

# Protocole National de diagnostic et de soins

Histiocytose langerhansienne de  
l'enfant

# PNDS

- Des recommandations officielles
- Opposables
  
- Histiocytose et PNDS
  - CRMR labelisé en 2006
  - Demande HAS faite n fois entre 2008 et 2012

# HL 2010 v2015

Version amendée en janvier 2015

## Recommandations pour la prise en charge thérapeutique, le suivi des patients porteurs d'une histiocytose langerhansienne

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

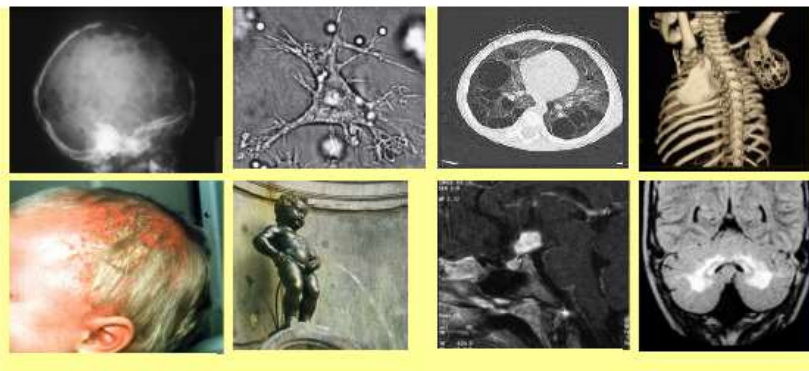
75012 Paris

Tél : 01 44 73 64 65

Fax : 01 44 73 65 73

E Mail [registre.histiocytose@trs.aphp.fr](mailto:registre.histiocytose@trs.aphp.fr)

EUDRACT Number: 2015-000403-67 Enregistrement ANSM: 2014-A01878-39



## Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up, and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years

Riccardo Haupt, MD,<sup>1</sup> Milen Minkov, MD,<sup>2</sup> Hziar Astigarraga, MD,<sup>3</sup> Eva Schäfer, MSc,<sup>4</sup> Vasanta Nanduri, MD,<sup>5</sup> Rima Jubran, MD,<sup>6</sup> R. Maarten Egeler, MD, PhD,<sup>7</sup> Gritta Janka, MD,<sup>8</sup> Dragan Mircic, MD,<sup>9</sup> Carlos Rodriguez-Galindo, MD,<sup>10</sup> Stefan Van Gool, MD,<sup>11</sup> Johannes Visser, MSc,<sup>12</sup> Sheila Weitzman, MD,<sup>7</sup> Jean Donadieu, MD, PhD<sup>13</sup> and for the Euro Histo Network

These guidelines for the management of patients up to 18 years with Langerhans cell histiocytosis (LCH) have been set up by a group of experts involved in the Euro Histo-Net project who participated in national or international studies and in peer reviewed publications. Existing guidelines were reviewed and changed where new evidence was available in the literature up to 2012. Data and

publications have been ranked according to evidence based medicine and when there was a lack of published data, consensus between experts was sought. Guidelines for diagnosis, initial clinical work-up, and treatment and long-term follow-up of LCH patients are presented. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:175-184, © 2012 Wiley Periodicals, Inc.

**Key words:** clinical work-up; diagnosis; follow-up; guidelines; Langerhans cell histiocytosis; therapy

### INTRODUCTION

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a heterogeneous disease, characterized by accumulation of dendritic cells with features similar to epidermal Langerhans cells in various organs. Any organ or system of the human body can be affected, but those more frequently involved are the skeleton (80% of cases), the skin (33%), and the pituitary (25%). Other organs involved are the liver, spleen, the hematopoietic system and the lungs (15% each), lymph nodes (5-10%), and the central nervous system excluding the pituitary (2-4%). The clinical course may vary from a self-limiting disease to a rapidly progressive one that might lead to death. Between 30% and 40% of patients may develop permanent adverse sequelae. Treatment options vary depending on the extent of the disease and the severity at onset. Response to front-line treatment is an important information to adapt the therapeutic strategy. As LCH is a rare disease, only a limited number of large surveys or of randomized clinical trials are available in the literature and many aspects of the management of patients remain obscure or controversial. The presented guidelines are based on published evidence and the clinical expertise of the authors. They are intended to provide guidance with respect to diagnosis and clinical work-up of LCH occurring in patients < 18 years old. The recommendations can neither replace the physician's own professional judgment nor consider all special clinical circumstances which may apply to individual cases.

### METHODS

This document is derived from the project Euro Histo-Net 2008, a reference network ([www.eurohisto-net.org](http://www.eurohisto-net.org)) for LCH and associated syndromes in the European Union which received funding within the framework of the Public Health Program. The guidelines were designed and established by European and North American physicians considered to be experts in the field of pediatric histiocytic disorders. They are active members of the international medical society of histiocytoses "Histiocyte Society" (HS), of the European national societies of Hematology/Oncology, and of their respective national groups for the study and treatment of these diseases. The guidelines have been developed for use as recommended practice in the evaluation and treatment of children and teenagers up to 18 years with LCH.

Scientific articles published in peer-reviewed journals up to January 2012 were systematically reviewed. In addition to the medical literature, the following guidelines are a synthesis of different international and national guidelines and recommendation documents.

Evidence was ranked in four levels [1,2]: (A) meta-analyses, high quality systematic reviews, or randomized controlled trials with a low risk of bias; (B) systematic reviews of case-control or cohort studies; (C) non-analytic studies; for example, case reports, case series, small retrospective studies; (D) expert opinion. Level of agreement between experts and data was ranked in three classes: (1) general agreement between all experts or between available studies; (2) discussed recommendation, but no formal objections between experts or mild difference between studies, without contradiction for the main endpoint; (3) divergence of opinion or contradictory results for the main endpoint.

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article.

Abbreviations: LCH, Langerhans cell histiocytosis; MRI, magnetic resonance imaging; CNS, central nervous system; DI, diabetes insipidus; MS-LCH, multi system Langerhans cell histiocytosis; SS-LCH, single system Langerhans cell histiocytosis; RO, risk organ.

<sup>1</sup>Department of Hematology and Oncology, Epidemiology and Biostatistics Section, Istituto G. Gaslini, Genoa, Italy; <sup>2</sup>Children's Cancer Research Institute, St. Anna Children's Hospital, Vienna, Austria; <sup>3</sup>Hospital Universitario Cruces Barakaldo, Barakaldo, Spain; <sup>4</sup>Reference Centre for Histiocytosis at Hôpital Trousseau, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, France; <sup>5</sup>Worfield General Hospital, Watford, UK; <sup>6</sup>Children's Hospital of Los Angeles, Los Angeles, California; <sup>7</sup>Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada; <sup>8</sup>University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany; <sup>9</sup>Mother and Child Health Institute of Serbia "Dr Vukan Cupcic," Belgrade, Serbia; <sup>10</sup>Dana Faber Cancer Institute, Children's Hospital Boston, Boston, Massachusetts; <sup>11</sup>University Hospital Gathshuisberg, Leuven, Belgium; <sup>12</sup>University Hospitals of Leicester, Leicester Children's Hospital, Leicester, UK

Conflict of interest: Nothing to declare.

\*Correspondence to: Jean Donadieu, MD, PhD, Service d'Hémo-Oncologie Pédiatrique, Hôpital Trousseau, 26 avenue du Dr Netter, F 75012 Paris, France. E-mail: [jean.donadieu@trs.aphp.fr](mailto:jean.donadieu@trs.aphp.fr)

Received 13 May 2012; Accepted 18 September 2012

# 2010 → 2021

- La structure CRM/R fonctionne
- Registre national de patients qualifiés par le CER [www.histiocytose.org](http://www.histiocytose.org)
- Projet Gene Histo
- Off Labelled therapy ciblée

# Un PNDS

- Un document prévu pour durer
- La médecine par les preuves

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.

**Pour les histio..  
Jamais niveau A  
Qq publications niveau B  
Le plus souvent C...**

**Consensus d'experts**

# « experts »

- CRM  
– S Heritier  
– A Tazi  
– J Donadieu  
– JF Emile
- Cliniciens  
– N Aladjidi  
– Saba Azarnoush  
– Yves Reguerre  
– Perrine Marec Berard  
– Jean Louis Stephan  
– Pierre simon Rohlich  
– G n vi ve Plat  
– Charlotte Rigaud  
– Carolein Thomas  
– Michel Polak  
– Sylvie Fraitag  
– Pierre Mary  
– Ahmed Idbaih
- Radiologues  
– Jean François Chateil  
– Hervé Brisse  
– Hubert Ducou Le pointe  
– Philippe Petit  
– SFIPP

# Agenda

- Documents et biblio en avril
- 2 réunions d'experts en mai / juin
- Validation à faire
- Production de 2 documents jumeaux
  - Forme opérationnelle
  - Forme 'classique' PNDS HAS
- Validation formelle d'ici la fin octobre

# 2010 -2021

- Ce qui est pertinent dans le bilan des patients?
  - Bilan d'extension : moins de rx systématique. Plus d'imagerie spécifique en particulier encéphale
- Maladie de la voie des Mapkinases
- Thérapies ciblées depuis 2014
- Il n'y a plus de décès précoces
- Poids des séquelles



# Les questions en suspend

## Le degré de preuves ET la pertinence

**1 bilan d'extension** : nous proposons de renoncer à une imagerie corps entier systématique que cela soit rx squelette (qui est la recommandation internationale actuelle) ou irm corps entier ou pet scan.. Le rationnel tient au fait qu'aucune décision thérapeutique est prise à partir du nombre de lésions osseuses mais sur leur caractère symptomatique ou non, menaçante ou non.

**2 bilan neurologique plus poussé** : Schématiquement, on ne meurt plus d'histiocytose langerhansienne. Par contre dans la gamme des séquelles, les atteintes neurologiques tardives sont une préoccupation. On se propose à la fois de faire des ponctions lombaires exploratrices et d'étendre les indications des IRM encéphaliques pour mieux détecter précocement ces situations.

# Les questions en suspend

Le degré de preuves ET la pertinence

**3 Analyse moléculaire étendue** - c'est une clé pour mieux comprendre la maladie et autoriser des thérapies ciblées

**4 Thérapie ciblée en sauvetage** : Depuis 2014, les thérapies ciblées sont venues rendre d'immense services pour les formes réfractaires. La preuve est difficilement au delà d'un grade B, mais elle est là. Nous avons repris l'état des pratiques pour faire ces recommandations.

# Bilan initial systématique

- Anapath
- Biologie standard
  - Hemogramme
  - Albumine
  - Bilan hépatique
  - CRP
- Radio de squelette complet

- Anapath **avec biologie moléculaire** 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 *BRAFV600E*.
- Biologie standard
  - Hemogramme
  - Albumine
  - Bilan hépatique
  - CRP
- Charge Braf si Braf mutée / Maladie résiduelle
- **Imagerie Tête et Tronc**
  - Selon centre IRM ou Rx
- **IRM encéphale : si atteinte 'tête' ou diabète insipide ou déficit hormonal (avec bilan à 1an)**

Registre de patients

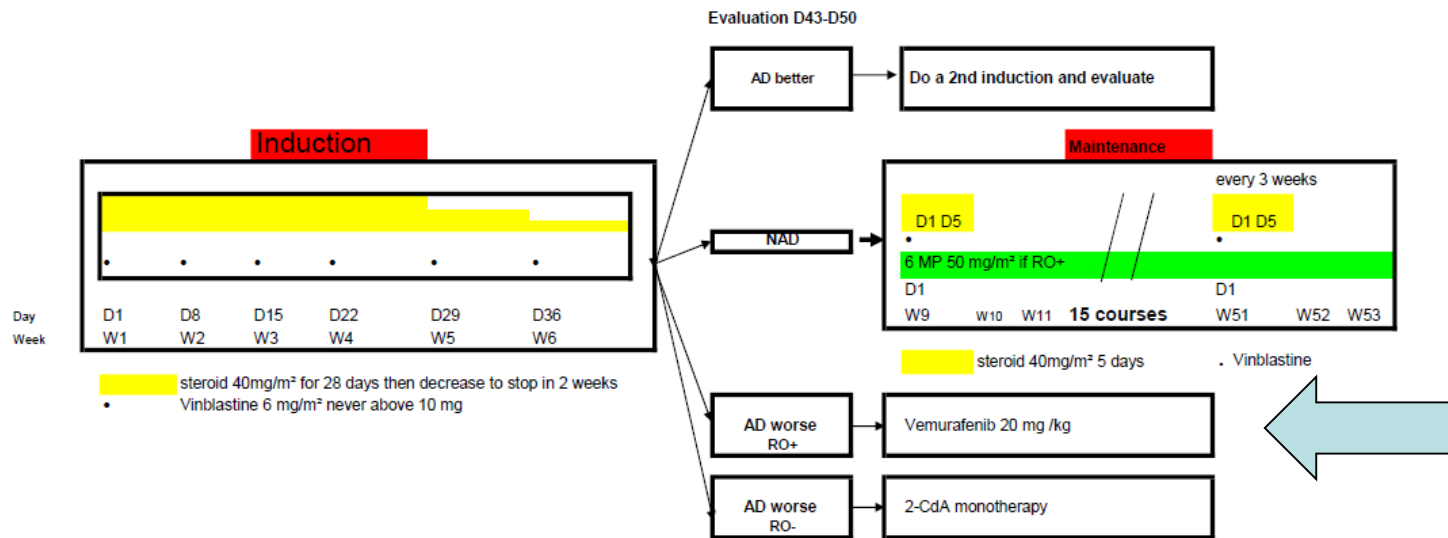
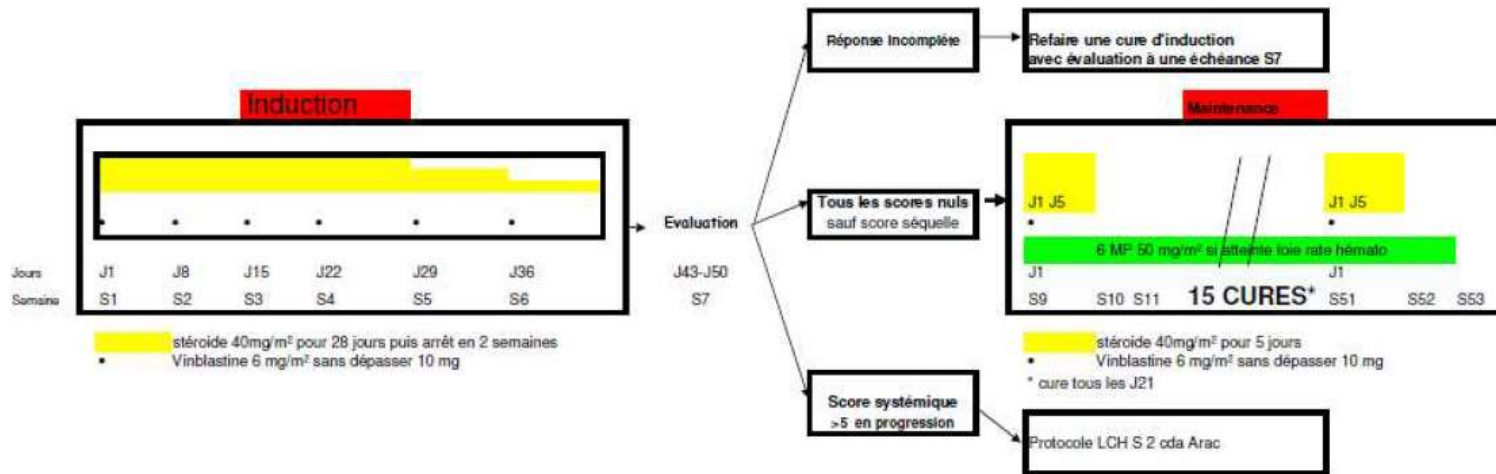
Registre de patients

# Ce qui est 'neuf'

- Extension IRM encéphale: si atteinte 'tête' ou diabète insipide ou déficit hormonal (avec bilan à 1an)
- Ponction lombaire: 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)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.
- Recherche sur les formes 'Organes à risque' :  
Moelle dans le cadre d'histio target

# Thérapeutique

Figure 4 : HL2010 - vue d'ensemble du traitement



**CURE HISTIO**

# Dernière étape

- Rédaction finale / validation / diffusion
- Oct / nov 2021
- Mise en place 1/1/2022