

Recommandations pour la prise en charge de la neurofibromatose 1

S. Pinson (1), A. Créange (2), S. Barbarot (3), J.-F. Stalder (3), Y. Chaix (4), D. Rodriguez (5), M. Sanson (6), A. Bernheim (7), M. d'Incan (8), F. Doz (9), Cl. Stoll (10), P. Combemale (11), C. Kalifa (12), J. Zeller (13), D. Teillac-Hamel (14), S. Lyonnet (15), M. Zerah (16), J.-Ph. Lacour (17), B. Guillot (18), P. Wolkenstein pour le Réseau NF-France

(1) Génétique Moléculaire, Hôpital Édouard Herriot, Lyon ;

(2) Neurologie,

(3) Dermatologie, Hôtel-Dieu, Nantes ;

(4) Neuropédiatrie, Hôpital des Enfants, Toulouse ;

(5) Neuropédiatrie, Hôpital Saint-Vincent-de-Paul, Paris ;

(6) Neurologie, Groupe Pitié-Salpêtrière, Paris ;

(7) Laboratoire de Génomique Cellulaire du Cancer,

(8) Dermatologie, Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand ;

(9) Oncologie Pédiatrique, Institut Curie, Paris ;

(10) Génétique Médicale, Hôpital de Hautepierre, Strasbourg ;

(11) Dermatologie, Hôpital Desgenettes, Lyon ;

(12) Pédiatrie, Institut Gustave Roussy, Villejuif ;

(13) Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, Créteil ;

(14) Dermatologie,

(15) Génétique Médicale,

(16) Neurochirurgie, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris ;

(17) Dermatologie, Hôpital de l'Archet, Nice ;

(18) Dermatologie, Faculté Nîmes-Montpellier.

Correspondance : P. Wolkenstein, Service de Dermatologie, Hôpital Henri-Mondor, 94010 Créteil Cedex. E-mail : pierre.wolkenstein@hmn.ap-hop-paris.fr

Le Réseau NF-France est une filière de soins monothématique ayant pour mission la prise en charge des malades atteints de neurofibromatose 1 (NF1) en France. Un comité d'experts a développé des recommandations afin d'atteindre cet objectif : donner aux malades une qualité de soins identiques dans les différents centres constituant le réseau. Ces recommandations sont également un bon guide pour les médecins amenés à prendre en charge la NF1 en dehors de cette structure.

MÉTHODES

Vingt experts volontaires membres du Réseau NF-France ont participé à la rédaction de ces recommanda-

tions. Ces experts appartenaient aux différentes spécialités impliquées dans la prise en charge des malades atteints de NF1 : Dermatologie, Génétique Médicale, Génétique Moléculaire, Neurologie, Neurochirurgie, Neuropédiatrie, Pédiatrie, Oncologie Pédiatrique. La bibliographie a été obtenue par une recherche dans la base Medline de 1966 à 1999. Les mots-clés étaient : neurofibromatosis, NF1, neurofibroma. Cette recherche a été complétée par la consultation des ouvrages de références [1-3] et par une recherche manuelle. Parmi les 484 articles retrouvés sur Medline, soixante-cinq articles pertinents étaient sélectionnés à partir de leur résumé et ont été revus par l'un d'entre nous (PW). L'extraction des données a

conduit à la rédaction d'un premier document. Ce document a circulé parmi les experts durant une période de six mois. Des modifications argumentées ont été effectuées conduisant au document final. Le document final représente donc un texte de recommandations d'experts dans la prise en charge des malades atteints de NF1. Les références citées ont été choisies pour leur caractère didactique et consensuel parmi les articles consultés datant de moins de 15 ans.

CONTEXTE ET DÉFINITION

La NF1 est la plus fréquente des maladies autosomiques dominantes avec une incidence d'environ

1/3 000 à 3 500 naissances [1-4]. Le gène de la NF1 a été localisé sur le chromosome 17 dans la région 17q11.2 [5-8]. Sa pénétrance est proche de 100 % à l'âge de 5 ans et les mutations *de novo* représentent environ la moitié des cas. Son expression phénotypique est variable même au sein d'une même famille [9]. Le produit du gène NF1, la neurofibromine est une protéine intervenant dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, inhibant la voie d'activation de p21 ras. La NF1 est caractérisée par des taches « café au lait » (TCL), des « éphélides » des grands plis, des hamartomes iriens (nodules de Lisch) et de multiples neurofibromes cutanés. Elle peut être associée à des gliomes des voies optiques, des neurofibromes spinaux ou des nerfs périphériques, une macrocéphalie, des troubles cognitifs et neurologiques, une scoliose et d'autres anomalies osseuses. La morbidité et la mortalité liées à la NF1 résultent de la survenue de complications multisystémiques.

DIAGNOSTIC DE LA NF1

Critères diagnostiques établis de NF1

Le diagnostic de NF1 [10] est établi chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés :

- Au moins six TCL de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus pré-pubères et de plus de 15 mm chez des individus pubères (*fig. 1*)
- Deux neurofibromes (*fig. 2*) ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme (*fig. 3*) ;
- Des « éphélides » axillaires (*fig. 4*) ou inguinales ;
- Un gliome des voies optiques (*fig. 5*) ;
- Deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens) (*fig. 6*) ;

- une lésion osseuse caractéristique (*fig. 7, 8, 9*) comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose ;

- un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.

Description des critères diagnostiques de NF1 [11]

Taches café au lait

Les TCL sont parmi les premières manifestations de la NF1. Elles sont souvent congénitales, et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire, leurs contours sont nettement tracés et leur teinte marron plus ou moins foncée parfois à la limite de la visibilité. L'examen en lumière de Wood est rarement nécessaire à leur reconnaissance. À l'adolescence les TCL sont présentes dans plus de 90 % des cas. Au cours de la vie adulte les TCL deviennent souvent plus pâles, peu visibles et certaines disparaissent. Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de NF1, presque toujours présentes avant l'âge de 5 ans. La taille et le nombre de TCL sont importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance, et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont valeur diagnostique à condition d'être en nombre supérieur ou égal à 6. Les TCL ne sont pas spécifiques de la NF1 : 10 à 25 % des enfants de la population générale sont porteurs d'une à 3 TCL [12]. Leur présence doit également faire rechercher un certain nombre de maladies rares (syndrome des taches café au lait familiales, syndrome de Mc Cune Albright, syndrome de Watson...). Toutefois, en raison du caractère exceptionnel de ces diagnostics différentiels, un enfant porteur de plus de 6 TCL doit être suivi comme un patient atteint d'une NF1 jusqu'à preuve du contraire.

Éphélides

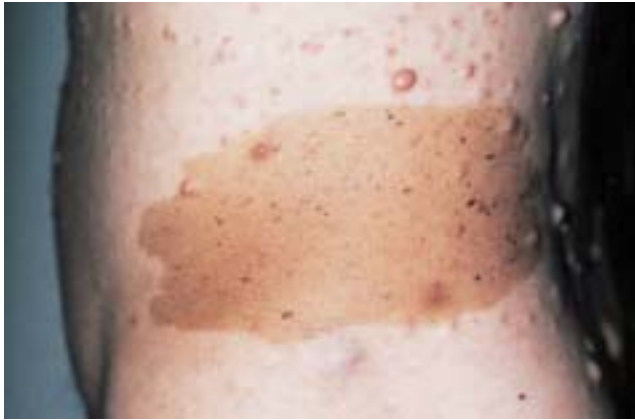
Cette dénomination d'éphélides (ou parfois de lentignes) est utilisée (à tort) pour désigner les TCL de petite taille qui siègent électivement dans les plis axillaires où leur spécificité est la plus grande, dans les plis inguinaux et sous-mammaires. Elles peuvent toucher la nuque, l'espace sous-mentonnier ou encore être diffuses. Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, leur prévalence est d'environ 80 % à l'âge de 6 ans [13]. Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic chez un jeune enfant porteur de nombreuses TCL.

Neurofibromes

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes. Les neurofibromes cutanés sont des petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculées à type de molluscum pendulum. De couleur chair, rosée ou violacée, leur consistance est particulière, élastique et dépressible. Les neurofibromes cutanés n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte (95 % des adultes atteints de NF1 en sont porteurs).

Les neurofibromes nodulaires périphériques ou neurofibromes sous-cutanés sont présents à l'âge adulte chez environ 20 % des malades. Ils apparaissent rarement avant la seconde enfance. Ils se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés. Ils sont plus palpables que visibles, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en chapelet, fermes, toujours sensibles ou douloureux à la pression qui peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance.

Les neurofibromes plexiformes diffus étaient autrefois nommés dans leur forme importante « névrome plexiforme » ou « tumeur royale ». Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de tailles



$\frac{1}{3}$
 $\frac{2}{54}$



Figure 1 : Tache café au lait de grand taille.

Figure 2 : Neurofibromes cutanés multiples.

Figure 3 : Neurofibrome plexiforme.

Figure 4 : Éphérides axillaires.

Figure 5 : Gliome du nerf optique droit.

très variées (de quelques centimètres à plusieurs dizaines voire étendues à tout un segment corporel) ; la peau en regard est toujours anor-

male mélange d'hypertrophie, d'hypertrichose et de pigmentation marron souvent proche de celle d'une TCL, mais parfois rosée an-

giomateuse. Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière. Les neurofibromes plexiformes sont retrouvés dans 20-25 % des cas. Ils



$$\frac{6}{8} \mid \frac{7}{9}$$


Figure 6 : Hamartomes iriens ou nodules de Lisch.

Figure 7 : Tibia arqué congénital.

Figure 8 : Scalloping vertébral.

Figure 9 : Cypho-scoliose thoracique.

sont souvent congénitaux, toujours visibles avant 5 ans, et tendent à se développer à partir de l'adolescence. Le risque de dégénérescence n'est pas négligeable.

Les neurofibromes plexiformes nodulaires sont moins fréquents. Ils ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappe, en cordons disposés le

long de tronc nerveux. Ils sont fermes sensibles ou douloureux comme les simples neurofibromes sous cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures. Déve-

loppés en réseau sous-cutané à partir des racines nerveuses, ces neurofibromes plexiformes nodulaires peuvent être superficiels ou profonds, alors à risque de compressions sévères selon leur localisation (neurofibrome intradural et compression médullaire, médiastinale...). Localisés près des structures osseuses, ils peuvent entraîner des anomalies de la croissance des os longs ou une ostéolyse en regard de la tumeur.

Nodules de Lisch

Les nodules de Lisch sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle. Ils constituent un critère diagnostique de NF1 (au moins 2 nodules dans chaque champ). Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge : retrouvés seulement chez 10 % des sujets avant 6 ans ils sont présents dans plus de 90 % des cas après 16 ans. Ils sont parfois visibles à l'ophtalmoscope, voire à l'œil nu, mais leur recherche nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologiste averti. Exceptionnellement décrits en nombre suffisant en dehors de la NF1, ils sont quasiment pathognomoniques de cette affection et leur recherche peut donc être utile dans les formes difficilement classables.

Gliome des voies optiques [14, 15]

Le gliome des voies optiques est la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1. Cette complication survient essentiellement dans l'enfance. L'incidence estimée des gliomes des voies optiques, asymptomatiques et symptomatiques, est proche de 15 % ; l'incidence réelle du gliome des voies optiques symptomatique au cours de la NF1 est probablement comprise entre 1,5 et 7,5 %. Touchant surtout nerfs et/ou chiasma optique il peut s'étendre le long des voies optiques rétro-chiasmiques. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est le meilleur examen pour faire le diagnostic de

gliomes des voies optiques. Les potentiels évoqués visuels ont peu d'intérêt. Toutefois, la réalisation systématique d'une IRM cérébrale est exceptionnellement nécessaire dans un but diagnostique. De plus cet examen ne modifie pas la prise en charge et le pronostic des gliomes des voies optiques : le dépistage et le suivi de ces lésions reposent en effet sur l'examen clinique ophtalmologique. Cette attitude est toutefois controversée avant l'âge de six ans en raison de la difficulté de l'examen ophtalmologique clinique à cet âge. L'IRM est alors recommandée pour dépister les gliomes des voies optiques avant qu'ils ne deviennent cliniquement évidents.

En revanche, la découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique NF1 (25 % à 50 % des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1).

Atteintes osseuses spécifiques

Dysplasies des os longs

Les dysplasies des os longs sont congénitales atteignant préférentiellement le tibia. Les manifestations cliniques peuvent être précoces (courbure congénitale d'une jambe) ou n'apparaître qu'à la marche. Ces dysplasies sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthroses secondaires.

Dysplasies des ailes sphénoïdes

Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont congénitales, en général unilatérales et non évolutives. Elles sont souvent accompagnées d'un neurofibrome plexiforme orbitaire. Elles sont rares (moins de 1 % des cas de NF1), mais très évocatrices.

Dysplasies vertébrales

Les dysplasies vertébrales les plus caractéristiques sont l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux (aspect en feston ou «scalloping»), un amincissement des pédicules, un élargissement des trous de conjugaison. C'est un signe très évocateur de NF1.

Démarche diagnostique

La fréquence des différents critères diagnostiques en fonction de l'âge moyen d'apparition est résumée dans le *tableau I*.

Chez l'adulte, le diagnostic de NF1 est en règle facile sur les données de l'examen clinique. Dans la petite enfance où les TCL peuvent demeurer longtemps le seul signe, en l'absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens. Des petits signes comme le thorax en carène ou la macrocéphalie sont évocateurs mais ne sont pas des critères diagnostiques. Dans cette période de la vie, l'examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch est peu rentable, l'emploi de l'IRM à la recherche d'un gliome des voies optiques est controversé (mais les radiographies des os longs peuvent être un complément utile au diagnostic). La pénétrance de la maladie est complète à l'âge de 5 ans. Le diagnostic moléculaire, parfois possible, est exceptionnellement nécessaire et n'est pas utilisé en routine. Il peut être fait dans les formes familiales par l'utilisation de méthodes de diagnostic indirect utilisant des marqueurs polymorphes intra-géniques. La recherche de délétions de grande taille de 17q11.2 par FISH n'est pas encore utilisée en routine. Des progrès du diagnostic des mutations sont probables dans le contexte actuel. Ils prendront tout leur sens pour le diagnostic précoce de la maladie.

COMPLICATIONS DE LA NF1 [16-19]

Descriptions des complications

Manifestations orthopédiques

Les cypho-scolioses sont fréquentes. Le plus souvent, il s'agit d'atteintes discrètes, peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée, et contrôlables

Tableau I

Fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (%)	Âge
Peau		
TCL	99 à 100	< 5 ans
« éphélides »	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	petite enfance
Gliomes symptomatiques	1 à 3	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	1	enfance
Pseudarthrose	3 à 4	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	enfance, adolescence

428

par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou de contention.

Les scoliose majeure sont rares (moins de 5 % des cas) et spécifiques, dues à des dystrophies vertébrales plus ou moins étendues (déformation des corps vertébraux, amincissement des pédicules, élargissement du canal rachidien) avec ou sans dystrophie costale. Elles peuvent avoir un retentissement cardio-respiratoire important et être associées à des méningocèles ou à des neurofibromes nodulaires para- ou intravertébraux faisant risquer une compression médullaire. Ces troubles de la statique vertébrale apparaissent surtout dans la petite enfance ; les manifestations majeures nécessitent un traitement chirurgical.

Les pseudarthroses touchent 1 à 3 % des sujets atteints de NF 1. Leur traitement, complexe long et difficile, conduit, parfois encore, après des années d'effort, à une amputation. L'introduction de techniques de microchirurgie (greffons vascularisés) en a amélioré le pronostic.

Manifestations et complications neurologiques [20]

Des astrocytomes de différents types le plus souvent pilocytiques peuvent se développer, volontiers sur la ligne médiane parfois dans la fosse postérieure, les hémisphères cérébraux ou la moëlle. Ils sont considérés généralement comme peu ou pas évolutifs. Cependant certains peuvent entraîner des troubles sévères et évolués vers l'astrocytome anaplasique. L'hydrocéphalie, présente dans 2 % des cas, est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable. Des vasculopathies, sténose, anévrysmes ont été rapportés. L'épilepsie semble augmentée en fréquence. Des céphalées existent chez une grande proportion de malades, souvent migraineuses.

Les neurofibromes nodulaires sont parfois multiples et massifs, cause de graves compressions médullaires (en cas de localisation intradurale) ou nerveuse périphérique (radiculaire, plexique).

Les difficultés d'apprentissage constituent un problème majeur au cours de la NF1 [21, 22]. Elles sont remarquables par leur fréquence, 30 à 40 % des cas, et par leurs aspects atypiques. Ces troubles neuro-cognitifs altèrent parfois considérablement la scolarité, alors que les retards mentaux proprement dits sont de fréquence comparable à celle de la population générale. Le tableau est souvent proche d'un syndrome de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : troubles de l'attention, difficultés de coordination motrice, déficit de la mémoire récente, troubles perceptifs surtout visuels entraînant des difficultés à dessiner, écrire, lire, calculer, à réaliser cartes et diagrammes, à se repérer dans l'espace, à déchiffrer les expressions gestuelles ; des difficultés d'élocution, troubles dysarthriques mais aussi prosodiques, sont souvent associées. Sur le plan pratique, il est important que les parents et les enseignants soient informés dès la maternelle sur les difficultés d'apprentissage

afin de proposer précocement une évaluation et une aide adaptée à chaque cas.

Les IRM cérébrales des sujets jeunes atteints de NF1 montrent dans 50 à 70 % des cas des hypersignaux en T2 : zones bien circonscrites, hyperintenses sans effet de masse, les OBNI pour « Objets brillants non identifiés ». Ces anomalies tendent à s'estomper à l'âge adulte. Leur signification est incertaine ; hormis une association possible de ces images à des troubles cognitifs, aucune autre anomalie clinique n'a jusque là été signalée. Les images cérébrales sont parfois difficiles d'interprétation et la différenciation avec une tumeur cérébrale est parfois délicate.

Manifestations et complications endocriniennes

Un phéochromocytome, le plus souvent surrénalien, est présent dans moins d'1 % des cas à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. Le phéochromocytome est souvent isolé ou exceptionnellement peut s'intégrer dans un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples, toucher une ou les deux glandes surrénales. Rarement, le phéochromocytome siège sur la bifurcation aortique ou dans le médiastin. Exceptionnellement asymptomatique, il s'accompagne le plus souvent de signes cliniques intermittents : crises hypertensives mêlant poussées sudorales, anxiété, agitation, céphalée, palpitations. L'hypertension peut être permanente. La rareté du phéochromocytome au cours de la NF1 et son caractère exceptionnellement asymptomatique rendent injustifiés le dosage systématique des catécholamines.

Les anomalies pubertaires sont rares : soit puberté précoce associée à un gliome du chiasma, soit retards pubertaires dans 1,5 % des cas. La puberté précoce révèle un tiers des gliomes des voies optiques. Des pubertés précoces sans atteinte des voies optiques sont possibles.

Manifestations et complications ophtalmologiques

La principale complication ophtalmologique de la NF1 est le gliome des voies optiques. Environ 50 % des patients ont des anomalies de l'examen ophtalmologique au moment du diagnostic de gliome [15]. Il s'agit le plus souvent d'une baisse de l'acuité visuelle uni ou bilatérale, plus rarement d'une exophtalmie. Ces anomalies peuvent être asymptomatiques. Il faut insister en particulier sur la difficulté du diagnostic de baisse de l'acuité visuelle chez le jeune enfant [15, 23]. Les signes endocrinologiques sont plus rares (puberté précoce) et sont associés aux gliomes de localisation chiasmatique.

L'histoire naturelle des gliomes des voies optiques au cours de la NF1 est très variable : il est rare d'observer une évolution clinique ou radiologique au cours du suivi de ces tumeurs, même si la lésion est cliniquement symptomatique au moment du diagnostic. Toutefois, les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et totalement imprévisibles [23].

La période à risque d'apparition des complications est la petite enfance mais la surveillance clinique (ophtalmologique, neurologique et endocrinologique) de ces patients doit être prolongée.

Une action thérapeutique ne s'envisage qu'en cas de gliome des voies optiques symptomatique et évolutif.

De nombreuses autres anomalies peuvent être trouvées au cours de la NF1 : lésions choroidiennes hamartomateuses (35 à 50 % des cas), hypertrophie des nerfs cornéens (15 % des cas), ptose palpébrale isolée (9 % des cas) ou associée à un neurofibrome palpébral ou orbitaire, anomalies de la convergence, glaucome congénital (0,5 % des cas), souvent associé à un neurofibrome plexiforme palpébral.

Atteintes artérielles

Les dysplasies artérielles pariétales fibro-musculaires sont fréquentes et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales, et rénales... Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension. C'est avec le phéochromocytome surrénalien la seconde cause d'hypertension artérielle au cours de la NF1. Elle est parfois accessible à une angioplastie endoluminale percutanée.

Des vasculopathies induites par la radiothérapie chez les enfants atteints de NF1 et de gliomes des voies optiques ont été rapportées témoignant d'une susceptibilité particulière [24].

Atteintes gastro-intestinales

En plus des tumeurs carcinoïdes, des neurofibromes et d'autres tumeurs du tractus digestif ont été rapportés au cours de la NF1. La fréquence des neurofibromes digestifs a été estimée à environ 2 % des malades atteints de NF1 ; leur localisation la plus fréquente est le jéjunum. Des léiomyomes, des ganglioneuromes et des sarcomes ont également été rapportés. Les symptômes associés sont des douleurs, une dyspepsie et une constipation ; hématurie et méléna peuvent être révélateurs.

Complications pulmonaires

Les neurofibromes intra-pulmonaires sont généralement asymptomatiques. Toutefois, exceptionnellement des neurofibromes de taille importante peuvent se révéler par l'apparition d'une toux ou de difficultés respiratoires. L'existence d'une scoliose importante entraîne, le plus souvent, une insuffisance respiratoire restrictive par réduction des volumes respiratoires pulmonaires et fibrose pulmonaire. Cette insuffisance respiratoire peut mettre en jeu le pronostic vital dans les cas sévères. Les malformations vasculaires pulmonaires peuvent être à l'origine d'hémoptyses.

Complications du système urinaire

Une hydronéphrose ou des troubles urinaires peuvent apparaître. Ces symptômes résultent généralement de la compression du tractus urinaire par des neurofibromes rétro-péritonéaux ou pelviens.

Complications cutanées

Les neurofibromes plexiformes congénitaux peuvent être responsables de complications esthétiques majeures (hypertrophie de segments corporels), avec parfois atteinte ophtalmologique (amblyopie), quand ils siègent sur la face.

Les neurofibromes cutanés qui apparaissent en général à l'adolescence ont souvent de lourdes conséquences psychologiques et sociales par leur caractère affichant parfois spectaculaire.

Les xanthogranulomes juvéniles sont exceptionnels, moins de 1 % de cas de NF1. Ils apparaissent dans les deux premières années de la vie et régressent lentement. Leur association avec la leucémie myéloïde juvénile chronique a été plusieurs fois rapportée. Le risque de leucémie myéloïde est extrêmement faible au cours de la NF1 (0,004 % des cas), mais semble augmenter en cas d'association avec des xanthogranulomes juvéniles.

Cancer et NF1 [25]

Tumeurs malignes des gaines nerveuses

Très rare avant l'âge de 10 ans, les tumeurs malignes des gaines nerveuses (anciennement neurofibrosarcome) constituent la principale complication de la NF1 à l'âge adulte. Leur risque de survenue au cours de la vie d'un malade atteint de NF1 est de l'ordre de 3 à 4 %. Le diagnostic doit être précoce. Il se développe à partir de neurofibromes nodulaires isolés ou plexiformes, cutanés ou viscéraux. Les signes d'appel sont une augmentation rapide de taille d'un neurofibrome ancien ou nouvellement apparu, des douleurs, l'apparition ou la modification de signes neu-

rologiques pré-existants. L'excision-biopsie des nodules suspects doit alors être réalisée sans délai.

Autres cancers

Certains autres cancers qui demeurent exceptionnels, ont sans doute une prévalence accrue au cours de la NF1 : glioblastomes, leucémies, rhabdomyosarcome, tumeur carcinoïde du duodénum, phéochromocytome malin, neuroblastome et tumeur de Wilms. Une myélodysplasie particulière de l'enfant avec monosomie 7 est associée à NF1.

Tumeurs malignes secondaires

Des études concernant les enfants NF1 traités pour une complication tumorale ont montré une augmentation significative du nombre de tumeurs malignes secondaires au traitement (ostéosarcome, syndrome myélodysplasique...).

Le traitement des tumeurs malignes doit donc être très spécifique et nécessite une prise en charge spécialisée compte tenu du risque théorique d'apparition d'une seconde néoplasie (ostéosarcome, leucémie myéloïde) après un traitement génotoxique (radiothérapie, chimiothérapie).

Suivi des malades atteints de NF1 [26, 27]

La fréquence des complications justifiant le suivi en fonction de l'âge est résumé dans le *tableau II*. Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge :

En dehors du conseil génétique et du traitement des manifestations cutanées qui constitue la demande prioritaire des malades adultes, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications de la NF1 dont beaucoup surviennent dans l'enfance. La gravité de la NF1 est variable d'un sujet à l'autre et au sein d'une même famille. La NF1 est une maladie dont la gravité augmente généralement avec l'âge ; nous ne disposons d'aucun signe

prédictif de l'évolution. Même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé. Ce suivi doit être essentiellement clinique ; les examens effectués à titre systématique sont peu rentables pour le malade [28, 29]. L'examen clinique peut facilement identifier des complications telles une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome ou encore des difficultés d'apprentissage scolaire dont le dépistage doit être le plus précoce possible. Le *tableau III* résume les principaux points d'évaluation d'un malade atteint de NF1. Évaluation d'un malade atteint de neurofibromatose de type 1.

Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée est peut-être l'IRM des voies optiques, pour la détection d'un gliome des voies optiques potentiellement agressif, en particulier chez les jeunes enfants car l'examen ophtalmologique peut être difficile.

L'attitude suivante est proposée par les neuro et oncopédiatres du Réseau NF-France. Chez l'enfant lorsqu'une coopération insuffisante rend l'examen ophtalmologique difficile, soit en raison de l'âge (moins de 6 ans), soit en raison de troubles cognitifs, l'IRM cérébrale sera systématique. Si aucune anomalie n'est détectée à l'imagerie, une nouvelle IRM cérébrale sera prescrite au bout de 2 ans si l'examen ophtalmologique annuel systématique reste encore incomplet.

Dès que l'âge de l'enfant le permet, une simple surveillance ophtalmologique annuelle incluant une mesure de l'acuité visuelle et un champ visuel est conseillée. Si des anomalies sont détectées une IRM est alors réalisée.

S'il existe une anomalie évocatrice de gliome des voies optiques à l'imagerie, seuls les gliomes des voies optiques à évolution agressive justifieront une action théra-

Tableau II

Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge.

Complications	%	Âge
Peau		
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Xanthogranulome juvénile	1 à 2	enfance
Œil		
Gliome des voies optiques	15	petite enfance
Symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Pseudarthrose	3 à 4	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	enfance, adolescence
Système nerveux		
Difficultés d'apprentissage	33 à 70	enfance
Épilepsie	6 à 7	enfance
Hydrocéphalie	1,5 à 2,6	enfance
Cancers		
Neurofibrosarcome	3 à 4	adolescence, adulte
Leucémie	< 0,1	
Tumeur carcinoïde	0,6 à 1,5	
HTA		
Phéochromocytome	< 1	adulte
Sténose de l'artère rénale	1	enfance, adolescence

peutique. Afin d'évaluer le potentiel agressif de la tumeur, la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans jusqu'à l'âge de la puberté. Ce protocole de surveillance permettra d'améliorer les connaissances sur l'évolution des gliomes et de valider la prise en charge des jeunes enfants atteints de NF1.

Compte tenu de la diversité des atteintes et des problèmes rencontrés au cours de la NF1, le suivi multidisciplinaire au sein de centres spécialisés, en relation étroite avec le médecin généraliste et/ou le pédiatre est souhaitable.

CONCLUSION

L'approche clinique et non le dépistage paraclinique systématique a été recommandée lors de la Conférence de Consensus des National Health Institutes : « les tests devraient être dictés par l'évaluation clinique. Les examens paracliniques quand ils visent des malades asymptomatiques ont peu de valeur, en particulier tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique cérébrale, électroencéphalogramme, et potentiels évoqués ».

Les investigations systématiques peuvent être utiles à des fins de recherche clinique, mais malades et médecins doivent être conscients

que ces investigations ne peuvent s'inscrire que dans des protocoles. Fondé sur l'expérience des grandes cohortes, un examen clinique attentif annuel est recommandé pour les malades atteints de NF1 sauf en cas de complications. La place des examens complémentaires systématiques est mineure au cours de la NF1 par rapport au suivi clinique du fait de la rareté des complications, et surtout de leur caractère symptomatique. Le suivi coordonné dans des centres spécialisés multidisciplinaires, où les limites entre la recherche et le nécessaire sont clairement tracées, permet aux malades atteints de NF1 d'être pris en charge de manière rationnelle.

Tableau III

Évaluation d'un malade atteint de neurofibromatose 1.

A) Enfant
<p><i>Évaluation initiale</i></p> <p>Interrogatoire et examen de la famille (arbre généalogique, recherche de sujets atteints)</p> <p>Examen clinique complet :</p> <p>Poids, taille, périmètre crânien, TA</p> <p>Examen neurologique (mouvements anormaux)</p> <p>Examen dermatologique : taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité).</p> <p>Examen orthopédique : cypho-scoliose</p> <p>Examen endocrinologique : anomalies pubertaires,</p> <p>Examen abdominal</p> <p>Examen ophtalmologique (acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel)</p> <p>Évaluation des troubles de l'apprentissage</p> <p>IRM cérébrale systématique avant 6 ans (dépietage du gliome optique).</p> <p>Examens complémentaires si anomalie clinique</p> <p>Information de la famille (pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires)</p>
<p><i>Évaluation annuelle systématique</i></p> <p>Examen clinique complet (cf. supra)</p> <p>Recherche de signes de complications selon l'âge du patient</p> <p>Examen ophtalmologique.</p> <p>Évaluation des troubles de l'apprentissage</p>
B) Adulte
<p><i>Interrogatoire</i></p> <p>Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial)</p> <p>Céphalées</p> <p>Gêne esthétique</p> <p>Douleurs</p>
<p><i>Examen clinique</i></p> <p>Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1 (examen initial)</p> <p>Mesure de la pression artérielle</p> <p>Existence de neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité)</p> <p>Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement</p> <p>Existence de neurofibromes sous-cutanés (douleurs, taille, évolutivité)</p> <p>Existence d'une masse évolutive (cutanée ou intra-abdominale)</p> <p>Examen neurologique</p>
<p><i>Dialogue</i></p> <p>Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires</p> <p>Réponses aux questions</p> <p>Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires</p> <p>Conseil génétique</p> <p>Visite tous les un à deux ans conseillée</p>

RÉFÉRENCES

1. The neurofibromatoses : a pathogenetic and clinical overview. Huson SM, Hughes RAC eds. Chapman and Hall, London, 1994.
2. Neurofibromatosis : Phenotype, natural history, and pathogenesis. Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM. Johns Hopkins University Press, Baltimore, 1999.
3. Neurofibromatoses : a handbook for patients, families, and health-care professionals. Rubenstein AE, Korf BR. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1990.
4. Riccardi VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. N Engl J Med, 1981; 305:1617-27.
5. Ledbetter DH, Rich DC, O'Connell P, Leppert M, Carey JC. Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. Am J Hum Genet, 1989;44:20-4.
6. Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). J Med Genet, 1996 ; 33:2-17.
7. Bahuau M, Vidaud M, Vidaud D. Revue : Neurofibromatose. Génétique et physiopathologie moléculaire de la NF1. M/T, 1997;8:623-8.
8. Gutmann DH, Collins FS. Neurofibromatosis type 1. Beyond positional cloning. Arch Neurol, 1993;50:1185-93.
9. Huson SM, Compston DAS, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in South East Wales. II : Guidelines for genetic counselling. J Med Genet, 1989;26:712-21.
10. NIH Consensus Development Conference Statement. Neurofibromatosis. Arch Neurol, 1988;45:575-8.
11. Zeller J, Hovnanian A. La maladie de von Recklinghausen. Ann Dermatol Venerol, 1992;119:405-10.
12. Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M. Prevalence of congenital-nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. Arch Dermatol, 1985;121: 766-9.
13. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. The diagnosis of neurofibromatosis 1 in the child under the age of 6 years. Am J Dis Child, 1989;143:717-9.
14. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children : the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. J Pediatr, 1995;127:718-22.
15. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1 : consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. Ann Neurol, 1997;41:143-9.
16. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis – a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet, 1997;70:138-43.
17. Samuelsson B, Axelsson R. Neurofibromatosis : A clinical and genetic study of 96 cases in Gothenburg, Sweden. Acta Derm Venereol, 1981;S95:67-71.
18. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow up of von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. N Engl J Med, 1986;314:1010-5.
19. Zoller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. Acta Derm Venereol, 1995; 75:136-40.
20. Créange A, Zeller J, Brugières P, Ros-taing-Rogattieri S, Degos JD, Revuz J, Wolkenstein P. Neurological complications in adult patients with neurofibromatosis type 1 (NF1). Brain, 1999;122: 473-81.
21. Ferner RE, Hughes RA, Weinman J. Intellectual impairment in neurofibromatosis 1. J Neur Sci, 1996;138:125-33.
22. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E, Ratner N, Denckla MB. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1 : consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. Neurology, 1997;48:1121-7.
23. Lund AM, Skovby F. Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Eur J Pediatr, 1991 ; 150 : 835-8.
24. Grill J, Couanet D, Cappelli C, Habrand JL, Rodriguez D, Sainte-Rose C, Kalifa C. Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. Ann Neurol, 1999;45:393-6.
25. Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuda J-I. Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. Cancer, 1993;72:2746-54.
26. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Farmer ER, Chuang TY, et al. Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol, 1997;37: 625-30.
27. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE, et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. JAMA 1997; 278:51-7.
28. Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1 : a study of 152 patients. Arch Dermatol, 1996; 132:1333-6.
29. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses ? Lancet, 1999; 353: 1114-6.