se tenir debout sans support avec une oscillation modérée. 4= capable de se tenir debout sans support avec une oscillation importante et des importantes corrections 5= impossibilité de se tenir debout sans un solide soutien d'un bras 6= impossibilité de se tenir debout, même avec le soutien des 2 bras</p>	<p>4 Polygone de sustentation en position spontanée, sans support, yeux ouverts</p> <p>Il est demandé aux patients de trouver une position confortable, puis la distance entre les malléoles est mesurée)</p> <p>0= normal (< 10 cm) 1= modérément augmentée (10 - 25 cm) 2= clairement augmentée (25 - 35 cm) 3= sévèrement augmentée (> 35 cm) 4= impossibilité de se maintenir dans une position de repos</p>

<p>5 Oscillation du corps, les pieds réunis, les yeux ouverts</p> <p>0= normal 1= petites oscillations 2= oscillations modérées (< 10 cm au niveau de la tête) 3= oscillations sévère (> 10 cm au niveau de la tête) menaçant la position debout 4= Chute immédiate</p>	<p>6 Oscillation du corps, les pieds réunis, les yeux fermés</p> <p>0= normal 1= petites oscillations 2= oscillations modérées (< 10 cm au niveau de la tête) 3= oscillations sévère (> 10 cm au niveau de la tête) menaçant la position debout 4= Chute immédiate</p>
<p>7 Qualité de la position assise (cuisse réunie, assis à plat sur une surface dure, les bras croisés)</p> <p>0= normal 1= petites oscillations du tronc 2= oscillations modérées du tronc et des jambes 3= déséquilibre important 4= impossible</p>	<p>Ensemble des tests de posture et de marche: (score statique):</p> <p style="text-align: center;">/ 34</p>

<p>II Fonctions cinétiques</p>	
<p>8 test genou - tibia</p> <p>(décomposition d'un mouvement et tremblement d'intention) (Ce test est effectué en position couchée, mais la tête inclinée sur le côté, de telle façon que le contrôle visuel est impossible. Il est demandé au patient de tenir droit une jambe, de placer le talon sur le genou controlatéral et ensuite de glisser le talon vers le bas le long de la surface antérieure du tibia de la jambe au repos jusqu'à la cheville. En atteignant l'articulation de la cheville, la jambe est de nouveau élevée d'une hauteur approximative de 40 cm et l'action doit être répétée. Au moins 3 mouvements de chaque côté doivent être effectués pour évaluer correctement ce test)</p> <p>0= normal 1= descente du talon dans l'axe du tibia, mais le mouvement est décomposé en plusieurs phases, sans véritables secousse, ou anormalement lent 2= descente avec secousse le long de l'axe 3= descente avec secousses et mouvements latéraux 4= descente avec secousses avec des mouvements latéraux vifs ou test impossibles</p> <p>score coté droit score coté gauche</p>	<p>9 tremblements lors du test talon-genou:</p> <p>(même test que le précédent n°8: le tremblement du talon sur le genou est spécifiquement observé quand le patient tient le talon sur le genou quelques instants avec de glisser le long de la surface antérieure du tibia, le contrôle visuel est demandé)</p> <p>0 = pas de trouble 1 = tremblement cessant immédiatement quand le talon atteint le genou 2 = tremblement cessant en moins de 10 secondes après avoir atteint le genou 3 = tremblement continuant plus de 10 secondes après avoir atteint le genou 4 = tremblement ininterrompu ou test impossible</p> <p>score coté droit score coté gauche</p>

<p>10 Epreuve Doigt-nez : décomposition et dysmétrie</p> <p>(Le sujet est assis sur une chaise, la main est au repos sur le genou avant de débiter le mouvement. Le contrôle visuel est demandé. Trois mouvements de chaque membre sont nécessaires pour évaluer correctement le test)</p> <p>0 = pas de trouble 1 = mouvement oscillant sans décomposition du mouvement 2 = mouvement segmenté en 2 phases avec une dysmétrie modérée en atteignant le nez 3 = mouvement segmenté en plus de 2 phases ou dysmétrie importante en atteignant le nez 4 = La dysmétrie empêche d'atteindre le nez</p> <p>score coté droit: score coté gauche:</p>	<p>11 Epreuve Doigt-nez :</p> <p>tremblement intentionnel du doigt (Le tremblement étudié est celui qui apparaît la phase balistique du mouvement, dans le mouvement du doigt. Le patient est assis confortablement, avec sa main au repos sur sa cuisse. Le contrôle visuel est demandé. Trois mouvements de chaque membre doivent être évalués avant de conclure).</p> <p>0=pas de trouble 1 = simple mouvement oscillatoire 2 = tremblement modéré avec une amplitude > 10 cm 3= tremblement avec une amplitude entre 10 et 40 cm 4=tremblement sévère > 40 cm</p> <p>score coté droit: score coté gauche:</p>
<p>12 Mouvements alternatifs de Pronation-supination</p> <p>(Il est demandé au sujet, assis confortablement sur une chaise, de lever verticalement son avant bras et faire des mouvements alternatifs de sa main. Chaque main est évaluée séparément)</p> <p>0 = normal 1= assez irrégulier et ralenti 2 = très clairement irrégulier, mais sans oscillation du coude 3 = mouvement très ralenti et irrégulier, avec oscillation du coude 4= mouvement complètement désorganisé ou impossible</p> <p>score coté droit: score coté gauche:</p>	<p>13 test doigt-doigt: (tremblement intentionnel et /ou instabilité)</p> <p>(Il est demandé au patient assis de maintenir ses 2 index, pointés l'un vers l'autre pour approximativement 10 secondes, à une distance d'environ 1 cm l'un de l'autre, au niveau du thorax, sous contrôle visuel. On évalue un coté puis l'autre en fixant un coté puis l'autre)</p> <p>0 = normal 1= instabilité modérée 2= Oscillations d'amplitude modérée, < 10 cm 3= Oscillations d'amplitude forte, entre 10 et 40 cm 4 = Secousses de plus de 40 cm d'amplitude</p> <p>score coté droit: score coté gauche:</p>
<p>14 Dessin de la spirale d'Archimède selon un schéma pré-dessiné en pointillé. (Le sujet est confortablement assis devant une table. La feuille de papier est fixée afin d'éviter les artefacts. L'examineur dessine une spirale en pointillé. Le sujet devra suivre en trait plein cette spirale. Il est demandé au sujet d'effectuer l'épreuve sans limitation de durée. Lors de la répétition des épreuves, il faut utiliser la même table, le même stylo. La main dominante est seule examinée.)</p> <p>0= normal 1= décomposition et erreur, la ligne quitte le cadre mais sans écart hypermétrique 2= Ligne complètement en dehors du cadre, avec des croisements ou des écarts hypermétriques 3 = dérangement majeur en rapport avec l'hypermétrie et la décomposition du trait 4= Dessin complètement désorganisé ou impossible</p>	<p>Score cinétique: /52</p>

III Trouble de la parole	
<p>15 Dysarthrie: fluidité de la parole</p> <p>(Il est demandé au patient de répéter plusieurs fois une phrase type, toujours la même, par exemple: "Un spectacle anticonstitutionnel en Tchécoslovaquie").</p> <p>0 = Normal 1= modification légère de la fluidité 2= modification modérée de fluidité 3= Parole très ralentie et dysarthrique 4= Pas de parole</p>	<p>16 Dysarthrie: clarté de la parole</p> <p>0 = normal 1 = quelques mots mal articulés 2= la plupart des mots mal articulés 3= sévèrement désarticulée, parole incompréhensible 4= pas de parole</p>
Score Dysarthrie = / 8	
IV Désordres Oculomoteurs	
<p>17 Nystagmus provoqué</p> <p>(Il est demandé au sujet de regarder latéralement au doigt de l'examineur. Le mouvement évalué est principalement horizontal, mais peut-être oblique, rotatoire, vertical)</p> <p>0= normal 1= Transitoire 2= persistent mais modéré 3= persistent et sévère</p>	<p>18 Anomalies de la poursuite oculaire</p> <p>(Il est demandé au sujet de suivre un mouvement latéral lent effectué par le doigt de l'examineur).</p> <p>0= Normal 1= saccades légères 2= Clairement saccadée</p>
<p>19 Dissymétrie de la saccade</p> <p>(Les deux index de l'examineur sont placés dans les deux champs temporaux du patient, dont le regard est dans une première position. Il est ensuite demandé au patient de regarder latéralement au doigt, du côté droit et du côté gauche. Le dépassement du regard est ensuite estimé d'un côté et de l'autre)</p> <p>0= Absent 1= Clair dépassement bilatéral de la saccade</p>	
Score de l'oculomotricité: /6	
Score total: /100	

14.5.2 SCORE SARA ²⁰⁴

Rater: _____ date: _____ patient: _____			
Scale for the Assessment and Rating of Ataxia (SARA)			
<p>1) Gait Proband is asked (1) to walk at a safe distance parallel to a wall including a half-turn (turn around to face the opposite direction of gait) and (2) to walk in tandem (heels to toes) without support.</p> <p>0 Normal, no difficulties in walking, turning and walking tandem (up to one misstep allowed)</p> <p>1 Slight difficulties, only visible when walking 10 consecutive steps in tandem</p> <p>2 Clearly abnormal, tandem walking >10 steps not possible</p> <p>3 Considerable staggering, difficulties in half-turn, but without support</p> <p>4 Marked staggering, intermittent support of the wall required</p> <p>5 Severe staggering, permanent support of one stick or light support by one arm required</p> <p>6 Walking >10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>7 Walking < 10 m only with strong support (two special sticks or stroller or accompanying person)</p> <p>8 Unable to walk, even supported</p>	<p>2) Stance Proband is asked to stand (1) in natural position, (2) with feet together in parallel (big toes touching each other) and (3) in tandem (both feet on one line, no space between heel and toe). Proband does not wear shoes, eyes are open. For each condition, three trials are allowed. Best trial is rated.</p> <p>0 Normal, able to stand in tandem for >10 s</p> <p>1 Able to stand with feet together without sway, but not in tandem for >10s</p> <p>2 Able to stand with feet together for >10 s, but only with sway</p> <p>3 Able to stand for >10 s without support in natural position, but not with feet together</p> <p>4 Able to stand for >10 s in natural position only with intermittent support</p> <p>5 Able to stand >10 s in natural position only with constant support of one arm</p> <p>6 Unable to stand for >10 s even with constant support of one arm</p>		
Score		Score	
<p>3) Sitting Proband is asked to sit on an examination bed without support of feet, eyes open and arms outstretched to the front.</p> <p>0 Normal, no difficulties sitting >10 s</p> <p>1 Slight difficulties, intermittent sway</p> <p>2 Constant sway, but able to sit >10 s without support</p> <p>3 Able to sit for >10 s only with intermittent support</p> <p>4 Unable to sit for >10 s without continuous support</p>	<p>4) Speech Disturbance speech is assessed during normal conversation.</p> <p>0 Normal</p> <p>1 Suggestion of speech disturbance</p> <p>2 Impaired speech, but easy to understand</p> <p>3 Occasional words difficult to understand</p> <p>4 Many words difficult to understand</p> <p>5 Only single words understandable</p> <p>6 Speech unintelligible/anarthria</p>		
Score		Score	

Rater: _____			date: _____			patient: _____		
5) Finger chase Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Examiner sits in front of proband and performs 5 consecutive sudden and fast pointing movements in unpredictable directions in a frontal plane, at about 50 % of proband’s reach. Movements have an amplitude of 30 cm and a frequency of 1 movement every 2 s. Proband is asked to follow the movements with his index finger, as fast and precisely as possible. Average performance of last 3 movements is rated. 0 No dysmetria 1 Dysmetria, under/overshooting target <5 cm 2 Dysmetria, under/overshooting target < 15 cm 3 Dysmetria, under/overshooting target > 15 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements			6) Nose-finger test Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to point repeatedly with his index finger from his nose to examiner’s finger which is in front of the proband at about 90 % of proband’s reach. Movements are performed at moderate speed. Average performance of movements is rated according to the amplitude of the kinetic tremor. 0 No tremor 1 Tremor with an amplitude <2 cm 2 Tremor with an amplitude <5 cm 3 Tremor with an amplitude >5 cm 4 Unable to perform 5 pointing movements					
Score	Right	Left	Score	Right	Left			
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2					
7) Fast alternating hand movements Rated separately for each side Proband sits comfortably. If necessary, support of feet and trunk is allowed. Proband is asked to perform 10 cycles of repetitive alternation of pro- and supinations of the hand on his/her thigh as fast and as precise as possible. Movement is demonstrated by examiner at a speed of approx. 10 cycles within 7 s. Exact times for movement execution have to be taken. 0 Normal, no irregularities (performs <10 s) 1 Slightly irregular (performs <10 s) 2 Clearly irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, but performs <10 s 3 Very irregular, single movements difficult to distinguish or relevant interruptions, performs >10 s 4 Unable to complete 10 cycles			8) Heel-shin slide Rated separately for each side Proband lies on examination bed, without sight of his legs. Proband is asked to lift one leg, point with the heel to the opposite knee, slide down along the shin to the ankle, and lay the leg back on the examination bed. The task is performed 3 times. Slide-down movements should be performed within 1 s. If proband slides down without contact to shin in all three trials, rate 4. 0 Normal 1 Slightly abnormal, contact to shin maintained 2 Clearly abnormal, goes off shin up to 3 times during 3 cycles 3 Severely abnormal, goes off shin 4 or more times during 3 cycles 4 Unable to perform the task					
Score	Right	Left	Score	Right	Left			
mean of both sides (R+L)/2			mean of both sides (R+L)/2					

14.6 Critères d’évaluation des processus expansifs cerebral

Les critères de neuro-oncologie (RANO), publiés en 2010²³³ sont utilisés pour évaluer la réponse au traitement de première intention du glioblastome (ainsi que de l’astrocytome de grade inférieur 3). Les critères RANO, et plus récemment RAPNO pour la pédiatrie, sont proches des critères RECIST, mais évaluent la réponse à la fois sur l’imagerie (IRM) et les caractéristiques cliniques.

Ces critères ont été adaptés pour évaluer la réponse immunothérapeutique du gliome de haut grade pour la neuro-oncologie (iRANO) et tenir compte de spécificités. Ils ont été développés en 2015¹⁸⁵ car de nouvelles lésions rehaussées en dehors du champ de principal sont rencontrées en immunothérapie et ne signifient donc pas automatiquement une maladie évolutive dans iRANO et il peut y avoir en immunothérapie un effet et donc iRANO nécessite une nouvelle scintigraphie (3 mois plus tard) pour confirmer la progression de la maladie sur les critères d'imagerie.

14.7 Critères RECIST

Les critères RECIST, publiés en 2009⁶⁷, sont utilisés pour évaluer la réponse de lésions **tumorales** en cancérologie. Ces critères sont largement développés dans la publication de référence⁶⁷ et nous ne mentionnons ici qu'un résumé. Leur utilisation dans le domaine de l'histiocytose a déjà été rapporté pour évaluer les lésions osseuses et les parties molles adjacentes à ces lésions¹⁷. Il est rappelé qu'en cas de lésions multiples, un maximum de 5 lésions 'cibles' sont analysées.

Réponse complète	Disparition de toutes les lésions et tous les ganglions pathologiques (qu'il soit considéré comme un ganglion cible ou non, leur taille doit être < 10 mm)
Réponse partielle	Au moins 30% de diminution de la somme des diamètres des lésions cibles, prenant comme référence la somme des diamètres lors de l'évaluation de départ
Maladie progressive	Augmentation d'au moins 20% de la somme des diamètres des lésions cibles, prenant en compte la plus petite somme (ceci implique de prendre la plus petite somme de l'évaluation de départ). Cette augmentation doit être en valeur absolue supérieure à 5 mm. L'apparition d'une nouvelle lésion est aussi considérée comme une progression
Maladie Stable	La variation de taille des lésions n'est pas suffisante ni pour considérer une réduction, ni une progression, toujours en partant de la plus petite somme des diamètres étudiés.

14.8 Calendrier du suivi et des examens complémentaires

La trame de suivi suivant est une trame minimale 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 réévaluer 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 Histo target

Examen	Au Diagnostic ou réactivation ou switch	Semaine 6	Mois 3	Mois 6	Mois 12	Fin an 2	Fin an 3	Fin an 5
Examen clinique 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 polydispique / 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
Etude LCR (NFL) (si atteinte base du crane ou Braf V600E ou âge < 2)	x				x			
IRM encéphale (si atteinte base du crane, orbite ou hypophyse ou atteinte hypophysaire)	x				x			
HISTIO TARGET	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)**							
Etude BRAF^{V600E} 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 récidive 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							
Signes poumon ou Rx thorax anormale	Si OUI							
TDM thorax coupe fine		X	(X)*	X		X		
EFR si age compatible		X				X		
Echo cœur	X							
Signes hémato Hb < 7 gr/dl ou Plaquettes < 100 000/mm3/L	Si OUI							
Myélogramme (cytologie et congélation DMSO des cellules médullaires)		X			X			
Bilan de syndrome d'activation macrophagique (Coagulation, Ferritine Triglycéride)		X	X	X	X	X		X
Signes endocrino : syndrome polyuro-polydipsie ou retard de croissance	Si OUI							
Affirmation d'un diabète insipide 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				
Si atteinte foie clinique ou biologique	Si OUI							
CholangioIRM		X		Selon évolution et avis spécialisé				
+/-PBH selon avis hépatologique		X						
Si atteinte neurodégénérative	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
Si atteinte ORL	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

14.9 Définition du statut de la maladie et définition de la réactivation

La valeur du score SEQUELLE n'est pas prise en compte pour définir le statut de la maladie. Afin d'assurer la comparabilité des données avec les données du protocole LCH III, dont les résultats sont exprimés selon une classification précédemment en usage, les définitions suivantes sont appliquées. Il est important de noter que dans la classification de la société histiocyttaire, il est toujours fait référence à la situation immédiatement précédente pour faire les évaluations. Le concept de maladie active (stable ... progressive) est juste un élément relatif au temps précédent pour le patient : **Une réactivation ou progression de la maladie est**

définie par une augmentation de la valeur d'un des 5 scores d'activité de la maladie. A noter que l'apparition d'un diabète insipide isolée est une réactivation, et une progression du score séquelle. S'il n'existe pas de lésions tumorales de l'axe hypothalamo hypophysaire, cela ne rend pas forcément nécessaire un traitement...

La date de la réactivation est la date de l'augmentation d'un des scores.

La date où la maladie est déclarée 'Non active' est la date où elle atteint pour la première fois le statut 'Maladie non active'.

Maladie non active		SCORE OS < 3 SCORE PEAU = 0 SCORE SYSTEMIQUE = 0 SCORE POUMON = 0 OU SCORE POUMON SANS CHANGEMENT à 3 mois d'intervalle symptômes
Maladie active	Régressive	SCORE PEAU ET OS ET SYSTEMIQUE en régression Pas de progression du score Poumon
	Stable	SCORE PEAU ET OS ET SYSTEMIQUE identique (+/- 2 pour le score systémique +/- 1 pour le score Peau, +/-5 pour le score OS Pas de progression du score Poumon
	Progressive	SCORE PEAU ou SYSTEMIQUE ou OS ou POUMON en progression

14.10 Définition des événements

Date du diagnostic d'une poussée : date de l'examen anatomopathologique si réalisé.

Si l'examen anatomopathologique n'est pas réalisé, la date de diagnostic est celle de l'examen radiologique informatif.

Date des symptômes : date déclarée par la famille ou le patient

Ceci concerne en particulier la date du syndrome polyurie polydipsie et la date d'apparition d'une douleur, d'une boiterie...

Date du déficit en GH : date du premier test anormal

Date du déficit en hormone thyroïdienne : date du premier test anormal

Date du retard de croissance : date de l'inflexion de la courbe de croissance

Date de l'atteinte des fonctions hormonales ovariennes : date des dernières règles si aménorrhée secondaire

Date de l'atteinte pulmonaire : date de la première radiographie pathologique
Pour un patient ayant une atteinte pulmonaire connue, une nouvelle poussée d'atteinte pulmonaire est définie par une dégradation rapide (entre 2 examens cliniques distants de

moins de 3 mois) de l'état fonctionnel ou par une variation du score scannographique de plus de 5 unités

Date de l'atteinte hématologique : Date de la première anomalie soit Hb < 7 g/dl soit Plaquettes < 50 000/mm³ soit neutrophiles < 500/mm³ (sauf chimiothérapie).

Date de l'atteinte du système nerveux central :

Atteinte tumorale : date de l'IRM ou du TDM

Atteinte neuro dégénérative clinique : date du premier examen clinique avec un syndrome cérébelleux ou date du premier score ICARS > 20 ou date de l'apparition d'un autre signe comme en particulier une baisse d'efficacité intellectuelle si cela modifie la vie quotidienne du patient (arrêt scolaire ou hospitalisation ou arrêt d'un travail).

Atteinte neuro dégénérative IRM : date du premier examen IRM montrant des lésions 'neuro dégénératives'

14.11 Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.0

CTCAE v4.0 Term	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Anemia	Hemoglobin (Hgb) <LLN - 10.0 g/dL; <LLN - 6.2 mmol/L; <LLN - 100 g/L	Hgb <10.0 - 8.0 g/dL; <6.2 - 4.9 mmol/L; <100 - 80g/L	Hgb <8.0 - 6.5 g/dL; <4.9 - 4.0 mmol/L; <80 - 65 g/L; transfusion indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hemolysis	Laboratory evidence of hemolysis only (e.g., direct antiglobulin test; DAT; Coombs'; schistocytes; decreased haptoglobin)	Evidence of hemolysis and >=2 gm decrease in hemoglobin, no transfusion	Transfusion or medical intervention indicated (e.g., steroids)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hemolytic uremic syndrome	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Leukocytosis	-	-	>100,000/mm3	Clinical manifestations of leucostasis; urgent intervention indicated	Death
Thrombotic thrombocytopenic purpura	Evidence of RBC destruction (schistocytosis) without clinical consequences	-	Laboratory findings with clinical consequences (e.g., renal insufficiency, petechiae)	Life-threatening consequences, (e.g., CNS hemorrhage or thrombosis/embolism or renal failure)	Death
Left ventricular systolic dysfunction	-	-	Symptomatic due to drop in ejection fraction responsive to intervention	Refractory or poorly controlled heart failure due to drop in ejection fraction; intervention such as ventricular assist device, intravenous vasopressor support, or heart transplant indicated	Death
Right ventricular dysfunction	Asymptomatic with laboratory (e.g., BNP [B-Natriuretic Peptide]) or cardiac imaging abnormalities	Symptoms with mild to moderate activity or exertion	Severe symptoms, associated with hypoxemia, right heart failure; oxygen indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated (e.g., ventricular assist device); heart transplant indicated	Death
Cardiac disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hearing impaired	Adults enrolled on a monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of 15 - 25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear or subjective change in the absence of a Grade 1 threshold shift Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): >20 dB at any frequency tested and does not meet criteria for >Grade 2	Adults enrolled in monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of >25 dB averaged at 2 contiguous test frequencies in at least one ear Adult not enrolled in monitoring program: hearing loss but hearing aid or intervention not indicated; limiting instrumental ADL Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): >20 dB at >4 kHz	Adults enrolled in monitoring program (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): threshold shift of >25 dB averaged at 3 contiguous test frequencies in at least one ear; therapeutic intervention indicated Adults not enrolled in monitoring program: hearing loss with hearing aid or intervention indicated; limiting self care ADL Pediatric (a 1, 2, 3, 4, 6 and 8 kHz audiogram): hearing loss sufficient to indicate therapeutic intervention, including hearing aids; >20 dB at 3 kHz and above in one ear; additional speech-language related services indicated	Adults: profound bilateral hearing loss (>80 dB at 2 kHz and above); non-serviceable hearing Pediatric: audiologic indication for cochlear implant and additional speech-language related services indicated	-
Constipation	Occasional or intermittent symptoms; occasional use of stool softeners, laxatives, dietary modification, or enema	Persistent symptoms with regular use of laxatives or enemas; limiting instrumental ADL	Obstipation with manual evacuation indicated; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Diarrhea	Increase of <4 stools per day over baseline; mild increase in ostomy output compared to baseline	Increase of 4 - 6 stools per day over baseline; moderate increase in ostomy output compared to baseline	Increase of >=7 stools per day over baseline; incontinence; hospitalization indicated; severe increase in ostomy output compared to baseline; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mucositis oral	Asymptomatic or mild symptoms; intervention	Moderate pain; not interfering with oral	Severe pain; interfering with oral intake	Life-threatening consequences; urgent	Death

	not indicated	intake; modified diet indicated		intervention indicated	
Nausea	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake decreased without significant weight loss, dehydration or malnutrition	Inadequate oral caloric or fluid intake; tube feeding, TPN, or hospitalization indicated	-	-
Vomiting	1 - 2 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	3 - 5 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs	>=6 episodes (separated by 5 minutes) in 24 hrs; tube feeding, TPN or hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Fatigue	Fatigue relieved by rest	Fatigue not relieved by rest; limiting instrumental ADL	Fatigue not relieved by rest, limiting self care ADL	-	-
Fever	38.0 - 39.0 degrees C (100.4 - 102.2 degrees F)	>39.0 - 40.0 degrees C (102.3 - 104.0 degrees F)	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for <=24 hrs	>40.0 degrees C (>104.0 degrees F) for >24 hrs	Death
Injection site reaction	Tenderness with or without associated symptoms (e.g., warmth, erythema, itching)	Pain; lipodystrophy; edema; phlebitis	Ulceration or necrosis; severe tissue damage; operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hepatic failure	-	-	Asterixis; mild encephalopathy; limiting self care ADL	Moderate to severe encephalopathy; coma; life-threatening consequences	Death
Allergic reaction	Transient flushing or rash, drug fever <38 degrees C (<100.4 degrees F); intervention not indicated	Intervention or infusion interruption indicated; responds promptly to symptomatic treatment (e.g., antihistamines, NSAIDs, narcotics); prophylactic medications indicated for <=24 hrs	Prolonged (e.g., not rapidly responsive to symptomatic medication and/or brief interruption of infusion); recurrence of symptoms following initial improvement; hospitalization indicated for clinical sequelae (e.g., renal impairment, pulmonary infiltrates)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Abdominal infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Anorectal infection	Localized; local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Appendicitis	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Appendicitis perforated	-	Symptomatic; medical intervention indicated	Severe symptoms; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Arteritis infective	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Biliary tract infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Bladder infection	-	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Bone infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Breast infection	-	Local infection with moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	Severe infection; axillary adenitis; IV antibacterial, antifungal, or antiviral intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Bronchial infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Catheter related infection	-	Localized; local intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cecal infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic,	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death

			endoscopic, or operative intervention indicated		
Cervicitis infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Conjunctivitis infective	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Corneal infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Cranial nerve infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Device related infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Duodenal infection	-	Moderate symptoms; medical intervention indicated (e.g., oral antibiotics)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Encephalitis infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; severe changes in mental status; self-limited seizure activity; focal neurologic abnormalities	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Encephalomyelitis infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Endocarditis infective	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Endophthalmitis	-	Local intervention indicated	Systemic intervention or hospitalization indicated	Blindness (20/200 or worse)	-
Enterocolitis infectious	-	Passage of >3 unformed stools per 24 hrs or duration of illness >48 hrs; moderate abdominal pain	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated; profuse watery diarrhea with signs of hypovolemia; bloody diarrhea; fever; severe abdominal pain; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Esophageal infection	-	Local intervention indicated (e.g., oral antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Eye infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated; enucleation	Death
Gallbladder infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Gum infection	Local therapy indicated (swish and swallow)	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hepatic infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hepatitis viral	Asymptomatic, treatment not indicated	-	Symptomatic liver dysfunction; fibrosis by biopsy; compensated cirrhosis; reactivation of chronic hepatitis	Decompensated liver function (e.g., ascites, coagulopathy, encephalopathy, coma)	Death

Infective myositis	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Joint infection	-	Localized; local intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral); needle aspiration indicated (single or multiple)	Arthroscopic intervention indicated (e.g., drainage) or arthrotomy (e.g., open surgical drainage)	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Kidney infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Laryngitis	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Lip infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Lung infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Lymph gland infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mediastinal infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Meningitis	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated; focal neurologic deficit	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Mucosal infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Nail infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Otitis externa	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Otitis media	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Ovarian infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pancreas infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Papulopustular rash	Papules and/or pustules covering <10% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness	Papules and/or pustules covering 10-30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; associated with psychosocial impact; limiting instrumental ADL	Papules and/or pustules covering >30% BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness; limiting self-care ADL; associated with local superinfection with oral antibiotics indicated	Papules and/or pustules covering any % BSA, which may or may not be associated with symptoms of pruritus or tenderness and are associated with extensive superinfection with IV antibiotics indicated; life-threatening	Death

				consequences	
Paronychia	Nail fold edema or erythema; disruption of the cuticle	Localized intervention indicated; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral); nail fold edema or erythema with pain; associated with discharge or nail plate separation; limiting instrumental ADL	Surgical intervention or IV antibiotics indicated; limiting self care ADL	-	-
Pelvic infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Penile infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Periorbital infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peripheral nerve infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peritoneal infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pharyngitis	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Phlebitis infective	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pleural infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Prostate infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Rash pustular	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	-	-
Rhinitis infective	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	-	-	-
Salivary gland infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Scrotal infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Sepsis	-	-	-	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Sinusitis	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Skin infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Small intestine infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention	Life-threatening consequences; urgent	Death

		(e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	indicated; radiologic or operative intervention indicated	intervention indicated	
Soft tissue infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Splenic infection	-	-	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Stoma site infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Tooth infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Tracheitis	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Upper respiratory infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Urethral infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic, endoscopic, or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Urinary tract infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Uterine infection	-	Moderate symptoms; oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Vaginal infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Vulval infection	Localized, local intervention indicated	Oral intervention indicated (e.g., antibiotic, antifungal, antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Wound infection	-	Localized; local intervention indicated (e.g., topical antibiotic, antifungal, or antiviral)	IV antibiotic, antifungal, or antiviral intervention indicated; radiologic or operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Infections and infestations - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Alanine aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with ALT >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; >5 x ULN for >2 weeks	>20.0 x ULN	-
Aspartate aminotransferase increased	>ULN - 3.0 x ULN	Asymptomatic with AST >3.0 - 5.0 x ULN; >3 x ULN with the appearance of worsening of fatigue, nausea, vomiting, right upper quadrant pain or tenderness, fever, rash, or eosinophilia	>5.0 - 20.0 x ULN; >5 x ULN for >2 weeks	>20.0 x ULN	-
Creatinine increased	>1 - 1.5 x baseline; >ULN - 1.5 x ULN	>1.5 - 3.0 x baseline; >1.5 - 3.0 x ULN	>3.0 baseline; >3.0 - 6.0 x ULN	>6.0 x ULN	-
Anorexia	Loss of appetite without alteration in eating habits	Oral intake altered without significant	Associated with significant weight loss or malnutrition	Life-threatening consequences; urgent	Death

		weight loss or malnutrition; oral nutritional supplements indicated	(e.g., inadequate oral caloric and/or fluid intake); tube feeding or TPN indicated	intervention indicated	
Hypoalbuminemia	<LLN - 3 g/dL; <LLN - 30 g/L	<3 - 2 g/dL; <30 - 20 g/L	<2 g/dL; <20 g/L	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Hypocalcemia	<LLN - 8.0 mg/dL; <LLN - 2.0 mmol/L; Ionized calcium <LLN - 1.0 mmol/L	<8.0 - 7.0 mg/dL; <2.0 - 1.75 mmol/L; Ionized calcium <1.0 - 0.9 mmol/L; symptomatic	<7.0 - 6.0 mg/dL; <1.75 - 1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.9 - 0.8 mmol/L; hospitalization indicated	<6.0 mg/dL; <1.5 mmol/L; Ionized calcium <0.8 mmol/L; life-threatening consequences	Death
Obesity	-	BMI 25 - 29.9 kg/m2	BMI 30 - 39.9 kg/m2	BMI >=40 kg/m2	
Avascular necrosis	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; elective operative intervention indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Treatment related secondary malignancy	-	-	Non life-threatening secondary malignancy	Acute life-threatening secondary malignancy; blast crisis in leukemia	Death
Peripheral motor neuropathy	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL; assistive device indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Peripheral sensory neuropathy	Asymptomatic; loss of deep tendon reflexes or paresthesia	Moderate symptoms; limiting instrumental ADL	Severe symptoms; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Seizure	Brief partial seizure; no loss of consciousness	Brief generalized seizure	Multiple seizures despite medical intervention	Life-threatening; prolonged repetitive seizures	Death
Nervous system disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate; minimal, local or noninvasive intervention indicated; limiting age-appropriate instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Personality change	Mild personality change	Moderate personality change	Severe personality change; hospitalization not indicated	Life-threatening consequences, threats of harm to self or others; hospitalization indicated	Death
Chronic kidney disease	eGFR (estimated Glomerular Filtration Rate) or CrCl (creatinine clearance) <LLN - 60 ml/min/1.73 m2 or proteinuria 2+ present; urine protein/creatinine >0.5	eGFR or CrCl 59 - 30 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl 29 - 15 ml/min/1.73 m2	eGFR or CrCl <15 ml/min/1.73 m2; dialysis or renal transplant indicated	Death
Renal and urinary disorders - Other, specify	Asymptomatic or mild symptoms; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Moderate, local or noninvasive intervention indicated; limiting instrumental ADL	Severe or medically significant but not immediately life-threatening; hospitalization or prolongation of existing hospitalization indicated; disabling; limiting self care ADL	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Adult respiratory distress syndrome	-	-	Present with radiologic findings; intubation not indicated	Life-threatening respiratory or hemodynamic compromise; intubation or urgent intervention indicated	Death
Pneumothorax	Asymptomatic; clinical or diagnostic observations only; intervention not indicated	Symptomatic; intervention indicated (e.g., tube placement without sclerosis)	Sclerosis and/or operative intervention indicated; hospitalization indicated	Life-threatening consequences; urgent intervention indicated	Death
Pulmonary fibrosis	Mild hypoxemia; radiologic pulmonary fibrosis <25% of lung volume	Moderate hypoxemia; evidence of pulmonary hypertension; radiographic pulmonary fibrosis 25 - 50%	Severe hypoxemia; evidence of right-sided heart failure; radiographic pulmonary fibrosis >50 - 75%	Life-threatening consequences (e.g., hemodynamic/pulmonary complications); intubation with ventilatory support indicated; radiographic pulmonary fibrosis >75% with severe honeycombing	Death
Alopecia	Hair loss of up to 50% of normal for that individual that is not obvious from a distance but only on close inspection; a different hair style may be required to cover the hair loss but it does not require a wig or hair piece to camouflage	Hair loss of >50% normal for that individual that is readily apparent to others; a wig or hair piece is necessary if the patient desires to completely camouflage the hair loss; associated with psychosocial impact	-	-	-

14.12 Relecture des lames et acheminement des prélèvements biologiques

Au niveau national, la relecture des lames ayant conduit au diagnostic d'histiocytose langerhansienne sera coordonnée par le Pr J-F Emile.

14.13 Biothèque

Il est très fortement encouragé de participer à une étude biologique associée à cette étude.

L'objectif premier de cette biothèque est la recherche de facteurs de susceptibilité génétique à l'appariation de l'histiocytose langerhansienne.

Ceci peut consister à la participation à l'étude HISTIO TARGET , ou à la participation à la biothèque du Centre de référence.

Pour tout renseignement concernant l'étude HISTIO TARGET et la Biothèque tenue au GENETHON, merci de se référer aux documents disponibles sur le site de la SFCE ou de prendre contact avec le Registre des histiocytoses.

14.14 Traitement des atteintes cutané-muqueuses par valCHLOR®:

Généralités (situation fin 2014)^o

Le traitement de référence pour l'atteinte cutanée isolée est la chimiothérapie locale par méchlorthamine (Valchlor ®). L'utilisation de Méchlorthamine dans l'histiocytose langerhansienne a été rapporté dans plusieurs publications ^{14;22;104;128;182;207;224}.

Une ATU individuelle doit être demandée (http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/655f85c01c7e859cf4085c5c6e593bb0.pdf).

Le Valchlor ® se présente comme un tube individuel (cout 1500 € le tube).

Modalités d'administration (d'après l'ATU)

Les patients ou la personne qui applique la pommade doivent porter des gants en nitrile jetables lors de l'application de Valchlor et se laver soigneusement les mains à l'eau et au savon après avoir ôté leurs gants. En cas d'exposition cutanée accidentelle à VALCHLOR, le personnel soignant doit laver immédiatement et soigneusement les zones exposées à l'eau et au savon pendant au moins 15 minutes et ôter les vêtements contaminés.

Les patients ou le personnel soignant doivent respecter les instructions suivantes lors de l'application de VALCHLOR :

- Appliquer immédiatement Valchlor ou dans les 30 minutes qui suivent le retrait du médicament du réfrigérateur. Replacer VALCHLOR au réfrigérateur immédiatement après chaque utilisation. L'initiation du traitement sur des lésions à vifs peut déclencher une irritation temporaire. En cas d'irritation durable, il faut bien sûr suspendre le traitement momentanément et on peut proposer à l'enfant des bains avec du Plurexid ou du Cytéal dilué, à rincer, et l'application sur les lésions de crème. On peut appliquer de la Fucidine pour éviter la surinfection.
- Appliquer sur la peau complètement sèche, au moins 4 heures avant une douche ou un bain, ou 30 minutes après. Laisser les zones traitées sécher pendant 5 à 10 minutes après application avant de les couvrir avec des vêtements.
- Il est possible d'appliquer des produits émollients (hydratants) sur les zones traitées 2 heures avant ou 2 heures après l'application de Valchlor.
- Ne pas utiliser de pansements occlusifs sur les zones de peau où VALCHLOR a été appliqué.
- Éviter de s'approcher d'un feu ou d'une flamme et e pas fumer tant que VALCHLOR n'a pas séché. Les gants en nitrile jetables devront être achetés par le patient sur la base des conseils donnés par le pharmacien rétrocédant le produit. Des conteneurs destinés à la collecte des déchets seront en outre fournis par le pharmacien en charge de la rétrocession du produit.

Effets indésirables

Les véritables réactions d'hypersensibilité, imposant l'arrêt des applications, sont rares : elles peuvent être de type immédiat (urticaire) ou retardé (eczéma de contact : érythème, prurit, suintement...).

Les autres effets secondaires sont la constitution progressive d'une pigmentation cutanée qui peut être favorisée par les expositions solaires ; cette pigmentation peut persister définitivement.

Indications

Atteinte cutanée et / ou muqueuse d'une histiocytose langerhansienne, y compris les atteintes du conduit auditif externe.

Cas particulier d'une atteinte du conduit auditif externe :

Le soin doit être conduit en lien avec un ORL. La première étape, après détersion des débris cutanés du conduit auditif externe repose sur la pose d'un pop-oto-wicks (ou équivalent) à changer tous les 2 à 3 semaines. Il faut ensuite appliquer sur le 'pop' la solution et renouveler selon un rythme qui dépend de l'importance des lésions.

Rythme des applications

Le rythme des applications dépend de l'importance des lésions. Il peut être temporairement bi quotidien, mais au contraire peut être espacé, entre 2 et 3 fois dans la semaine. Usuellement, la prescription est faite à raison d'une application par jour pour les 4 premières semaines, puis à un rythme de 3 applications par semaine pour les semaines suivantes jusqu'à 3 mois de traitement. En cas d'absence de réponse ou d'intolérance locale, le passage à un traitement par voie systémique (vinblastine...) s'impose.

14.15 Atteinte Endocrinienne

L'atteinte endocrinienne la plus fréquente est le diabète insipide par carence en hormone antidiurétique, post-hypophysaire. L'atteinte anté-hypophysaire (déficit en hormone de croissance en particulier) se rencontre dans 50% des atteintes post hypophysaires et très exceptionnellement d'une façon isolée.

La détection de l'atteinte hypophysaire est d'abord faite par l'interrogatoire et l'examen clinique.

Il est recommandé de recueillir à chaque visite le poids et la taille et de faire une courbe de croissance staturo-pondérale, de noter le stade pubertaire de même que la régularité des règles pour les jeunes femmes réglées et il est recommandé d'interroger la famille sur la possibilité d'apparition d'un syndrome poly uro polydipsique.

Cette annexe est un rappel des définitions principales utiles pour faire le diagnostic de cette atteinte.

1) Affirmer le diagnostic de diabète insipide.

Il n'y a pas de diabète insipide en l'absence de syndrome poly uro polydipsique.

On considère qu'il y a un syndrome poly uro polydipsique si la diurèse des 24 heures est supérieure à 2 litre/m² par 24 h. Pour affirmer le syndrome poly uro polydipsique, on recommande donc de faire effectuer un recueil des apports hydriques par 24 h et un recueil des urines sur 24 heures.

3) pour affirmer un déficit en ADH, en cas de syndrome poly uro polydipsique, il faut réaliser d'abord une étude de l'osmolalité sanguine, de natrémie et osmolalité urinaire natrémie concomitante sur la miction du matin à jeun. Pour obtenir cette miction, il importe de réveiller le patient vers 5 – 6 heures du matin et de recueillir la première miction (avant boisson) vers 8 heures et d'effectuer un bilan sanguin (Sodium Osmolalité et hormone anti diurétique) à la même heure.

Interprétation des résultats:

	Normal	trouble de concentration
Natrémie (mmol/l)	< 140	≥ 145
osmolalité plasma (mosm/kg)	285-295	≥ 300
osmolalité urines (mosm/kg)	≥ 800	< 700

Si la mesure des osmolalités à jeun n'est pas concluante, une épreuve de restriction hydrique est nécessaire. L'épreuve de restriction hydrique doit être conduite après contact avec une unité d'endocrinologie pédiatrique.

2) La recherche des déficits anté hypophysaires fait appel à des tests dynamiques et doit être conduites avec une unité d'endocrinologie pédiatrique.

3) Rappel: classification de Taner:

Garçon:

Baser sur l'appréciation des dimensions des testicules, du pénis et l'évolution de la pilosité pubienne:

Stade 1: infantile

Stade 2: début d'augmentation de taille du scrotum et des testicules, avec ou sans duvet pubien

Stade 3: allongement de la verge et poils pubiens déjà épais et bouclés

Stade 4: verge, scrotum et testicules bien développés, pilosité pubienne triangulaire, pilosité axillaire

Stade 5: proche du type adulte, la pilosité ébauche un losange

Fille

Baser sur le développement mammaire

Stade 1: infantile

Stade 2: boutons mammaires, naissance de la pilosité pubienne et axillaire, aspect stimulé de la vulve

Stade 3: développement mammaires avec élargissement des aréoles, pilosité déjà épaisse et bouclée, développement des grandes et des petites lèvres.

Stade 4: aspect presque complet des seins, aréoles souvent bombées, pilosité presque complète, absence de menstruations

Stade 5: proche du type adulte, avec menstruations

4 IRM hypothalamo-hypophysaire à l'apparition du diabète insipide ou de l'insuffisance hypophysaire (cf 14.15)

14.16 IRM CEREBRALE dans l'histiocytose langerhansienne

Participants à la rédaction des recommandations : J Donadieu, C Garel, K Hoang Xuan, N Martin-Duverneuil.

Date de validation initiale: 29 octobre 2009

Révision le 18/6/2021 : H Brisse, JF Chateil, H Ducou Le Pointe, V Merzoug, CJ Roux,

Références : ^{149;160;192;193}

Rappel des indications d'IRM cérébrale au diagnostic :

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

Protocole technique

L'examen doit évaluer à la fois l'axe hypothalamo-hypophysaire et l'ensemble de l'encéphale.

Il doit aussi pouvoir rechercher ou exclure une atteinte neuro-dégénérative ainsi qu'une atteinte pseudo-tumorale (ou les deux) ainsi qu'une atteinte méningée.

Le protocole suivant est recommandé :

- séquences T1 sans injection :
 - soit séquence 3D (coupes 1 mm)
 - soit 2D avec coupes fines sagittales T1 centrées sur l'hypophyse (2mm/0.2mm) et axiales 2D (< 4 mm sur l'encéphale entier)
- Séquences T2 et FLAIR sur l'ensemble de l'encéphale (3D ou 2D)
- Séquence pondérée en Diffusion
- Séquences T1 après injection de complexes de gadolinium systématique identiques à celles réalisées avant injection
- D'autres séquences peuvent être indiquées selon les résultats des premières séquences, notamment en cas de syndrome de masse justifiant d'un protocole « tumeur » incluant notamment des séquences de perfusion (ASL ou T2*)

Rythme de surveillance

Pour la surveillance, il est recommandé de pratiquer des IRM d'une façon plus rapprochée dans 2 circonstances

1) Si une atteinte tumorale dans le système nerveux central est identifiée, il est recommandé de pratiquer une IRM à 6 semaines et 3 mois après la première IRM. Le rythme des IRM suivantes dépend alors de la situation à ce terme.

2) S'il existe une atteinte hypophysaire clinico biologique OU une atteinte neuro dégénérative sur la première IRM, même sans symptomatologie clinique, au delà de la première année de suivie, une IRM est recommandée aux échéances suivantes : An 2, An 4, An 7 et An 10. Au delà de 10 ans, sans modification clinique, il n'est pas recommandé de surveillance IRM.

14.17 Dosage des thérapies ciblées

ETIQUETTE PATIENT IPP IPP _____ Nom _____ Prénom _____ Sexe _____ DDN _____	ETIQUETTE UH SERVICE Service _____ Unité Aile _____ HDJ <input type="checkbox"/> Consultation <input type="checkbox"/> Numéro lit _____	ETIQUETTE CODE APH MEDECIN Nom _____ Fonction _____	Réservé labo
 LABORATOIRE DE BIOLOGIE MEDICALE	DEMANDE DE DOSAGE DES INHIBITEURS DE PROTEINES KINASES RAF PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE Pr J.C. ALVAREZ Site Raymond Poincaré – 92380 Garches Secrétariat : ☎ 01 47 10 79 20 / Biologiste d'astreinte : ☎ 41280 Fax : 01 47 10 79 23		R P C

DATE DE PRELEVEMENT : HEURE DE PRELEVEMENT : URGENT Pas de résultats dans CYBERLAB

J J M M A A
H H M M

PRELEVEUR : _____ FONCTION : _____ TEL. : _____ 1 Tube 5 mL héparinate de Lithium 

MOTIF DE LA DEMANDE

Suivi thérapeutique
 Contrôle Observance
 Signes surdosage
 Inefficacité

Si URGENT (résultats sous 48h) cocher la case URGENT, et prévenir le CRPB

RENSEIGNEMENTS OBLIGATOIRES : **POIDS** : _____ kg

Traitements associés : _____

CHANGEMENT DE TRAITEMENT

Si < 1 mois Date du changement _____

Cocher la molécule correspondante et **REEMPLIR IMPERATIVEMENT LES RENSEIGNEMENTS DEMANDES**

MOLECULE	POSOLOGIE	DATE ET HEURE DE LA DERNIERE PRISE
<input type="checkbox"/> Vémurafénib (ZELBORAF®) - PLX	mg x par jour	
<input type="checkbox"/> Dabrafénib (TAFINLAR®)	mg x par jour	
<input type="checkbox"/> Tramétinib (MEKINIST®)	mg x par jour	
<input type="checkbox"/> Cobimétinib (COTELLIC®)	mg x par jour	
<input type="checkbox"/> Encorafénib (BRAFTOVI®)	mg x par jour	
<input type="checkbox"/> Binimétinib (MEKTOVI®)	mg x par jour	

RECEPTION AU CENTRE DE TRI RECEVANT LE TUBE PRIMAIRE

Dès la réception des tubes : - Centrifuger à 3500 tours/min ± 500 pendant au moins 10 min
 - Décanter en 1 aliquot (au moins 1 mL) dans un tube en Prolypropylène
 - Congeler à < -20°C

Date : _____ **Heure de réception :** _____

ou horodatage :

14.18 Mode d'emploi et principaux effets secondaires des traitements

14.18.1 VINBLASTINE

Velbé Lilly ou Vinblastine Roger Bellon:

Dose: 6 mg/m²

Conditionnement: 1 flacon = 10 mg à reconstituer avec du sérum physiologique NaCl à 9 /∞ sur la base de 1 ml / mg.

Cout : 14 €

Voie: Intra-veineuse directe stricte, à injecter sur 1 minute. Après injection, rincer la seringue et l'aiguille avec du sang veineux avant de retirer l'aiguille.

Effets secondaires connus: le plus fréquent: leuco neutropénie.

Si extravasation : Nécrose cutanée+++

Beaucoup plus rarement: iléus paralytique, constipation, crises convulsives, névrites périphériques, douleurs osseuses (mandibule).

La fréquence des névrites périphériques au delà de l'adolescence rend indispensable la réalisation d'un bilan électrique avant traitement et après 6 injections d'induction.

14.18.2 PREDNISONE: CORTANCYL®

Dose: 40 mg/m²

Conditionnement: cp à 1, 5 et 20 mg ou sirop 1 mg=1ml.

Cout moins de 5€ de cout journalier

Voie: orale, en 3 prises chez l'enfant, en 1 prise chez l'adulte.

Effets secondaires connus: désordres hydro-électrolytiques (hypokaliémie, alcalose, HTA), troubles endocriniens (syndrome cushingoïde), troubles musculo-squelettiques (faiblesse musculaire, ostéoporose), troubles digestifs (ulcères gastro-duodénaux, pancréatite), troubles neuro-psychiques.

Précautions d'emploi: toujours associer un régime sans sel, une inappropriée calcique et vitaminique D.

14.18.3 6-MERCAPTO-PURINE: PURINETHOL®

Dose: 50 mg/m²

Conditionnement: 1 cp = 50 mg

Voie: Orale, à donner le matin à jeun.

Effets secondaires connus: toxicité médullaire, lymphopénie et déficit immunitaire, cytolysé hépatique.

Il est recommandé de faire une étude génétique pharmaco moléculaire avant la prescription de 6 mercapto purine pour adapter le cas échéant la posologie. Plusieurs équipes de pharmacogénétique offre ce service. Nous joignons ci-dessous les documents de l'équipe de l'hôpital Robert Debré, Paris.

 Hôpital Robert Debré Pharmacologie-CPDM	FEUILLE DE DEMANDE GENOTYPAGE
--	--

Tout DOSSIER INCOMPLET sera considéré NON CONFORME

<p>Patient</p> <p>NOM : _____</p> <p>PRENOM : _____</p> <p>Date de Naissance : ____/____/____</p> <p>Date de prélèvement : ____/____/____</p> <p>Heure de prélèvement : _____</p> <p>Préleveur : _____</p>	<p>Prescripteur (impératif) : _____</p> <p>Si hospitalier, service : _____</p> <p>Ville : _____</p> <p>Téléphone prescripteur : _____</p> <p>Fax prescripteur (conforme aux normes de confidentialité): _____</p> <p>Laboratoire demandeur : _____</p> <p>Ville : _____</p> <p>Fax du laboratoire (conforme aux normes de confidentialité): _____</p>
--	--

Consentement écrit à la pratique de tests génétiques obtenu : Oui Non

Analyse(s) demandée(s)

- | | | |
|---|--|---|
| <input type="checkbox"/> CYP3A5*3 | <input type="checkbox"/> TPMT*2,*3B,*3C | <input type="checkbox"/> RFC G80A |
| <input type="checkbox"/> CYP3A4*1B | <input type="checkbox"/> ITPA C94A | <input type="checkbox"/> MDR1 C1236T, G2677T/A, C3435T |
| <input type="checkbox"/> CYP2C8*3 | <input type="checkbox"/> UGT2B7*2 | <input type="checkbox"/> MRP2 C-24T, G1249A, T3563A, C3972T |
| <input type="checkbox"/> CYP2C9*2,*3 | <input type="checkbox"/> UGT1A8*3 | <input type="checkbox"/> MRP4 G678T, A3463G, T4135G |
| <input type="checkbox"/> CYP2C19*2, *17 | <input type="checkbox"/> MTHFR A1298C, C677T | <input type="checkbox"/> NUDT15 rs116855232 |
| | <input type="checkbox"/> MS A2756G | |

<p>Indication : _____</p> <p>Traitement : _____</p> <p><u>Justification de la demande</u></p> <p><input type="checkbox"/> Avant traitement</p> <p><input type="checkbox"/> Effets indésirables (joindre compte-rendu) : _____</p> <p>_____</p> <p>_____</p>
--

Modalités pratiques :

Prélever 5 mL de sang total sur tube EDTA. Ne pas centrifuger.

Envoi sous 5 jours, entre -80°C et +25°C, en respectant la réglementation sur le transport ou par transporteur qualifié

Rendu de résultats : 20 jours ouvrables

Hôpital Robert Debré – Laboratoire de pharmacologie-CPDM- 48 boulevard Sérurier – 75935 Paris cedex 19
Pour tout renseignement : 01.40.03.57.52 ou 36.32, fax : 57.79



Pôle de Biologie
CHU ROBERT DEBRE
 48 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS
 Téléphone : 01 40 03 20 00
 N° FINESS 7508038454



CONSENTEMENT POUR L'EXAMEN DES CARACTERISTIQUES GENETIQUES
 d'une personne et la conservation des échantillons (banque d'ADN ou de cellules / CRB)

<p>IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette ou nom, prénom et date de naissance)</p> <p>Nom : _____ Prénom : _____</p> <p>Date de naissance _____</p>	<p>REPRESENTANT LEGAL (Patient mineur/majeur sous tutelle)</p> <p>Nom : _____ Prénom : _____</p> <p>Date de naissance _____</p> <p><input type="checkbox"/> Père <input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Tuteur du patient</p>
---	---

Je soussigné(e) reconnais avoir été informé(e) par le : Dr.....
 Conseiller en génétique

quant à l'examen des caractéristiques génétiques qui sera réalisé à partir :

- du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) **sur moi-même**
 du (des) prélèvement(s) pratiqué(s) **sur mon enfant mineur** ou sur le majeur placé sous tutelle

Pour préciser le nom de la pathologie ou l'indication de l'examen réalisé, et sa nature)	
---	--

Je reconnais avoir reçu l'ensemble des informations permettant la compréhension de cet examen et sa finalité. Le résultat de l'examen me sera rendu et expliqué en l'état actuel des connaissances par le médecin qui me l'a prescrit. Ce dernier m'expliquera les moyens de prise en charge nécessaire le cas échéant.

RESULTAT. Je souhaite être informé(e) du résultat de l'examen réalisé s'il est en rapport avec la pathologie testée	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
DECOUVERTE FORTUITE. Je souhaite être informé(e) de résultats de l'examen sans lien direct avec la pathologie mais pouvant avoir un impact sur ma/sa santé, ou celle d'apparentés.	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>
AUTRES MEDECINS. Les informations du dossier médical et les résultats de l'analyse génétique peuvent être transmises aux autres médecins qui s'occupent habituellement de moi/de mon enfant pour cette pathologie	oui <input type="checkbox"/> non <input type="checkbox"/>

J'ai compris que si une anomalie génétique pouvant être responsable d'une prédisposition ou d'une affection grave était mise en évidence, je devrai permettre la transmission de cette information au reste de ma/sa famille si elle est potentiellement concernée.

J'ai été averti que mon silence pouvait leur faire courir des risques ainsi qu'à leur descendance, dès lors que des mesures de prévention, y compris de conseil génétique ou de soins, peuvent être proposées. Lors du rendu des résultats, je devrai choisir entre :
 - assurer moi-même cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille
 - autoriser le médecin prescripteur à cette diffusion d'information génétique aux membres de ma/sa famille.

J'autorise, dans le respect du secret médical :

<p>ANALYSE ULTERIEURE. La conservation d'un échantillon de matériel biologique issu de mes/ses prélèvements et son utilisation ultérieure pour poursuivre les investigations dans le cadre de cette même démarche diagnostique, en fonction de l'évolution des connaissances.</p>	non <input type="checkbox"/>
<p>RECHERCHE ANONYME. Dans le cadre de la démarche diagnostique, une partie de mon/son prélèvement peut ne pas être utilisée. Elle peut être importante pour la recherche scientifique. Ainsi, sans que l'on doive me recontacter, j'autorise le stockage de mon/son prélèvement et son utilisation pour la recherche</p>	non <input type="checkbox"/>

La conservation des données utiles à la gestion de la démarche diagnostique et de mon/son dossier est conservées dans des bases de données informatiques hospitalières déclarées à la CNIL. Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'opposition, d'accès et de rectification des données archivées par l'intermédiaire du médecin signataire de ce consentement

Fait à..... le/...../.....

<p>Signature du médecin / du conseiller en génétique</p>	<p>Signature du patient ou de son représentant légal</p>	<p>Signature du patient mineur ou majeur sous tutelle (si possible) :</p>
---	---	---



Pôle de Biologie
CHU ROBERT DEBRE
 48 Boulevard Sérurier, 75019
 PARIS
 Téléphone : 01 40 03 20 00

ASSISTANCE PUBLIQUE  **HÔPITAUX DE PARIS**
 ROBERT DEBRÉ

ATTESTATION DE CONSULTATION du médecin prescripteur ou du conseiller en génétique*

<p>IDENTIFICATION du PATIENT (étiquette ou nom, prénom et date de naissance)</p> <p>Nom : _____ Prénom : _____</p> <p>Date de naissance : _____</p>	<p>REPRESENTANT LEGAL (Patient mineur/majeur sous tutelle)</p> <p>Nom : _____ Prénom : _____</p> <p>Date de naissance : _____</p> <p><input type="checkbox"/> Père <input type="checkbox"/> Mère <input type="checkbox"/> Tuteur du patient</p>
---	---

Je certifie avoir informé le (ou la) patient(e) sus nommé(e) ou son représentant légal sur les caractéristiques de la maladie recherchée, les moyens de la diagnostiquer, les possibilités de prévention et de traitement, le stockage de son prélèvement, et avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) ou de sa tutelle dans les conditions prévues par le code de la santé publique (articles R1131-4 et 5)

Fait à..... le/...../.....

Nom & signature du médecin / du conseiller en génétique

RAPPEL CONCERNANT LA LEGISLATION DES TESTS GENETIQUES

* *Loi n° 2004-800 du 6 août 2004, modifiée par Loi n° 2011-814 du 7 juillet 2011 relative à la bioéthique*
 (Conformément à la loi n° 2004-800 du 6 août 2004 fixant les conditions de prescription et de réalisation des examens des caractéristiques génétique d'une personne) :

Le médecin prescripteur doit conserver :

- le consentement écrit
- les doubles de la prescription et de l'attestation
- les comptes-rendus d'analyses de biologie médicale commentés et signés (Art. R1131-5).

Le laboratoire autorisé réalisant les examens doit :

- disposer de la prescription et de l'attestation du prescripteur (Décret n°2008-321 du 4 avril 2008)
- adresser, au médecin prescripteur, seul habilité à communiquer les résultats à la personne concernée (article L1131-1-3), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé
- adresser, le cas échéant, au laboratoire qui a transmis l'échantillon et participé à l'analyse (article L. 6311-19), le compte-rendu d'analyse de biologie médicale commenté et signé par un praticien responsable agréé

* *Arrêté du 27 mai 2013 définissant les règles de bonnes pratiques applicables à l'examen des caractéristiques génétiques d'une personne à des fins médicales.*

* *Décret no 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale.*

14.18.4 2-CDA OU CLADRIBINE

Dose: dose 'usuelle' =5 mg/m² par jour pour 5 jours.

Indication: cf chapitre 10

Conditionnement:

Leustatine® : 1 flacon = 10 mg = 10 ml voie veineuse

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Leustatine est un antinéoplasique qui peut entraîner des effets indésirables sévères. Son administration

doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des traitements néoplasiques.

Hypoplasie médullaire :

L'inhibition de la fonction médullaire est habituelle. Celle-ci est généralement réversible et dose-dépendante.

Les effets myélosuppresseurs de Leustatine sont principalement observés au cours du premier mois suivant le traitement. Une surveillance hématologique stricte est recommandée pendant, puis après le traitement (même au-delà des 4 à 8 semaines suivant le traitement par Leustatine). La prudence s'impose chez les patients ayant une insuffisance médullaire de quelque origine que ce soit, une hypoplasie prolongée étant prévisible.

Immunodépression : le traitement par Leustatine entraîne une immunodépression durable avec diminution du taux des lymphocytes CD4, pouvant se compliquer d'infections opportunistes.

Fièvre/infection :

La majorité des épisodes fébriles survenant chez des patients neutropéniques, il convient de surveiller étroitement les patients pendant le premier mois de traitement et d'instaurer une antibiothérapie si elle est cliniquement nécessaire.

Les épisodes fébriles doivent être explorés de façon appropriée.

Avant traitement, le prescripteur évaluera le rapport risque/bénéfice d'une administration de Leustatine à des patients présentant une infection.

Hôpital : en cas de neurotoxicité (neuropathie sensitivomotrice), le médecin doit envisager l'arrêt du traitement.

Insuffisance rénale ou hépatique : en l'absence de données sur les doses à administrer chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, il convient de surveiller étroitement ces patients. La surveillance des fonctions rénale et hépatique doit être faite selon le contexte clinique. Le traitement doit être interrompu en cas de néphro ou d'hépatotoxicité.

Sujet âgé : en l'absence de données pharmacocinétiques chez le sujet âgé, il convient de surveiller étroitement ces patients.

Enfant : l'innocuité et l'efficacité de Leustatine n'ont pas été établies chez l'enfant.

Les hommes ne doivent pas avoir de rapport fécondant pendant le traitement par la cladribine ni dans les 90 jours qui suivent.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquemment observés lors du traitement par Leustatine sont une fièvre et une myélosuppression, accompagnées dans certains cas d'infection, ainsi qu'une immunodépression. Des symptômes de sévérité légère à modérée tels que fatigue, éruptions cutanées, nausées, céphalées et perte d'appétit peuvent également être observés.

Ces effets indésirables, survenant essentiellement lors du premier mois de traitement, sont habituellement réversibles.

Fièvre/Infection :

L'administration de Leustatine s'accompagne de fièvre chez la majorité des patients au cours du

premier mois.

Des infections avérées se développent dans un tiers de l'ensemble des épisodes fébriles. La majorité des patients atteints d'infections sévères ont reçu une antibiothérapie.

Des infections sévères, voire fatales (septicémies, pneumonies) ont été observées chez 7 % des patients. Des pneumopathies interstitielles ont été décrites, la plupart du temps d'étiologie infectieuse.

Des infections opportunistes peuvent se développer dès la phase aiguë du traitement.

Hypoplasie médullaire :

Fréquemment, lors du premier mois, une myélosuppression peut apparaître ou s'aggraver. Une neutropénie (PN neutrophiles inférieurs à $500/\text{mm}^3$) est observée dans plus de la moitié des cas. Une anémie sévère (hémoglobine inférieure à 8,5 g/dl) est apparue chez un peu moins de la moitié des patients et une thrombopénie (plaquettes inférieures à $20 \times 10^3/\text{mm}^3$) est décelée chez environ un sixième d'entre eux.

Le nombre de plaquettes, de neutrophiles et le taux d'hémoglobine diminue durant les 2 premières semaines qui suivent le début du traitement et augmentent ensuite pour revenir à la normale après respectivement 15 jours, 5 semaines et 8 semaines.

Une biothèque (< 35 %) prolongée de la moelle osseuse a été observée : on ne sait pas si cette biothèque est due à la fibrose de la moelle associée à la pathologie ou à un effet toxique de Leustatine.

Immunodépression :

Le traitement par 2 cda a été associé à une réduction prolongée du nombre de lymphocytes CD4 et transitoire du nombre de lymphocytes CD8.

Des cas d'anémie hémolytique ont été décrits.

Plus rarement, les effets indésirables suivants, de sévérité légère à modérée, peuvent survenir :

Symptômes généraux : frissons, asthénie, transpiration, myalgies, malaise, douleur thoracique.

Troubles digestifs : vomissements, constipation, diarrhée, douleur abdominale, flatulence.

Troubles neurologiques : étourdissement, insomnie, anxiété.

Une toxicité neurologique sévère, incluant neuropathie sensitivomotrice, para parésie et tétra parésie irréversible, a été décrit chez des patients traités par 2cda en perfusion continue à forte dose (4 à 9 fois la dose thérapeutique). La toxicité neurologique semble liée à la dose ; cependant, une toxicité neurologique a été décrite à la dose thérapeutique recommandée.

Troubles cardiovasculaires : œdème, tachycardie, souffle cardiaque.

Troubles respiratoires : toux, auscultation bronchopulmonaire anormale, dyspnée.

Troubles vasculaires : purpura, pétéchies.

Troubles cutanés : réaction au point d'injection, prurit, douleur, érythème.

Insuffisance rénale ou hépatique : à fortes doses, une insuffisance rénale aiguë s'est développée chez certains patients.

PHARMACODYNAMIE

Antimétabolites (L01BB04 : antinéoplasiques et immunomodulateurs).

Le 2cda est un analogue purique non métabolisé par l'adénosine-déaminase ; elle est phosphorylée en

2-CdATP (ou 2 chloro-2'-désoxy ATP) qui bloque la synthèse de l'ADN en inhibant la médiateur claviculaire et l'ADN polymérase alpha.

La 2cda se distingue des autres agents chimiothérapeutiques intervenant sur le métabolisme purique par le fait qu'elle est cytotoxique à la fois pour les cellules en phase de division active comme en phase de quiescence. Dans les cellules au repos, l'accumulation progressive de 2-CdATP (ou 2-chloro-2'-désoxy ATP) provoque un profond déséquilibre du pool de désoxyribonucléotides et empêche la réparation correcte de l'ADN.

Les lymphocytes et les monocytes sont plus sensibles que les autres cellules car leur rapport désoxycytidine-kinase sur désoxynucléotidase est plus élevé. La désoxycytidine-kinase est responsable de la phosphorylation de la désoxyadénosine en dérivés triphosphates. En raison de ce rapport plus élevé, ces cellules accumulent plus de 2-CdATP.

PHARMACOCINÉTIQUE

Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre sont d'environ 6 ng/ml avec une clairance corporelle totale estimée à environ 640 ml/h/kg après administration de 2 cda par perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours. Il n'a été noté aucune accumulation de Leustatine sur la période de traitement de 7 jours. Chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, il ne semble pas exister de relation entre les concentrations sériques et l'évolution clinique.

Pour les patients ayant une fonction rénale normale, la demi-vie finale moyenne était de 5,4 heures.

Les valeurs moyennes de la clairance et du volume de distribution à l'état d'équilibre étaient respectivement égales à 933 ml/h/kg \pm 403 et 4,32 l/kg \pm 2,69.

La fixation de 2 Cda aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %. En dehors du mécanisme de toxicité cellulaire, on ne dispose d'aucune autre information quant au métabolisme ou à la voie d'excrétion de 2 cda chez l'homme. Les conséquences d'une insuffisance rénale et hépatique sur l'élimination de 2 Cda n'ont pas été étudiées chez l'homme.

INCOMPATIBILITÉS

Les solutions renfermant du 2 cda ne doivent pas être mélangées avec d'autres produits intraveineux, médicaments ou autres, ni perfusées simultanément dans la même tubulure, les tests de compatibilité n'ayant pas été réalisés.

L'emploi de dextrose à 5 % comme diluant est déconseillé en raison d'une intensification de la dégradation de la cladribine.

Utiliser des récipients, poches et tubulures à perfusion en PVC.

Des données limitées en matière de compatibilité étant disponibles, il est conseillé d'adopter les solutés de dilution et le système de perfusion recommandés.

14.18.5 THERAPIE CIBLEE SCHEMA D'ADAPTATION GENERAL SELON LES EFFETS INDESIRABLES

Sauf détail pour chaque molécule, le schéma suivant s'applique :

Schéma d'adaptation posologique selon le grade des effets indésirables Grade (CTC-AE)(a)

Grade	Conduite
Grade 1 ou grade 2 (tolérable)	Maintien de la dose
Grade 2 (intolérable) ou grade 3	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à une dose à discuter avec le médecin référent.
2ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après interruption du traitement	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à une dose à discuter avec le médecin référent.
3ème apparition d'un effet indésirable de grade 2 ou 3 ou persistance après une seconde réduction de dose	Arrêt définitif.
Grade 4	
1ère apparition d'un effet indésirable de grade 4	Interruption du traitement jusqu'au retour à un grade 0 ou 1. Reprise du traitement à une dose à discuter avec le médecin référent.
2nde apparition d'un effet indésirable de grade 4 ou persistance d'un effet indésirable de grade 4 après une première réduction de dose	Arrêt définitif.

14.18.6 VEMURAFENIB

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zelboraf 240 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 240 mg de vemurafenib (sous forme de coprécipité de vemurafenib et d'acétyl succinate d'hypromellose).

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé pelliculé blanc rosâtre à blanc orangé, ovale, biconvexe, d'environ 19 mm avec inscription 'VEM' sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indication thérapeutique

Le vemurafenib est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600E

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début du traitement par le vemurafenib, la présence de la mutation BRAF V600E doit être confirmée par un test validé

Posologie

La dose recommandée de vemurafenib est de 20 mg/kg par jour dans le cadre de l'histiocytose langerhansienne. Le vemurafenib peut être pris avec ou sans nourriture, toutefois la prise à jeun des deux doses quotidiennes de manière constante doit être évitée.

Il est possible de faire préparer des gélules à une dose adaptée pour l'enfant.

Durée du traitement

Le traitement par le vemurafenib doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou survenue d'une toxicité inacceptable

Omission d'une dose

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 4 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à deux prises par jour. Les deux doses ne doivent pas être prises simultanément.

Vomissement

En cas de vomissement suite à l'administration du vemurafenib, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire et le traitement doit être poursuivi de manière habituelle. 3

Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables ou d'un allongement de l'intervalle QTc peut nécessiter une réduction de dose, une interruption temporaire et/ou un arrêt du traitement.

Chez l'adulte dans le cadre d'un mélanome, en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC), il est recommandé de poursuivre le traitement sans modification de la dose du vemurafenib.

14.18.7 DABRAFENIB

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Tafinlar 50 mg gélules

Tafinlar 75 mg gélules

Il est possible de faire préparer des gélules à une dose adaptée pour l'enfant.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Tafinlar 50 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 50 mg de dabrafenib.

Tafinlar 75 mg gélules

Chaque gélule contient du mésylate de dabrafenib correspondant à 75 mg de dabrafenib.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Tafinlar 50 mg gélules

Gélule rouge foncé opaque, d'environ 18 mm de long, portant l'inscription « GS TEW » et « 50 mg ».

Tafinlar 75 mg gélules

Gélule rose foncé opaque, d'environ 19 mm de long, portant l'inscription « GS LHF » et « 75 mg ».

Il est possible de faire préparer des gélules à une dose adaptée pour l'enfant.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AMM

Mélanome

Le dabrafenib est indiqué en monothérapie ou en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Traitement adjuvant du mélanome

Le dabrafenib en association avec le tramétinib est indiqué dans le traitement adjuvant des patients adultes atteints d'un mélanome de stade III porteur d'une mutation BRAF V600, après résection complète.

Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)

Le dabrafenib est indiqué en association au tramétinib dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules avancé porteur d'une mutation BRAF V600.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par le dabrafenib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre le dabrafenib, les patients doivent avoir la confirmation par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600E.

L'efficacité et la sécurité du dabrafenib n'ont pas été établies chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF. Par conséquent, le dabrafenib ne doit pas être utilisé chez les patients atteints de mélanome non porteur d'une mutation BRAF ou d'un CBNPC non porteur d'une mutation BRAF.

Posologie

La posologie utilisée chez l'enfant est de Environ 2 mg /kg x2 /jour .

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable. En situation adjuvante, les patients devront être traités pendant une période de 12 mois à moins qu'une récurrence de la maladie ou qu'une toxicité inacceptable ne survienne.

Omission d'une dose

La dose oubliée de dabrafenib ne doit pas être prise s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante prévue.

Adaptations posologiques

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques ou d'interrompre le traitement en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif (voir rubrique 4.4).

Le traitement doit être interrompu si la température corporelle du patient est $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ et les signes ou symptômes d'une infection devront être recherchés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire en cas d'uvéïte tant que les traitements locaux peuvent contrôler l'inflammation oculaire. Si l'uvéïte ne répond pas au traitement ophtalmologique local, interrompre le dabrafenib jusqu'à disparition de l'inflammation oculaire, puis reprendre le dabrafenib à une dose réduite d'un palier.

14.18.8 TRAMATINIB

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du diméthylsulfoxyde de trametinib correspondant à 0,5 mg de trametinib.

Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient du diméthylsulfoxyde de trametinib correspondant à 2 mg de trametinib.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Mekinist 0,5 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé jaune, oblong, biconvexe, d'environ 4,8 x 8,9 mm, gravé 'GS' sur une face et 'TFC' sur l'autre face.

Mekinist 2 mg comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé rose, rond, biconvexe, d'environ 7,5 mm de diamètre, gravé 'GS' sur une face et 'HMJ' sur l'autre face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

AMM

Le trametinib est indiqué en monothérapie ou en association au dabrafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

Le trametinib en monothérapie n'a pas démontré d'activité clinique chez les patients dont la maladie a progressé au cours d'un traitement antérieur par un inhibiteur de BRAF.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par trametinib doit être initié et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant de prendre trametinib, les patients doivent avoir la confirmation, par un test validé, qu'ils sont atteints d'une tumeur avec mutation BRAF V600. 3

Posologie

Dans le cadre de l'histiocytose de l'enfant, une dose de 0.03 mg/kg/jour est recommandée.

Omission d'une dose

Si une dose de trametinib est oubliée, ne pas prendre la dose s'il reste moins de 12 heures avant la prise suivante.

Si une dose de dabrafenib est omise, lorsque trametinib est donné en association au dabrafenib, ne pas prendre la dose de dabrafenib s'il reste moins de 6 heures avant la prise suivante.

Durée du traitement

Le traitement doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Adaptations posologiques

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une réduction de dose, un arrêt du traitement, ou une interruption temporaire du traitement .

Il n'est pas recommandé d'effectuer des adaptations posologiques en cas de survenue d'un carcinome épidermoïde cutané (CEC) ou d'un nouveau mélanome primitif.

14.18.9 COBIMETINIB

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Cotellic 20 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient de l'hémifumarate de cobimetinib équivalent à 20 mg de cobimetinib.

Excipient(s) à effet notoire :

Chaque comprimé contient 36 mg de lactose monohydraté.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé rond et blanc d'environ 6,6 mm de diamètre, gravé « COB » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cotellic est indiqué en association au vemurafenib dans le traitement des patients adultes atteints d'un mélanome non résecable ou métastatique porteur d'une mutation BRAF V600.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Cotellic en association au vemurafenib doit être initié et supervisé par un médecin qualifié expérimenté dans l'utilisation des traitements anticancéreux.

Avant le début de ce traitement, la présence de la mutation BRAF V600 doit être confirmée par un test validé.

Posologie

Dans le cadre de l'histiocytose la dose recommandée est de 1 mg/kg/jour en 1 prise .

Durée du traitement

Le traitement par Cotellic doit être poursuivi tant que le patient en tire un bénéfice ou jusqu'à la survenue d'une toxicité inacceptable.

Omission d'une dose

Si une dose est omise, elle peut être prise jusqu'à 12 heures avant la dose suivante afin de maintenir la fréquence d'administration à une prise par jour.

Vomissement

En cas de vomissement suite à l'administration de Cotellic, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour, le traitement doit être poursuivi le lendemain de la façon prescrite.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas d'hémorragie

Événements de grade 4 ou hémorragie cérébrale : le traitement par Cotellic doit être interrompu. En cas d'événement hémorragique attribué à Cotellic, le traitement par Cotellic doit être arrêté définitivement.

Événements de grade 3 : le traitement par Cotellic doit être interrompu pendant son évaluation afin d'éviter toute aggravation potentielle de l'événement. Aucune donnée n'est disponible sur l'efficacité des adaptations posologiques de Cotellic en cas d'événements hémorragiques. La reprise du traitement par Cotellic doit se baser sur une évaluation clinique. Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi, si indiqué, en cas d'interruption du traitement par Cotellic.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de dysfonction ventriculaire gauche

En cas de symptômes cardiaques attribués à Cotellic et qui ne s'améliorent pas après une interruption temporaire, un arrêt définitif du traitement par Cotellic doit être envisagé.

Recommandations d'adaptations posologiques en cas de rhabdomyolyse et d'élévations de la créatine phosphokinase (CPK)

Rhabdomyolyse ou élévations symptomatiques de la CPK:

Le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si la rhabdomyolyse ou l'élévation symptomatique de la CPK ne s'améliore pas dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si la sévérité s'améliore d'au moins un grade dans les 4 semaines, le traitement par Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg. Les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Elévations asymptomatiques de la CPK:

Grade 4: le traitement par Cotellic doit être interrompu. Si l'élévation de la CPK ne s'améliore pas à un grade ≤ 3 dans les 4 semaines suivant l'interruption, le traitement par Cotellic doit être définitivement arrêté. Si l'élévation s'améliore à un grade ≤ 3 dans les 4 semaines, Cotellic peut être repris, si cliniquement indiqué, à une dose réduite de 20 mg et les patients doivent être étroitement surveillés.

Le traitement par vemurafenib peut être poursuivi lors de toute modification de l'administration de Cotellic.

Grade ≤ 3 : si une rhabdomyolyse est écartée, aucune adaptation posologique de Cotellic n'est nécessaire.

14.19 Liste des centres participants

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU AMIENS Groupe Hospitalier SUD Service d'oncologie hématologie pédiatrique CHU Amiens Avenue René Laënnec SALOUEL 80054 AMIENS CEDEX 1	Dr Catherine DEVOLDERE Dr Antoine GOURMEL Dr Valérie LI-THIAO-TE Dr Anne LUTUN
CHU ANGERS Pôle Femme Mère Enfant ; Unité d'Hématologie/Oncologie pédiatrique CHU Angers 4 rue Larrey 49033 ANGERS CEDEX 9	Dr Jean-François BRASME Pr Isabelle PELLIER Dr Stéphanie PROUST
CHRU BESANÇON Hématologie Oncologie pédiatrique CHRU Besançon 2 boulevard Fleming 25030 BESANÇON CEDEX 03	Dr Nathalie CHEIKH Dr Pauline SIMON
CHU BORDEAUX Groupe Hospitalier Pellegrin Hôpital de Enfants, Unité Onco-Hématologie Pédiatrique Place Amélie Raba Léon 33076 BORDEAUX Cedex	Dr Nathalie ALADJIDI Dr Céline ICHER Pr Yves PEREL Dr Cécile VERITE
CHU BREST - Site Morvan Département de Pédiatrie et Génétique Médicale CHRU Morvan 29609 BREST	Dr Liana CARAUSU Pr Cédric LE MARECHAL Dr Philippe LEMOINE Pr Pascale MARCORELLES
CHRU CAEN Unité d'hémo-immuno-oncologie pédiatrique Centre Hospitalier Universitaire niveau 1 - bâtiment FEH Avenue de la Côte de Nacre 14033 CAEN CEDEX 9	Dr Damien BODET Dr Marianna DEPARIS
CHU Estaing CLERMONT- FERRAND Unité Onco- Hématologie Pédiatrique CHU Estaing 1 place Lucie-Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND	Dr Eric DORE Dr. Florentina ISFAN Pr Justyna KANOLD
CHU DIJON Service Immuno-Hématologie Oncologie Pédiatrique 14, rue Gaffarel BP 77908 21079 DIJON	Dr Claire BRIANDET Dr Claire DESPLANTES
CHU GRENOBLE Site Nord – Hôpital Couple enfant Service onco hématologie pédiatrique Boulevard de la Chantourne - CS10217 38043 GRENOBLE CEDEX 9	Dr Dalila ADJAUD Dr Corinne ARMARI-ALLA Dr Séverine BOBILLIER-CHAUMONT Dr Pauline GIRARD Dr Anne PAGNIER Pr Dominique PLANTAZ

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHRU LILLE Hôpital Jeanne de Flandre Unité d'hématologie pédiatrique CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre Avenue Eugène Avinée 59037 LILLE CEDEX	Dr Wadih ABOUCHALA Dr Bénédicte BRUNO Dr Anne LAMBILLIOTTE Dr Brigitte NELKEN
CHU LIMOGES Hôpital de la mère et de l'enfant Service d'Hématologie - Oncologie pédiatrique CHU Limoges - Hôpital de la mère et de l'enfant 8, avenue Dominique Larrey 87042 LIMOGES CEDEX	Dr Caroline OUDOT Dr Christophe PIGUET
INSITUT D'HEMATOLOGIE ET D'ONCOLOGIE PEDIATRIQUE (IHOP) Service d'immuno-hématologie pédiatrique et de transplantation de moelle osseuse CHU de Lyon HCL - GH Est 1 Place Joseph Renaut 69373 LYON CEDEX 08	Pr Yves BERTRAND Dr Arthur DONY Dr Kamila KEBAILI Dr Perrine MAREC-BERARD Dr Marie OUACHEE Dr Cécile RENARD
CHU MARSEILLE Hôpital de la Timone Service de Pédiatrie et hématologie pédiatrique 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 5	Pr Nicolas ANDRE Dr Vincent BARLOGIS Pr Hervé CHAMBOST Dr Carole COZE Dr Catherine CURTILLET Dr Claire GALAMBRUN Dr Jean-Claude GENTET Dr Iris HERRMAN Pr Gerard MICHEL Dr Angelique ROME
CHU MONTPELLIER Hôpital Arnaud de Villeneuve UAM Hématologie et Oncologie Pédiatrique et Service de Pédiatrie 3 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 5	Dr Stephanie HAOUY Dr Eric JEZIORSKI Pr Nicolas SIRVENT
CHU NANCY - Hôpital de Brabois Enfant Service d'hémo-oncologie pédiatrique Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX	Pr Pascal CHASTAGNER Dr Ludovic MANSUY Dr Claudine SCHMITT
CHRU NANTES Hôpital enfant-adolescent Service d'hématologie et oncologie pédiatriques 7 Quai Moncoussu 44093 NANTES CEDEX 1	Dr Caroline THOMAS
CHU NICE Hôpital l'Archet 2 Service d'hémo-oncologie pédiatrique 151 Route de Saint-Antoine 06200 NICE	Dr Françoise BELLEMANN Dr Joy BENADIBA Dr Marion LE MEIGNEN Dr Fabrice MONPOUX Dr Maryline POIREE Dr Morgane PONDROM Pr Pierre Simon ROHRLICH Dr Christine SOLER

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL ARMAND TROUSSEAU Service d'Hématologie Oncologie Pédiatrique 26 avenue du Dr Arnold Netter 75571 PARIS CEDEX 12	Dr Anne AUVRIGNON Dr Hélène BOUTROUX Dr Catherine DOLLFUS Dr Jean DONADIEU Dr Sébastien HERITIER Pr Judith LANDMAN-PARKER Pr Guy LEVERGER Pr Arnaud PETIT Dr Marie-Dominique TABONE
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Unité d'Immunologie Hématologie Rhumatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Dr Brigitte BADER-MEUNIER Pr Stéphane BLANCHE Dr Martin CASTELLE Pr Pierre QUARTIER Dr Despina MOSHOUS Dr Bénédicte NEVEN
APHP HOPITAL NECKER - ENFANTS MALADES Service de dermatologie pédiatrique 149 rue de Sèvre 75015 PARIS	Pr Christine BODEMER
APHP HOPITAL ROBERT DEBRÉ Service d'Hématologie Immunologie Pédiatrique 48 Boulevard Sérurier 75 019 PARIS	Dr Saba AZARNOUSH Pr André BARUCHEL Dr Aurélie CUINET Dr Karima YACOBEN
INSTITUT CURIE Département d'Oncologie Pédiatrique 26 rue d'Ulm 75231 PARIS CEDEX 05	Dr Isabelle AERTS Dr Franck BOURDEAUT Dr Sarah COHEN-GOGO Dr François DOZ Dr Dominique LEVY Dr Jean MICHON Dr Daniel ORBACH Dr Hélène PACQUEMENT Dr Gudrun SCHLEIERMACHER
INSTITUT GUSTAVE ROUSSY Service de Pédiatrie 39 rue Camille Desmoulins 94805 VILLEJUIF CEDEX	Dr Laurence BRUGIERES Dr Christelle DUFOUR Dr Jacques GRILL Dr Léa GUERRINI ROUSSEAU Dr Véronique MINARD Dr Dominique VALTEAU-COUANET
CHU POITIERS Service Oncologie-Hématologie pédiatrique 2 rue de la Milétrie 86000 POITIERS	Dr Laurence BLANC Pr Frédéric MILLOT
CHU REIMS American Hospital Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique 47, rue Cognac Jay 51100 REIMS	Dr Béatrice MONTLIBERT Dr Claire PLUCHART Dr Gael ROQUES

CENTRE	INVESTIGATEURS
CHU RENNES Hôpital sud Pôle pédiatrie, Hémato-cancérologie pédiatrique 16 Boulevard de Bulgarie 35203 RENNES	Dr Jacinthe BONNEAU Dr Virginie CHAPPE Pr Virginie GANDEMER Dr Sophie TAQUE Dr Fabienne TOUTAIN
CHU ROUEN Hôpital Charles Nicolle Service d'Hemato-Oncologie Pediatrique 1 rue de Germont 76031 ROUEN CEDEX	Dr Nimrod BUCHBINDER Dr Cécile DUMESNIL Dr Bruno FILHON Dr Aude MARIE-CARDINE Pr Pascale SCHNEIDER
CHU SAINT ETIENNE Hôpital Nord Pôle mère enfant, Unité Hématologie - Oncologie pédiatrique Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST EN JAREZ	Dr Claire BERGER Pr Jean-Louis STEPHAN Dr Sandrine THOUVENIN-DOULET
CHU STRASBOURG Hôpital de Hautepierre Service d'Onco-Hematologie Pediatrique Avenue Molière 67098 STRASBOURG	Pr Natacha ENTZ-WERLE Pr Catherine PAILLARD Dr Alexandra SPIEGEL
CHU TOULOUSE Hôpital des enfants Service Pédiatrie - Hématologie Immunologie Oncologie 330, avenue de Grande Bretagne - TSA 70034 - 31059 TOULOUSE cedex 9	Dr Anne Isabelle BERTOZZI Dr Marie-Pierre CASTEIX Dr Marion GAMBARD Dr Marlène PASQUET Dr Geneviève PLAT Dr Cécile BOULANGER
CHU TOURS Hôpital Clocheville Service d' Oncologie Pédiatrique 49 boulevard Béranger 37000 TOURS	Dr Cécile AUVIN Dr Pascale BLOUIN Dr Anne JOURDAIN Dr Julien LEJEUNE Dr Jill SERRE Dr Marion YVERT-GUILLEBERT
CHU de Saint Denis Hôpital Félix Guyon Service d' Oncologie Pédiatrique La Réunion	Dr Mathilde JEHANNE Dr Yves REGUERRE

ADULTE

CENTRE	INVESTIGATEURS
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Médecine Interne 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Pr Zahir AMOURA Dr Fleur COHEN-AUBART Pr Julien HAROCHE
APHP HOPITAL PITIE SALPETRIERE Service de Neurologie 47 Bd de l'hôpital 75013 PARIS	Dr Ahmed IDBAIH Pr Khé HOANG XUAN
APHP HOPITAL SAINT LOUIS Service de Pneumologie Avenue C Vellefaux 75010 PARIS	Dr Gwenael LORILLON Pr Abdellatif TAZI
APHP HOPITAL BICETRE Unité de Médecine Interne et Immunologie 78, rue du général Leclerc 94275 LE KREMLIN-BICETRE cedex	Dr Mathilde DE MENTHON

15 Références

1. 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.
2. Alexander JE, Seibert JJ, Berry DH et al. Prognostic factors for healing of bone lesions in histiocytosis X. *Pediatr.Radiol.* 1988;18:326-332.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Arnaud L, Gorochov G, Charlotte F et al. Systemic perturbation of cytokine and chemokine networks in Erdheim-Chester disease: a single-center series of 37 patients. *Blood* 2011;117:2783-2790.
9. Arnaud L, Hervier B, Neel A et al. CNS involvement and treatment with interferon-alpha are independent prognostic factors in Erdheim-Chester disease: a multicenter survival analysis of 53 patients. *Blood* 2011;117:2778-2782.
10. Arnaud L, Malek Z, Archambaud F et al. 18F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography scanning is more useful in followup than in the initial assessment of patients with Erdheim-Chester disease. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3128-3138.
11. Arnaud L, Pierre I, Beigelman-Aubry C et al. Pulmonary involvement in Erdheim-Chester disease: a single-center study of thirty-four patients and a review of the literature. *Arthritis Rheum.* 2010;62:3504-3512.
12. Arzoo K, Sadeghi S, Pullarkat V. Pamidronate for bone pain from osteolytic lesions in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J.Med.* 2001;345:225.
13. Atkin KL, Ditchfield MR. The role of whole-body MRI in pediatric oncology. *J Pediatr.Hematol.Oncol.* 2014;36:342-352.
14. Axiotis CA, Merino MJ, Duray PH. Langerhans cell histiocytosis of the female genital tract. *Cancer* 1991;67:1650-1660.
15. Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA et al. Recurrent BRAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-1923.
16. Badalian-Very G, Vergilio JA, Fleming M, Rollins BJ. Pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *Annu.Rev.Pathol.* 2013;8:1-20.
17. 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
18. 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.
19. 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.
20. Baumgartner I, von Hochstetter A, Baumert B, Luetolf U, Follath F. Langerhans'-cell histiocytosis in adults. *Med.Pediatr Oncol.* 1997;28:9-14.
21. Beier FR, THATCHER LG, Lahey ME. Treatment of reticuloendotheliosis with vinblastine sulfate: preliminary report. *J.Pediatr.* 1963;63:1087-1092.
22. Berman B, Chang DL, Shupack JL. Histiocytosis X: treatment with topical nitrogen mustard. *J.Am.Acad.Dermatol.* 1980;3:23-29.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Bollini G, Jouve JL, Launay F, Viehweger E. Histiocytose langerhansienne osseuse. *Arch Pediatr* 2008;15:526-528.
27. 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.
28. Braier J. Is Langerhans cell histiocytosis a neoplasia? *Pediatr.Blood Cancer* 2017;64:
29. Brown RE. Bisphosphonates as antialveolar

- macrophage therapy in pulmonary langerhans cell histiocytosis? *Med.Pediatr Oncol.* 2001;36:641-643.
30. Brown RE. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1503.
 31. Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget.* 2014;5:4060-4070.
 32. 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.
 33. Chakraborty R, Burke TM, Hampton OA et al. Alternative genetic mechanisms of BRAF activation in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2016;128:2533-2537.
 34. 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.
 35. 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.
 36. 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.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. Chu T, Jaffe R. The normal Langerhans cell and the LCH cell. *Br.J Cancer Suppl* 1994;23:S4-10.:S4-10.
 42. Cohen AF, Emile JF, Carrat F et al. Targeted therapies in 54 patients with Erdheim-Chester disease, including follow-up after interruption (the LOVE study). *Blood* 2017;130:1377-1380.
 43. Cohen AF, Emile JF, Maksud P et al. Efficacy of the MEK inhibitor cobimetinib for wild-type BRAF Erdheim-Chester disease. *Br.J.Haematol.* 2018;180:150-153.
 44. Cohen-Aubart F, Emile JF, Carrat F et al. Phenotypes and survival in Erdheim-Chester disease: Results from a 165-patient cohort. *Am.J Hematol.* 2018;93:E114-E117.
 45. Conias S, Strutton G, Stephenson G. Adult cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *Australas.J Dermatol.* 1998;39:106-108.
 46. Crickx E, Bouaziz JD, Lorillon G et al. Clinical Spectrum, Quality of Life, BRAF Mutation Status and Treatment of Skin Involvement in Adult Langerhans Cell Histiocytosis. *Acta Derm.Venereol.* 2017;97:838-842.
 47. Dallafor 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.
 48. Dauriat G, Mal H, Thabut G et al. Lung transplantation for pulmonary langerhans' cell histiocytosis: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2006;81:746-750.
 49. 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* 2020:e28496.
 50. 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.
 51. Diamond EL, Dagna L, Hyman DM et al. Consensus guidelines for the diagnosis and clinical management of Erdheim-Chester disease. *Blood* 2014;124:483-492.
 52. Diamond EL, Durham BH, Haroche J et al. Diverse and Targetable Kinase Alterations Drive Histiocytic Neoplasms. *Cancer Discov.* 2016;6:154-165.
 53. Diamond EL, Durham BH, Ulaner GA et al. Efficacy of MEK inhibition in patients with histiocytic neoplasms. *Nature* 2019;567:521-524.
 54. Dimopoulos MA, Theodorakis M, Kostis E et al. Treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2 chlorodeoxyadenosine. *Leuk.Lymphoma* 1997;25:187-189.
 55. 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.
 56. 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.
 57. Donadieu J, Chalard F, Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert.Opin.Pharmacother.* 2012;13:1309-1322.
 58. Donadieu J, Doireau V, Aladjidi N et al. Vaccination could induce LCH [abstract]. *Ped Blood Cancer* 2004;submitted:

59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. Donadieu J, Pigué C, Bernard F et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2004;43:770-776.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Egeler RM. More on pamidronate in Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med*. 2001;345:1502-1503.
67. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur.J.Cancer* 2009;45:228-247.
68. 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.
69. Emile JF, Fraïtag S, Andry P et al. Expression of GM-CSF receptor by Langerhans' cell histiocytosis cells. *Virchows Arch*. 1995;427:125-129.
70. Emile JF, Fraïtag S, Leborgne M, De Prost Y, Brousse N. Langerhans' cell histiocytosis cells are activated Langerhans' cells. *J Pathol*. 1994;174:71-76.
71. Emile JF, Fraïtag 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.
72. Emile JF, Peuchmaur M, Fraïtag S, Bodemer C, Brousse N. Immunohistochemical detection of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor in Langerhans' cell histiocytosis. *Histopathology* 1993;23:327-332.
73. 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.
74. 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.
75. 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.
76. Gadner H, Grois N, Arico M et al. A randomized trial of treatment for multisystem Langerhans' cell histiocytosis. *J Pediatr* 2001;138:728-734.
77. Gadner H, Grois N, Potschger U et al. Improved outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis is associated with therapy intensification. *Blood* 2007;111:2556-2562.
78. Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S. Treatment strategy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *DAL HX-83 Study Group. Med.Pediatr Oncol*. 1994;23:72-80.
79. Gadner H, Minkov M, Grois N et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-5014.
80. 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.
81. 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.
82. 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.
83. Geissmann F, Emile JF, Andry P et al. Lack of expression of E-cadherin is associated with dissemination of Langerhans' cell histiocytosis and poor outcome. *J Pathol*. 1997;181:301-304.
84. Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties. *Immunity*. 2003;19:71-82.
85. Geissmann F, Landman-Parker J, Thomas C et al. In Vitro Effects of retinoid acid on Langerhans cell histiocytosis and normal dendritic cells. *Med.Ped.Oncol*. 1998;31:49.
86. Geissmann F, Lepelletier Y, Fraïtag S et al. Differentiation of Langerhans cells in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2001;97:1241-1248.
87. Geissmann F, Nosjean MC, Dezutter C et al. Accumulation of immature Langerhans cells in human lymph nodes draining chronically inflamed skin. *J Exp.Med* 2002;196:417-430.
88. Geissmann F, Prost C, Monnet JP et al. Transforming growth factor beta1, in the presence of granulocyte/macrophage colony-stimulating factor and interleukin 4, induces differentiation of human peripheral blood monocytes into dendritic

- Langerhans cells. *J.Exp.Med.* 1998;187:961-966.
89. Geissmann F, Revy P, Brousse N et al. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells. *J.Exp.Med.* 2003;198:623-634.
 90. Geissmann F, Thomas C. Etat des connaissances concernant la présentation clinique, la physiopathologie et le traitement de l'histiocytose langerhansienne (histiocytosis X)]. *Arch.Pediatr* 1999;6 Suppl 2:414s-416s.:414s-416s.
 91. Geissmann F, Thomas C, Emile JF et al. Digestive tract involvement in Langerhans cell histiocytosis. The French Langerhans Cell Histiocytosis Study Group. *J Pediatr* 1996;129:836-845.
 92. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-Resident Macrophage Ontogeny and Homeostasis. *Immunity.* 2016;44:439-449.
 93. Ginhoux F, Jung S. Monocytes and macrophages: developmental pathways and tissue homeostasis. *Nat.Rev.Immunol.* 2014;14:392-404.
 94. Ginhoux F, Tacke F, Angeli V et al. Langerhans cells arise from monocytes in vivo. *Nat.Immunol.* 2006;7:265-273.
 95. 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.
 96. Goh NS, McDonald CE, MacGregor DP, Pretto JJ, Brodie GN. Successful treatment of Langerhans cell histiocytosis with 2-chlorodeoxyadenosine. *Respirology.* 2003;8:91-94.
 97. 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.
 98. 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.
 99. Grois N, Potschger U, Prosch H et al. Risk factors for diabetes insipidus in langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2006;46:228-233.
 100. 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
 101. Guyatt GH, Oxman AD, Sultan S et al. GRADE guidelines: 9. Rating up the quality of evidence. *J Clin.Epidemiol.* 2011;64:1311-1316.
 102. 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.
 103. 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.
 104. Hadfield PJ, Birchall MA, Albert DM. Otitis externa in Langerhans' cell histiocytosis--the successful use of topical nitrogen mustard. *Int.J.Pediatr.Otorhinolaryngol.* 1994;30:143-149.
 105. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
 106. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011;144:646-674.
 107. Haroche J, Amoura Z, Charlotte F et al. Imatinib mesylate for platelet-derived growth factor receptor-beta-positive Erdheim-Chester histiocytosis. *Blood* 2008;111:5413-5415.
 108. Haroche J, Amoura Z, Trad SG et al. Variability in the efficacy of interferon-alpha in Erdheim-Chester disease by patient and site of involvement: results in eight patients. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3330-3336.
 109. 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.
 110. 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.
 111. 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.
 112. 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.
 113. 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.
 114. 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.
 115. Henter JI, Karlen J, Calming U et al. Successful treatment of Langerhans'-cell histiocytosis with etanercept. *N.Engl.J Med.* 2001;345:1577-1578.
 116. 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
 117. 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.
 118. 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.

119. Heritier S, Emile JF, Helias-Rodzewicz Z, Donadieu J. Progress towards molecular-based management of childhood Langerhans cell histiocytosis. *Arch.Pediatr* 2019;26:301-307.
120. Heritier S, Helias-Rodzewicz Z, Chakraborty R et al. New somatic BRAF splicing mutation in Langerhans cell histiocytosis. *Mol.Cancer* 2017;16:115.
121. 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.
122. 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.
123. 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.
124. Hervier B, Arnaud L, Charlotte F et al. Treatment of Erdheim-Chester disease with long-term high-dose interferon-alpha. *Semin.Arthritis Rheum.* 2012;41:907-913.
125. 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.
126. Hesselting 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.
127. Histiocyte society. Histiocytosis syndromes in children. Writing Group of the Histiocyte Society. *Lancet* 1987;1:208-209.
128. 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.
129. 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.
130. 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.
131. 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.
132. 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.
133. 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.
134. Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ et al. Herpesvirus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS.One.* 2008;3:e3262.
135. Jouenne F, Chevret S, Bugnet E et al. Genetic landscape of adult Langerhans cell histiocytosis with lung involvement. *Eur.Respir.J* 2020;55:
136. 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.
137. 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
138. Kawakubo Y, Kishimoto H, Sato Y et al. Human cytomegalovirus infection in foci of Langerhans cell histiocytosis. *Virchows Arch.* 1999;434:109-115.
139. 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.
140. 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.
141. 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.
142. Kolenova A, Schwentner R, Jug G et al. Targeted inhibition of the MAPK pathway: emerging salvage option of progressive life-threatening multisystem LCH. *Blood Advances* 2017;1:352-356.
143. 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.
144. Lahey E. Histiocytosis x--an analysis of prognostic factors. *J.Pediatr.* 1975;87:184-189.
145. 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.
146. 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.
147. Le PJ, Lorillon G, Jais X et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension: clinical characteristics and impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Chest* 2012;142:1150-1157.
148. 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.

149. Leger J, Velasquez A, Garel C, Hassan M, Czernichow P. Thickened pituitary stalk on magnetic resonance imaging in children with central diabetes insipidus. *J Clin.Endocrinol.Metab* 1999;84:1954-1960.
150. 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.
151. 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.
152. 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.
153. 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.
154. Lorillon G, Mourah S, Vercellino L et al. Sustained response to salvage therapy for dabrafenib-resistant metastatic Langerhans cell sarcoma. *Ann.Oncol.* 2016;27:2305-2307.
155. Lorillon G, Tazi A. How I manage pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur.Respir.Rev.* 2017;26:
156. Mahmoud HH, Wang WC, Murphy SB. Cyclosporine therapy for advanced Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 1991;77:721-725.
157. Malpas JS. Langerhans cell histiocytosis in adults. *Hematol.Oncol.Clin.North Am.* 1998;12:259-268.
158. Malpas JS, Norton AJ. Langerhans cell histiocytosis in the adult. *Med.Pediatr Oncol.* 1996;27:540-546.
159. 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.
160. Martin-Duverneuil N, Idbaih A, Hoang-Xuan K et al. MRI features of neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis. *Eur.Radiol.* 2006;16:2074-2082.
161. Mass E, Ballesteros I, Farlik M et al. Specification of tissue-resident macrophages during organogenesis. *Science* 2016;353:
162. Mass E, Jacome-Galarza CE, Blank T et al. A somatic mutation in erythro-myeloid progenitors causes neurodegenerative disease. *Nature* 2017;549:389-393.
163. McClain KL, Kozinetz CA. A phase II trial using thalidomide for Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr.Blood Cancer* 2007;48:44-49.
164. McClain KL, Picarsic J, Chakraborty R et al. CNS Langerhans cell histiocytosis: Common hematopoietic origin for LCH-associated neurodegeneration and mass lesions. *Cancer* 2018
165. 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.
166. Minkov M, Grois N, Broadbent V et al. Cyclosporine A therapy for multisystem langerhans cell histiocytosis. *Med.Pediatr Oncol.* 1999;33:482-485.
167. 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.
168. Montella L, Insabato L, Palmieri G. Imatinib mesylate for cerebral Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J.Med.* 2004;351:1034-1035.
169. 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.
170. 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.
171. 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.
172. 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.
173. 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.
174. 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.
175. Mourah S, How-Kit A, Meignin V et al. Recurrent NRAS mutations in pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Eur.Respir.J.* 2016;47:1785-1796.
176. 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.
177. 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.

178. 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.
179. 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.
180. Nelson DS, Quispel W, Badalian-Very G et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;123:3152-3155.
181. Nelson DS, van HA, Quispel WT et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes.Cancer* 2015;54:361-368.
182. Nethercott JR, Murray AH, Medwidsky W, Chalvardjian A. Histiocytosis X in two adults. Treatment with topical mechlorethamine. *Arch.Dermatol.* 1983;119:157-161.
183. Ng Wing TS, Martin-Duverneuil N, Idbaih A et al. Efficacy of vinblastine in central nervous system Langerhans cell histiocytosis: a nation wide retrospective study. *Orphanet.J Rare.Dis.* 2011;6:83.
184. Novice FM, Collison DW, Kleinsmith DM et al. Letterer-Siwe disease in adults. *Cancer* 1989;63:166-174.
185. Okada H, Weller M, Huang R et al. Immunotherapy response assessment in neuro-oncology: a report of the RANO working group. *Lancet Oncol.* 2015;16:e534-e542.
186. 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.
187. 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.
188. Pardanani A, Philyky RL, Li CY, Tefferi A. 2-Chlorodeoxyadenosine therapy for disseminated Langerhans cell histiocytosis. *Mayo Clin.Proc.* 2003;78:301-306.
189. Perdiguero EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. *Nat.Immunol.* 2016;17:2-8.
190. Perdiguero EG, Klapproth K, Schulz C et al. The Origin of Tissue-Resident Macrophages: When an Erythro-myeloid Progenitor Is an Erythro-myeloid Progenitor. *Immunity.* 2015;43:1023-1024.
191. 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.
192. Prayer D, Grois N, Prosch H, Gadner H, Barkovich AJ. MR imaging presentation of intracranial disease associated with Langerhans cell histiocytosis. *AJNR Am.J.Neuroradiol.* 2004;25:880-891.
193. 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.
194. Ribeiro MJ, Idbaih A, Thomas C et al. (18)F-FDG PET in neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis : Results and potential interest for an early diagnosis of the disease. *J Neurol.* 2008
195. 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.
196. 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.
197. 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.
198. Sahn 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.
199. Sartoris DJ, Parker BR. Histiocytosis X: rate and pattern of resolution of osseous lesions. *Radiology* 1984;152:679-684.
200. 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.
201. Saven A, Burian C. Cladribine activity in adult langerhans-cell histiocytosis. *Blood* 1999;93:4125-4130.
202. Saven A, Figueroa ML, Piro LD, Rosenblatt JD. 2-Chlorodeoxyadenosine to treat refractory histiocytosis X. *N.Engl.J Med.* 1993;329:734-735.
203. Saven A, Foon KA, Piro LD. 2-Chlorodeoxyadenosine-induced complete remissions in Langerhans-cell histiocytosis. *Ann.Intern.Med.* 1994;121:430-432.
204. Schmitz-Hubsch T, du Montcel ST, Baliko L et al. Scale for the assessment and rating of ataxia: development of a new clinical scale. *Neurology* 2006;66:1717-1720.
205. 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.
206. Senechal B, Elain G, Jeziorski E et al. Expansion of regulatory T cells in patients with Langerhans cell histiocytosis. *PLoS.Med.* 2007;4:e253.
207. Sheehan MP, Atherton DJ, Broadbent V, Pritchard J. Topical nitrogen mustard: an effective treatment for cutaneous Langerhans cell histiocytosis. *J.Pediatr.* 1991;119:317-321.
208. 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.
209. Steiner M, Prayer D, Asenbaum S et al. Modern imaging methods for the assessment of Langerhans' cell histiocytosis-associated neurodegenerative syndrome: case report. *J.Child Neurol.* 2005;20:253-257.
210. 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.
211. 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.
212. Stull MA, Kransdorf MJ, Devaney KO. Langerhans cell histiocytosis of bone 1582. *Radiographics* 1992;12:801-823.
213. Talanin NY, Smith SS, Shelley ED, Moores WB. Cutaneous histiocytosis with Langerhans cell features induced by scabies: a case report. *Pediatr Dermatol.* 1994;11:327-330.
214. Tazi A, Bonay M, Bergeron A et al. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis. *Thorax* 1996;51:611-614.
215. Tazi A, Bonay M, Grandsaigne M et al. Surface phenotype of Langerhans cells and lymphocytes in granulomatous lesions from patients with pulmonary histiocytosis X. *Am.Rev.Respir.Dis.* 1993;147:1531-1536.
216. Tazi A, de Margerie C, Naccache JM et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet.J Rare.Dis.* 2015;10:30.
217. 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.
218. 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.
219. 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.
220. Tazi A, Montcelly L, Bergeron A et al. Relapsing nodular lesions in the course of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Am.J Respir.Crit Care Med.* 1998;157:2007-2010.
221. Tazi A, Soler P, Hance AJ. Adult pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Thorax* 2000;55:405-416.
222. 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.
223. Tidman MJ, Adamson B, Allan S, Wallace WH. Childhood scabies mistaken for Langerhans cell histiocytosis. *Clin.Exp.Dermatol.* 2003;28:111-112.
224. Treat JR, Suchin KR, James WD. Topical nitrogen mustard ointment with occlusion for Langerhans' cell histiocytosis of the scalp. *J Dermatolog.Treat.* 2003;14:46-47.
225. Trouillas P, Takayanagi T, Hallett M et al. International Cooperative Ataxia Rating Scale for pharmacological assessment of the cerebellar syndrome. The Ataxia Neuropharmacology Committee of the World Federation of Neurology. *J Neurol.Sci* 1997;145:205-211.
226. 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.
227. Vassallo R, Ryu JH, Colby TV, Hartman T, Limper AH. Pulmonary Langerhans'-cell histiocytosis. *N.Engl.J Med.* 2000;342:1969-1978.
228. 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.
229. Wagner C, Mohme H, Kromer-Olbrisch T et al. Langerhans cell histiocytosis: treatment failure with imatinib. *Arch.Dermatol.* 2009;145:949-950.
230. Watts J, Files B. Langerhans cell histiocytosis: central nervous system involvement treated successfully with 2-chlorodeoxyadenosine. *Pediatr Hematol.Oncol.* 2001;18:199-204.
231. 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.
232. 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.
233. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol.* 2010;28:1963-1972.
234. 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.
235. 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.
236. Womer RB, Anunciato KR, Chehrena M. Oral methotrexate and alternate-day prednisone for low-risk Langerhans cell histiocytosis. *Med.Pediatr Oncol.* 1995;25:70-73.

