



Hôpital  
Pitié-Salpêtrière  
AP-HP



MÉDECINE  
SORBONNE  
UNIVERSITÉ



Institut  
du Cerveau

# Atteintes neurologiques de l'histiocytose langerhansienne

# Neuro-histiocytose langerhansienne

## Formes clinico-patho-radiologiques

---

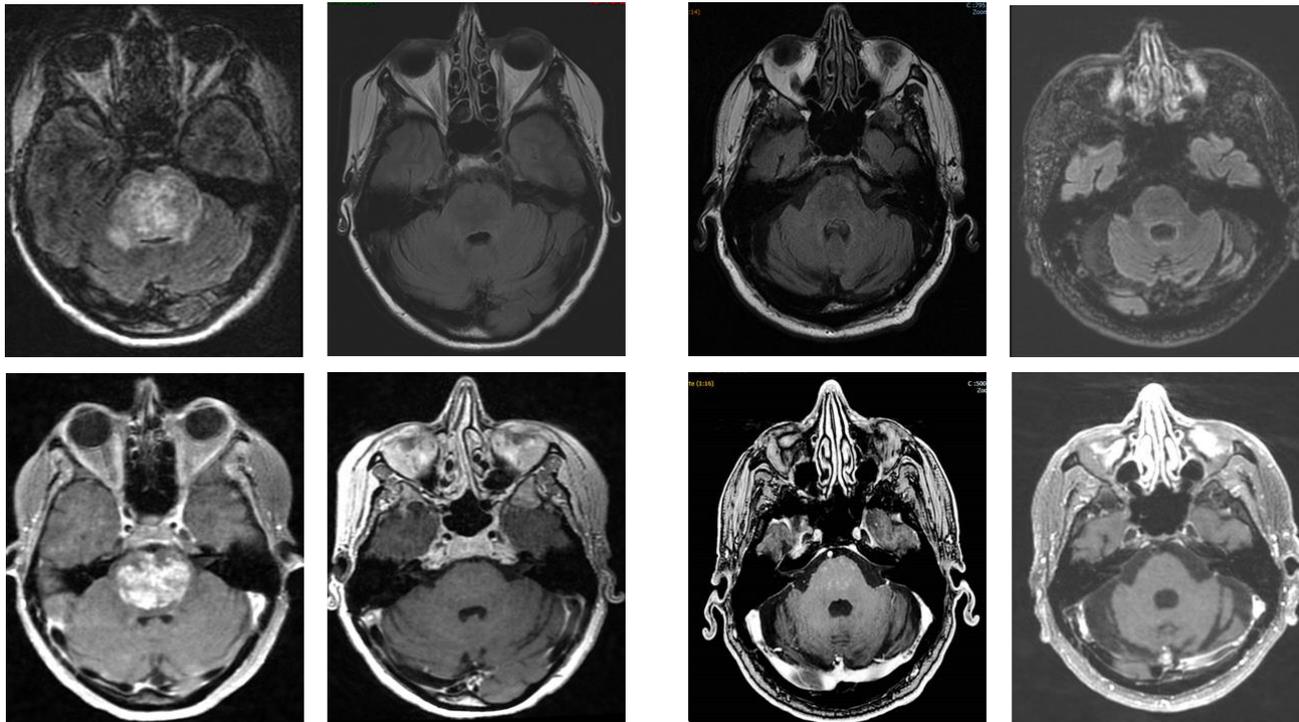
- ▶ **Neuro-histiocytose langerhansienne tumorale**
- ▶ **Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative**

# Neuro-histiocytose langerhansienne tumorale

## Tumeur du tronc cérébral : Evangelista Pappa

---

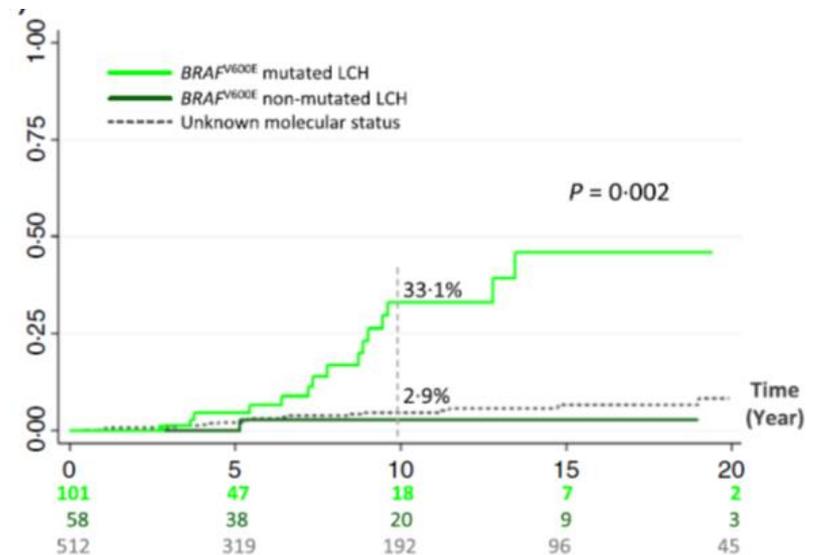
- ▶ Lésion du tronc cérébral chez patients présentant une HL
- ▶ N=10
- ▶ Description clinico-radiologique
- ▶ PR ou CR=70% sous Cladribine



# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

## Facteurs de risque: Sébastien & Jean

- ▶ N=1897
- ▶ Incidence cumulée à 5.9% à 15 ans
- ▶ Atteinte neurologique dégénérative rare et retardée
- ▶ Facteurs de risque
  - ▶ Atteinte de la base du crâne ou orbite ou hypophysaire : 8 % vs 0%
  - ▶ Mutation BRAF : 33 % vs 3%
  - ▶ Atteinte de la base du crâne ou orbite ou hypophysaire ou BRAF : 50% vs 3%



bjh research paper

Incidence and risk factors for clinical neurodegenerative Langerhans cell histiocytosis: a longitudinal cohort study

# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

## Signes neurologiques : Walid Jabeur

---

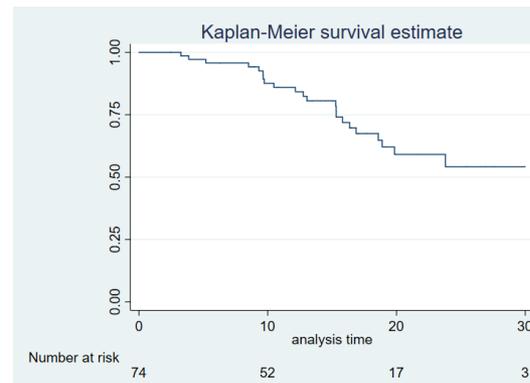
- ▶ N=2078
- ▶ Forme dégénérative
  - ▶ 77 dont 64 symptomatiques
  - ▶ 79% BRAFV600E
- ▶ Signes neurologiques
  - ▶ Syndrome dysexécutif : 89%
  - ▶ Syndrome cérébelleux : 80%
  - ▶ Syndrome pyramidal : 53%
  - ▶ Syndrome pseudobulbaire : 34%
  - ▶ Addiction : 19%
  - ▶ Epilepsie : 12%

# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

## Histoire naturelle: Walid Jabeur

---

- ▶ N=2078
- ▶ Forme dégénérative
  - ▶ 77 dont 64 symptomatiques
  - ▶ 79% BRAF V600E
- ▶ Evolution
  - ▶ Perte de la marche : fauteuil roulant



- ▶ Troubles comportementaux
- ▶ Déscolarisation

# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

## Surveillance, Evaluation : Lila Autier

---

- ▶ Evolution lente
  - ▶ Difficultés à apprécier l'histoire naturelle
  - ▶ Difficultés à apprécier l'impact des traitements
- ▶ Etude des mouvements oculaires
  - ▶ Analyse non invasive des structures frontales, du tronc cérébral et du cervelet
  - ▶ Principe : amplitude, vitesse, précision
    - ▶ spontanées
    - ▶ dirigées
- ▶ Etude
  - ▶ N=20
  - ▶ Résultats
    - ▶ Confirme l'atteinte cérébelleuse, l'atteinte frontale
    - ▶ Modifications mineures à 1, 2 et 3 ans alors que cliniquement stables
    - ▶ 3 patients avec IRM quasi normale avaient des mouvements oculaires anormaux

# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

Traitement : Jean

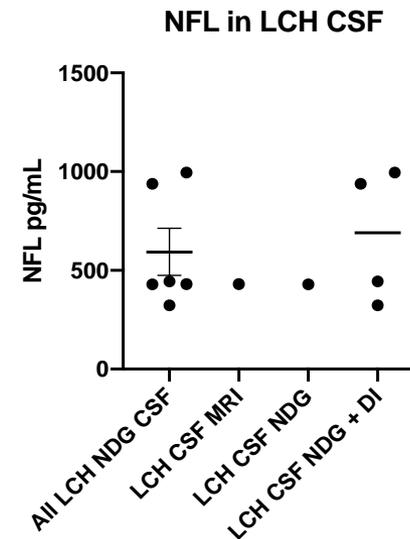
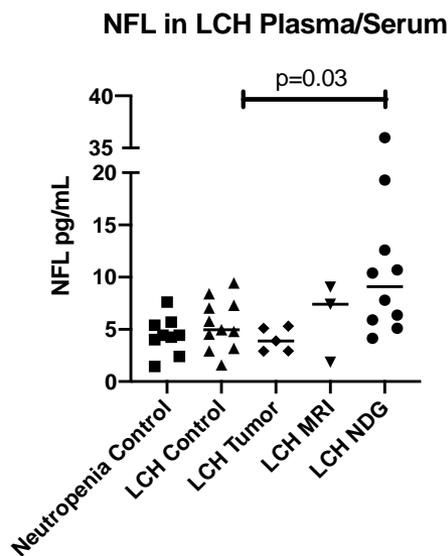
---

- ▶ 16 patients
  - ▶ LCH BRAF mutée
  - ▶ Atteinte neurologique dégénérative symptomatique
  - ▶ Thérapie ciblée
- ▶ Analyse en cours, difficile
  - ▶ Traitement hétérogène
    - ▶ Vemurafenib / Dabrafenib
    - ▶ Cobimetinib / Trametenib
  - ▶ Début du traitement hétérogène par rapport au début des signes neurologiques
    - ▶ 14 instaurations tardives
    - ▶ 2 instaurations précoces
  - ▶ Tolérance
    - ▶ Vemurafenib : tolérance cutanée médiocre (3 arrêts / 4 switch Dabrafenib)
  - ▶ Durée de traitement : entre 3 et 13 mois
  - ▶ Efficacité :
    - ▶ Pas d'amélioration significative sur l'autonomie
    - ▶ Stabilisation ? difficile à analyser

# Neuro-histiocytose langerhansienne dégénérative

## Biomarqueurs : Sébastien et Jean

- ▶ Chaîne légère des Neurofilaments (NFL)
  - ▶ Protéine structurale des axones myélinisés
  - ▶ Marqueurs de destruction neuronale
  - ▶ Dosage possible dans le sang et le LCR
  - ▶ Augmentée dans le LCR de SEP, SLA, AVC, DFT
- ▶ Etude pilote. Extension prévue en 2021.



# Neuro-histiocytose langerhansienne

## Conclusion

---

- ▶ Forme pseudotumorale du tronc cérébral : intérêt de la cladribine
- ▶ Forme dégénérative
  - ▶ Maladie rare et retardée par rapport à l'atteinte systémique
  - ▶ Identification de la population à risque (base du crâne/orbite/hypophyse/BRAF)
  - ▶ Besoin d'examens sensibles pour apprécier l'évolution naturelle et sous traitement
    - ▶ Clinique et Radiologie : examen neurologique, bilan neuropsychologique, IRM, PET
    - ▶ Intérêt potentiel des MOC et des biomarqueurs sang et LCR (NFL)
  - ▶ Traitements
    - ▶ Pas de standard
    - ▶ Place anti-MAPK ?
      - Efficacité moins évidente que pour les atteintes systémiques
      - Instauration précoce ?
      - Dabrafénib mieux toléré que Vémurafenib
    - ▶ RCP

Merci !!!

