



PRÉDISPOSITION ET COMORBIDITÉS ASSOCIÉES À L'HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE

**UNE ÉTUDE DESCRIPTIVE DE 1131 PATIENTS ISSUS DU
REGISTRE NATIONAL FRANÇAIS DES HISTIOCYTOSES**

Réunion du groupe d'Etude des Histiocytoses

Le 17 septembre 2021

Par Dr TANCHALEUNE Davy – Présenté par Dr DONADIEU Jean

INTRODUCTION : HISTIOCYTOSE LANGERHANSIENNE (3)

- Pas de facteur déclenchant de la maladie sauf **tabagisme** dans les formes pulmonaires.
- Maladie **sporadique**, pas de transmission génétique connue
- **Mais cas intra-familiaux** : âge au diagnostic et atteinte identique de la maladie chez les jumeaux homozygotes (3)
- Association HL et autres pathologies décrites dans de très rares articles (anomalie congénitale et cancer)

(3) Aricò M et al - Br J Haematol., 1999.

OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Déterminer s'il existe une association entre l'histiocytose Langerhansienne et les maladies auto-immunes, cancéreuses, malformatives et monogéniques chez les patients pédiatriques.

MATÉRIELS ET MÉTHODES (I)

- Étude nationale transversale multicentrique.
- Données recueillies au cours de l'inclusion dans le registre national des histiocytoses entre le 1^{er} janvier 1983 et le 1^{er} juillet 2021.
- Trente-six centres participants en France au registre des histiocytoses.

MATÉRIELS ET MÉTHODES (2)

Critères d'inclusion :

- Diagnostic confirmé d'HL selon les critères internationaux.
- Inclusion dans le registre national des histiocytoses.
- Âge au diagnostic strictement inférieur à 18 ans.
- Diagnostic posé avant le 1^{er} juillet 2021.
- Données complètes dans le registre pour : date de naissance, sexe, diagnostic histologique d'HL.

MATÉRIELS ET MÉTHODES (3)

Critères d'exclusion :

- Âge au diagnostic supérieur à 18 ans.
- Patient non suivi dans un des 36 centres français participants au registre.
- Données non complétées sur la fiche renseignement de patient du registre.

MATÉRIELS ET MÉTHODES (4)

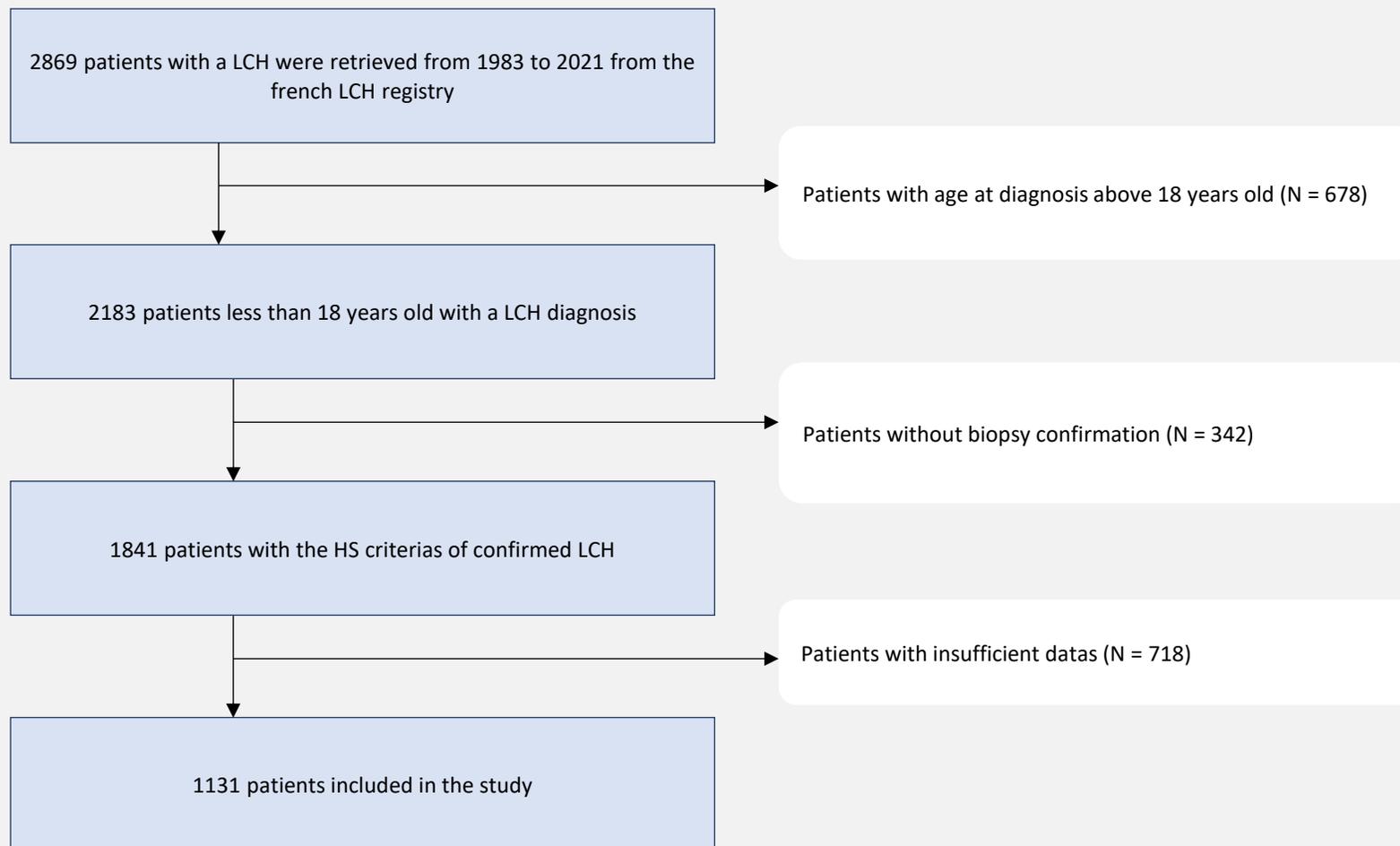
Données recueillies :

- Comorbidités du patient pour les pathologies suivantes : toutes **maladies auto-immunes** ou auto-inflammatoires, tous **cancers ou hémopathies** survenant avant 50 ans, toutes **malformations congénitales** (majeures selon classification EUROCAT), toutes pathologies **monogéniques**.
- Données démographiques du patient : date de naissance, poids de naissance, taille à la naissance, sexe, consanguinité dans la famille.
- Caractéristiques de l'HL du patient : âge au diagnostic, histologie, extension de l'HL au diagnostic et évolution, nombre de poussées de l'HL, durée de suivi.

MATÉRIELS ET MÉTHODES (5)

- Analyse statistique par Stata version 15.
- Données qualitatives comparées par des tests non paramétriques, soit par test de Wilcoxon (2 catégories), soit par un test de Kruskal Wallis (plus de 2 catégories).
- Différences considérées comme significatives si le $p < 0,05$ sauf si précisé.

RÉSULTATS : DIAGRAMME DE FLUX



RÉSULTATS : COMPARAISON COHORTE AVEC REGISTRE

Table 1: Comparison of characteristics of patients studied and not from the national registry.

<u>Characteristics</u>	<u>Patients studied</u> N = 1131	<u>Patients not studied</u> N = 718	<i>p</i>
Sex-ratio (M/F)	1.3	1.6	0,052
Median age at diagnosis, years	2.5 (1 d - 17,9 y)	4.4 (1 d - 17,9 y)	<0,001*
<u>Mean follow-up, years</u>	7.6	5.9	<0,001*
Mean number of <u>flare-up</u>	1.8	1.5	<0,001*
Mean number of organs involved	2.5	1.8	<0,001*
<u>HS classification:</u>			
- SS	49.4%	67.0%	
- MS RO-	21.5%	18.9%	<0,001*
- MS RO+	29.1%	14.1%	

Cohorte par rapport au reste du registre : plus jeune, suivi plus long, plus de poussées, d'organes atteints et de formes multisystémiques.

RÉSULTATS : RÉPARTITION ATTEINTE CLINIQUE COHORTE

Table 2: Distribution of organs involved in LCH during the whole follow-up.

<u>Involvement</u>	Cases (N)	Percentage %
<u>Bones:</u>	881	77.9 %
- <u>Limbs</u>	- 488	- 43.2 %
- <u>Craniofacial</u>	- 614	- 54.3 %
- <u>Vertebral</u>	- 75	- 6.6 %
<u>Skin</u>	469	41.5 %
<u>ENT</u>	259	22.9 %
<u>Hematologic</u>	233	20.6 %
<u>Hypophysis</u>	192	17.0 %
<u>Liver</u>	144	12.7 %
<u>Lymph nodes</u>	141	12.5 %
<u>Lung</u>	141	12.5 %
<u>Spleen</u>	128	11.3 %
<u>CNS:</u>	81	7.2 %
- <u>Degenerative</u>	- 46	- 4.1 %
- <u>Tumorous lesions</u>	- 42	- 3.7 %

Abbreviations: LCH, Langerhans Cell Histiocytosis; ENT, Eye-Nose-Throat; CNS, Central Nervous System.

RÉSULTATS : COMORBIDITÉS PERSONNELLES (I)

Comorbidités associées chez 88 patients (7,8% de l'échantillon) :

- Malformative : 45 patients (4%)
- Auto-immune : 24 patients (2,1%)
- Tumorale : 15 patients (1,3%)
- Monogénique : 9 patients (0,8%)

RÉSULTATS : COMORBIDITÉS PERSONNELLES (2)

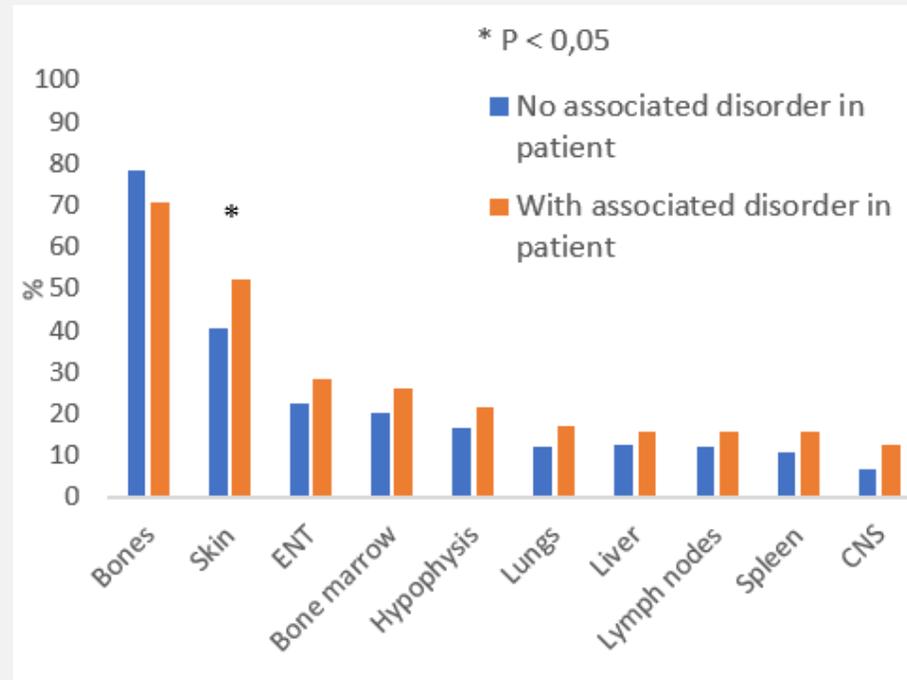
Table 3: Comparison of patients according to associated disease in patient.

	Associated disease in patient		<i>p</i>
	No N = 1043	With N = 88	
<u>Gender:</u>			
- Female	458 (43.9%)	32 (36.4%)	0.18
- Male	585 (56.1%)	56 (63.6%)	
Median age at diagnosis, y	2.6	2.0	0.26
Mean follow-up, y	7.3	10.8	0.002*
Mean nb of relapses	1.8	2.2	0.084
Mean nb of organs involved	2.4	2.9	0.046*
<u>HS classification:</u>			
- SS	50.2%	39.8%	
- MS RO-	21.4%	21.6%	0.10
- MS RO+	28.4%	38.6%	

Abbreviations: y, years.

Présence de comorbidité personnelle associée à un suivi plus long et plus d'organes atteints de façon significative.

RÉSULTATS : COMORBIDITÉS PERSONNELLES (3)



Présence de comorbidité personnelle associée à :

- Plus de formes multisystémiques RO+ (non significatif)
- Une atteinte cutanée augmentée (52,3% vs 40,6%).

RÉSULTATS : SELON MUTATION BRAF

Table 4: Comparison of prevalence of related disease in patients or relatives according to BRAF status.

	<u>Related disease in patients</u>		<i>P</i>
	No N = 446	<u>With</u> N = 25	
BRAF ^{v600E} N = 257	243 (94.6%)	14 (5.5%)	<i>I</i>
BRAF ^{WT} N = 214	203 (94.9%)	9 (5.1%)	

Abbreviations: WT, Wild Type.

Absence d'association entre la présence de comorbidité personnelle ou familiale selon le statut BRAF (V600E ou WT)

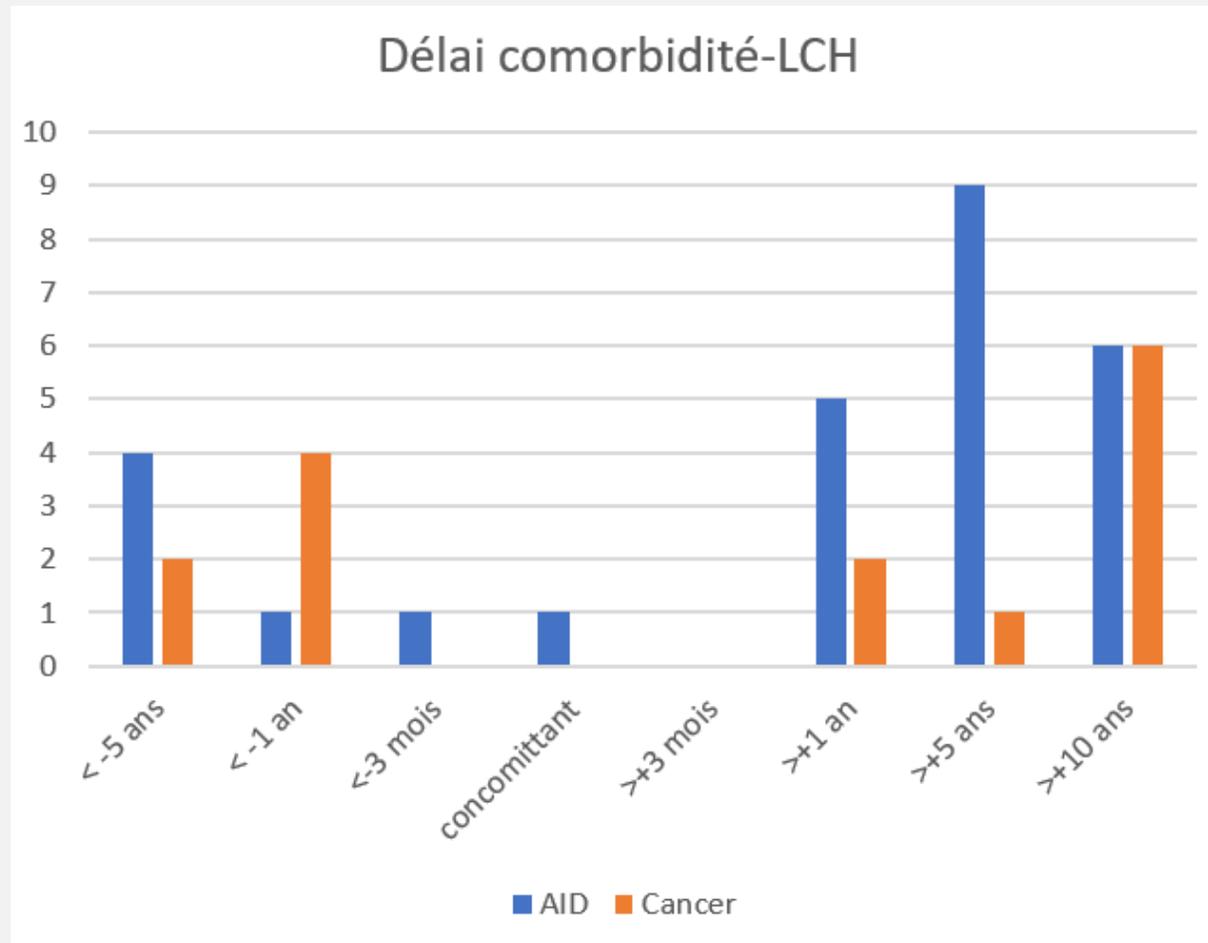
RÉSULTATS : SELON TYPE DE COMORBIDITÉ PERSONNELLE

Table 5: Characteristics of LCH depending on each specific associated comorbidities.

	AI disease associated			Cancer associated			Congenital defect			Monogenic disease		
	No N=1107	With N=24	<i>p</i>	No N = 1116	With N = 15	<i>p</i>	No N = 1086	With N = 45	<i>p</i>	No N = 1122	With N = 9	<i>p</i>
Sex-ratio (M/F)	1.3	0.6	0.06	1.3	4.0	0.072	1.3	2.5	0.047*	1.3	1.3	0.74
Median age at diagnosis, years	2.6	3.3	0.18	2.6	3.2	0.78	2.6	2.0	0.11	2.6	0.7	0.069
Mean follow-up, years	7.4	13.3	<0.01*	7.5	15.3	0.019*	7.5	10.2	0.14	7.6	5.1	0.15
Mean number of flare-up	1.8	3.1	0.11	1.8	1.8	0.41	1.8	2.2	0.39	1.8	2.2	0.65
Mean number of organs involved	2.5	3.0	0.50	2.5	2.9	0.27	2.4	2.8	0.096	2.5	2.2	0.95
HS extension:												
- SS	49.5%	45.8%		49.6%	40.0%		50.0%	35.6%		49.5%	44.4%	
- MS RO-	21.2%	29.2%	0.96	21.3%	26.7%	0.66	21.4%	22.2%	0.10	21.5%	11.1%	0.62
- MS RO+	29.3%	25.0%		29.1%	33.3%		28.6%	42.2%		29.1%	44.4%	
Bones	77.6%	91.7%	0.13	78.0%	73.3%	0.75	78.3%	68.9%	0.14	78.3%	33.3%	0.005*
Skin	41.6%	37.5%	0.84	41.2%	60.0%	0.19	41.1%	51.1%	0.22	41.3%	66.7%	0.17
ENT	22.8%	29.2%	0.46	22.7%	40.0%	0.12	22.6%	31.1%	0.20	23.1%	0.0%	0.22
Haematologic	20.7%	16.7%	0.80	20.6%	20.0%	1	20.3%	28.9%	0.19	20.5%	33.3%	0.40
Pituitary	16.8%	25.0%	0.28	17.1%	6.7%	0.49	16.6%	26.7%	0.10	16.9%	22.2%	0.65
Liver	12.6%	20.8%	0.22	12.6%	20.0%	0.42	12.8%	11.1%	1	12.8%	11.1%	1
Lung	12.4%	16.7%	0.53	12.4%	20.0%	0.42	12.3%	17.8%	0.25	12.6%	0%	0.61
Lymph nodes	12.5%	12.5%	1	12.3%	26.7%	0.11	12.5%	11.1%	1	12.4%	22.2%	0.31
Spleen	11.2%	16.7%	0.34	11.3%	13.3%	0.68	11.2%	13.3%	0.63	11.2%	22.2%	0.27
CNS	7.0%	16.7%	0.087	7.1%	13.3%	0.29	6.9%	13.3%	0.13	7.2%	0%	1

Abbreviations: AI, autoimmune; M, male; F, female; HS, Histiocyte Society; SS, single system; MS, multi system; RO, risk organ; ENT, eye-nose-throat; CNS, central nervous system.

RÉSULTATS : DÉLAI ENTRE COMORBIDITÉS ET LCH



RÉSULTATS : CAS INTRAFAMILIAUX D'HL

- Présence de cas intrafamiliaux d'HL diagnostiqués avant 18 ans :
 - 3 paires de jumeaux homozygotes
 - 1 fratrie
 - 1 cousin

Annexe 3 : cas familiaux d'histiocytose Langerhansienne

Identité	Âge au diagnostic (année)	Sexe	Relation	Statut BRAF	Classification	Nb organes atteints à l'extension maximale	Extension maximale				
							Os	Hypophyse	Poumon	Peau	Hémato
Patient 1.1	0.6	F	Jumeau	.	MS RO+	2	Oui	Non	Non	Non	Oui
Patient 1.2	1.3	F		.	MS RO+	2	Oui	Non	Non	Non	Oui
Patient 2.1	0.9	M	Jumeau	Mutated	MS RO+	3	Oui	Non	Oui	Oui	Non
Patient 2.2	0.7	M		.	MS RO+	4	Oui	Non	Non	Oui	Oui
Patient 3.1	0.3	F	Jumeau	.	MS RO+	7	Oui	Non	Oui	Non	Oui
Patient 3.2	0.3	F		.	MS RO+	7	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
Patient 4.1	6.9	M	Fratrie	.	SS	1	Oui	Non	Non	Non	Non
Patient 4.2	2.1	F		.	SS	1	Oui	Non	Non	Non	Non
Patient 5.1	14.5	F	Cousin 1er degré	.	MS RO+	1	Oui	Non	Oui	Non	Non
Patient 5.2	3.0	F		Not Mutated	MS RO+	8	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui

DISCUSSION : FORCES ET LIMITES DE L'ÉTUDE

FORCES

- Première étude sur la prévalence et l'association de comorbidités personnelles dans l'histiocytose Langerhansienne
- Large effectif de 1131 patients
- Représentation de la majorité des patients du registre national (61%)

LIMITES

- Étude transversale (et non cas-témoins)
- Cohorte non représentative par rapport au reste du registre (sous-représentation des formes SS)
- Biais :
 - Mise à jour difficile des données médicales sur les comorbidités
 - Mnésiques

DISCUSSION : HL ET MALFORMATIONS

- Dans la littérature scientifique :
 - (4) Sheils et al, 1989 : étude cas-témoins sur 39 patients HL (groupes contrôles : 67 avec tumeurs osseuses et 32 avec maltraitance). Prévalence augmentée de malformations majeures (cérébrales ou rénales), plus de RO+.
 - (5) Salotti et al, 2015 : étude de 2 registres, 39 patients HL, 3 patients ayant HL et malformation, RR = 4,85 (1,50 – 15,81) d'avoir HL quand on est porteur de malformations congénitales.
 - (6) Merks et al, 2005 : 7,2% de syndrome malformatif chez 1073 enfants atteints de cancer.

Prévalences anomalies malformatives

Etude	Population générale pédiatrique (données EUROCAT en France)
4,0%	1,68%

= Prévalence augmentée de malformation chez les patients ayant une HL par rapport à la population générale.

DISCUSSION : HL ET MALADIE AUTO-IMMUNE

- Dans la littérature scientifique : uniquement des case-reports.
- Prévalence de maladie auto-immune dans notre cohorte : 2,1%
- Prévalence dans la population générale pédiatrique non connue, mais :
 - Diabète type I : 0,19% chez les moins de 20 ans
 - MICI : 0,07% chez les moins de 18 ans
 - AJI : 0,033% chez les moins de 16 ans

= Prévalence augmentée de MAI dans l'HL par rapport à la population générale

DISCUSSION : HL ET CANCER

- Dans la littérature scientifique :
 - (7) Egeler et al, 1993 : revue de la littérature à partir de case-reports, 91 patients pédiatriques ayant HL + cancer.
 - (8) The LCH-Malignancy Study Group of the Histiocyte Society, 1998.
 - (9) Ma et al, 2019 : 132 patients adultes avec HL, 42 ayant en plus un cancer. Incidence augmentée de cancer chez patient HL.

Prévalences cancer	
Cohorte	Population générale pédiatrique
1,3%	0,2%

= Prévalence augmentée de cancer dans l'HL

DISCUSSION : HL ET MALADIE MONOGÉNIQUE

- Dans la littérature scientifique : associations jamais décrites.

Prévalences maladie monogénique

Patient

0,8%

Population générale pédiatrique

Absence de données

- Associations particulières :
 - Anémie de Blackfan-Diamond : 300 patients en France, incidence annuelle : 2 à 7 cas par million de naissances
 - Ostéopétrose maligne : incidence annuelle 5 cas par million de naissances
 - Maladie de Nieman Pick type C et HL
 - Noonan et HL

DISCUSSION : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES (I)

- Lien entre MAI et HL :
 - Perturbation du rôle des cellules dendritiques pathologiques dans la tolérance du soi (par sélection négative des lymphocytes T).
 - Orage cytokinique (en particulier GM-CSF, IL3 et 5) avec état pro-inflammatoire favorable à la survenue de maladie auto-immune.
 - Héparanase, étude peu concluante (12).

DISCUSSION : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES (2)

- Prédilection génétique :
 - Variant de SMAD6 retrouvé mais peu d'argument pour conclure à ce FDR génétique (13)
 - 8,8% des cancers de l'enfant liés à un gène de prédisposition (14)
 - Intérêt du NGS dans le futur, chez les patients ayant plusieurs comorbidités pour rechercher une susceptibilité génétique.

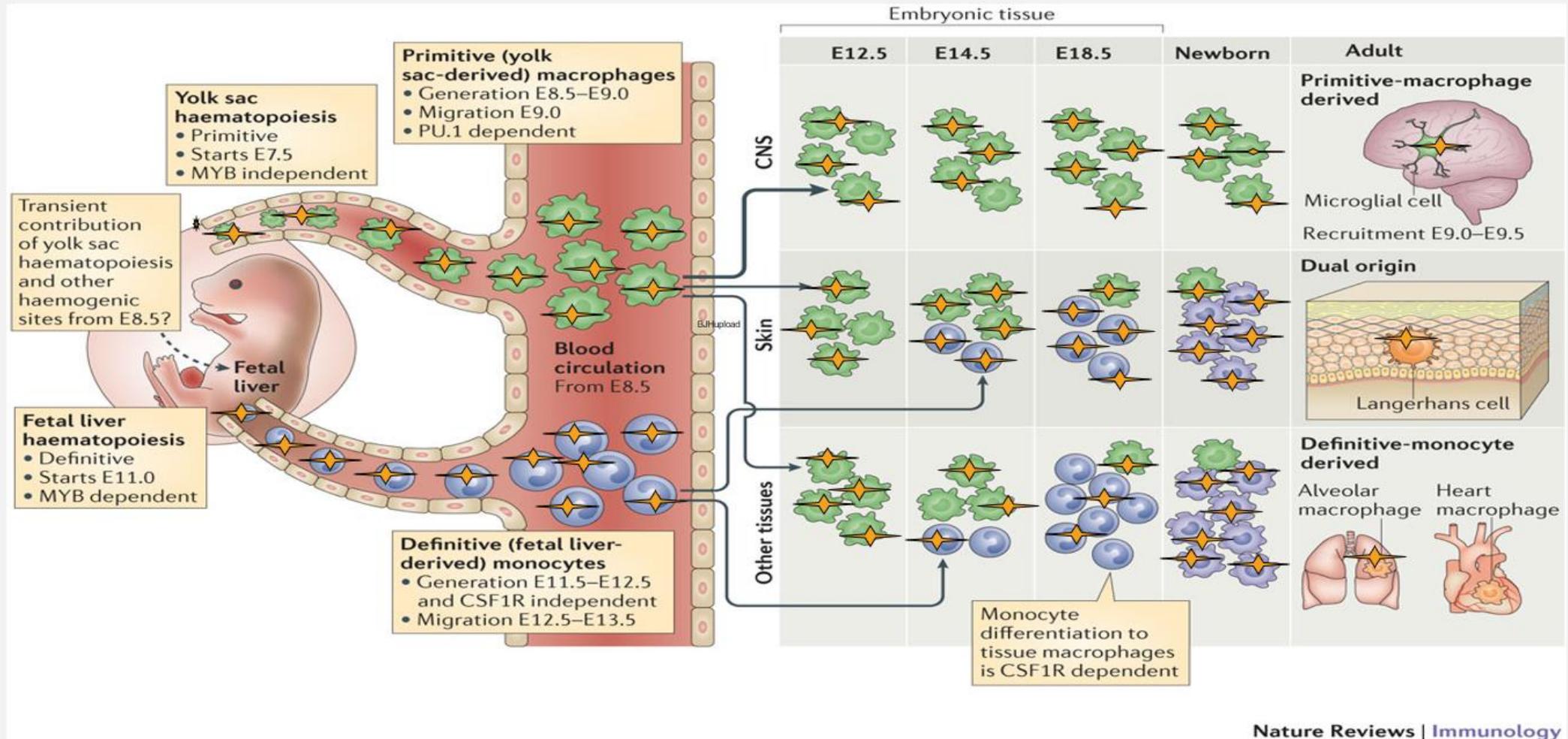
(11) Peckham-Gregory EC et al - Blood, 2017.

(12) Zhang J et al - N Engl J Med, 2015.

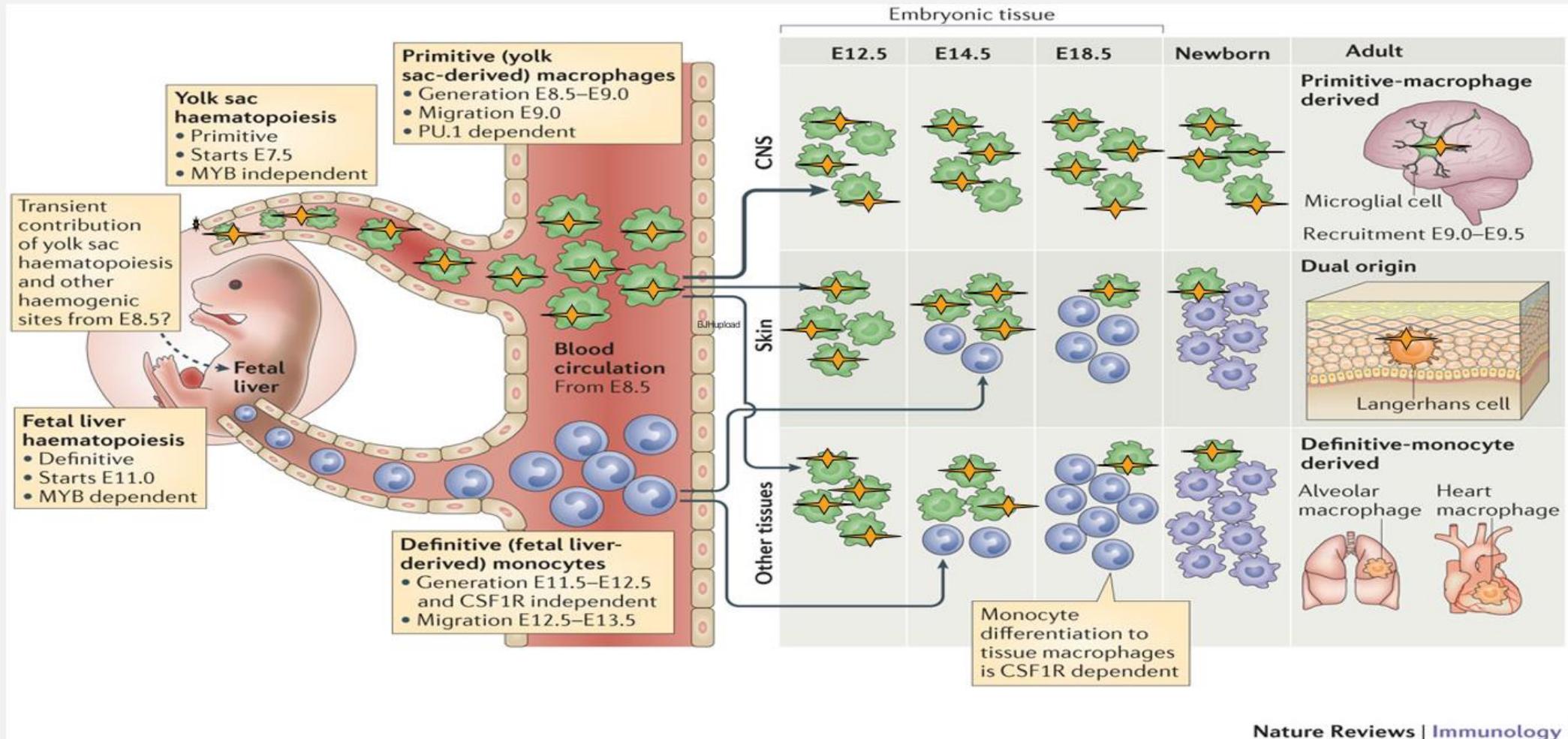
DISCUSSION : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES (3)

- Anomalie embryologique, HL et malformation :
 - Progéniteurs érythro-myéloïdes à l'origine des LCs présents dès la vie embryologique.
 - Mass sur modèle murin a montré qu'une mutation BRAF sur un progéniteur du sac vitellin provoquait une forme équivalente à la neurodégénérescence de l'HL.
 - Mutation survenant aux niveaux des précurseurs monocytaires embryologiques, avec expression clinique des mois ou années après à cause de facteurs environnementaux ou immunologiques.
 - Formes cliniques similaires chez les jumeaux homozygotes.
 - Anomalies dès la vie embryologique concordantes avec la prévalence augmentée de malformations congénitales observées chez les patients HL.

DISCUSSION : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES (3)



DISCUSSION : HYPOTHÈSES PHYSIOPATHOLOGIQUES (3)



CONCLUSION

- 7,8% des patients pédiatriques avec HL ont une comorbidité personnelle malformative, auto-immune, tumorale ou monogénique associée = surrisque de développer ces pathologies quand on a une HL par rapport à la population générale.
- Les patients avec comorbidité personnelle ont une forme d'HL plus sévère.
- Mutation BRAF non associée à un risque augmenté de comorbidités.
- Les comorbidités associées semblent être indépendantes de l'HL devant le délai souvent prolongé entre leurs survenues.
- Prédilection génétique à évaluer par NGS dans le futur
- Mosaïcisme ?.