

Présentation atteinte neuro- dégénérative et LCH

Cohorte Histiocytose France

Introduction

- Hémopathie clonale bénigne
- Prolifération clonale de la lignée histio-monocytaire
- Atteinte multi-systémique : peau, os, ORL
- Atteinte pronostique (Organ Risk) : atteinte hépatique, atteinte hématologique, rate
- Atteinte neuro-dégénérative : Rare <1%

Physiopathologie

- Activation de la voie MEK/ERK (MAP kinase)
 - Mutation gène BRAF V600E la plus fréquente
 - Mutation de la lignée myelo-monocytaire survenant au stade embryonnaire sac vitelin (*Mass et al. nature 2017*)
- Activation microgliale : perte neuronale, démyélinisation, astroglie

Atteinte cérébrale et Histiocytose langheransienne : 3 types

Forme tumorale

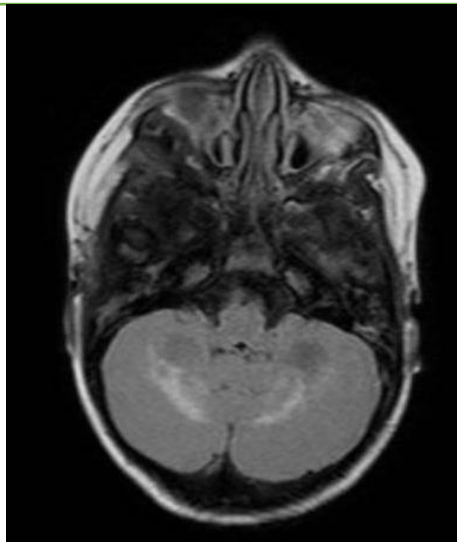
- Tumeur intra-axiale
- Plexus choroïde
- Glande pinéale
- Atteinte hypophysaire

Forme non tumorale
neurodégénérative

- hypersignaux des noyaux dentelés
- atrophie cerebelleuse

Forme mixte

Atteinte neurodégénérative et tumorale

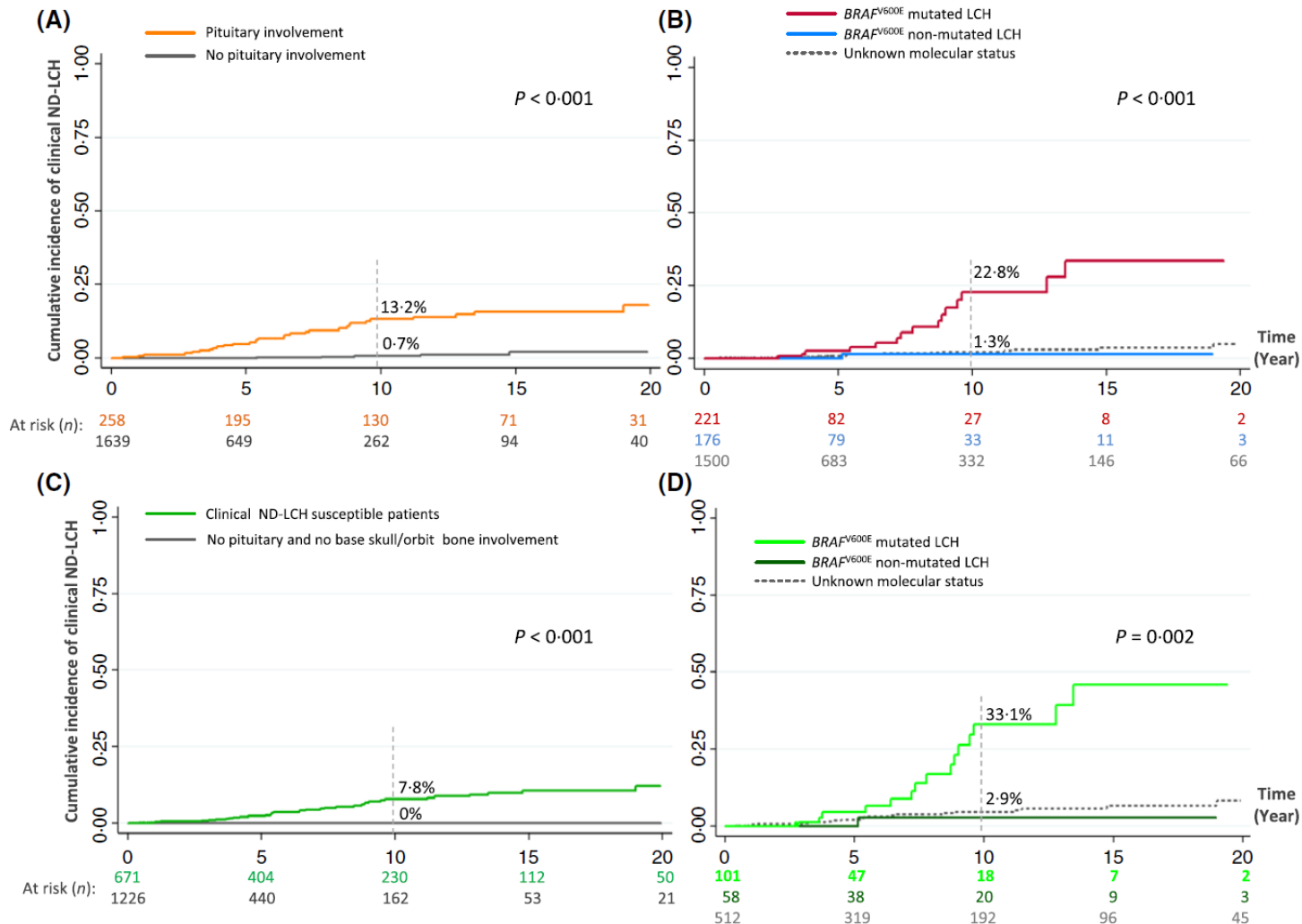


Neurohistiocytose

Forme neuro-dégénérative

- Atteinte non tumorale
- Physiopathologie non élucidée : mécanisme inflammatoire, clone microglial toxique
- Clinique
 - Syndrome cérébelleux
 - Troubles cognitifs
 - Atteinte psychiatrique : troubles du comportement

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



Facteurs de risque de développer une
Atteinte neuro-dégénérative

- Mutation BRAF V600E
- Atteinte de la tige pituitaire/DI (RR:14,5)
- Atteinte ORL

-Héritier bjh 2017

Neurohistiocytose. Forme neuro-dégénérative

Matériel et Méthodes

- Objectifs
 - Description des signes cliniques et radiologiques
 - Description de l'histoire naturelle des signes neurologiques, les formes cliniques
 - Survenu du handicap
- Matériel et Méthodes
 - Registre, Cohorte
 - Analyse rétrospective des données collectées de manière prospective
 - Disposer au moins imagerie cérébrale

Registre histiocytose

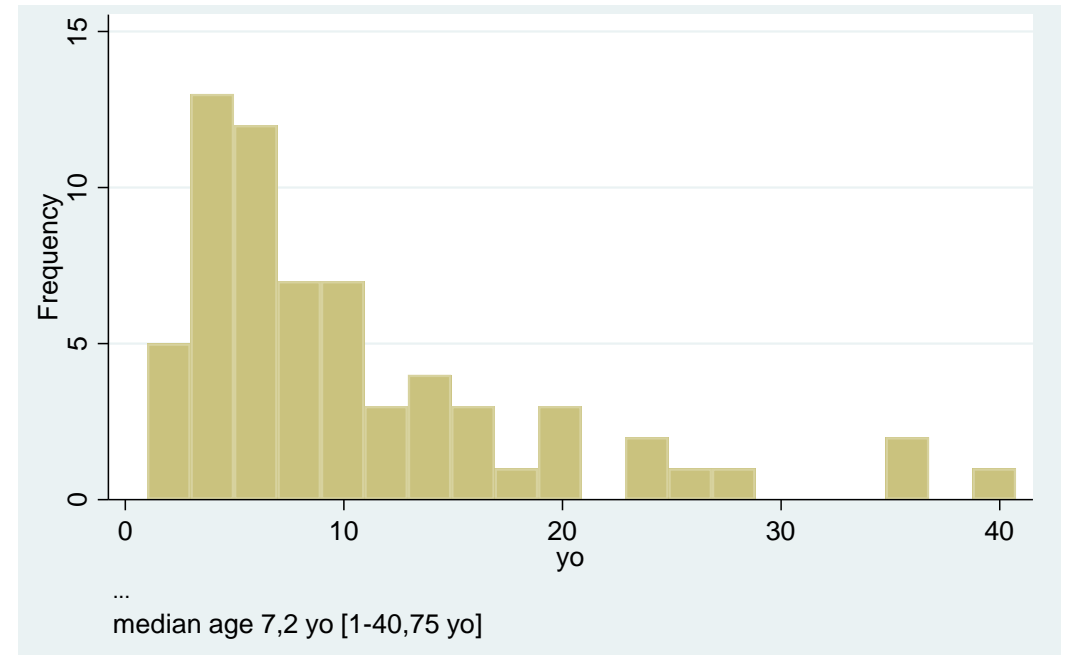
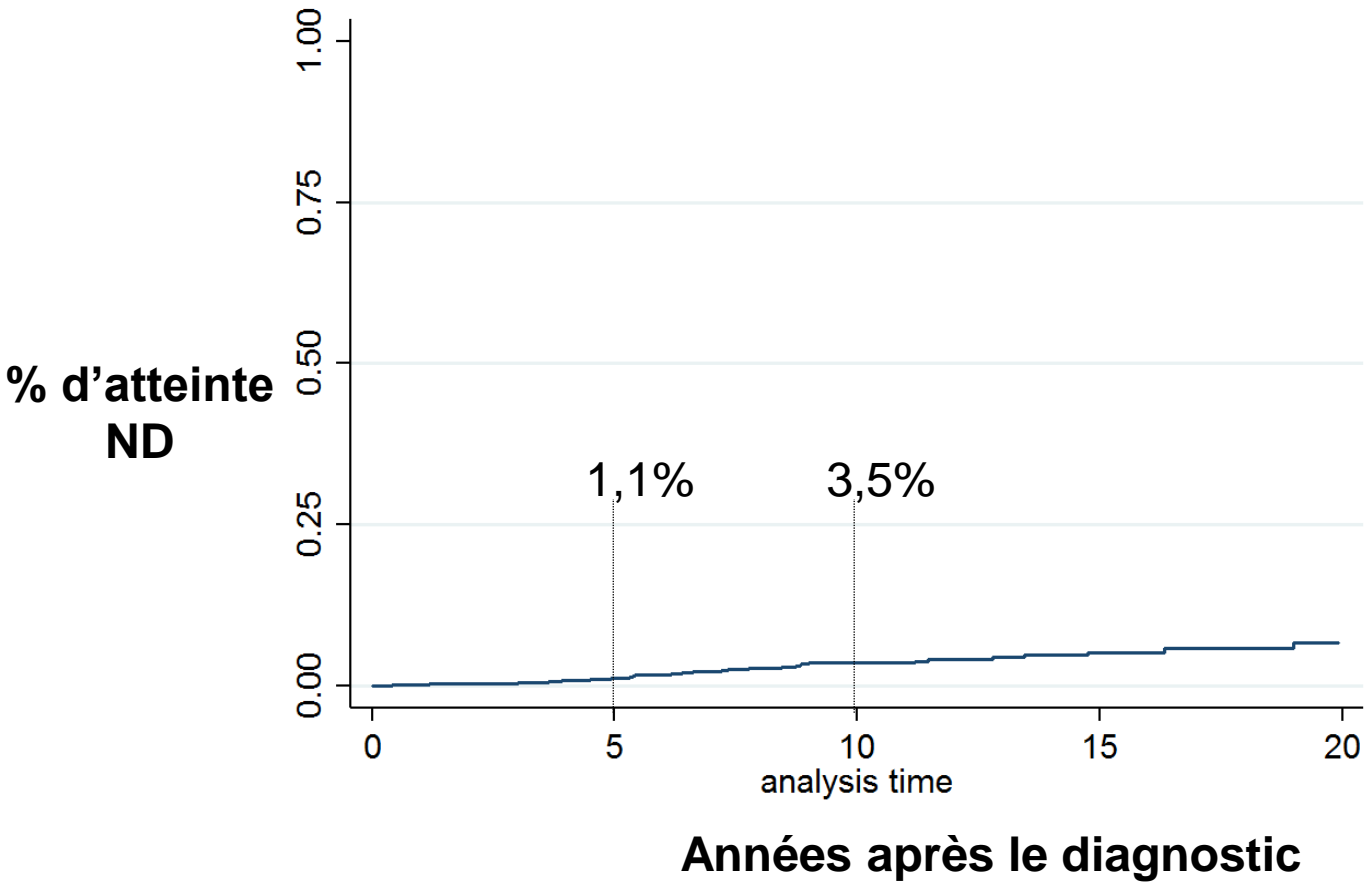
	Pas Neuro Tumeur	Neuro tumeur	Total
Pas Neuro Dégénératif	2,703	76	2,779
Neuro Dégénératif	78	17	94 (3,3%)
Total		93	2,874

- 495 patients irm au diagnostic ou lors du suivi
- 6.9 IRM par patients
- Délai moyen de 12 ans entre le premier et dernier IRM cérébrale

Registre national LCH: Résultats

- 94 patients atteints de forme ND-LCH
- Suivi médian 17,7ans [2.2 - 42.4 années]
- Forme pédiatrique 87/94 (93%), sexe ratio 65H/29F
- Age médian au diagnostic de LCH-ND : 7,3 ans
- Délai médian le diagnostic de LCH et apparition 1^{er} signe neuro : 4,8 ans
- Répartition forme symptomatique/Asymptomatique
 - Lésions spécifiques sur l'IRM cérébrale sans signes cliniques : 28 cas
 - Lésions spécifiques sur l'IRM cérébrale avec signes cliniques : 66 cas
 - Dont 6 ont une atteinte mixte
 - Pas de lésions spécifiques sur l'IRM cérébrale avec signes cliniques : 5 cas

Survenue atteinte neurodégénératives (cohorte pédiatrique française)



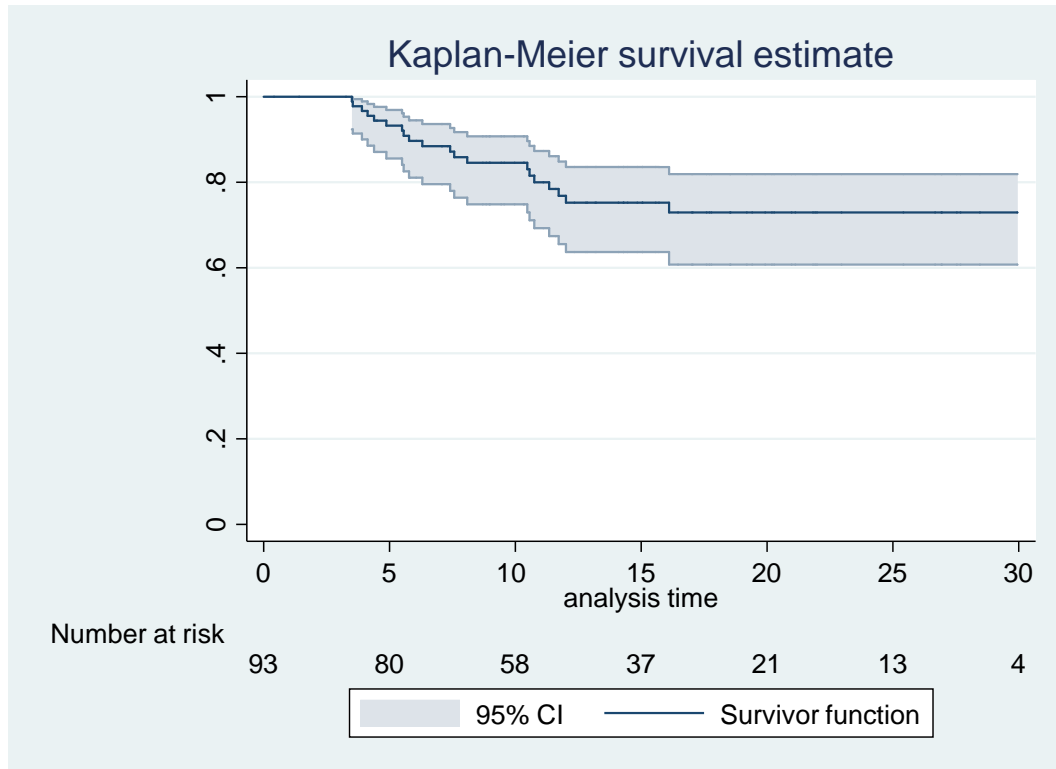
Evaluation du handicap moteur

- Echelle EGS : capacité de marche et périmètre de marche
 - Score >6.0 : dépendance au fauteuil roulant



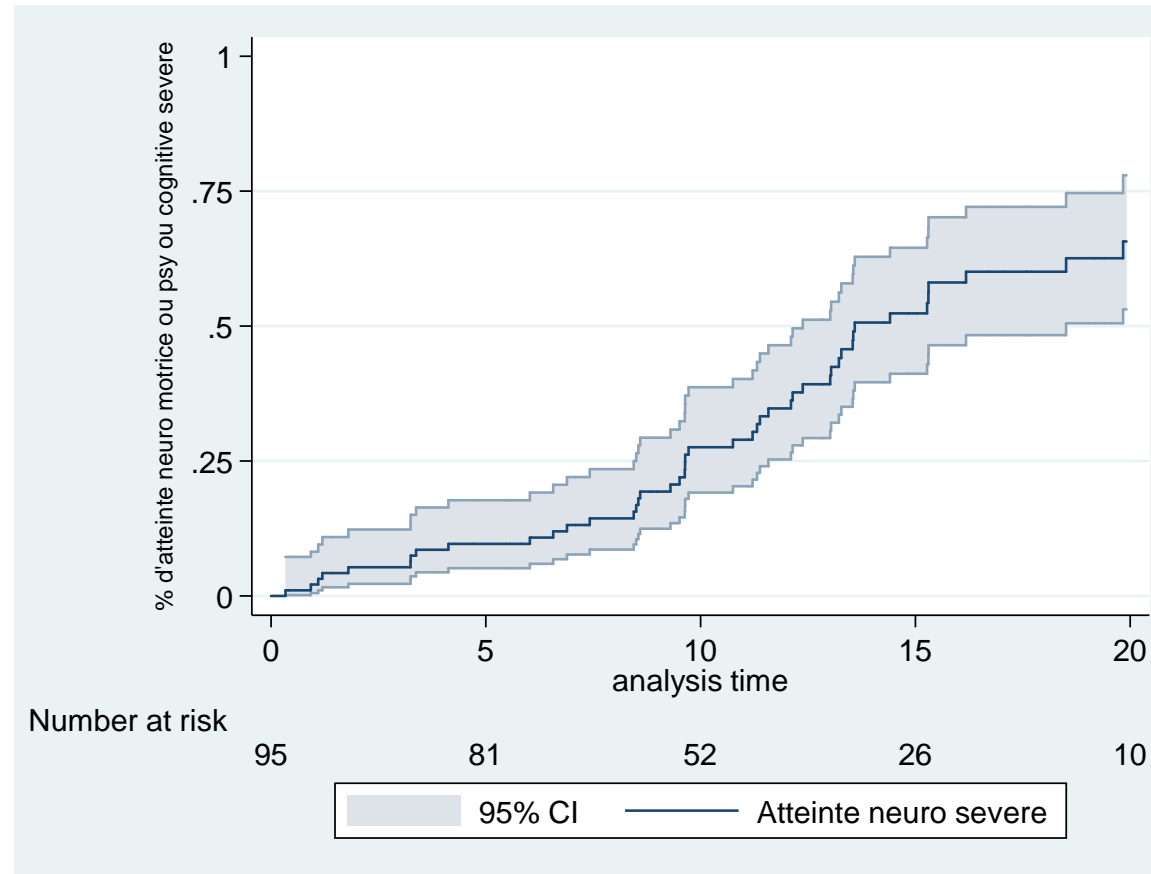
- Ne tient pas compte du handicap lié à l'atteinte cognitive et neuro-comportementale
- « Retrospective allocation »
- 23 patients sont atteints d'un handicap sévère à la fin du suivi

Courbe de survie de survenue du handicap moteur sévère



- Évènement : dépendance au fauteuil roulant
- T0 : premier symptomes
- 7,4 années de délai médian
- Surtout lié à la paraparésie spastique associé +/- au syndrome cérébelleux
- Ne prend pas en compte le handicap cognitivo-comportemental

Courbe d'apparition des handicaps neuro psy sévère depuis diagnostic



Symptômes neurologiques

Type et Fréquence

Symptômes neurologiques	N=66
Syndrome cérébelleux	49 (80%)
Syndrome pyramidal	32 (47%)
Troubles de déglutition	17 (25%)
Syndrome dysexécutif	54 (88%)
HTIC	5 (7,4%)

Handicap cognitif et impact social

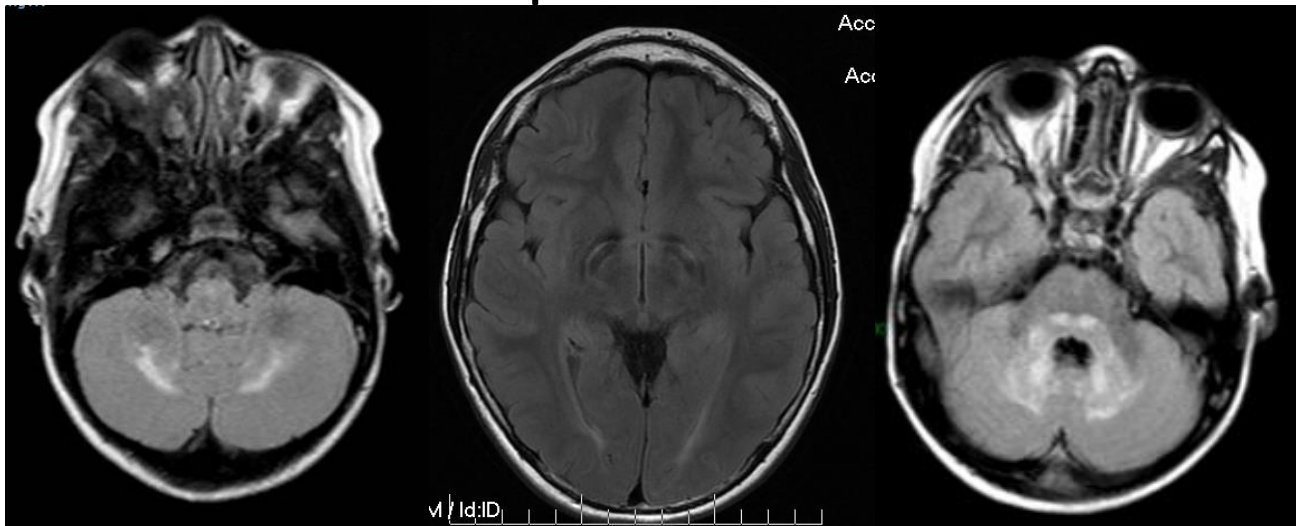
- 57 patients ND-LCH symptomatiques avec données sur la scolarité
 - 26 (45%) déscolarisation précoce
 - 27 (47%) scolarité en milieu adapté
- Bilan neuro-psychologique :
 - Syndrome dysexécutif : déficit attentionnel+++, vitesse de traitement ralentie, planification
- 49 patients atteints de forme pédiatrique et age >18 au dernier suivi
 - 5 patients travaillent en milieu professionnel normal, dont 1 patient a obtenu le BAC
 - Et 4 en milieu professionnel adapté (ESAT,...) soit 18%
 - 10/49 (20%) étaient en institution
 - >80% sont au chômage

Mortalité et atteinte neurodégénérative

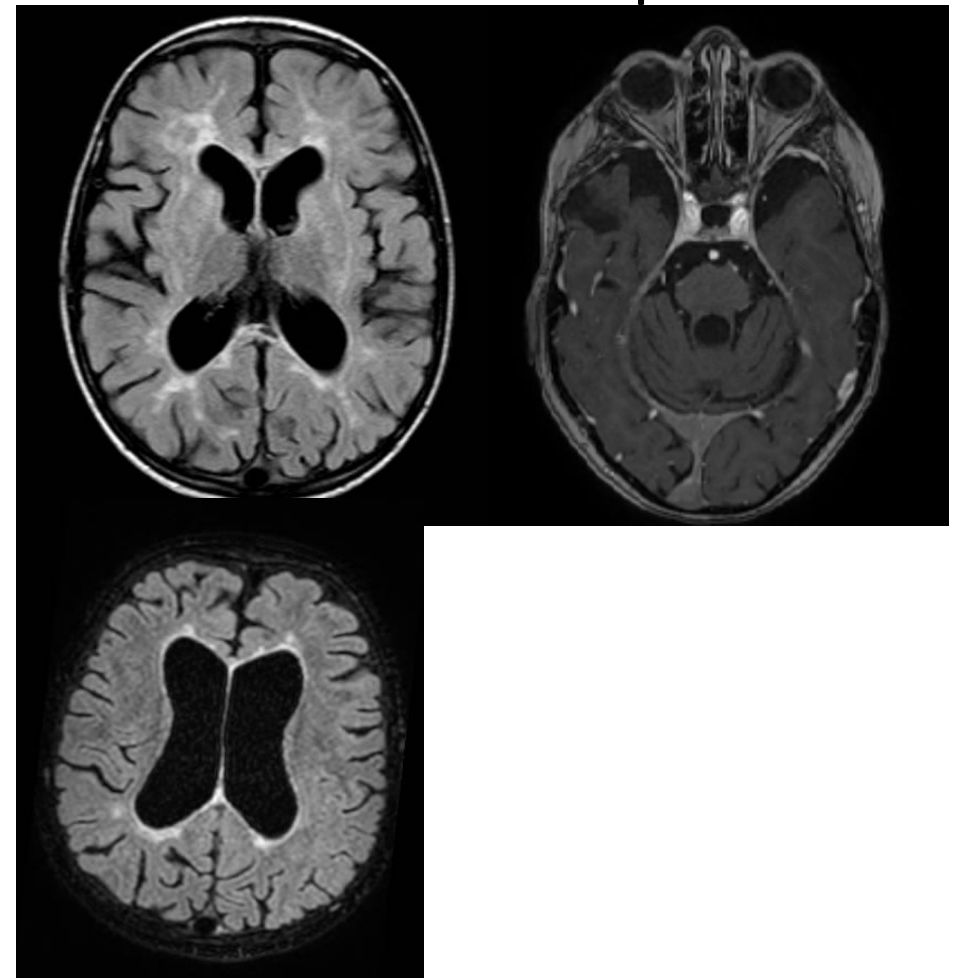
- 13 patients décédés au cours du suivi
- 8 patients atteints de forme pédiatrique/ 5 atteints de forme adulte(n=7)
- Causes de décès
 - Forme pédiatrique : pneumopathie infectieuse, grabatisation sur atteinte neurologique sévère
 - Forme adulte : atteinte systémique (cholangite sclérosante, fibrose rétro-péritonéale)
- Délai médian 1^{er} signe neurologique et le décès : 18,4 ans

Lésions d'histiocytose neurodégénérative et IRM cérébrale

- Lésions fréquentes



- Lésions moins fréquentes



Discussion

- Atteinte neurologique parfois évoluée au diagnostic
 - Tolérance à « l'échec scolaire » chez patients atteints de forme systémique
- Atteinte cognitive mal évaluée au stade initiale
- Forme asymptomatique? Existe-t-elle?

Conclusion

- Atteinte rare au cours de l'histiocytose : 3-4%
- Forme très hétérogène clinique
 - Forme cognitive : syndrome dysexécutif sévère avec impact scolaire
 - Forme cognitivo-comportementale : désinhibition comportementale, addiction
 - Forme motrice : paraparésie spastique, trouble de déglutition
- Handicap cognitif majeur : part très faible qui atteint la pleine autonomie à l'âge adulte.
- Objectifs dans les années à venir
 - Améliorer le suivi
 - Intérêt des biomarqueurs dans le screening des patients LCH
 - Anti-BRAF comme piste thérapeutique?