



Histiocytose à cellules de Langerhans

Investigateur principal

Bruce Crooks, MB, ChB, hématologie et oncologie pédiatriques, université Dalhousie, *IWK Health Centre*, 5850-5980, avenue University, Halifax (Nouvelle-Écosse) B3K 6R8; tél. : 902-470-6404; téléc. : 902-470-7208; courriel : bruce.crooks@iwk.nshealth.ca

Collaborateurs

David Dix, MD, université de la Colombie-Britannique
Louise Parke, Ph. D., université Dalhousie
Sheila Weitzman, MD, université de Toronto

Historique

L'histiocytose à cellules de Langerhans (HCL) est une maladie rare d'origine inconnue, caractérisée par la prolifération de cellules de Langerhans pathogènes et une surproduction de cytokines responsables d'une inflammation, d'une infiltration et de la destruction de nombreux tissus de l'organisme. L'HCL est une pathologie hétérogène qui peut se manifester par de simples lésions osseuses douloureuses touchant le crâne ou les os longs, une otite chronique, une exophtalmie ou une éruption cutanée à l'apparence d'une dermatite séborrhéique ou d'un érythème fessier. Un diabète insipide causé par une atteinte hypothalamo-hypophysaire est également notoire. De nombreux tissus, y compris les poumons, le système nerveux central, le foie et la moelle osseuse, peuvent être touchés par une maladie multisystémique fulminante (généralement observée chez les nourrissons, chez qui le taux de mortalité approche les 20 %). Les traitements peuvent varier entre l'observation (une régression spontanée est possible), un curetage chirurgical, une injection de stéroïdes et une chimiothérapie. Une greffe de cellules souches hématopoïétiques peut être indiquée en cas de maladie fulminante. Des essais cliniques coopératifs internationaux sont menés afin de mettre au point des traitements pour tous les groupes. Certains patients peuvent présenter une maladie chronique ou récidivante. Les survivants peuvent conserver de graves séquelles à long terme, tant à cause de la maladie que de son traitement, y compris une récurrence, une tumeur maligne et une maladie neurodégénérative d'origine inconnue^{1,2}.

L'HCL semble plus courante chez les enfants que chez les adultes, mais il existe peu de données épidémiologiques exactes sur le sujet. L'incidence déclarée tirée d'études européennes oscille entre 2,24 cas par million d'enfants et 8,9 cas par million d'enfants^{3,4,5,6,7}. La plupart des études sont dérivées de données obtenues dans des établissements ou dans des registres. La majorité des patients sont pris en charge par des hématologues-oncologues pédiatres. Cependant, étant donné l'hétérogénéité de l'HCL et la complexité à poser le diagnostic, les patients peuvent consulter en orthopédie, en neurochirurgie, en otorhinolaryngologie, en dermatologie ou en endocrinologie en vue de leur traitement plutôt que d'être aiguillés vers un pédiatre. Deux récentes études épidémiologiques nationales provenant du Royaume-Uni et de la France ont fait appel à de multiples méthodes parallèles de collecte de données. L'enquête de la *British Paediatric*

Surveillance Unit (BPSU) fait état d'une incidence globale de 4,12 cas par million d'enfants de 0 à 14 ans³. Les chercheurs ont accédé au registre groupé d'enfants atteints de cancer et de leucémie du Royaume-Uni ainsi qu'au mécanisme d'enquête de la BPSU et ont pris contact avec des spécialistes ne faisant pas partie de la BPSU susceptibles d'observer des cas d'HCL. Malgré une duplication des déclarations de cas par ces mécanismes parallèles, 17 % des cas n'étaient pas dépistés au moyen de l'enquête du BPSU, mais l'étaient par d'autres modes de collecte. L'enquête française, qui faisait état d'une incidence de 4,6 cas par million d'enfants, a permis d'accéder à divers registres, à des statistiques de décès, à des bases de données distinctes provenant d'établissements ainsi qu'à des données d'admission⁴. Cette fois, encore, certains cas n'ont été dépistés que par l'un des mécanismes, ce qui indique que des enquêtes uniques risquent de fournir des données incomplètes au sujet de cette maladie. Il n'existe pas de données épidémiologiques nationales similaires à l'égard des cas d'HCL au Canada, aux États-Unis et dans la plupart des autres pays.

On ne sait pas si l'incidence d'HCL diffère selon les groupes ethniques¹. La population canadienne prend de l'expansion et se diversifie régulièrement par l'immigration, ce qui permet de colliger des données sur les ethnies⁸. Les autres liens postulés sont l'infection néonatale, la maladie thyroïdienne et le faible recours à la vaccination des nourrissons⁹. Dans environ 1 % des cas, un autre membre de la famille est atteint, ce qui laisse supposer la possibilité d'une prédisposition génétique à cette maladie¹⁰. De plus, la mobilité croissante de la population peut nuire considérablement aux soins et au suivi à long terme.

Il est nécessaire d'obtenir de l'information claire au sujet de l'épidémiologie de cette maladie afin d'optimiser le diagnostic, la prise en charge, les futures recherches et la répartition des ressources aux patients qui en sont atteints. L'équipe de recherche espère que les résultats de l'étude fourniront une plateforme pour mettre sur pied un registre canadien de l'HCL afin d'optimiser les soins et la recherche au profit de ces patients.

Méthodologie

Pour favoriser au maximum la capture des cas, la surveillance nationale de l'HCL sera effectuée au moyen de trois méthodes parallèles :

1. Les pédiatres et surspécialistes de la pédiatrie ayant des activités cliniques seront interrogés tous les mois au sujet de l'HCL par l'entremise du PCSP. Les répondants qui repéreront un cas seront invités à remplir un questionnaire détaillé par cas observé.
2. L'équipe de recherche communiquera tous les mois avec les hématologues et oncologues des 17 centres canadiens d'hématologie et d'oncologie pédiatriques au sujet de l'HCL. Les répondants qui dépisteront un cas seront invités à remplir un questionnaire détaillé identique, par la poste ou par Internet. Si les répondants sont membres du PCSP, ils seront invités à répondre par l'entremise du PCSP.
3. L'équipe de recherche communiquera tous les trimestres avec d'autres spécialistes (orthopédistes, neurochirurgiens, otorhinolaryngologistes, dermatologues, ophtalmologistes, endocrinologues et pathologistes) au sujet de l'HCL et fonctionnera conformément à la deuxième méthode.

Objectifs

Objectif primaire

Dépister les caractéristiques épidémiologiques de l'HCL au Canada.



Histiocytose à cellules de Langerhans (suite)

Objectifs secondaires

1. Décrire les mécanismes de présentation ainsi que les caractéristiques cliniques et pathologiques des cas d'HCL *de novo*.
2. Examiner les voies d'aiguillage et de diagnostic des cas d'HCL.
3. Déterminer la période entre l'apparition des symptômes et le diagnostic définitif.
4. Décrire le traitement initial des cas d'HCL, y compris l'accès et la participation aux essais cliniques.
5. Comparer les données canadiennes à celles des autres enquêtes épidémiologiques publiées afin d'améliorer les connaissances mondiales au sujet de cette maladie.

Définition de cas

Déclarer tout nouveau patient qui consulte entre la naissance et 18 ans et qui présente :

- des caractéristiques cliniques d'HCL, incluant des douleurs osseuses et un œdème des tissus mous inexplicables, un diabète insipide et un dysfonctionnement hypothalamo-hypophysaire, une exophtalmie, une otite récurrente ou une otorrhée, une éruption maculopapulaire, une dermatite séborrhéique ou un érythème fessier résistant au traitement, une pneumonite interstitielle ou une cholangite sclérosante.

ET

- une HCL démontrée par biopsie, les lésions cellulaires contenant :
 - des granules de Birbeck démontrées par microscopie par électrons, ou
 - des cellules CD1a positives par immunocytochimie, ou
 - des molécules de Langerin positives, ou
 - des cellules S100 positives à l'histopathologie caractéristique

ou

- des lésions lytiques ou hypothalamo-hypophysaires caractéristiques de l'HCL, sans biopsie, lorsque :
 - les risques de la biopsie sont considérés comme trop dangereux compte tenu du foyer de la lésion
 - la lésion subit une régression spontanée caractéristique.

Durée

De juillet 2009 à juin 2011

Nombre prévu de cas

On prévoit de 30 à 40 nouveaux cas d'HCL par année, compte tenu de l'incidence déclarée par la BPSU, d'autres études et les données du recensement canadien⁸.

Approbation déontologique

Comité d'éthique de la recherche, *IWK Health Centre*, Halifax

On demandera également l'approbation du comité d'éthique de la recherche des 17 centres d'hématologie et d'oncologie pédiatriques canadiens afin d'obtenir la participation de leur établissement.



Analyse et publication

Toutes les données seront colligées dans une base de données centrale hébergée par le *IWK Health Centre*. Les résultats seront diffusés au moyen de statistiques descriptives dans des journaux révisés par des pairs pertinents (p. ex., *Pediatric Blood and Cancer*, *Paediatrics & Child Health*), seront présentés à la *Histiocyte Society*¹¹, la Société canadienne de pédiatrie et la *Histiocytosis Association of Canada*¹² et seront publiés annuellement dans les *Résultats du PCSP*. Les résultats de l'étude seront également comparés à ceux de la *British Paediatric Surveillance Unit* et rendus disponibles pour être comparés à de futures études du Réseau international d'unités de surveillance pédiatrique¹³ sur l'HCL.

Références

1. Weitzman S, Egeler RM. Histiocytic disorders of children and adults: Introduction to the problem, overview, historical perspective and epidemiology. In: Histiocytic disorders of children and adults. Cambridge University Press, 2005;1:13. ISBN 0-521-83929-7
2. Mittheisz E, Seidl R, Prayer D, et al. Central nervous system related permanent consequences in patients with Langerhans cell histiocytosis. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48(1):50-6
3. Salotti J, Nanduri V, Pearce MS, Parker L, Lynn RM, Windebank KP. Incidence and clinical features of Langerhans cell histiocytosis in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2009;94:376-80. Publié en ligne le 5 décembre 2008, doi:10.1136/adc.2008.144527
4. 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(1):71-5
5. Carstensen H, Ornvold K. The epidemiology of Langerhans cell histiocytosis in children in Denmark: 1975-1989. *Med Pediatr Oncol* 1993;21:387-88
6. Karis J, Bernstrand C, Fadeel B, et al. The incidence of Langerhans cell histiocytosis in children in Stockholm County, Sweden, 1992-2001. Proceedings of the XIX meeting of the Histiocyte Society, Philadelphia: P21
7. Muller J, Garami M, Hauser P, et al. Hungarian experience with Langerhans cell histiocytosis in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23 (2):135-42
8. Statistique Canada. Recensement du Canada de 2001. www12.statcan.ca/francais/census01/home/index.cfm
9. Bhatia S, Nesbit ME, Egeler RM, et al. Epidemiologic study of Langerhans cell histiocytosis in children. *J Pediatr* 1997;130:774-84
10. Arico M, Haupt R, Spica-Russotto V, et al. Langerhans cell histiocytosis in two generations: A new family and review of the literature. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36(2):314-6
11. Histiocyte Society. www.histiocytesociety.org
12. Histiocytosis Association of Canada. www.histiocytosis.ca
13. International Network of Paediatric Surveillance Units (Réseau international d'unités de surveillance pédiatrique). www.inopsu.com