



Histiocytose à cellules de Langerhans de l'adulte

Mathilde de Menthon¹, Véronique Meignin², Alfred Mahr^{1,3}, Abdellatif Tazi^{3,4}

Disponible sur internet le :
2 novembre 2016

1. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, département de médecine interne, 75010 Paris, France
2. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, Inserm UMR_51165, service de pathologie, 75010 Paris, France
3. Université Paris-Diderot, Sorbonne Paris Cité, Inserm UMR 1153 CRESS, équipe de recherche en biostatistiques et épidémiologie clinique, 75010 Paris, France
4. Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, centre national de référence de l'histiocytose langerhansienne, service de pneumologie, 75010 Paris, France

Correspondance :

Mathilde de Menthon, Assistance publique-Hôpitaux de Paris, hôpital Saint-Louis, département de médecine interne, 75010 Paris, France.
mathilde.de-menthon@aphp.fr

■ Points essentiels

L'histiocytose à cellules de Langerhans (HL) est une maladie rare évoluant par poussées pouvant toucher les 2 sexes à n'importe quel âge de la vie. Sa gravité est variable pouvant aller de formes bénignes spontanément régressives à des formes mettant en jeu le pronostic vital. Certaines formes ont un retentissement fonctionnel et psychosocial important.

Les atteintes peuvent être mono-tissulaires uni ou multifocales, ou systémiques et les organes les plus fréquemment touchés sont l'os, le poumon, la peau et le système endocrinien. L'atteinte pulmonaire est très fréquemment associée au tabagisme.

Des formes associées à d'autres maladies histiocytaires ont été décrites.

Le diagnostic repose sur l'examen anatomopathologique des biopsies où l'on met en évidence un infiltrat de cellules à noyau réniforme plicaturé et à cytoplasme clair abondant marquées par le CD1a et la Langerine (CD207) en immunohistochimie.

La mise en évidence de la mutation BRAF^{V600E} au sein des prélèvements chez environ la moitié des patients et de l'activation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK a permis d'avancer dans la compréhension de la physiopathologie.

Le traitement doit être adapté à la gravité de la maladie. Il peut aller de l'abstention thérapeutique à la chimiothérapie. Les thérapies ciblant la régulation de la voie RAS-RAF-MEK-ERK sont prometteuses pour les formes progressives sévères d'HL.

■ Key points

Adult Langerhans cell histiocytosis

Langerhans cell histiocytosis (LCH) is a rare disease affecting both genders and can occur at any age. It often evolves through successive flares, and its severity varies from benign forms that don't require treatment to life threatening disease. Some patients have important functional impairment with psychological and social consequences and prolonged disability.

LCH may affect only one organ, with uni- or multifocal involvement or be multisystem disease involving multiple organs. The organs most frequently involved are bones, lung, skin and the endocrinal system. Pulmonary LCH is strongly related to smoking.

Some patients have mixed histiocytosis combining LCH and other histiocytic disorders.

The diagnosis relies on the histological study of tissues samples, and shows tissue infiltration with large cell with pale cytoplasm and reniform nucleus, staining for CD1a and Langerin (CD207) on immunohistochemistry.

The BRAF^{V600E} mutation is observed in tissue samples in approximately half of patients and the activation of the RAS-RAF-MEK-ERK pathway has been shown to be constantly activated in LCH lesions, regardless the BRAF status. These findings represent an important forward step in the understanding of the physiopathology of the disease.

Treatment must be adapted to the severity of the disease and goes from conservative observation to systemic chemotherapy. Therapies targeting the RAS-RAF-MEK-ERK pathway are promising treatments for progressive disease.

Introduction

L'histiocytose à cellules de Langerhans (HL) est une maladie polymorphe qui se caractérise histologiquement par une infiltration tissulaire par des cellules présentant des marqueurs et des propriétés ultra-structurales identiques aux cellules de Langerhans (CL) de la peau.

Les premières descriptions remontent aux années 1920 à 1940 où ont été rapportés, d'une part, la maladie de Hand-Schüller-Christian touchant les enfants d'âge moyen et les adolescents, comportant une exophtalmie, des lésions lytiques du crâne et un diabète insipide ; d'autre part, la maladie de Letterer-Siwe se manifestant chez le petit enfant par un rash purpurique, une hépatosplénomégalie, des adénopathies et des cytopénies d'évolution souvent fatale, et enfin le granulome éosinophile osseux où l'infiltration histiocytaire est accompagnée par un infiltrat éosinophile, et dont l'évolution est souvent spontanément favorable. Bien que ces maladies soient cliniquement différentes, elles avaient les mêmes caractéristiques histopathologiques ce qui a conduit à l'hypothèse qu'il s'agisse en fait de présentations cliniques différentes d'une seule maladie ce qui a permis de les regrouper en 1953 sous le terme d'histiocytose X (le X soulignant l'origine incertaine des histiocytes). Ultérieurement, la microscopie électronique a permis de montrer la similarité des histiocytes présents au sein des lésions d'HL avec les CL de la peau, ces deux types cellulaires ayant des structures particulières appelées granules de Birbeck au sein de

leur cytoplasme. Ceci a conduit à la dénomination d'histiocytose à cellules de Langerhans par l'histiocyte society dans les années 1980.

Ces données historiques illustrent l'aspect polymorphe de la maladie, avec des présentations cliniques très variées allant d'une atteinte mono-tissulaire unique à une atteinte systémique. Le diagnostic repose principalement sur l'anatomopathologie et le pronostic et la gravité varient selon les atteintes. L'HL est une affection rare d'étiologie(s) à ce jour inconnue(s). La découverte récente de l'activation constante de la voie RAS-RAF-MEK-ERK dans les lésions et la présence d'une mutation BRAF^{V600E} dans la moitié des cas a permis une avancée importante dans la compréhension des mécanismes impliqués. Les connaissances cliniques sur la maladie ont été obtenues essentiellement par le biais d'études menées sur la population pédiatrique, y compris sur le plan thérapeutique. Le regroupement des pédiatres et des spécialistes de l'adulte au sein du centre de référence national permet une meilleure interaction, à la fois sur le plan de la prise en charge thérapeutique mais aussi en terme recherche.

Épidémiologie

Les connaissances épidémiologiques sur l'HL sont pauvres, en particulier chez l'adulte. À titre indicatif le taux d'incidence annuelle est de 2,6 à 8,9 par 1 000 000 chez les enfants [1]. La maladie peut être diagnostiquée à tous les âges de la vie et

les deux sexes sont touchés. Elle survient de manière sporadique, même si de très rares cas de formes familiales ont été décrits, chez des jumeaux mono ou dizygotes [2], au sein d'une fratrie ou chez deux générations successives. Une étude européenne rétrospective multicentrique incluant 274 patients adultes retrouvait une discrète prépondérance masculine (52 %) avec un âge moyen au diagnostic de 35 ans (\pm 14 ans). Parmi les patients, on retrouvait 31,4 % de formes mono-tissulaires (dont près de la moitié étaient des atteintes pulmonaires isolées) et 68,6 % de formes systémiques. Ces données rétrospectives sont cependant parcellaires et doivent être interprétées avec prudence [3]. Une étude épidémiologique menée récemment par notre groupe à Paris permet d'estimer le taux d'incidence annuelle brut à 2,6/million dans la population adulte (IC 95 % : 0,6–8,8) (article en cours de rédaction). La forme pulmonaire de l'adulte, en particulier lorsqu'elle est isolée, survient en grande majorité chez des sujets jeunes fumeurs, avec un pic de fréquence entre 20 et 40 ans.

Pathogénie

Du fait des similarités immunohistochimiques et ultra-structurales avec la CL de l'épiderme, il était considéré que les cellules histiocytaires pathologiques (CHP) infiltrant les tissus au cours de la maladie dérivait d'une activation anormale ou d'une transformation néoplasique des CL. Les avancées des dernières années permettent aujourd'hui d'infirmer cette hypothèse. Les granules de Birbeck et la Langerine (CD207), longtemps considérés comme spécifique des CL de l'épiderme, sont en fait aussi exprimés dans d'autres cellules de la lignée des phagocytes mononucléés. Ainsi, des cellules dendritiques (CD) CD207+ ont été identifiées à l'état basal dans des tissus lymphoïdes et non lymphoïdes qui peuvent être touchés par l'HL [4]. Des CD exprimant le CD1a et la Langerine peuvent aussi se différencier à partir de monocytes circulants en contexte inflammatoire [5]. Une étude menée en 2010 sur les profils transcriptomiques des CHP des patients a montré qu'elles avaient beaucoup plus de similarités avec les précurseurs immatures des CD myéloïdes qu'avec les CL de l'épiderme [6]. L'hypothèse actuelle est donc que l'accumulation des CHP au sein des tissus serait liée à un recrutement de précurseurs hématopoïétiques myéloïdes du sang périphérique sous l'effet du GM-CSF [7] et de chémokines (CCL20 et CCL2) [8] et se différencieraient dans les tissus atteints. Il existe au sein des lésions des CHP à différents stade de différenciation cellulaire, avec notamment des populations CD1a+/CD207– [9,10]. Elles ont des caractéristiques phénotypiques qui leurs sont propres et permettent de les différencier des CD myéloïdes ou plasmocytoides, comme la co-expression de NOTCH1 et de son ligand JAG2 [11]. Ces cellules prolifèrent peu localement mais sont moins sensibles à l'apoptose ce qui contribue à leur persistance dans les lésions [12,13]. L'analyse transcriptomique montre qu'elles expriment fortement les transcrits de diverses métalloprotéases (MMP1, MMP9 et

MMP12) [11], dont l'expression protéique a été confirmée en immunohistochimie ce qui pourrait expliquer le caractère destructeur des lésions.

Une autre question est de savoir si l'HL est un processus néoplasique ou inflammatoire réactionnel. Le fait que certaines formes soient d'évolution bénigne ou spontanément régressive, le caractère polymorphe de l'infiltrat inflammatoire observé au sein des lésions ainsi que l'absence de mitoses anormales plaide en faveur du caractère inflammatoire. Dans cette hypothèse, de nombreux agents pathogènes ont été recherchés notamment au sein des herpès virus [14] sans succès. De plus, chez l'enfant, il n'a pas été observé de différence significative du titre d'anticorps entre patients et sujets sains [15]. Le rôle possible d'autres agents pathogènes comme le poliovirus de Merckel [16] ou la bactérie *Kingella kingae* [17] a été récemment soulevé, mais le faible nombre de cas rapportés ne permet pas de tirer de conclusion. La relation étroite entre la forme pulmonaire de l'adulte et tabagisme soulève la question du rôle exact du tabac dans le déclenchement de la maladie pulmonaire. D'une part, le tabac induit l'accumulation de cellules CD1a+ dans le poumon, y compris chez le sujet sain fumeur [18,19]. D'autre part, il stimule la production locale de cytokines telles que le TNF α , le GM-CSF, le TGF β et la chémokine CCL20, qui sont aussi exprimées dans les lésions d'HL pulmonaires et favorisent le recrutement, la différenciation et l'activation des cellules dendritiques. La nicotine augmente la sécrétion d'ostéopontine, dont la quantité est augmentée dans le lavage broncho-alvéolaire des patients atteints d'HL comparativement à des patients fumeurs [20]. Cette glycoprotéine a un effet chimotactique sur les monocytes/macrophages, les cellules dendritiques et les CHP, y compris in vivo chez le rat [20]. Cependant, la faible prévalence de l'HL comparée au nombre important de fumeurs dans la population générale souligne le fait qu'il existe en plus des facteurs liés à l'hôte qui prédisposent à la maladie.

Dans l'hypothèse d'un processus néoplasique, des études moléculaires ont été menées permettant d'établir le caractère clonal des histiocytes au sein des atteintes extra-pulmonaires [21], alors que dans le poumon les cellules étaient le plus souvent polyclonales [22]. Il existe aussi au sein des lésions différentes particularités que l'on retrouve au sein des tumeurs, comme le taux élevé de lymphocytes T régulateurs permettant l'évasion immunitaire, l'expression de métalloprotéases ou la surexpression de BCL2L1 qui pourrait contribuer à la résistance à la mort cellulaire [6,23]. Cependant, les cellules ne présentent pas de mitoses anormales, d'anomalie caryotypique ou chromosomique et ne survivent pas en culture à long terme, ce qui va contre l'hypothèse d'une pathologie maligne.

Les études moléculaires ont été longtemps limitées du fait de la rareté de la maladie et de la difficulté d'obtenir un nombre suffisant de prélèvements congelés. L'amélioration des techniques a permis en 2010 d'identifier la présence de la mutation V600E de l'oncogène BRAF dans les cellules histiocytaires de

35/61 (57 %) des patients [24], ce qui a été confirmé ensuite dans d'autres cohortes de patients avec, dans une méta-analyse récente portant sur 653 patients, une fréquence de mutation estimée à 48,5 % (chiffre probablement sous-estimé par la sensibilité variable des techniques utilisées, celles-ci s'étant récemment améliorées avec l'utilisation de la PCR quantitative) [25]. Différentes études génétiques portant sur des patients avec formes pulmonaires ont montré une expression de BRAF^{V600E} au sein des nodules pulmonaires, allant de 28 % à 63 % des patients [26,27] ce qui semble superposable à ce qui est décrit dans les formes systémiques.

BRAF est un élément important d'une cascade intracellulaire de la voie des *mitogen-activated protein kinase* (MAPK) impliquant RAS, RAF, MEK et ERK, qui conduit à la modification de l'expression de certains gènes impliqués dans la prolifération, la survie et la migration cellulaire [28]. La présence de la mutation BRAF^{V600E} conduit à l'activation constitutive des kinases en aval et à la phosphorylation de ERK. En outre, la phosphorylation de MEK et ERK est aussi observée au sein des cellules de patients qui n'ont pas la mutation BRAF^{V600E} [24]. Des mutations de MAP2K1 qui intervient dans la même voie, ont été identifiées chez 15 à 50 % des patients non mutés pour BRAF^{V600E} [29-31]. En plus de ces 2 mutations principales, des mutations plus rares touchant la voie des MAP kinases ont été observées, comme ERBB3 [29] ou celle du locus ARAF [32] ou de PI3K [33] dans des cas individuels. On ne sait pas encore si chacune de ces mutations correspond à un phénotype clinique particulier. Quelle que soit la mutation identifiée, la conséquence commune est la phosphorylation de ERK, qui semble constante dans les lésions d'HL. Une étude portant sur 100 patients pédiatriques a montré que la présence de la mutation BRAF^{V600E} dans les lésions était associée à un plus grand risque de rechutes [34]. L'impact précis de la mutation BRAF^{V600E} a pu récemment être précisé par la mise au point de souris transgéniques, où il a été possible d'introduire la mutation dans des CD à différents stades de leur maturation. Ces souris ont développé en 2 à 6 mois des lésions granulomateuses comportant des histiocytes CD207+, ainsi qu'un infiltrat inflammatoire polymorphe comme observé au cours de l'HL, ce qui renforce le rôle clé de la mutation BRAF^{V600E} dans la genèse des lésions d'HL [34].

Si le rôle de la mutation ne fait plus aucun doute, il reste à déterminer le mécanisme qui détermine l'étendue et la sévérité de la maladie. Il a récemment été montré que chez les patients avec des formes systémiques à haut risque, la mutation BRAF^{V600E} peut aussi être détectée dans les cellules du sang circulant et dans les cellules de la moelle osseuse, y compris les cellules souches CD34+ [34]. En revanche ceci n'est pas observé chez les patients avec formes mono-tissulaires à faible risque. Ceci sous-entend que la gravité et l'étendue de la maladie sont conditionnées par le stade de différenciation cellulaire auquel survient la mutation dans les progéniteurs myéloïdes, ce qui a été confirmé dans les modèles animaux.

Néanmoins, la présence de la mutation BRAF^{V600E} n'est pas restreinte à l'HL et a été décrite au sein d'autres tumeurs bénignes (naevi) ou malignes (mélanomes, leucémies à tricholeucocytes, cancers colo-rectaux...) [35] ainsi que dans d'autres histiocytoses, en particulier la maladie d'Erdheim-Chester, dont les lésions peuvent co-exister avec l'HL dans des formes dites « mixtes » [36,37]. Il est donc probable que d'autres facteurs génétiques ou épigénétiques qui restent à identifier interviennent dans l'HL.

Histopathologie

Dans la majorité des cas, l'étude histologique est indispensable pour obtenir un diagnostic de certitude. En 1987, l'histiocyte society a codifié ce diagnostic selon le niveau de preuve apporté par la biopsie. Ainsi, l'examen histologique standard ne permet qu'un diagnostic présomptif, montrant classiquement un infiltrat cellulaire dense composé de CHP de grande taille à noyau réniforme plicaturé et à cytoplasme abondant clair associé à un nombre variable de polynucléaires éosinophiles, de lymphocytes, de macrophages et de cellules géantes [38]. De ce fait, les lésions ont été qualifiées de granulomateuses bien que n'ayant pas réellement l'organisation typique d'un granulome. La proportion de CHP au sein des lésions est variable, estimée en moyenne à 8 % [34], et dépend du stade évolutif auquel la biopsie est réalisée. Schématiquement les lésions sont d'abord riches en CHP, puis celles-ci disparaissent progressivement laissant place à un amas de macrophages spumeux et à des lésions fibreuses non spécifiques. L'index mitotique de ces cellules est faible. Le diagnostic de certitude repose sur l'immunohistochimie avec la positivité du marquage CD1a, essentiel au diagnostic (figure 1). Le marquage à la Langerine (ou CD207), protéine dont l'expression est indispensable à la formation des granules de Birbeck, a remplacé la recherche de ces granules en microscopie électronique. D'autres marqueurs sont également utiles, bien que non spécifiques, comme le marquage pour la protéine S-100.

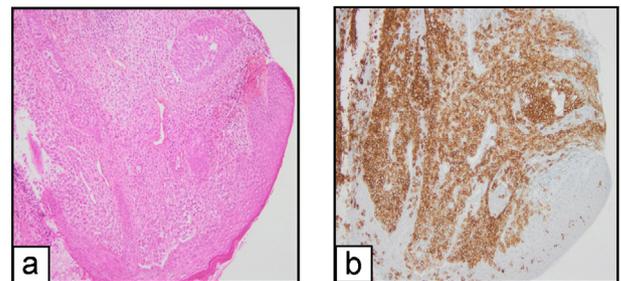


FIGURE 1

Lésions anatomopathologiques cutanées au cours de l'histiocytose langerhansienne : a : infiltration massive du derme par des cellules de grande taille à noyau arrondi ou ovalaire et à cytoplasme abondant (HES × 100) ; b : positivité de toutes les cellules avec l'anticorps anti-CD1a (× 100)

Au niveau osseux, les lésions se présentent sous forme d'un tissu rose ou jaune-gris mal limité d'aspect friable. Au début, les CHP sont mêlées à des cellules géantes ostéoclastiques, des lymphocytes et des macrophages normaux. Ces zones cellulaires alternent avec des territoires nécrotiques. Au cours de l'évolution, les CHP se raréfient et le diagnostic, s'il n'a pas été établi avant peut alors s'avérer difficile.

Au niveau pulmonaire, les amas de CHP se situent électivement au niveau de la paroi des bronchioles distales qu'ils détruisent, ainsi que des artérioles qui les accompagnent et parfois des veinules. Ces lésions sont focales, mal limitées, laissant entre elles des espaces de parenchyme sain. La destruction de l'épithélium bronchiolaire survient tôt au cours de la maladie. Les lésions kystiques résultent de la destruction de la paroi bronchiolaire et de la dilatation progressive de la lumière. Au fil du temps, le nombre de cellules CD1a+ diminue alors que des cellules inflammatoires persistent et sont remplacées par de la fibrose stellaire ou des cavités kystiques confluentes et jointives à paroi fibreuse. Dans les zones adjacentes de poumon sain, on observe généralement des lésions non spécifiques secondaires au tabagisme : bronchiolite respiratoire, accumulation intra-alvéolaire de macrophages pigmentés, amas lymphoïdes infiltrant les parois alvéolaires.

L'HL cutanée est une maladie du derme, les CHP infiltrant le derme supérieur avec un épidermotropisme marqué, qui épargne les structures annexielles. Au sein de la lésion, on observe un infiltrat mixte de CHP, de polynucléaires éosinophiles souvent peu nombreux, de basophiles et de neutrophiles. Il existe une discrète vacuolisation des cellules basales, un œdème du derme papillaire avec extravasation des globules rouges et une ectasie des espaces vasculaires. L'infiltrat peut contenir essentiellement des cellules mononucléées spumeuses. Dans ce cas, le diagnostic différentiel peut être difficile avec le xanthogranulome juvénile. Dans les lésions nodulaires, on peut voir une extension au tissu sous-cutané. L'épiderme montre souvent une parakératose et des croûtes. La nécrose est normalement absente, sauf en cas d'ulcération cutanée.

Au niveau ganglionnaire, les CHP infiltrant les sinus et les régions paracorticales. On peut aussi observer une destruction architecturale partielle ou massive. Si possible, il faut éviter de prélever les adénopathies de drainage de lésions cutanées qui peuvent être de type dermatopathiques non spécifiques où l'on trouve des cellules CD1a+ Langerine+ dans la zone paracorticale mais sans infiltration sinusale. Enfin, on peut retrouver au sein d'un même ganglion des lésions authentiques d'HL qui coexistent avec des lésions de Rosai-Dorfman, ce qui laisse suggérer un mécanisme commun aux deux maladies [39].

Dans la moelle osseuse, il n'y a pas normalement de cellules CD1a+. La présence d'amas cellulaires de cellules CD1a+ permet donc le diagnostic, mais celles-ci peuvent manquer, notamment en cas d'hémophagocytose associée.

Au niveau hépatique, les lésions se répartissent autour des canaux biliaires. Les CHP sont souvent difficilement identifiables et les cellules sont progressivement remplacées par une fibrose non spécifique réalisant un tableau de cholangite sclérosante pouvant évoluer vers une cirrhose biliaire.

Enfin, au niveau neurologique, on peut observer une infiltration du parenchyme cérébral par des cellules histiocytaires, parfois difficiles à identifier vu leur rareté, associées à des cellules inflammatoires et des cellules gliales. Dans les formes neuro-dégénératives, il n'y a pas de lésions spécifiques mais une infiltration par des cellules inflammatoires, un œdème et une dégénérescence axonale.

Manifestations cliniques

La présentation clinique de la maladie varie suivant l'âge. Nous limiterons ici à la description des formes systémiques de l'adulte. Certaines atteintes d'organes qui font l'objet de chapitres spécifiques ne seront que rapidement décrites ici.

La présentation clinique de la maladie est très variable selon le type d'organe atteint. Classiquement, on différencie les présentations cliniques en formes mono-tissulaires – c'est-à-dire ne touchant qu'un seul type d'organe – qui peuvent être uni ou multifocales et les formes systémiques. Les organes majoritairement atteints sont l'os, le poumon, la peau et le système endocrinien. Par ailleurs, on distingue des atteintes d'organes dites « à risque » que sont : la moelle osseuse, le foie, la rate et le système nerveux central, leur implication menant à une plus forte mortalité chez les enfants (ou un pronostic plus sévère) [40]. Chez les adultes cette notion n'est pas prouvée.

Atteinte osseuse

L'atteinte osseuse touche environ 50 % des patients d'âge adulte. Elle peut être isolée, ou s'observer dans le cadre de formes systémiques. Sur le plan clinique, la manifestation principale est la douleur qui est typiquement d'horaire inflammatoire et répond très bien aux anti-inflammatoires non stéroïdiens. Parfois la lésion peut s'étendre aux tissus mous adjacents et se manifester alors sous la forme d'une masse palpable notamment au niveau du cuir chevelu, ou d'un phénomène compressif local comme une exophtalmie en cas d'atteinte orbitaire ou une hypoacousie en cas d'atteinte mastoïdienne. En cas d'atteinte vertébrale, il est rare (mais possible) d'avoir une atteinte associée à type d'épidurite, avec des signes de compression médullaire ou radiculaire.

Tous les os peuvent être atteints par l'HL, les plus fréquemment touchés étant ceux du squelette axial, en premier lieu le crâne et les vertèbres dorsales ou lombaires, mais aussi les côtes, le bassin, les diaphyses ou métaphyses des fémurs, la mandibule [41]. L'atteinte des extrémités osseuses est plus rare. Au niveau mandibulaire, la plainte est une douleur rebelle et l'apparition d'une mobilité d'une ou plusieurs dents. Il n'est pas rare

d'observer une atteinte muqueuse en regard, avec un œdème ou une ulcération de la gencive.

Les radiographies standards mettent en évidence une ou plusieurs lésions lytiques à l'emporte pièce, sans condensation péri-lésionnelle, allant de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre et s'étendant de la médullaire vers la corticale. Au niveau mandibulaire, l'image typique est celle d'une « dent flottante », avec lyse de l'os alvéolaire [42] (figure 2). Ces images radiologiques ne sont pas spécifiques pouvant être également observées dans d'autres processus pathologiques comme les sarcomes, les lymphomes, les leucémies aiguës lymphoblastiques, les métastases, les ostéomyélites ou les kystes odontogéniques mandibulaires.

Le dépistage des lésions osseuses repose sur les radiographies de squelette complet avec panoramique dentaire, associées à des clichés centrés sur les régions douloureuses ou suspectes cliniquement. La scintigraphie osseuse ne fixe pas systématiquement toutes les lésions et n'est plus recommandée. Le scanner centré sur la région osseuse atteinte permet de mesurer la taille de la lésion, d'apprécier son risque fracturaire en montrant une lyse corticale et de préciser l'extension aux tissus mous, qui sont alors rehaussés par l'injection de produit de contraste. En cas d'atteinte des tissus mous, l'IRM a une place privilégiée car elle précise l'extension des lésions et leurs rapports anatomiques précis avec les structures adjacentes. La lésion apparaît en hyposignal T1 et en hypersignal T2 et

séquence *short time inversion recovery* (STIR). Après injection de gadolinium, on observe un rehaussement important de l'os et des tissus mous adjacents. Après guérison, l'hypersignal T2 diminue d'intensité au fur et à mesure de la ré-ossification. La place du TEP scanner au 18 fluoro-desoxy-glucose reste à définir [43] (figure 3). Son utilisation semble séduisante, car les variations d'intensité du métabolisme osseux (SUV max) semblent utiles pour le suivi et permettraient de différencier les lésions actives des lésions séquellaires ou en voie de reconstruction osseuse. La réalisation répétée de cet examen reste cependant limitée par l'exposition aux radiations.

Le diagnostic repose sur l'étude anatomopathologique de la biopsie. Le pronostic des atteintes osseuses est variable. Les formes unifocales sont souvent de bon pronostic, spontanément ou après traitement local. Pour les formes multifocales, la rémission est souvent obtenue, mais des rechutes surviennent avec un taux variable de 12 % à 27 % selon les études [41]. Une étude récente rétrospective menée chez l'enfant suggère un caractère pronostique favorable des lésions osseuses dans les formes systémiques, particulièrement chez les enfants avec des atteintes d'organe dites « à risque » [44].

Atteinte pulmonaire

L'atteinte pulmonaire de l'adulte peut être vue dans le cadre de formes systémiques ou sous forme mono-tissulaire, touchant alors majoritairement l'adulte entre 20 et 40 ans,

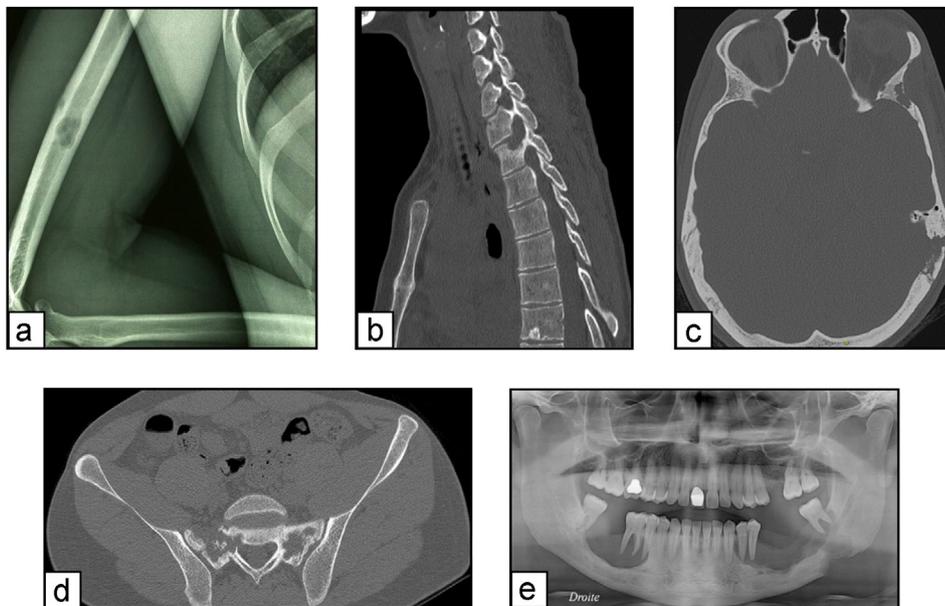


FIGURE 2

Lésions radiologiques au cours de l'histiocytose langerhansienne : a : radiographie standard montrant une lésion diaphysaire lytique de l'humérus droit ; b : TDM en coupe sagittale montrant une lésion lytique du coin postéro-supérieur de la vertèbre T2 ; c : TDM du crâne montrant des lésions lytiques temporales et orbitaires ; d : TDM du bassin montrant des lésions lytiques sacrées ; e : panoramique dentaire montrant une lyse de l'os alvéolaire avec aspect de dent « flottante »

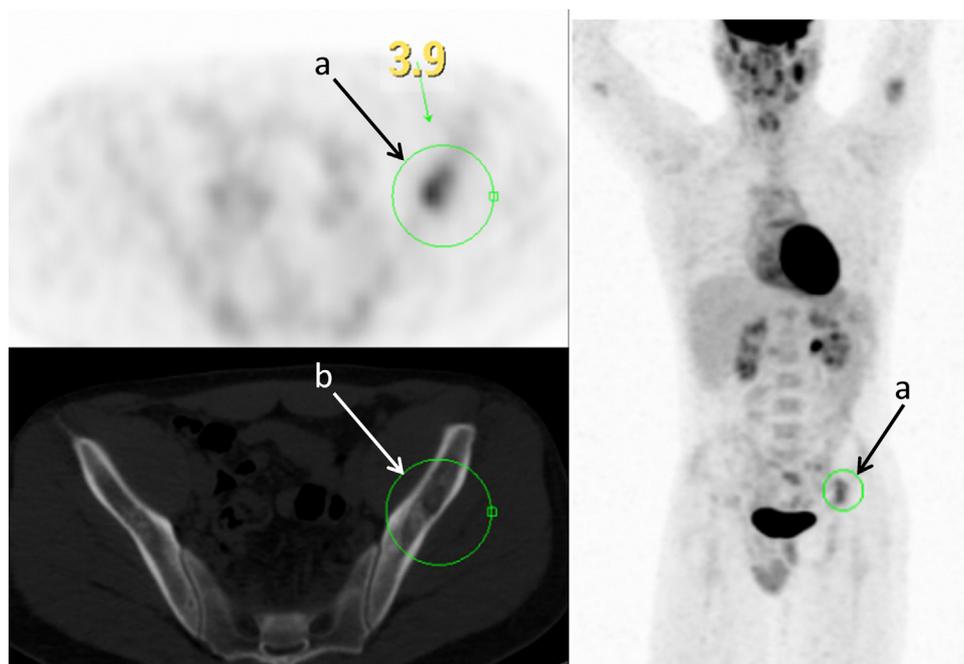


FIGURE 3

Lésions au 18 FDG TEP scan au cours de l'histiocytose langerhansienne : la fixation du 18 FDG correspond à la lésion lytique du bassin

presqu'exclusivement fumeur. Dans les séries récentes, l'HL pulmonaire touche de façon similaire les 2 sexes, du fait des modifications des habitudes tabagiques des femmes [45,46]. La prévalence de la maladie est probablement sous-estimée car il existe des formes asymptomatiques ou de résolution spontanée.

L'atteinte pulmonaire fait l'objet d'un chapitre spécifique et ne sera pas détaillée ici.

Atteinte cutanée

L'atteinte cutanée peut se voir sous forme mono-tissulaire ou dans le cadre d'une forme systémique. Elle peut être le premier signe d'une maladie qui va secondairement se généraliser. Toutes les parties du tégument peuvent être touchées, y compris les ongles, avec des présentations cliniques diverses qui font parfois errer le diagnostic [47].

L'atteinte du scalp est fréquente, souvent étendue, constituée de papules érythémateuses qui deviennent pétéchiales et discrètement érosives, les érosions étant recouvertes de croûtes séreuses. L'aspect peut mimer une dermite séborrhéique, qui est le diagnostic différentiel le plus souvent évoqué. La plupart du temps, ces lésions sont peu ou pas prurigineuses, mais le patient peut ressentir des douleurs du scalp. Dans quelques cas, une alopecie diffuse peut se développer, qui récupère à la guérison. L'atteinte des plis est la deuxième atteinte la plus fréquente. Tous les plis peuvent être touchés : inguinaux, axillaires, sous-mammaires, interfessier, mais aussi le cou ou les plis rétro-auriculaires. L'éruption est d'abord érythémateuse, avec des papules et des macules, évoluant rapidement vers un

intertrigo fissuraire très douloureux qui se surinfecte fréquemment. L'atteinte de la peau glabre se caractérise par des nodules cutanés érythémateux enchâssés dans le derme ou sous la forme d'une éruption plus diffuse maculo-papuleuse, parfois purpurique, discrètement croûteuse (figure 4). Les muqueuses peuvent être touchées, en particulier la vulve chez la femme chez qui cette atteinte peut être isolée. L'examen montre un érythème et une induration des lèvres s'étendant souvent jusqu'au périnée et à la zone péri-anale, et à l'avant jusqu'au clitoris. Chez les hommes, l'atteinte des organes génitaux est inhabituelle. L'atteinte de la muqueuse buccale se manifeste par un œdème et des érosions au niveau des gencives et doit systématiquement faire rechercher une atteinte mandibulaire sous-jacente. L'atteinte unguéale est rare mais possible, avec perte de la table unguéale, onycholyse et paronychie [47].

L'ensemble de ces manifestations n'étant pas spécifique, la biopsie cutanée est indispensable au diagnostic.

Atteinte endocrinienne

L'infiltration de l'axe hypothalamo-hypophysaire est observée chez 5 à 50 % des patients autopsiés ayant une HL. Le diabète insipide est l'anomalie endocrinienne la plus fréquente avec une prévalence rapportée autour de 25 % chez les adultes [48]. Il se traduit par un syndrome polyuro-polydipsique, qui peut être suspecté à l'interrogatoire, ainsi que devant l'hyperosmolarité sanguine qui contraste avec l'hypoosmolarité urinaire, idéalement mesurée sur les urines du matin au réveil. Le dosage de l'ADH, qui est anormalement basse, conforte le diagnostic de diabète insipide central. Celui-ci est si besoin confirmé par le test

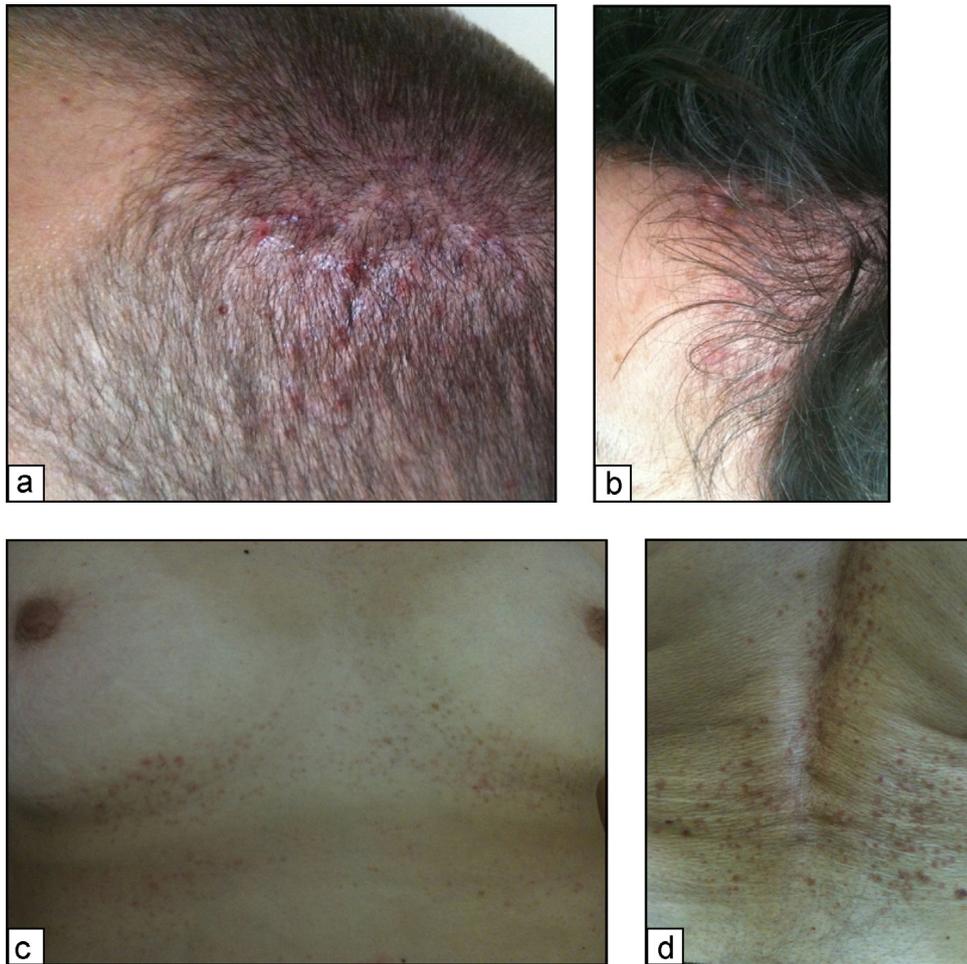


FIGURE 4

Lésions cutanées au cours de l'histiocytose langerhansienne : a et b : lésions érythémato-squameuses du cuir chevelu ; c : lésions papuleuses des plis sous-mammaires ; d : lésions papuleuses de la région lombaire

de restriction hydrique suivi de l'administration de desamino-8-D-arginine-vasopressine (Minirin®) qui permet de corriger les troubles. Le diabète insipide peut être un mode d'entrée dans la maladie ou survenir plus tard au cours de l'évolution, parfois tardivement. Il s'inscrit la plupart du temps dans des formes systémiques, souvent associé aux lésions osseuses crâniennes, mais l'atteinte isolée de l'axe hypothalamo-hypophysaire est aussi possible même si sa prévalence n'est pas connue et probablement sous-évaluée. L'IRM de la région met en évidence une perte de brillance de la partie postérieure de l'hypophyse en séquence T1 et aussi souvent un épaississement de la tige pituitaire qui se rehausse après injection de gadolinium (figure 5). Le diagnostic requiert parfois une biopsie de la tige, qui doit être discutée au cas par cas, si la tumeur dépasse 7 mm et si aucun autre site n'est plus facilement accessible.

L'atteinte de l'axe antéhypophysaire est plus rare et se développe en priorité chez les patients avec diabète insipide

préexistant (seuls quelques cas sans diabète insipide ont été rapportés dans la littérature), parfois des années après [49]. Elle peut ne toucher qu'un seul axe ou se présenter sous forme d'un panhypopituitarisme. En cas d'atteinte antéhypophysaire, l'imagerie peut être inchangée ou montrer des anomalies supplémentaires, comme un aspect de selle turcique vide, ou des signes d'atteinte neurologique dégénérative. Il n'y a pas de marqueur pronostique fiable permettant de prédire l'évolution vers une atteinte endocrinienne diffuse. Une surveillance clinique et biologique régulière est nécessaire.

Un déficit en GH doit être recherché chez l'adulte car dans ce cas un traitement substitutif peut améliorer la sensation de bien-être et le profil métabolique du patient. Un déficit en gonadotrophines (FSH et LH) est possible, avec quelques cas d'aménorrhée décrits chez des adultes. Le déficit en ACTH se rencontre majoritairement en cas de panhypopituitarisme. L'atteinte thyroïdienne peut être d'origine haute par déficit en TSH, mais aussi

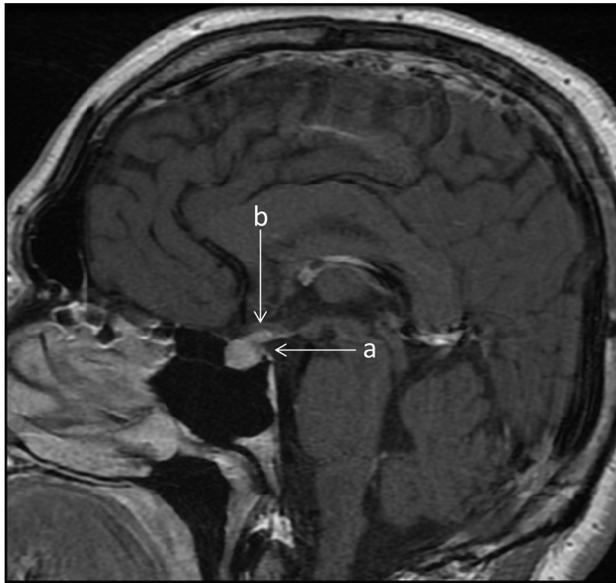


FIGURE 5
Lésions hypophysaires au cours de l'histiocytose langerhansienne : IRM en séquence T1 injectée en coupe sagittale ; a : perte de brillance de la post-hypophyse ; b : épaissement de la tige pituitaire avec prise de contraste après injection de gadolinium

d'origine basse, sous forme de goitre diffus ou nodulaire [50]. Dans ce cas, les patients peuvent être euthyroïdiens, hypothyroïdiens ou plus rarement en hyperthyroïdie. Des anticorps anti-thyroïdiens sont parfois détectés. Une biopsie est nécessaire afin de confirmer le diagnostic et d'éliminer un éventuel cancer thyroïdien qui peut être associé [51]. L'association d'un diabète insipide et de changements structuraux de la région hypothalamo-hypophysaire à l'IRM est souvent associée à d'autres dysfonctionnements cérébraux non endocriniens qui affectent l'hypothalamus. On peut ainsi observer des modifications du comportement social, de la mémoire, de l'appétit, de la satiété et du sommeil qui sont parfois problématiques, compliquant la prise en charge de la maladie. Une évaluation neuro-psychologique régulière est utile pour suivre ces symptômes.

Le traitement spécifique de la maladie peut être utile pour réduire le syndrome tumoral, mais les dysfonctions endocriniennes sont le plus souvent irréversibles, nécessitant une opothérapie substitutive à vie.

Atteinte hématologique

L'atteinte ganglionnaire est estimée à 30 % au cours de l'HL [52]. Elle se voit essentiellement dans les formes systémiques, surtout chez le petit enfant dans les formes agressives. Les ganglions cervicaux sont le plus souvent atteints (figure 6), mais on peut aussi des adénopathies axillaires, inguinales ou sus-claviculaires. L'atteinte médiastinale, rapportée de manière rare chez les petits enfants est exceptionnelle chez l'adulte et doit

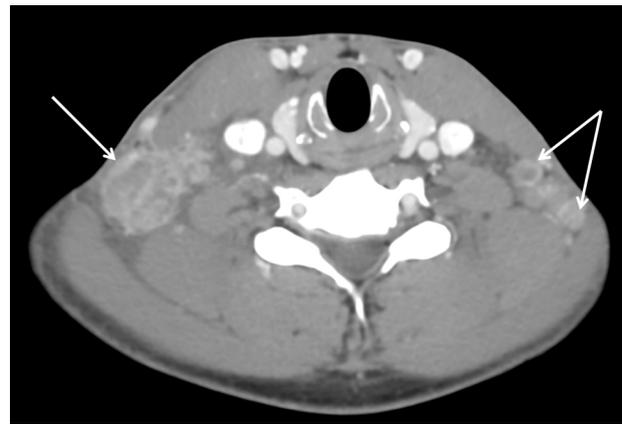


FIGURE 6
Atteinte ganglionnaire au cours de l'histiocytose langerhansienne : multiples adénopathies cervicales avec présentation clinique de syndrome tumoral

faire envisager un autre diagnostic notamment un lymphome. La présence d'une ou plusieurs adénomégalies comme mode de révélation unique de la maladie est également possible mais rare, et doit faire systématiquement éliminer un lymphome sous-jacent, ce d'autant qu'il existe une susceptibilité aux tumeurs hématologiques ou solides au cours de l'HL [53]. L'association entre lymphome et HL peut suivre différentes séquences. Dans la majorité des cas, des patients ayant eu un lymphome peuvent développer une authentique HL plusieurs mois ou années après la survenue du lymphome [54,55]. Il existe cependant des cas plus rares où le lymphome survient secondairement à l'HL [56], ce qui pourrait suggérer l'existence d'un terrain génétique favorisant commun aux deux maladies.

L'imagerie est peu utile au diagnostic, les adénopathies pouvant prendre divers aspects : pseudo-tumoral, réactionnel ou pseudo-kystique. L'examen anatomopathologique et immunohistochimique après biopsie ganglionnaire est essentiel pour le diagnostic de certitude. La recherche de cellules lymphomateuses (notamment lymphome de Hodgkin) associées à la lésion d'HL doit être systématique.

L'atteinte hématologique médullaire est rarement observée chez l'adulte (dans moins de 5 % des cas d'après la série de Kilpatrick et al. [57]) mais peut cependant se voir dans certaines formes graves. Elle se manifeste par une pancytopenie au cours des formes systémiques et est associée à une hépatosplénomégalie. Le myélogramme montre une hémophagocytose. La biopsie médullaire à visée diagnostique peut se discuter si aucun autre organe n'est plus aisément accessible.

Atteinte ORL

La fréquence de l'atteinte ORL n'est pas bien établie chez les adultes et décrite majoritairement dans les formes systémiques.

Elle est le plus souvent due à une atteinte de l'os temporal qui va ensuite s'étendre aux parties molles, mais peut aussi être uniquement liée à une atteinte cutanée primitive du conduit auditif [58]. Le diagnostic est parfois difficile, notamment dans les formes isolées, car les symptômes sont souvent pris à tort pour ceux d'une otite infectieuse. L'atteinte bilatérale (30 %) est un élément qui doit orienter vers une cause inhabituelle d'otite. Les symptômes les plus fréquents sont la sensation d'oreille bouchée, l'œdème rétro-auriculaire, la baisse d'audition. L'examen physique peut montrer un tissu de granulation au niveau du conduit auditif externe, un polype ou une érosion osseuse du conduit. La surdité est le plus souvent de transmission, secondaire à l'infiltration des tissus mous et à l'obstruction du canal. L'HL peut aussi entraîner une érosion des osselets ou une destruction du labyrinthe, avec surdité de perception secondaire et vertige. Le scanner est essentiel, car il délimite à la fois l'atteinte osseuse mastoïdienne et l'atteinte des tissus mous, qui sont rehaussés après injection de produit de contraste. L'IRM est aussi utile pour préciser les rapports anatomiques des lésions avec les structures cérébrales. L'atteinte des sinus ethmoïdaux, maxillaires ou sphénoïdaux est également possible souvent asymptomatique. L'atteinte des amygdales a été décrite de façon exceptionnelle. La preuve histologique est nécessaire pour affirmer le diagnostic.

Atteinte hépatique

Il y a peu de données disponibles sur l'atteinte hépatique. Une étude rétrospective menée chez 85 adultes retrouvait une prévalence de 27 % de cette atteinte, survenant toujours au cours de formes systémiques, le plus souvent après plusieurs années d'évolution [59]. Une hépatomégalie existait dans 48 % des cas. L'atteinte hépatique varie en fonction du temps : précocement, elle se manifeste sous forme d'hépatomégalie ou de nodules hépatiques avec une cholestase discrète avec ou sans cytolyse. Cette atteinte semble répondre aux traitements immunosuppresseurs. Plus tardivement le tableau est celui d'une cholangite sclérosante, avec des lésions fibreuses séquellaires des canaux biliaires, avec peu ou pas d'infiltrat cellulaire. L'évolution se fait vers l'apparition d'une cirrhose biliaire avec hypertension portale. À ce stade, la biopsie est le plus souvent non contributive. Biologiquement, il existe alors une cholestase importante et des signes d'insuffisance hépatocellulaire. La bili-IRM met en évidence les lésions des canaux biliaires, avec des sténoses segmentaires et des dilatations limitées aux canaux biliaires intra-hépatiques. Il y a peu de données sur l'évolution des patients avec atteinte hépatique, mais les cas rapportés soulignent la gravité de cette atteinte, avec un fort taux de mortalité lié à la défaillance hépatique ou à un sepsis à point de départ biliaire. Il n'y a pas de traitement curatif autre que la transplantation hépatique, avec possibilité de rechute sur le greffon.

Atteinte digestive

L'atteinte digestive au cours de l'HL est rare, le plus souvent décrite chez l'enfant dans le cadre d'une forme systémique sévère, avec un tableau d'entéropathie exsudative de pronostic défavorable. Chez l'adulte, les études sont limitées avec seulement quelques cas rapportés dans la littérature. Une étude rétrospective, reprenant 10 adultes, montrait qu'il s'agissait le plus souvent de formes asymptomatiques à type de polypes coliques trouvés de façon incidentelle au cours d'endoscopies systématiques [60]. Des cas d'atteinte gastrique ont également été rapportés. Le pronostic de ces patients était bon, seuls 2 patients évoluant vers une forme systémique avec atteinte cutanée.

Atteinte neurologique

En dehors de l'atteinte hypothalamo-hypophysaire décrite plus haut, l'atteinte neurologique de l'HL peut prendre 2 aspects distincts : l'atteinte dite pseudo-tumorale, et l'atteinte neuro-dégénérative. Elle survient majoritairement dans le cadre de formes systémiques et l'on estime sa fréquence aux alentours de 5 %. Cette atteinte fait l'objet d'un chapitre particulier.

Évolution, pronostic et prise en charge

Il n'est pas possible de prédire l'évolution d'une HL au moment du diagnostic. C'est une maladie qui évolue par poussées et des rechutes parfois tardives sont possibles. Certaines formes peuvent être d'évolution spontanément favorable sans traitement. Certaines atteintes, notamment les déficits endocriniens sont en général irréversibles lorsqu'ils sont installés, et ne répondent pas aux traitements spécifiques.

Une fois le diagnostic établi, il faut faire le bilan lésionnel initial à l'aide de quelques examens (*tableau 1*) et suivre régulièrement le patient afin de dépister d'éventuelles complications ou nouvelles localisations de la maladie. On estime que 15 à 20 % des patients avec atteinte mono-tissulaire développera une atteinte d'un autre organe au cours du suivi. On peut évaluer l'activité de la maladie à partir de scores développés chez l'enfant, mais ceux-ci n'ont pas été évalués chez l'adulte [61]. La classification actuelle de l'histiocyte society distingue 3 groupes : les formes mono-tissulaires (uni- ou multifocales) et les formes systémiques sans ou avec atteinte d'organe à risque que sont la moelle osseuse, le foie et la rate (*figure 7*). Ces atteintes à risque sont associées à une surmortalité chez l'enfant, ce qui n'a pas été démontré chez l'adulte. Il est important de noter que la décision thérapeutique n'est pas forcément corrélée à cette classification. Il existe en effet des formes mono-tissulaires graves nécessitant un traitement systémique et à l'inverse des formes multifocales à retentissement modéré pour lesquelles on peut se contenter d'un traitement symptomatique. Les atteintes du massif facial, chez l'enfant, sont corrélées au risque de développer un diabète insipide et une atteinte neurodégénérative, mais cela n'a pas été prouvé chez l'adulte. L'HL peut

TABLEAU I

Proposition de bilan à réaliser devant une histiocytose langerhansienne de l'adulte

Bilan systématique		
Clinique	Imagerie	Biologie
Examen complet	Radios de squelette complet	NFS, plaquettes
	Radio de thorax	Iono-sang, urée, créatinine
	Panoramique dentaire	Bilan hépatique
		Hémostase, fibrinogène
		Protidémie, albuminémie
		CRP
		TSHus, T4l
	Bandelette urinaire	
	Osmolarité urinaire des 24 h	
Bilan selon point d'appel		
Clinique	Imagerie/tests fonctionnels	Biologie
Sd polyuro-polydipsique	IRM hypophysaire	Osmolarité sang et urines, ADH
	± Champ visuel	Test de restriction hydrique
Déficit antéhypophysaire	IRM hypophysaire	Tests endocriniens dynamiques ciblant l'antéhypophyse
Atteinte neurologique	IRM cérébrale	
	± Tests neuro-psychologiques	
Atteinte respiratoire	TDM thorax coupes fines	Gaz du sang
	EFR+ test de marche	
	± Fibroscopie et LBA	
	± Biopsie pulmonaire	
	± Écho cœur	
Atteinte ORL	TDM des rochers	
	± IRM	
	Audiogramme	
Atteinte osseuse rachidienne	IRM du rachis ± TDM	
Atteinte osseuse	TDM ± IRM centrée sur la région	
	TEP scan au 18 FDG	
Atteinte digestive	Endoscopies avec biopsies	Bilan de malabsorption
Atteinte hépatique	Echo ± TDM ± bili-IRM	
	± CPRE ± PBH	
Atteinte hématologique	Myélogramme ± BOM	Ferritine, triglycérides, fibrine
Atteinte ganglionnaire	TDM ± TEP scan au 18 FDG	LDH, β2 microglobuline, EPP
	± Biopsie ganglionnaire	
Atteinte cutanée	Biopsie cutanée	

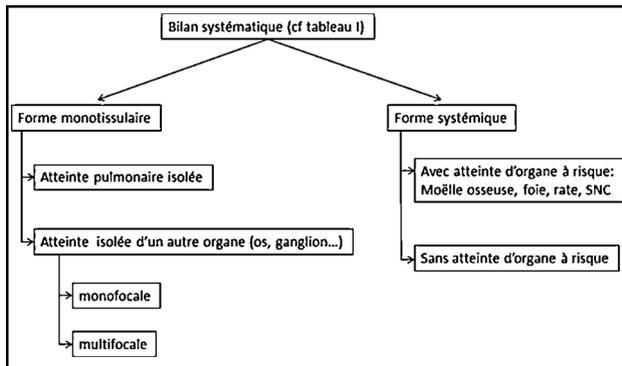


FIGURE 7
Classification de l'histiocytose langerhansienne selon le protocole LCH III

parfois être associée à des manifestations d'autres désordres histiocytaires comme la maladie d'Erdheim-Chester, le xantho-granulome juvénile ou la maladie de Destombes-Rosai-Dorfman [62] au cours de formes dites « mixtes ». Enfin, il faut noter la fréquence accrue de tumeurs solides ou hématopoïétiques chez les patients atteints d'HL [53].

La prise en charge chez l'adulte n'est pas codifiée. Un groupe de travail a récemment publié des recommandations, mais la plupart sont de catégorie C, basées sur des avis d'experts, et souffrent donc de manques de données scientifiques [63]. De plus, il n'y a pas de consensus international, avec des prises en charge parfois variables d'un pays à l'autre.

Enfin, il faut souligner l'importance de la prise en charge orthophonique, neuro-psychologique et en lien avec les kinésithérapeutes et ergothérapeutes chez les patients avec des formes neurologiques invalidantes.

Traitement

Il n'y a pas d'essai thérapeutique de l'HL chez l'adulte. De ce fait, le traitement est très largement inspiré de l'expérience pédiatrique. Schématiquement, les formes localisées vont bénéficier de traitements locaux ou de traitements systémiques modérés tandis que les formes mono-tissulaires multifocales ou systémiques seront traitées la plupart du temps par chimiothérapie.

Traitement des formes localisées

Atteinte osseuse

En cas d'atteinte osseuse unifocale de localisation non menaçante des traitements locaux sont recommandés. La biopsie curetage qui est faite à titre diagnostique peut elle-même enclencher un processus de cicatrisation menant à la guérison. L'exérèse complète de la lésion osseuse n'est en général pas recommandée, car elle peut être délabrante et augmenter le temps de cicatrisation. Dans tous les cas, la reconstruction osseuse est souvent lente et prend plusieurs mois voire un an. En cas de douleurs importantes, les anti-inflammatoires

non stéroïdiens sont généralement très efficaces. L'utilisation des biphosphonates en cure mensuelle a été rapportée avec succès chez certains patients [64]. Il existe un rationnel à l'utilisation de ces molécules, car les cellules géantes présentes au sein des lésions d'HL expriment un certain nombre de marqueurs communs avec les ostéoclastes [65]. En cas d'atteinte mandibulaire, leur utilisation est fortement déconseillée. On recommande une injection mensuelle pendant 3 mois, mais ceci n'a pas été validé dans une étude prospective. Des injections intra-osseuses de corticoïdes avec des doses allant de 40 à 160 mg de méthylprednisolone sont parfois utilisées avec succès [66]. Enfin, la radiothérapie qui est parfois utilisée dans certains pays étrangers, n'est pas recommandée en France eu égard aux complications carcinologiques tardives potentielles.

Atteinte cutanée

L'exérèse chirurgicale d'une lésion peut être envisagée si celle-ci est unique et de taille limitée, les chirurgies délabrantes étant contre indiquées. En cas d'atteinte cutanée isolée, un certain nombre de traitements sont rapportés dans la littérature. Les corticoïdes topiques peuvent avoir une action et sont souvent utilisés en première intention. Leur effet est en général partiel. L'application de moutardes azotées en topiques type caryolysine® a montré son efficacité, mais son utilisation est soumise à des difficultés d'approvisionnement [47]. La PUVA thérapie ou l'utilisation d'UVB sont efficaces dans certains cas. Elles ne peuvent être envisagées en cas de lésion du scalp ou des organes génitaux. Des traitements systémiques peuvent être discutés dans des cas d'atteintes plus diffuses. L'utilisation de Thalidomide®, qui module l'expression du TNFα, a montré une efficacité à des doses allant de 50 à 100 mg/j chez certains patients avec atteinte cutanée, muqueuse et osseuse [67]. Il existe de nombreuses contraintes et précautions liées à son utilisation, notamment du fait de sa toxicité gonadique et neurologique (risque de neuropathie périphérique), qui doit être monitorée par la réalisation d'un électromyogramme. D'autres cas plus anecdotiques rapportent l'efficacité des rétinoïdes (Isotrétinoïne®) ou de l'acitrétine (Soriatane®). Enfin, l'utilisation d'interféron α ou β ou de Méthotrexate® ont parfois été efficaces [68].

Atteinte endocrinienne

Une fois que le diabète insipide est installé, il n'y a aucun traitement spécifique de la maladie permettant de récupérer une fonction endocrinienne normale. Les patients devront donc recevoir une opothérapie substitutive à vie. Le diabète insipide est contrôlé par la desmopressine (Minirinmelt®) avec des doses variables de 120 à 720 mg/j réparties en 2 à 3 prises, à adapter à la gêne fonctionnelle.

Atteinte hépatique

L'atteinte hépatique s'inscrit généralement dans une forme systémique qui nécessitera un traitement par voie générale. En cas de cholestase chronique, il faut y ajouter un traitement

par acide ursodéoxycholique à la dose de 10 à 15 mg/kg/j. La transplantation hépatique est la seule alternative en cas d'atteinte évoluée.

Traitement des formes généralisées

Les traitements à base chimiothérapie par voie systémique ne sont envisagés que dans le cas d'atteintes mono-tissulaires multifocales ou d'atteintes systémiques avec ou sans atteinte neurologique. Certaines localisations osseuses uniques, quand elles sont menaçantes peuvent également faire discuter cette option thérapeutique. Devant l'absence d'études cliniques, il n'y a pas de consensus international sur les modalités de ce traitement. En France, en première intention, on utilise une chimiothérapie associant de la vinblastine à la dose de 6 mg/m² (Velbé®) sans dépasser la dose de 10 mg en perfusion intraveineuse hebdomadaire pendant une durée de 6 semaines en association avec des corticoïdes per os au cours d'un traitement dit « d'induction ». Au bout de 6 semaines, si la réponse est partielle ou insuffisante, cette phase d'induction peut être renouvelée. Si la réponse est bonne, les perfusions de Velbé® sont espacées toutes les 3 semaines pendant la période dite « d'entretien », associées à des corticoïdes en cures courtes de 5 jours pour une durée totale de 12 mois. Ce traitement a été validé chez l'enfant [69], mais il n'y a pas eu d'études chez l'adulte pour évaluer son efficacité et sa tolérance. En cas de diabète insipide, la corticothérapie est souvent difficilement tolérée. On peut alors la remplacer par de la 6 mercaptopurine (Purinethol®) à la dose de 50 mg/m²/j. La prophylaxie anti-infectieuse par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) est recommandée tout au long du traitement. La tolérance du traitement est parfois limitée par la neurotoxicité de la vinblastine, qui doit être surveillée par électromyogramme. Une étude est en cours dans notre groupe pour faire l'état des lieux sur cette toxicité chez les adultes.

En cas d'échec de ce protocole, le traitement de seconde intention repose sur la prescription de 2-CDA (cladribine) en cures mensuelles de 5 jours, à la dose de 0,1 mg/kg/j par voie sous-cutanée [70]. La lymphopénie profonde engendrée par le traitement requiert une prophylaxie anti-infectieuse par sulfaméthoxazole-triméthoprime (Bactrim®) et valaciclovir (Zelitrex®). Le nombre de cures recommandées est empirique et adapté à la tolérance hématologique. On propose en général 4 cures à un mois d'intervalle avant réévaluation et on ne dépasse pas 6 cures. La cytarabine (Aracytine®) à la dose de 100 mg/m² en cures mensuelles de 5 jours pendant 6 mois a été rapportée comme efficace et bien tolérée par des auteurs étrangers, notamment dans les formes osseuses multifocales [71]. Ce protocole n'est pour l'instant pas évalué en France. L'atteinte neurologique, qui survient généralement dans le cadre de formes systémiques est traitée selon les mêmes modalités. Il semblerait toutefois en première intention que l'adjonction de corticoïdes au Velbé® ne soit pas indispensable, des résultats satisfaisants ayant été

obtenus sous Velbé® seul. Enfin, certaines formes réfractaires de l'enfant ont été traitées avec succès par de la clofarabine (Evoltra®), qui est un analogue des purines, par cures de 5 jours tous les 28 jours à dose de 25 mg/kg/j [72].

Plus récemment, la mise en évidence de la mutation BRAF^{V600E} dans les lésions de la moitié des patients a conduit à tester l'efficacité de molécules ciblant cette voie. Cinq patients ayant une forme mixte d'histiocytose (Erdheim-Chester et HL) ont été traités avec efficacité par le vémurafenib (Zelboraf®), un inhibiteur de BRAF, avec une efficacité rapide sur les deux contingents cellulaires [73,74]. L'efficacité semble durable dans le temps avec une médiane de suivi de 10,5 mois. Cette efficacité rapide a aussi été rapportée dans deux cas d'HL cutanée extensive réfractaire aux autres traitements [75,76] chez un patient avec une HL systémique [77] et chez un bébé âgé de 8 mois avec une forme sévère mettant en jeu le pronostic vital [78]. Plus récemment, Hyman a rapporté 18 patients avec HL ou maladie d'Erdheim-Chester traitées par vémurafenib, avec un taux de réponse estimé à 43 % et un taux de survie sans progression estimé à 91 % à 12 mois (IC 95 % : 51-91) [79]. Ces résultats ouvrent des perspectives très intéressantes pour le futur, même si les modalités de prescription de cette molécule doivent être précisées, car ses effets secondaires (en particulier la survenue de carcinomes cutanés) sont fréquents et doivent inciter à la plus grande prudence. Le dabrafenib (Tafinlar®), un autre agent anti-BRAF est actuellement évalué dans une étude pédiatrique de phase I-II (clinicaltrials.gov NCT01677741). Le développement actuel de thérapies anti-MEK, qui seront probablement utilisées en association avec les anti-BRAF renforce l'espoir apporté par ces nouvelles thérapies. La place des anti-MEK dans les formes d'histiocytose non mutées BRAF^{V600E} reste à évaluer.

Conclusion

L'HL est une maladie rare et polymorphe, ce qui rend parfois son diagnostic difficile. Elle évolue par poussées. La maladie laisse parfois des séquelles fonctionnelles importantes, avec fort retentissement physique, psychologique et social du fait des handicaps qu'elle entraîne. La prise en charge thérapeutique chez l'adulte dérive des études pédiatriques et varie selon les pays. La conduite d'essai thérapeutique est difficile étant donné la rareté de la maladie. Ces dernières années, la création d'un centre de référence national regroupant les pédiatres et différents spécialistes de l'adulte, activement soutenu par l'association de patients (« Histiocytose France ») a permis de fédérer les praticiens et d'initier une action commune, tant sur le plan de la recherche que de la prise en charge des patients. Les avancées récentes en recherche fondamentale ouvrent des perspectives, à la fois dans la connaissance de la physiopathologie, mais également en termes thérapeutique.

Déclaration de liens d'intérêts : les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Guyot-Goubin A, Donadieu J, Barkaoui M, Bellec S, Thomas C, Clavel J. Descriptive epidemiology of childhood langerhans cell histiocytosis in France, 2000-2004. *Pediatric Blood Cancer* 2008;51:71-5.
- [2] Aricò M, Danesino C. Langerhans' cell histiocytosis: is there a role for genetics? *Haematologica* 2001;86:1009-14.
- [3] Aricò M, Girschikofsky M, Gèneureau T, Klersy C, McClain K, Grois N, et al. Langerhans cell histiocytosis in adults. Report from the international registry of the histiocytosis society. *Eur J Cancer* 2003;39:2341-8.
- [4] Poulin LF, Henri S, de Bovis B, Devillard E, Kissenpfennig A, Malissen B. The dermis contains Langerin+ dendritic cells that develop and function independently of epidermal Langerhans cells. *J Exp Med* 2007;204:3119-31.
- [5] Merad M, Sathe P, Helft J, Miller J, Mortha A. The dendritic cell lineage: ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting. *Annu Rev Immunol* 2013;31:563-604.
- [6] Allen CE, Li L, Peters TL, Eastwood Leung H, Yu A, Man T, et al. Cell-specific gene expression in Langerhans cell histiocytosis lesions reveals a distinct profile compared with epidermal Langerhans cells. *J Immunol* 2010;184:4557-67.
- [7] Tazi A, Bonay M, Bergeron A, Grandsaigne M, Hance AJ, Soler P. Role of granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) in the pathogenesis of adult pulmonary histiocytosis X. *Thorax* 1996;51:611-4.
- [8] Annels NE, Da Costa CET, Prins FA, Willemze A, Hogendoorn PCW, Egeler RM. Aberrant chemokine receptor expression and chemokine production by Langerhans cells underlies the pathogenesis of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2003;197:1385-90.
- [9] Kudakwashe C, Jaffe R. Langerin (CD207) staining in normal pediatric tissues. Reactive lymph nodes, and childhood histiocytic disorders. *Pediatr Dev Pathol* 2004;7:607-14.
- [10] Egeler RM, van Halteren AGS, Hogendoorn PCW, Laman JD, Leenen PJM. Langerhans cell histiocytosis: fascinating dynamics of the dendritic cell-macrophage lineage. *Immunol Rev* 2010;234:213-32.
- [11] Hutter C, Kauer M, Simonitsch-Klupp I, Jug G, Schwentner R, Leitner J, et al. Notch is active in langerhans cell histiocytosis and confers pathognomonic features on dendritic cells. *Blood* 2012;120:5199-208.
- [12] Marchal J, Kambouchner M, Tazi A, Valeyre D, Soler P. Expression of apoptosis-regulatory proteins in lesions of pulmonary langerhans cell histiocytosis. *Histopathology* 2004;45:20-8.
- [13] Senechal B, Elain G, Jeziorski E, Grondin V, Patey-Mariaud de Serre N, Jaubert F, et al. Expansion of regulatory T cells in patients with langerhans cell histiocytosis. *PLoS Med* 2007;4:e253.
- [14] Glotzbecker MP, Dormans JP, Pawel BR, Wills BP, Joshi Y, Elkan M, et al. Langerhans cell histiocytosis and human herpes virus 6 (HHV-6), an analysis by real-time polymerase chain reaction. *J Orthop Res* 2006;24:313-20.
- [15] Jeziorski E, Senechal B, Molina TJ, Deveze F, Leruez-Ville M, Morand P, et al. Herpes-virus infection in patients with Langerhans cell histiocytosis: a case-controlled sero-epidemiological study, and in situ analysis. *PLoS One* 2008;3:e3262.
- [16] Murakami, Ichiro, Michiko M, Takeshi I, Satoshi K, Masako K, et al. Merkel cell polyomavirus DNA sequences in peripheral blood and tissues from patients with Langerhans cell histiocytosis. *Hum Pathol* 2014;45:119-26.
- [17] El Houmami N, Dubourg G, Minodier P, Verschuur A, Bouvier C, et al. *Kingella kingae* DNA in langerhans cell histiocytosis of bone. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:317-8.
- [18] Soler P, Moreau A, Basset F, Hance AJ. Cigarette smoking-induced changes in the number and differentiated state of pulmonary dendritic cells/Langerhans cells. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1112-7.
- [19] Suri HS, Yi ES, Nowakowski GS, Vassallo R. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Orphanet J Rare Dis* 2012;7:16.
- [20] Prasse A, Stahl M, Schulz G, Kayser G, Wang L, Ask K, et al. Essential role of osteopontin in smoking-related interstitial lung diseases. *Am J Pathol* 2009;174:1683-91.
- [21] Willman CL, Busque L, Griffith BB, Favara BE, McClain KL, Duncan MH, et al. Langerhans'-cell histiocytosis (histiocytosis X)-a clonal proliferative disease. *N Engl J Med* 1994;331:154-60.
- [22] Yousem SA, Colby TV, Chen YY, Chen WG, Weiss LM. Pulmonary Langerhans' cell histiocytosis: molecular analysis of clonality. *Am J Surg Pathol* 2001;25:630-6.
- [23] Schouten B, Egeler RM, Leenen PJM, Taminiau AHM, van den Broek L, Hogendoorn PCW. Expression of cell cycle-related gene products in Langerhans cell histiocytosis. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:727-32.
- [24] Badalian-Very G, Vergilio JA, Degar BA, MacConaill LE, Brandner B, Calicchio ML, et al. Recurrent BRAF mutations in langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2010;116:1919-23.
- [25] Bubolz AM, Weissinger SE, Stenzinger A, Arndt A, Steinestel K, Bruderlein S, et al. Potential clinical implications of BRAF mutations in histiocytic proliferations. *Oncotarget* 2014;5:4060-70.
- [26] Roden AC, Hu X, Kip S, Parrilla Castellar ER, Rumilla KM, Vrana JA, et al. BRAF V600E expression in Langerhans cell histiocytosis: clinical and immunohistochemical study on 25 pulmonary and 54 extrapulmonary cases. *Am J Surg Pathol* 2014;38:548-51.
- [27] Chilosi M, Facchetti F, Caliò A, Zamò A, Brunelli M, Martignoni G, et al. Oncogene-induced senescence distinguishes indolent from aggressive forms of pulmonary and non-pulmonary Langerhans cell histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2014;55:2620-6.
- [28] Rollins BJ. Genomic alterations in Langerhans cell histiocytosis. *Hematol Oncol Clin North Am* 2015;29:839-51.
- [29] Chakraborty R, Hampton OA, Shen X, Simko SJ, Shih A, Abhyankar H, et al. Mutually exclusive recurrent somatic mutations in MAP2K1 and BRAF support a central role for ERK activation in LCH pathogenesis. *Blood* 2014;124:3007-15.
- [30] Brown NA, Furtado LV, Betz BL, Kiel MJ, Weigelin HC, Lim MS, et al. High prevalence of somatic MAP2K1 mutations in BRAF V600E-negative Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;124:1655-8.
- [31] Nelson DS, van Halteren A, Quispel WT, van den Bos C, Bovée J, Patel B, et al. MAP2K1 and MAP3K1 mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Genes Chromosomes Cancer* 2015;36:1-8.
- [32] Nelson DS, Quispel WT, Badalian-Very G, van Halteren A, van den Bos C, Bovée J, et al. Somatic activating ARAF mutations in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2014;123:3152-5.
- [33] Héritier S, Saffroy R, Radosevic-Robin N, Pothin Y, Pacquement H, Peuchmaur M, et al. Common cancer-associated PIK3CA activating mutations rarely occur in Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2015;125:2448-9.
- [34] Beres ML, Phaik Har Lim K, Peters T, Price J, Takizawa H, Salmon H, et al. BRAF-V600E expression in precursor versus differentiated dendritic cells defines clinically distinct LCH risk groups. *J Exp Med* 2014;211:669-83.
- [35] Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S, Clegg S, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417:949-54.
- [36] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Arnaud L, Maksud P, Charlotte F, 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;121:1495-500.
- [37] Hervier B, Haroche J, Arnaud L, Charlotte F, Donadieu J, Néel A, et al. Association of both Langerhans cell histiocytosis and Erdheim-Chester disease linked to the BRAFV600E mutation. *Blood* 2014;124:1119-26.
- [38] Favara BE, Jaffe R. The histopathology of Langerhans cell histiocytosis. *Br J Cancer* 1994;Suppl. 23:S17-23.
- [39] O'Malley DP, Duong A, Barry TS, Chen S, Hibbard MK, Ferry JA, et al. Co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: possible relationship of two histiocytic disorders in rare cases. *Mod Pathol* 2010;12:1616-23.

- [40] Gadner H, Minkov M, Grois N, Pötschger U, Thiem E, Aricò M, et al. Therapy prolongation improves outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis. *Blood* 2013;121:5006-14.
- [41] Baptista AM, Ferrari A, Camargo F, Pires de Camargo O, Odone Filho V, Enzo Cassone A. Does adjunctive chemotherapy reduce remission rates compared to cortisone alone in unifocal or multifocal histiocytosis of bone? *Clin Orthop Relat Res* 2012;470:663-9.
- [42] Nakamura S, Bessho K, Nakao K, Iizuka T, Scott RF. Langerhans' cell histiocytosis confined to the jaw. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:989-95.
- [43] 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.
- [44] Aricò M, Astigarraga I, Braier J, Donadieu J, Gadner H, Glogova E, et al. Lack of bone lesions at diagnosis is associated with inferior outcome in multisystem Langerhans cell histiocytosis of childhood. *Br J Haematol* 2015;169:241-8.
- [45] Tazi A, Marc K, Dominique S, de Bazelaire C, Crestani B, Chinot T, et al. Serial computed tomography and lung function testing in pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. *Eur Respir J* 2012;40:905-12.
- [46] Tazi A, de Margerie C, Naccache JM, Fry S, Dominique S, Jouneau S, et al. The natural history of adult pulmonary Langerhans cell histiocytosis: a prospective multicentre study. *Orphanet J Rare Dis* 2015;10:30.
- [47] Munn S, Chu AC. Langerhans cell histiocytosis of the skin. *Hematol Oncol Clin North Am* 1998;12:269-86.
- [48] Makras P, Alexandraki KI, Chrousos GP, Grossman AB, Kaltsas GA. Endocrine manifestations in Langerhans cell histiocytosis. *Trends Endocrinol Metab* 2007;18:252-7.
- [49] Kaltsas GA, Powles TB, Evanson J, Plowman PN, Drinkwater JE, Jenkins PJ, et al. Hypothalamic-pituitary abnormalities in adult patients with Langerhans cell histiocytosis: clinical, endocrinological, and radiological features and response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1370-6.
- [50] Patten DK, Wani Z, Tolley N. Solitary Langerhans histiocytosis of the thyroid gland: a case report and literature review. *Head Neck Pathol* 2012;6:279-89.
- [51] Bucau M, Dahan H, Meignin V, Toubert ME, Tazi A, Cochand-Priollet B. FNA cytology revealing Langerhans cell histiocytosis and papillary thyroid carcinoma. *Cytopathology* 2015;26:130-2.
- [52] Edelweiss M, Medeiros LJ, Suster S, Moran CA. Lymph node involvement by Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 20 cases. *Hum Pathol* 2007;38:1463-9.
- [53] Egeler RM, Neglia JP, Puccetti DM, Brennan CA, Nesbit ME. Association of Langerhans cell histiocytosis with malignant neoplasms. *Cancer* 1993;71:865-73.
- [54] Shin MS, Buchalter SE, Ho KJ. Langerhans' cell histiocytosis associated with Hodgkin's disease: a case report. *J Natl Med Assoc* 1994;86:65-9.
- [55] Feuillet S, Louis L, Bergeron A, Berezne A, Dubreuil ML, Polivka M, et al. Pulmonary Langerhans cell histiocytosis associated with Hodgkin's lymphoma. *Eur Respir Rev* 2010;19:86-8.
- [56] Park IS, Park IK, Kim EK, Kim S, Ryong Jeon S, Ryung Huh J, et al. Langerhans cell histiocytosis followed by Hodgkin's lymphoma. *Korean J Intern Med* 2012;27:459-62.
- [57] Kilpatrick SE, Wenger DE, Gilchrist GS, Shives TC, Wollan PC, Unni KK. Langerhans' cell histiocytosis (histiocytosis X) of bone. A clinicopathologic analysis of 263 pediatric and adult cases. *Cancer* 1995;76:2471-84.
- [58] Cunningham MJ, Curtin HD, Jaffe R, Stool SE. Otolgic manifestations of Langerhans' cell histiocytosis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1989;115:807-13.
- [59] Abdallah M, Généreau T, Donadieu J, Emile JF, Chazouillères O, Gaujoux-Viala C, et al. Langerhans' cell histiocytosis of the liver in adults. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011;35:475-81.
- [60] Singhi AD, Montgomery EA. Gastrointestinal tract Langerhans cell histiocytosis: a clinicopathologic study of 12 patients. *Am J Surg Pathol* 2011;35:305-10.
- [61] Donadieu J, Pigué C, Bernard F, Barkaoui M, Ouache M, Bertrand Y, et al. A new clinical score for disease activity in Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:770-6.
- [62] Cohen-Barak E, Rozenman D, Schafer J, Krausz J, Dodiuk-Gad R, Gabriel H, et al. An unusual co-occurrence of Langerhans cell histiocytosis and Rosai-Dorfman disease: report of a case and review of the literature. *Int J Dermatol* 2014;53:558-63.
- [63] Girschikofsky M, Arico M, Castillo D, Chu A, Doberauer C, Fichter J, et al. Management of adult patients with Langerhans cell histiocytosis: recommendations from an expert panel on behalf of Euro-Histio-Net. *Orphanet J Rare Dis* 2013;8:72.
- [64] Morimoto A, Shiota Y, Imamura T, Kanegane H, Sato T, Kudo K, et al. Nationwide survey of bisphosphonate therapy for children with reactivated Langerhans cell histiocytosis in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56:110-5.
- [65] da Costa CE, Annels NE, Faajj CM, Forsyth RG, Hogendoorn PC, Egeler RM. Presence of osteoclast-like multinucleated giant cells in the bone and nonostotic lesions of Langerhans cell histiocytosis. *J Exp Med* 2005;201:687-93.
- [66] Putters TF, de Visscher JG, van Veen A, Spijkervet FK. Intralesional infiltration of corticosteroids in the treatment of localised Langerhans' cell histiocytosis of the mandible: report of known cases and three new cases. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34:571-5.
- [67] El-Safadi S, Dreyer T, Oehmke F, Muenstedt K. Management of Adult primary vulvar Langerhans cell histiocytosis: review of the literature and a case history. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2012;163:123-8.
- [68] Steen AE, Steen KH, Bauer R, Bieber T. Successful treatment of cutaneous Langerhans cell histiocytosis with low-dose methotrexate. *Br J Dermatol* 2001;145:137-40.
- [69] Haupt R, Minkov M, Astigarraga I, Schäfer E, Nanduri V, Jubran R, 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;60:175-84.
- [70] Schini M, Makras P, Kanakis G, Voulgarelis M, Kaltsas G. Cladribine therapy in adults with advanced Langerhans cell histiocytosis. *Leuk Lymphoma* 2013;54:1541-3.
- [71] Cantu MA, Lupo PJ, Bilgi M, Hicks MJ, Allen CE, McClain KL. Optimal therapy for adults with Langerhans cell histiocytosis bone lesions. *PLoS One* 2012;7:e43257.
- [72] Abraham A, Alsultan A, Jeng M, Rodriguez-Galindo C, Campbell PK. Clofarabine salvage therapy for refractory high-risk Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:E19-22.
- [73] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Maksud P, Drier A, Tolédano D, et al. Reproducible and sustained efficacy of targeted therapy with vemurafenib in patients with BRAF (V600E)-mutated Erdheim-Chester disease. *J Clin Oncol* 2015;33:411-8.
- [74] Euskirchen P, Haroche J, Emile JF, Buchert R, Vandersee S, Meisel A. Complete remission of critical neurohistiocytosis by vemurafenib. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation* 2015;2:e78.
- [75] Charles J, Beani JC, Tardieu M, Busser B. Access to molecular guided therapy for Langerhans cell histiocytosis patients. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:e31.
- [76] Haroche J, Cohen-Aubart F, Emile JF, Donadieu J, Amoura Z. Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:e29-30.
- [77] Gandolfi L, Adamo S, Pileri A, Broccoli A, Argani L, Zinzani PL. Multisystemic and multiresistant Langerhans cell histiocytosis: a case treated with BRAF inhibitor. *J Natl Compr Cancer Netw* 2015;13:715-8.
- [78] Héritier S, Jehanne M, Leverger G, Emile JF, Alvarez JC, Haroche J, et al. Vemurafenib use in an infant for high-risk Langerhans cell histiocytosis. *JAMA Oncol* 2015;1:836-8.
- [79] Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in multiple nonmelanoma cancers with BRAF V600 mutations. *N Engl J Med* 2015;373:726-36.