



HAL
open science

Les manifestations orales et maxillo-faciales de la neurofibromatose de type 1 : revue systématique de la littérature et rapport d'un cas sévère

Romain Nguyen

► **To cite this version:**

Romain Nguyen. Les manifestations orales et maxillo-faciales de la neurofibromatose de type 1 : revue systématique de la littérature et rapport d'un cas sévère. Chirurgie. 2015. dumas-01128499

HAL Id: dumas-01128499

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01128499>

Submitted on 9 Mar 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2015

N°15

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par **Romain NGUYEN**

Né le 3 mars 1987 à DIJON (21)

Le 24 février 2015

**Les manifestations orales et maxillo-faciales
de la neurofibromatose de type 1 :
revue systématique de la littérature et rapport d'un cas sévère**

Directeur de thèse

Docteur Patrick ROUAS

Membres du Jury

Président	M. J.-C. FRICAIN	Professeur des Universités
Directeur	M. P. ROUAS	Maître de Conférences des Universités
Rapporteur	M. Y. DELBOS	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	Mme E. ARRIVÉ	Maître de Conférences des Universités
Assesseur	Mme D. NGUYEN	Assistante Hospitalo-Universitaire

Université de Bordeaux

Président

M. Manuel TUNON de LARA

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE D'ODONTOLOGIE

Directrice	Mme Caroline BERTRAND	58-02
Directrice Adjointe – Chargé de la Formation initiale	Mme Dominique ORIEZ	58-01
Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche	M. Jean-Christophe FRICAIN	57-02
Directeur Adjoint - Chargé des Relations Internationales	M. Jean-François LASSERRE	58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mlle Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme Véronique	DUPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M. J-Christophe	FRICAIN	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Melle Elise	ARRIVÉ	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mme Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M. Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M. Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Jean-Pierre	BLANCHARD	Prothèse dentaire	58-02
M. Christophe	BOU	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
Mlle Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M. Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
M. Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Jacques	COLAT PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Reynald	DA COSTA NOBLE	Parodontologie	57-01
M. François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M. Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M. Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M. Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M. Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M. Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale – Pathologie et	57-02

		thérapeutique	
Mme Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M. Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mlle Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mlle Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M. Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Melle Audrey	AUSSEL	Sciences biologiques	57-03
M. Terence	BARSBY	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mme Aurélie	BARSBY-EL-KHODER	Prothèse dentaire	58-02
M. Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
M. Mathieu	CLINKEMAILLIE	Prothèse dentaire	58-02
M. Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
M. Guillaume	CRESTE	Prothèse dentaire	58-02
Mme Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme Hélène	DENOST	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M. Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mlle Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Nicolas	GLOCK	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Melle Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Melle Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-02
Melle Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme Karine	LEVET	Prévention épidémiologie – Economie de la santé – Odontologie légale	56-03
M. Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
Mlle Marie	MEDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
M. Matthieu	MEYER	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Melle Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
Melle Virginie	PANNEREC	Chirurgie buccale – Pathologie et thérapeutique	57-02
Mlle Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
Melle Candice	PEYRAUD	Odontologie pédiatrique	56-01
M. Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M. Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
M. Clément	RIVES	Odontologie conservatrice – Endodontie	58-01
M. François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

REMERCIEMENTS

À notre juge et président,

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN,

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier à la Faculté de Chirurgie Dentaire de
l'Université de Bordeaux II

Docteur en Chirurgie Dentaire

Docteur en Sciences Odontologiques

Maîtrise de Sciences Biologiques et Médicales D.E.A. Biologie Santé

C.E.S. Odontologie Chirurgicale

Directeur Adjoint – Chargé de la Recherche

Je vous remercie du grand honneur que vous m'accordez en acceptant la présidence de ce jury de thèse.

Veillez trouver dans ce travail, l'expression de mon profond respect et mes remerciements les plus sincères.

À notre juge et directeur,

Monsieur le Docteur Patrick ROUAS,

Maître de Conférences des Universités, département Odontologie Pédiatrique

Praticien Hospitalier en Odontologie pédiatrique

Docteur en Sciences Anthropologiques

Chercheur permanent à temps partiel (A3P, PACEA, UMR 5199, Université de Bordeaux)

Vous m'avez proposé ce sujet de thèse, lequel m'a passionné. Vous avez toujours su vous rendre disponible pour répondre à mes interrogations et me prodiguer les meilleurs conseils afin de mener ce travail à bien. Pour l'accompagnement idéal que vous m'avez offert dans cette entreprise, et en souvenir de l'enseignant sympathique et pédagogue que vous êtes, veuillez recevoir dans ce travail l'empreinte de mon plus grand respect et mes remerciements les plus vifs.

À notre juge et rapporteur,
Monsieur le Docteur Yves DELBOS,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Doctorat de l'Université Bordeaux II mention Sciences Biologiques et Médicales option
Sciences Odontologiques

Docteur en Chirurgie Dentaire

C.E.S. Technologie des Matériaux

C.E.S. Odontologie Légale

C.E.S. Odontologie Chirurgicale

C.E.S. Odontologie Pédiatrique

Maîtrise de biologie humaine

Certificat international d'écologie humaine (Bordeaux I)

Expert de la Cour d'appel de Bordeaux

D.U. Hypnose Médicale

Je vous remercie de l'honneur que vous me faites en acceptant de juger ce travail et d'en être le rapporteur.

J'ai eu le plaisir au cours de mon cursus, de vous solliciter maintes fois et toujours votre gentillesse, votre bienveillance et votre tact m'ont permis de m'améliorer. Vous trouverez dans ces pages, le témoignage de ma reconnaissance, et de ma plus grande estime à votre égard.

À notre juge et assesseur,
Madame le Docteur Élise ARRIVÉ,

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier

Doctorat de l'Université Bordeaux II mention Sciences Biologiques et Médicales option Santé
Publique

Docteur en Chirurgie Dentaire

D.U. Prise en charge du VIH et des hépatites virales

D.U. Santé communautaire

Master en Épidémiologie

D.E.S.S. Projets de santé en situation de développement

Responsable de la sous-section Santé Publique

*Pour m'avoir aidé dans les stades initial et final de ma thèse, pour m'avoir enseigné les
rouages de la recherche documentaire grâce auxquels j'ai pu mener à bien ce travail, je vous
témoigne mes égards et mes sincères remerciements.*

À notre juge et assesseur,
Madame le Docteur Darrène NGUYEN,

Docteur en Chirurgie Dentaire

Assistante Hospitalo-Universitaire

C'est pour moi une grande joie et un honneur que tu aies accepté de siéger dans ce jury. Cinq années d'études à tes côtés m'ont permis de découvrir une personne de grande valeur, perfectionniste et emplie de sagesse. Tu trouveras dans ce travail le sceau de ma grande considération pour toi, et mes remerciements les plus appuyés.

A ma famille, je vous aime.

A ma mère, mon modèle de courage. Nous avons traversé, avec Pepette et Kyo quelques moments pénibles mais toujours une force nous a permis d'aller de l'avant. Cette force, je crois que nous te la devons. Et puis, les bons moments, légions, comme des fanfares de bonheur. Je souhaite que tu te reposes maintenant, profite de la vie pleinement car personne ne le mérite plus.

A mon père, pour l'aide que tu m'as apportée durant mes études.

A Pepette, ma chère sœur. Je suis heureux que tu aies trouvée une voie qui te plaise. Tu sais bien évidemment que la distance n'affecte pas notre lien. Je suis toujours là, et tu fais ma fierté.

A Kyo, mon grand frère. Il existe un lien indicible entre nous qui fait que nous partageons beaucoup de choses. Nous avons pris des chemins différents mais je sais que nous revivrons des moments où le temps s'arrête, des moments pleins de partage et d'humour.

A mes neveux, Alexandre et Camille. Le métissage fait des ravages de beauté : vous êtes magnifiques. Vous avez plutôt intérêt à bien broser vos chicots sinon tonton ne sera pas content ! Je vous embrasse fort.

A Julie, mon bébé. Tu as tout fait pour me rendre la vie facile pendant mes travaux et je t'en remercie. Je souhaite que toi aussi tu trouves un chemin qui te plaise, un chemin qui mette à profit tes qualités de bienveillance, de douceur et d'acuité. Je t'aime.

A Laurent et Liliane, pour tous ces moments chaleureux chez vous, francs et puissants de gaieté.

A mes amis, chers.

« [...] nous nous regardons toutes deux avec la complicité des amitiés indestructibles et nous disons au revoir dans la certitude de retrouvailles prochaines. La porte refermée, je m'assieds dans le fauteuil télé, la main sur la poitrine, et je me surprends à dire tout haut : c'est peut-être ça, vivre. » Muriel Barbery – *L'élégance du hérisson*.

A Benoît, le reuf frè (toi-même tu sais). Pas besoin de se dire grand chose pour se comprendre. Je crois que c'est la force des grandes amitiés.

A Martin, le geek ? Le pro du micro-ondes ? L'homme qui fossilise les brosses à dents ? Tout cela à la fois et bien plus à n'en pas douter ! Tu as la pudeur que je n'ai pas, tu m'apportes beaucoup (et m'a enseigné cet art si subtil de l'esquive en soirée).

A Florent, je te kiffe. Que dire ? Le mec est gentil, honnête, intelligent et beau : Hitch en somme ! Je suis heureux de te compter parmi mes amis, tu es quelqu'un de valeur.

A Dorian, mon prof de surf perso ! Et plus que ça bien sur, on s'est bien marré pendant 5 ans et je sais que ça ne s'arrêtera pas même si les cuites seront moins nombreuses (peut-être plus délectables ?...)

A Patrice, mon pote de toujours... et maintenant mon confrère ; qui l'eut cru ? Tant de souvenirs avec toi, et il nous faut en faire d'autres ! On ne se voit que trop rarement mais le temps n'altère pas notre amitié, c'est bien là l'essentiel.

A Pierre, le pro des punchlines. C'est toujours une grande joie que de pinter avec toi à refaire le monde, ou à se chauffer aux pénalités dans ton jardin.

A Kirwan, que je n'appelle pas assez. Pour autant je pense souvent à toi. Tu m'accompagnes dans ce moment charnière de ma vie.

A tous les autres, qui ont tous compté chacun à leur façon, m'ont fait rire et réfléchir : Rémi J., Aude C., Faby le bi, Stepy la pie, Pierre G, Pierre Sore, Audrenn, Gaby, Marianne, Sylvanie, Charles, Alvina, Tranber, Benji.

A Marc, mon père dans ce métier. Merci pour ta disponibilité, ta gentillesse, ton épicurisme. Je n'aurais pas pu trouver meilleures conditions de travail. La cerise sur le gâteau sera le souvenir de cette soirée mémorable à l'Ambassade (et de son épilogue).

A Corinne, merci pour l'aide que tu m'as prodiguée. Tu m'as aidé à relativiser mon travail, à me recentrer sur l'essentiel. Je me souviens avec émotion de ta sensibilité en même temps que de ta force.

Au Dr Cécile BOUTEILLER, pour les précieux documents et informations que vous m'avez fournis. Merci d'avoir pris sur votre temps pour m'aider à l'accomplissement de mes travaux.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	4
TABLE DES MATIERES	12
LISTE DES FIGURES	15
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
1. RAPPELS SUR LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1	18
1.1. ÉPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIE GENETIQUE	18
1.2. LES NEUROFIBROMES	18
1.3. DIAGNOSTIC	20
1.4. ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS	20
1.5. DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS	21
1.6. MANIFESTATIONS ORALES ET MAXILLO-FACIALES	22
1.7. MPNST ET NF1	23
1.8. PRISE EN CHARGE	24
2. LES MANIFESTATIONS ORALES ET MAXILLO-FACIALES DE LA NF1 : REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	26
2.1. JUSTIFICATION DE LA PROBLEMATIQUE	26
2.2. MATERIEL ET METHODES	26
2.2.1. DEFINITION DE LA QUESTION	26
2.2.2. STRATEGIE DE RECHERCHE	27
2.2.3. CRITERES DE SELECTION	27
2.2.3.1. Critères d'inclusion	27
2.2.3.2. Critères d'exclusion	27
2.2.4. SELECTION DES ARTICLES	28

2.2.5.	ÉVALUATION DE LA QUALITE DES ETUDES	29
2.2.6.	EXTRACTION DES DONNEES	30
2.3.	RESULTATS	30
2.3.1.	MANIFESTATIONS DES TISSUS MOUS	31
2.3.1.1.	Manifestations les plus couramment retrouvées	31
2.3.1.1.1.	Langue	33
2.3.1.1.2.	Hyperplasie gingivale	34
2.3.1.1.3.	Tumeurs de la muqueuse buccale	34
2.3.1.1.4.	Tumeurs palatines	34
2.3.1.1.5.	Glandes salivaires	35
2.3.1.2.	Observations plus sporadiques	35
2.3.2.	MANIFESTATIONS DES TISSUS DURS	35
2.3.2.1.	Manifestations les plus couramment retrouvées	35
2.3.2.1.1.	Mandibule	38
2.3.2.1.2.	Denture	38
2.3.2.1.3.	Os maxillaires	38
2.3.2.1.4.	Os zygomatiques	38
2.3.2.2.	Observations plus sporadiques	39
2.3.3.	L'AGE DENTAIRE	40
2.3.4.	NF1 ET RISQUE CARIEUX	41
2.3.5.	ANOMALIES RELEVANT DE L'ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE	41
2.3.6.	CONSEQUENCES ESTHETIQUES ET FONCTIONNELLES DES NF ORAUX	42
3.	RAPPORT D'UN CAS SEVERE	43
3.1.	ANAMNESE	43
3.1.1.	HISTOIRE DE LA MALADIE	43
3.1.2.	ANTECEDENTS MEDICAUX	46
3.1.3.	ANTECEDENTS CHIRURGICAUX	46
3.1.4.	TRAITEMENTS	47
3.1.5.	ALLERGIES	48
3.2.	PLANS ORAL ET MAXILLO-FACIAL	48
4.	DISCUSSION	53
4.1.	REFLEXIONS SUR LA REVUE SYSTEMATIQUE DE LA LITTERATURE	53

4.1.1. METHODOLOGIE	53
4.1.2. TERMINOLOGIE	54
4.1.3. BIAIS DE REPETITION DES PATIENTS	54
4.1.4. RESULTATS	55
4.2. RAPPORT DE CAS ET LITTERATURE	56
CONCLUSION	58
BIBLIOGRAPHIE	59

Liste des figures

Figure 1. Protocole appliqué pour notre revue systématique de la littérature _____	29
Figure 2. Répartition des 174 cas de la littérature en fonction de leurs atteintes des tissus mous et durs _____	31
Figure 3. Résultat de l'observation par microscopie optique de la pièce opératoire prélevée au niveau de la tumeur orbitaire du patient le 12 juin 2009 _____	47
Figure 4. Inocclusion labiale, macrochéilite et affaissement des tissus mous péri-oraux ____	48
Figure 5. Hyperplasie des gencives _____	49
Figure 6. Volumineuse infiltration tumorale palatine et malpositions dentaires associées __	49
Figure 7. Gencive hyperplasique et malpositions des dents 41 et 42 _____	50
Figure 8. Coupe longitudinale curviligne de type panoramique montrant l'élargissement des canaux mandibulaires et des foramens mentonniers _____	51
Figure 9. Examen panoramique réalisé en juillet 2011, objectivant un approfondissement des incisures sigmoïdes et l'aspect dysmorphique de la mandibule _____	51

Liste des tableaux

Tableau 1. Principales manifestations des tissus mous retrouvées dans la littérature par nombre et pourcentages de cas _____	32
Tableau 2. Principales manifestations des tissus durs retrouvées dans la littérature par nombre et pourcentages de cas _____	37

Liste des abréviations

NF1	Neurofibromatose de type 1
NF2	Neurofibromatose de type 2
NF	Neurofibrome
NFP	Neurofibrome plexiforme
MPNST	Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques
ATM	Articulation temporo-mandibulaire
IRM	Imagerie par résonance magnétique
Kg	kilogrammes
Mg	milligrammes

Introduction

La description d'individus supposés avoir été atteints de neurofibromatose remonte à l'an 1000 dans des manuscrits anciens [1]. Nonobstant, il faut attendre 1881 pour que le pathologiste allemand Friedrich Daniel Von Recklinghausen pose le terme *neurofibrome*, à l'observation de cette tumeur bénigne dans la gaine des nerfs périphériques [2]. Ses confrères lui rendent hommage en nommant cette condition *maladie de Von Recklinghausen*. En 1980, la culture se marie à la science quand David Lynch adapte au cinéma la vie de Joseph Merrick, connu alors pour avoir été porteur de la maladie, dans le film *Elephant Man* (depuis, il a été établi que ce dernier ne souffrait pas de NF1 mais du syndrome de Protée [3], [4]). En 1990, le gène de la NF1 est cloné et son produit, la neurofibromine identifié [5]. Il faudra attendre la fin du XX^{ème} siècle pour que les différentes formes de neurofibromatoses soient séparées et définies [6].

Nous rapportons dans ce travail le cas du jeune E.R. suivi à l'Hôpital Pellegrin (CHU de Bordeaux), patient atteint sévèrement par le trouble en particulier aux niveaux oral et maxillo-facial. Dans la littérature scientifique, l'ensemble des tissus oraux ont été rapportés comme pouvant être atteints de NF1 [7]. Il semble admis que la fréquence des manifestations orales chez les patients touchés par la NF1 a été longtemps sous-estimée jusqu'aux études de Shapiro *et al.* [8] puis D'Ambrosio *et al.* [9]. Ces derniers rapportent respectivement des fréquences de 72% et de 92%. Les revues de la littérature sur les manifestations orales de la NF1 sont nombreuses mais de valeur scientifique inégale. A partir de ce constat, il nous est paru intéressant de mener une revue systématique de la littérature anglaise et française sur les manifestations orales et maxillo-faciales de la NF1 afin d'une part, de mieux appréhender les troubles d'E.R. et d'autre part, de se positionner en acteurs de la médecine fondée sur les preuves.

Dans un premier temps, nous aborderons des rappels sur la NF1. Dans un second temps, nous détaillerons la méthodologie utilisée et les résultats de notre revue systématique de la littérature sur les manifestations orales et maxillo-faciales de la NF1. Dans un troisième temps, nous exposerons le cas d'E.R. atteint d'une forme sévère de NF1, suivi au CHU de Bordeaux, et mettrons en perspective ses affections orales et maxillo-faciales en les comparant aux résultats de notre revue systématique.

1. Rappels sur la neurofibromatose de type 1

On distingue deux formes majeures de neurofibromatoses : la NF1 et la NF2. Historiquement, la NF1 a été intimement liée à la NF2. Toutefois, ce sont deux maladies cliniquement et génétiquement distinctes [10].

1.1. Épidémiologie et étiologie génétique

La NF1 est une phacomatose à transmission autosomique dominante [11]. Elle présente une pénétrance complète mais avec des degrés d'expression très variables [12]. La NF1 a une incidence de 1 cas sur 2500 à 3000 naissances et une prévalence minimum de 1 cas sur 4000 [13]. Chez les sujets handicapés mentaux, son incidence atteint 1 cas sur 200 [14]. La NF1 représente environ 85 à 97% des cas de neurofibromatoses [15] et touche sans prédilection de sexe ni de race [16]. Environ 50% des cas de NF1 apparaissent chez des sujets sans antécédent familial du trouble et sont considérés comme des mutations spontanées [17].

Le gène responsable de la NF1 se situe sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. C'est un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine cytoplasmique : la neurofibromine [7]. Cette dernière est exprimée à des concentrations élevées dans le système nerveux [18]. Les mutations sur ce gène engendrent la perte ou l'activité réduite de la neurofibromine, menant à une multiplication incontrôlée de cellules aboutissant à des tumeurs [10].

1.2. Les neurofibromes

On en distingue 3 types [19], [20] (cités dans [11]) :

- les NF cutanés ou fibromes mous peuvent être soit en nombre considérable (plusieurs centaines) soit au contraire réduits à de rares cas isolés. Ils sont sessiles ou pédiculés, de consistance flasque, de forme arrondie. Leur volume

varie de celui d'une lentille à celui d'une orange. Cependant, certains n'apparaissent que sous forme de macules planes ou plaques déprimées.

- les NF sous-cutanés sont un épaissement du nerf et sont moins fréquents. Ce sont des nodules fermes, bien limités, mobiles sous la peau. Leur forme est sphérique ou ovoïde ; leur taille va de quelques millimètres à plusieurs centimètres.
- les NFP sont de vastes nappes bosselées, de couleur souvent brunâtre, parfois bleutée. Les plus fréquents affectent la paupière, les nerfs radial, cubital ou sciatique. Ils ont une importante composante schwannienne et une structure en travées irrégulières envahissantes ce qui les différencie des 2 autres types de neurofibromes. Il en existe deux types : les diffus et les nodulaires.

Associés à la NF1, les NFP constituent une source importante de morbidité de par leur tendance à croître et à causer des défigurations [21]. Les nerfs crâniens les plus touchés par les NFP sont les nerfs trijumeau (V), glossopharyngien (IX) et vague (X) [22]. L'IRM permet de distinguer trois types de croissance de NFP : superficiels, déplaçants et invasifs [23]. Nguyen *et al.* ont récemment réalisé deux études basées sur la détection des NFP par l'IRM de l'ensemble du corps chez des patients atteints de NF1. Ils rapportent des prévalences de NFP de 50% chez l'adulte et ne dépassant pas 57% chez l'enfant, ce qui suggère qu'il est peu probable que des patients ne présentant pas de tumeurs internes lors des examens d'imagerie 3D initiaux en développent plus tard [24].

Des NFP hautement vascularisés impliquant le nerf trijumeau peuvent être situés très proches des dents maxillaires ou mandibulaires. Ceci peut mener à des difficultés dans l'obtention d'une anesthésie adéquate lors de soins dentaires, et à une durée brève de l'anesthésie locale dues à l'élimination rapide de la solution d'anesthésie locale depuis le site d'injection [25].

Les NF de la cavité buccale peuvent survenir en tant que manifestations de la NF1 mais également en tant que lésions solitaires. Les lésions des tissus mous sont plus communément associées à la NF1, alors que les lésions osseuses centrales, bien que rares, sont plus susceptibles d'être associées à des NF solitaires [26].

1.3. Diagnostic

Les critères diagnostiques de la NF1 ont été établis lors de la conférence de consensus des *National Institutes of Health* (NIH) en 1987 [27]. Pour qu'un sujet soit diagnostiqué comme atteint de NF1, il doit présenter au moins deux des sept critères établis par les NIH énumérés ci dessous :

- au moins six taches café-au-lait supérieures à 5mm dans leur plus grand diamètre chez un enfant ou supérieures à 1,5 centimètre dans leur plus grand diamètre chez l'adulte,
- au moins deux NF cutanés ou sous-cutanés ou un NFP,
- des lentigines axillaires ou inguinales,
- un gliome optique,
- au moins deux nodules de Lisch (hamartomes iriens),
- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie du sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose,
- un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères précédents.

L'établissement du diagnostic de NF1 demande donc la conjugaison de l'examen clinique et de l'interrogatoire médical. Les examens complémentaires tels que l'imagerie médicale et l'anatomopathologie sont également pertinents, de même que le diagnostic moléculaire, bien que ce dernier s'avère chronophage et coûteux. Pour les individus souhaitant un diagnostic prénatal, des tests et conseils génétiques sont proposés [5].

1.4. Évolution et complications

Les troubles apparaissent au stade embryonnaire avant la différenciation des crêtes neurales. Après la naissance, la maladie évolue par salves. Les lésions sont généralement d'évolution lente et indolores mais le développement de tumeurs peut s'accélérer pendant la

croissance, la puberté et la grossesse [14]. Ainsi les traits cliniques caractéristiques de la NF1 sont généralement visibles durant l'enfance ou l'adolescence. La durée de vie est réduite significativement chez les patients atteints de NF1 et les causes de la mort sont généralement des cancers, infarctus du myocarde, accidents vasculaires cérébraux ou pneumonies [28].

En sus des symptômes cutanés, oculaires et osseux appartenant aux critères diagnostics de la NF1, Les patients atteints du trouble peuvent aussi souffrir [10] :

- d'anomalies du système nerveux central pouvant mener à des déficiences cognitives, des problèmes d'apprentissage, des troubles de déficit de l'attention avec hyperactivité, de l'épilepsie. On note aussi des gliomes cérébraux,
- de problèmes oculaires de type ptôses congénitales idiopathiques, glaucomes acquis et congénitaux [13],
- d'une densité minérale osseuse amoindrie entraînant ostéopénie, ostéoporose, scolioses et risque accru de fractures [29]–[32],
- d'anomalies cardiovasculaires : sténoses pulmonaires, hypertension,
- de tumeurs stromales gastro-intestinales,
- de phéochromocytome,
- de macrocéphalie,
- d'une taille réduite.

1.5. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels de la NF1 comprennent les autres formes de neurofibromatoses telles que la NF1 segmentaire/mosaïquée, la NF2 et le syndrome de Watson. Ils comprennent aussi les états caractérisés par des taches café-au-lait tel que le syndrome de McCune-Albright, ou des variations pigmentaires confondues avec des taches café-au-lait tel que le syndrome LEOPARD. Enfin, les tumeurs ou hypertrophies localisées du corps peuvent être interprétées comme des neurofibromes et éloigner le clinicien du diagnostic de syndrome de Protée. Il n'existe à ce jour pas de preuve patente que le syndrome

Noonan-Neurofibromatose existe en tant que phénotype distinct des manifestations des deux troubles qui le caractérisent. Il est probable que des individus touchés par la NF1 manifestent des signes faciaux proches de ceux rencontrés dans le syndrome de Noonan et que ces caractéristiques ne soient pas identiques dans une même famille. Il faut souligner que 10% de la population présente une à deux tâches café-au-lait. Les enfants présentant 3 à 5 tâches café-au-lait sans autre signe de la NF1 devraient être suivis dans une clinique spécialisée dans la neurofibromatose car ils sont potentiellement porteurs de la NF1 mosaïquée ou de la NF2 [33]–[39].

A l’instar de la NF1, la NF2 aussi appelée neurofibromatose centrale ou neurofibromatose bilatérale acoustique, est une phacomatose à transmission autosomique dominante. Elle a une incidence de environ 1 cas sur 25 000 [36] et une prévalence de environ 1 cas sur 40 000 personnes [40]. Le gène responsable de la NF2 se situe sur le bras long du chromosome 22. Il s’agit également d’un gène suppresseur de tumeur qui code pour une protéine appelée merlin ou schwannomine [41]. Elle se caractérise par des schwannomes vestibulaires bilatéraux mais aussi par des schwannomes des nerfs périphériques, des tumeurs spinales, des méningiomes crâniens et des problèmes oculaires [10].

1.6. Manifestations orales et maxillo-faciales

Les fréquences des manifestations orales chez les sujets atteints de NF1 ont été rapportées de 4-7% [42], puis 72% [8] jusqu’à 92% par d’Ambrosio *et al.* [9].

Ces derniers rapportent, *via* la même étude, une fréquence des atteintes intra-orales de 66%. Récemment, dans un plus large échantillon de 103 patients atteints de NF1, Jouhilahti *et al.* [43] corroborent les résultats de d’Ambrosio *et al.* [9] en rapportant une fréquence d’altérations des tissus mous oraux de 74%. Parmi les tissus mous, la langue est rapportée comme étant le site le plus touché, ce qui se traduit par des macroglossies unilatérales avec ou sans élargissement des papilles fongiformes. Les lèvres, palais, muqueuses buccales, gencives et planchers de la bouche peuvent être touchés [44].

Les lésions osseuses peuvent résulter de la croissance d’une tumeur des tissus mous ou d’un processus de résorption ostéoclastique consécutif à l’impaction d’une tumeur contre l’os. D’autre part il a été émis que l’activité ostéoblastique puisse être stimulée par la présence de

neurofibromes adjacents, menant à des croissances osseuses asymétriques [44]. La mandibule est l'os du massif maxillo-facial le plus souvent rapporté comme impliqué dans la NF1, ce qui se traduit pas l'élargissement des foramens mandibulaires, des foramens mentonniers et l'élargissement ou la ramification du canal mandibulaire [9], mais les os maxillaires et zygomatiques sont également touchés par la NF1 [45], [46].

Au niveau dentaire, les dents incluses, déplacées, surnuméraires ou manquantes, particulièrement à la mandibule, et l'hypertrophie de la crête alvéolaire sont des manifestations reconnues de la NF1 [47].

Le hiatus important entre les différentes fréquences rapportées des manifestations orales dans la NF1 est lié à l'hétérogénéité des patients examinés dans les hôpitaux spécialisés, aux différences de symptômes recherchés ainsi qu'aux méthodes d'examen appliquées [45], en particulier l'orthopantomogramme qui permet de dépister des lésions silencieuses du trouble dans les os maxillaires et mandibulaire.

1.7. MPNST[†] et NF1

Les MPNST surviennent chez 8 à 13% des individus atteints de NF1, ce qui arrive souvent depuis un NFP ou un neurofibrome sous-cutané. Les neurofibromes cutanés ne deviennent pas malins [48]. Les MPNST sont difficiles à détecter, métastasent partout et augurent souvent d'un pronostic sombre. Des NFP associés à des douleurs persistantes ou nocturnes, une augmentation rapide de taille, une modification de texture de molle à dure, ou un déficit neurologique nouveau ou inexplicé imposent une délégation urgente à une clinique spécialisée [49]. La tomographie par émission de positron au 18-fluorodeoxyglucose (18FDGPET) est le meilleur outil pour les diagnostiquer [50].

[†] Les termes MPNST, neurofibrosarcome et schwannome malin sont synonymes. Dans la littérature récente, le terme MPNST est le plus usité.

1.8. Prise en charge

Lorsque le diagnostic de NF1 est suggéré, nombre de cliniciens qualifiés dans le diagnostic de la maladie doivent être consultés, à savoir généticiens, pédiatres, neurologues et dermatologues [6].

Les examens de dépistage systématique ne sont pas recommandés pour la détection de la plupart des complications associées à la NF1. Toutefois, une évaluation optique devrait être réalisée chez les patients jeunes dans la mesure où ceux-ci ne se plaignent pas en cas de déficience visuelle. En outre, une surveillance de ces derniers est essentielle au vu des problèmes d'apprentissage et comportementaux chez les enfants atteints de NF1 [6].

La clé de voûte de la prise en charge réside dans la surveillance des complications de la maladie en fonction de l'âge, et dans l'éducation du patient. Les enfants sans complications de la maladie devraient être examinés une fois par an. Les jeunes adultes de 16-25 ans se situent à une étape vulnérable de leur vie et doivent recevoir un enseignement sur la NF1 et ses possibles complications. Il est conseillé de donner des informations sur l'héritage de la maladie, et d'instaurer un soutien psychologique, surtout lorsque l'on sait que les NF démarrent souvent leur croissance à l'adolescence [6].

Après 25 ans, la prise en charge dépend des priorités du patient et de la sévérité de la maladie. Les adultes avec une forme sévère de la maladie sont souvent identifiés à ce stade et imposent une surveillance à vie dans une clinique de la NF1. Les adultes avec une forme mineure de la maladie ont un risque de complications beaucoup plus faible. S'ils décident de ne pas être suivis *via* une clinique spécialisée dans la NF1, ils doivent être parfaitement informés des problèmes qu'ils peuvent rencontrer. Un adulte asymptomatique devra au minimum se faire mesurer la pression artérielle annuellement et être au courant des symptômes inhabituels, en particulier ceux caractéristiques des MPNST et des compressions médullaires [6].

Toutes les complications de la NF1 peuvent apparaître chez des sujets non porteurs de la maladie. Elles seront traitées de la même façon chez un sujet touché par la NF1 et chez un sujet indemne de NF1, à savoir les complications orthopédiques, vasculaires, endocriniennes, neurologiques et tumorales [19].

L'ablation des NF cutanés ne doit pas être envisagée si ces derniers n'engendrent pas de problèmes esthétiques et/ou fonctionnels. Les bénéfices tirés de l'utilisation du laser au CO2 pour l'exérèse des NF gênants ne sont pas avérés. En revanche, l'utilisation du laser trouve son utilité dans le traitement des lésions de petite taille présentes en petit nombre. Après exérèse, il existe des risques de cicatrisation hypertrophique et de récurrence des NF [6]. En effet, plusieurs auteurs rapportent des récurrences tumorales post-opératoires [51]–[54]. *A contrario*, Marocchio *et al.* [55] dans leur étude rétrospective sur 33 ans portant sur des NF de la tête et du cou, ne rapportent aucune récurrence suite aux excisions chirurgicales des NF de 14 patients dont 10 atteints de NF1. Dans le cadre de cette étude, les chirurgies étaient pratiquées sur des lésions petites et superficielles. Friedrich *et al.* [23] rapportent qu'une croissance superficielle d'un NFP autorise généralement une ablation complète de ce dernier sans détérioration fonctionnelle. Au contraire, une croissance invasive d'un NFP ne permet souvent une résection totale qu'au prix de séquelles fonctionnelles. Les récurrences seraient dues à l'ablation incomplète de la tumeur [56]. Par ailleurs, elles seraient plus enclines à survenir chez les enfants [57]. Ainsi, il est recommandé d'attendre la fin de la croissance pour procéder à l'exérèse des tumeurs, afin de réduire le risque de récurrences [14].

Enlever des NFP bénins est souvent très difficile à cause de l'envahissement de la tumeur sur les structures et les nerfs environnants, et en raison de sa nature vasculaire intrinsèque. Des hémorragies mettant en jeu le pronostic vital peuvent survenir, en particulier avec les NFP de la face. La consultation d'un chirurgien plastique expérimenté est souhaitable avant une décision d'opération [6]. Adekeye *et al.* [58] *via* leur étude rétrospective sur 28 patients atteints de NF, rapportent des hémorragies peropératoires sur 7 d'entre eux, suivies d'hématomes postopératoires sur 4 patients. Ces épisodes peuvent aussi survenir lors de l'extraction de dents liées étroitement à des NFP [25].

Rien n'indique à ce jour que la chirurgie favorise la dégénérescence maligne des tumeurs [14].

Dans le cadre du traitement des MPNST, le but sera d'obtenir une résection complète avec des marges dénuées de tumeurs. La radiothérapie est utilisée pour les tumeurs de haut grade, et les métastases sont traitées avec une chimiothérapie palliative [49].

2. Les manifestations orales et maxillo-faciales de la NF1 : revue systématique de la littérature

2.1. Justification de la problématique

En février 2013, nous avons décidé de rapporter dans une thèse le cas d'un jeune patient atteint sévèrement par la NF1 (décrit dans la partie 3.) notamment au niveau du complexe cranio-facial. C'était l'occasion de réaliser une synthèse de la littérature sur les conséquences orales et maxillo-faciales du trouble. Aucune revue systématique sur le sujet ne figurant dans la littérature française ou anglo-saxonne, il nous est paru intéressant et opportun de mener une telle étude. Au cours de notre travail de recherche, une revue de la littérature sur les manifestations orales de la NF1 était publiée en février 2014 par Javed *et al.* [59]. Cette dernière nommée « revue compréhensive » a été menée selon un protocole quasi-systématique. Toutefois, les combinaisons de mots-clés utilisées pour la recherche documentaire dans les bases de données n'y sont pas explicitées. Ses résultats sont donnés de façon exclusivement textuelle.

Notre revue de la littérature se voudra systématique notamment à cette étape majeure qui est le choix de la combinaison des mots-clés à utiliser, garant de la reproductibilité des résultats. D'autre part, nos résultats seront exposés de façons tabulaire et textuelle, ce qui n'a jamais été entrepris dans le cadre d'une revue systématique de la littérature sur les manifestations orales et maxillo-faciales de la NF1.

2.2. Matériel et méthodes

2.2.1. Définition de la question

La revue systématique de la littérature tentera de répondre à la question suivante : « quelles sont les manifestations orales et maxillo-faciales de la NF1 ? ».

2.2.2. Stratégie de recherche

Le protocole de recherche documentaire a été emprunté et adapté de la Thèse d'exercice de Mathieu CONTREPOIS soutenue en 2011 [60]. Nous avons utilisé deux combinaisons de mots-clés différentes intégrées dans deux bases de données scientifiques. Aucun filtre de temps n'a été appliqué.

La combinaison de mots-clés suivante a été utilisée dans PubMed/MEDLINE :

(neurofibromatosis) AND ((maxillofacial abnormalities) OR (mouth))

La combinaison de mots-clés suivante a été utilisée dans PASCAL :

neurofibromatosis AND (maxillofacial OR oral)

La recherche électronique finale a été menée le 4 mars 2013.

2.2.3. Critères de sélection

2.2.3.1. Critères d'inclusion

Les articles étaient inclus s'ils réunissaient les critères suivants :

- articles présentant des données originales,
- articles portant sur des sujets atteints de NF1 dont le diagnostic a été établi ou concorde avec les critères diagnostics des NIH de 1987,
- articles rapportant des tumeurs dont le diagnostic a été confirmé par l'anatomie et la cytologie pathologiques.

2.2.3.2. Critères d'exclusion

Les articles étaient exclus s'ils présentaient au moins un des critères ci-après :

- lettres et commentaires,
- articles rédigés dans une langue autre que le français ou l'anglais,

- articles traitant du syndrome de NF1 compliqué d'autre(s) syndrome(s),
- articles relatant des signes faciaux ou oraux sans en préciser davantage la localisation anatomique.

2.2.4. Sélection des articles

L'interrogation des bases de données PubMed et PASCAL *via* les combinaisons de mots-clés décrites dans la partie 2.2.2. a permis de trouver initialement 233 références. Une première sélection a été faite, en se référant au titre et au résumé de chaque article retenu par PubMed et PASCAL, afin d'exclure d'emblée les publications sans intérêt. Cette étape a été réalisée en double lecture indépendante par deux opérateurs : le Dr Patrick ROUAS, et moi-même. Les divergences inter-juges de sélection des articles ont été résolues par concertation et obtention d'un consensus entre les deux opérateurs. A la fin de cette étape, 152 articles ont été conservés.

Les 152 articles ainsi présélectionnés ont été récupérés et leur contenu intégralement lu afin de les confronter aux critères de sélection établis en amont (*cf.* partie 2.2.3.). Ces lectures ont permis d'établir la sélection finale des articles pertinents quant à la question posée. A l'instar de la première phase, une discussion a systématiquement permis d'obtenir un consensus lorsqu'un doute sur l'inclusion d'un article apparaissait. A la fin de cette étape, 72 articles ont été définitivement inclus pour la revue systématique de la littérature.

En outre, les références bibliographiques des 72 articles sélectionnées ont été explorées pour des inclusions possibles. Cinquante deux articles ont été ainsi ajoutés pour la revue de la littérature, amenant le nombre total d'articles inclus à 124. Les dates de publication des articles inclus s'étendent de 1942 à 2013.

Le protocole de sélection des articles est résumé par la *figure 1*.

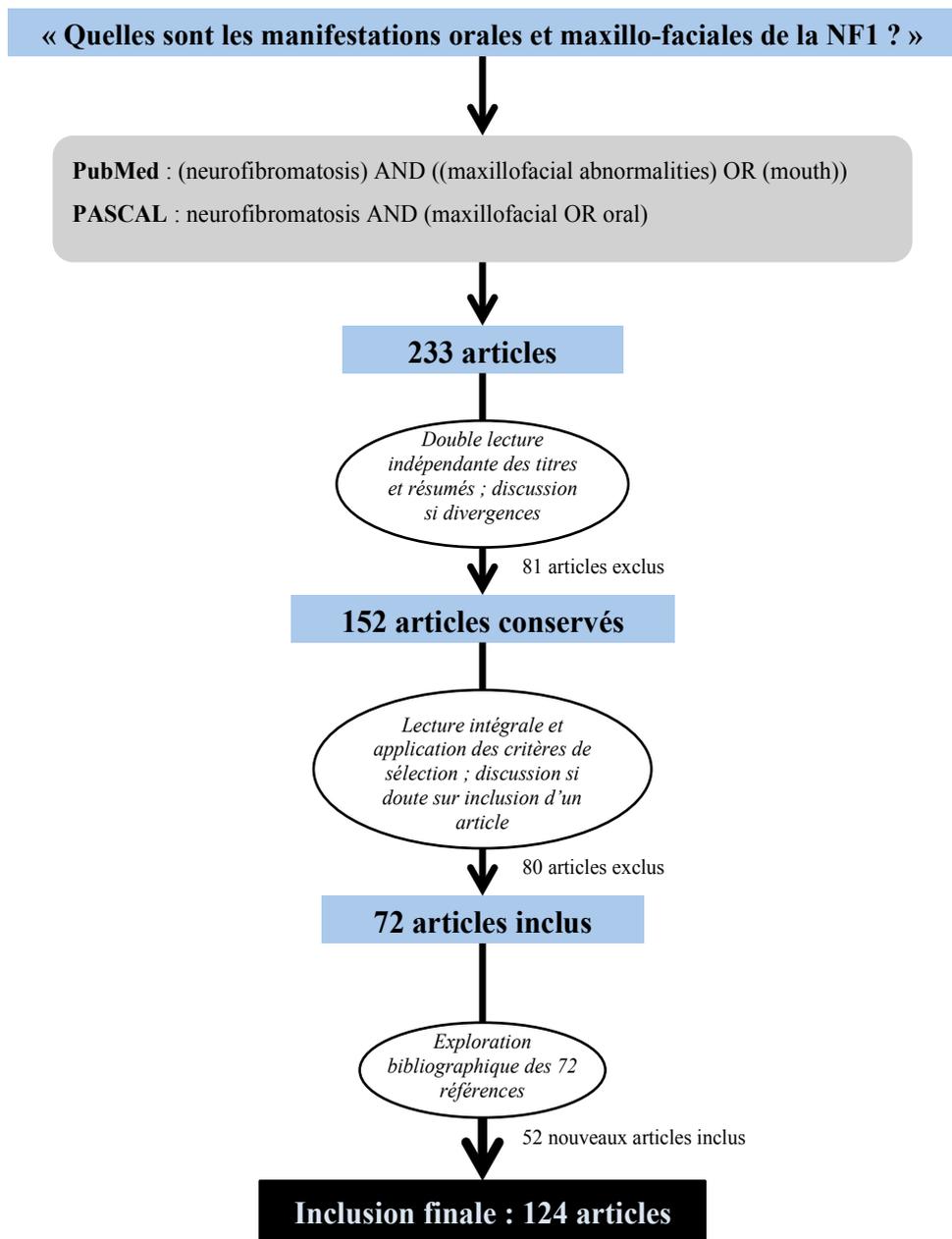


Figure 1. Protocole appliqué pour notre revue systématique de la littérature

2.2.5. Évaluation de la qualité des études

Parmi les 124 articles inclus, 104 étaient des rapports ou des séries de cas, ce qui représente 83,9% des références totales. Ces études descriptives constituent le niveau de preuve scientifique le plus faible. Le reste des références était constitué par 20 études analytiques, parmi lesquelles des études transversales et des études cas-témoins, de niveau de preuve plus élevé que les études descriptives.

2.2.6. Extraction des données

Nous avons exploré chaque article inclus afin d'en extraire les données pertinentes quant à la question soulevée. Pour ce faire, des fiches ont été élaborées, dans lesquelles les annotations pertinentes provenant des articles ont été réunies. Au gré des lectures, il nous est apparu que ces fiches devaient faire le distinguo entre tissus durs et tissus mous, pour obtenir des résultats clairs et fiables. Cette distinction tissus durs/tissus mous sera conservée lors de la mise en valeur de nos résultats, par le biais de 2 tableaux de synthèse. Afin d'annuler le biais de redondance des résultats entre patients d'une même étude, seules les données issues des rapports de cas, des séries de cas et des études détaillant chaque patient individuellement ont été comptées dans les tableaux de synthèse. Le reste des données pertinentes sera rapporté textuellement.

En ce qui concerne les tissus mous, les données concernant la gencive, le palais, la langue, les lèvres, la muqueuse buccale, les glandes salivaires et les muscles de la face ont été relevées.

Pour les tissus durs, les données concernant des atteintes de la mandibule, des os maxillaires, des os zygomatiques et de la denture par la NF1 ont été recherchées.

Le reste des données pertinentes trouvé a notamment concerné le risque carieux, l'âge dentaire, les rapports d'occlusion, la parodontie, l'ATM, un épaissement fibreux péri-neural dans la pulpe d'une incisive latérale, la dysplasie cémentaire chez les femmes atteintes de NF1, des cas d'aplasie des secondes molaires, des cas d'hypoplasie de l'émail, des dents taurodontiques, un odontome, un MPNST du nerf lingual.

2.3. Résultats

L'exploration des 124 articles a permis de réunir 174 patients atteints de NF1 présentant des anomalies des tissus mous et/ou des tissus durs analysables dans les tableaux. Parmi eux, 115 (66,1%) présentaient des anomalies des tissus mous, et 97 (55,7%) des anomalies des tissus durs (*cf. figure 2*). Par conséquent, certains patients présentent des anomalies des tissus mous seules, des anomalies des tissus durs seules, ou des anomalies des 2 types de tissus.

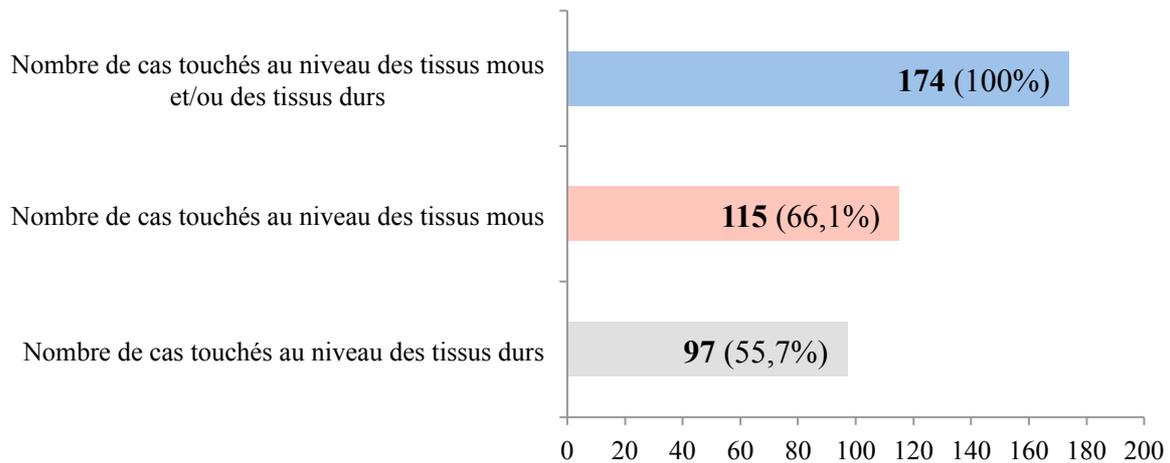


Figure 2. Répartition des 174 cas de la littérature en fonction de leurs atteintes des tissus mous et durs

2.3.1. Manifestations des tissus mous

2.3.1.1. Manifestations les plus couramment retrouvées

Elles sont quantifiées dans le *tableau 1* par nombre de cas (colonne 2) et par pourcentages des 115 cas atteints au niveau des tissus mous (colonne 3). Les références renvoient aux articles dans lesquels les patients atteints au niveau des tissus mous ont été trouvés. Le nombre de références et le nombre de cas indiqués pour un trouble ne coïncident pas nécessairement ; cela s'explique par le fait que plusieurs cas puissent être traités dans un même article. Les résultats concernant les papilles linguales regroupent les papilles caliciformes, fongiformes, filiformes et foliées.

Cent quinze patients ont été trouvés dans la littérature présentant une ou plusieurs anomalies des tissus mous. Parmi eux, les manifestations les plus fréquemment rencontrées concernent la langue (34,8%), l'hyperplasie gingivale (33,9%), les tumeurs de la muqueuse buccale (25,2%), les tumeurs palatines (12,2%), les glandes salivaires (9,6%), les lèvres (6,1%) et le muscle masséter (1,7%).

Tableau 1. Principales manifestations des tissus mous retrouvées dans la littérature par nombre et pourcentages de cas (N=nombre de patients atteints au niveau des tissus mous)

Manifestation/localisation anatomique	N=115	100%	Références
Langue	40	34,8	[8], [43], [55], [61]–[83]
Tumeurs	26	22,6	[43], [55], [61], [62], [64]–[66], [69]–[74], [76]–[78], [80]–[83]
NF	15	13,0	[43], [55], [61], [62], [69], [71], [73], [74], [77], [78], [82], [83]
NFP	10	8,7	[43], [61], [65], [66], [70], [72], [76], [80], [81]
Type fibromateux	1	0,9	[64]
Macroglossie	12	10,4	[65]–[68], [72]–[76], [79], [80]
Élargissement papilles	11	9,6	[8], [63], [67], [71], [74]
Scrotale et/ou géographique	3	2,6	[8], [64]
Hyperplasie gingivale	39	33,9	[7], [14], [21], [43], [44], [52], [55], [62]–[64], [66], [79], [84]–[101]
Tumeurs	32	27,8	[7], [14], [21], [43], [44], [52], [55], [62], [64], [66], [79], [85]–[87], [89]–[97], [99]–[101]
NF	24	20,9	[7], [14], [21], [43], [44], [52], [55], [62], [79], [86], [87], [89], [91]–[97], [100], [101]
NFP	5	4,3	[66], [85], [97]
MPNST	1	0,9	[99]
Autres ^a	2	1,7	[64], [90]
Non précisé	7	6,1	[63], [84], [88], [98]
Tumeurs de la muqueuse buccale	29	25,2	[12], [41], [51], [56], [58], [65], [66], [70], [72], [85], [87], [95], [97], [99], [102]–[111]
Joues	14	12,2	[12], [41], [51], [56], [58], [66], [85], [104]–[106], [110]
NF	5	4,3	[56], [58]
NFP	5	4,3	[66], [85], [104], [106], [110]
MPNST	2	1,7	[12], [51]
Autres ^b	2	1,7	[41], [105]
Plancher buccal	10	8,7	[58], [65], [66], [70], [72], [102], [103], [107], [108]
NFP	6	5,2	[65], [66], [70], [72], [103]
NF	3	2,6	[102], [108], [110]
Sarcome pléomorphe	1	0,9	[107]
Muqueuse alvéolaire	8	7,0	[12], [87], [95], [97], [99], [109], [111]
NF	4	3,5	[87], [95], [109], [111]
MPNST	3	2,6	[12], [99]
NFP	1	0,9	[97]
Tumeurs palatines	14	12,2	[40], [43], [51], [54], [78], [91], [97], [109], [112]–[116]
NF	11	9,6	[40], [43], [78], [91], [97], [109], [112]–[116]
MPNST	2	1,7	[51], [54]
Cicatrice/fibrome	1	0,9	[43]

Manifestation/localisation anatomique	N=115	100%	Références
Glandes salivaires	11	9,6	[58], [75], [80], [103], [117]–[122]
Parotide	7	6,1	[58], [80], [117]–[121]
Tumeurs	6	5,2	[58], [80], [117]–[119], [121]
NF	2	1,7	[58], [119]
NFP	1	0,9	[80]
MPNST	1	0,9	[121]
Autres ^c	2	1,7	[117], [118]
Malformation vasculaire	1	0,9	[120]
Submandibulaire	4	3,5	[75], [80], [103], [122]
Tumeurs	4	3,5	[75], [80], [103], [122]
NFP	3	2,6	[75], [80], [103]
MPNST	1	0,9	[122]
Sublinguale	1	0,9	[80]
Tumeurs	1	0,9	[80]
NFP	1	0,9	[80]
Lèvres	7	6,1	[15], [56], [58], [77], [104], [123], [124]
Tumeurs	6	5,2	[56], [58], [77], [104], [123], [124]
NF	4	3,5	[56], [58], [77], [104]
Autres ^d	2	1,7	[123], [124]
Macrochéilite	1	0,9	[15]
Atrophie muscle masséter	2	1,7	[74], [125]

^a Type fibromateux [64] et Tumeur gingivale à cellules granuleuses congénitale [90].

^b Carcinome à cellules de Merkel [105] et Méningiome de l'espace masticoire [41].

^c Tumeur fibreuse solitaire [117] et Carcinome sur adénome pléomorphe [118].

^d Xanthome verruciforme [123] et Carcinome à cellules squameuses [124].

2.3.1.1.1. Langue

Quarante (34,8%) des 115 patients présentant des manifestations des tissus mous ont leur langue impliquée. Les anomalies les plus fréquemment rencontrées concernent des atteintes par des NF (26 cas), des macroglossies (12 cas), des élargissements des papilles (11 cas). Nous n'avons trouvé que 3 cas de langue scrotale et/ou géographique.

Lorsque des lésions de la base de la langue sont notées, les symptômes suivants peuvent être trouvés : grosseur du cou, odynophagie, dysphagie, changements de voix et douleurs auriculaires [61].

2.3.1.1.2. Hyperplasie gingivale

Trente neuf (33,9%) des 115 patients manifestent une hyperplasie des gencives libre ou attachée. La grande majorité (32 cas) est liée à des croissances tumorales, en particulier des NF (29 cas). Sept cas ont présenté des hyperplasies gingivales dont l'origine n'a pas été déterminée.

L'hyperplasie gingivale peut entraîner des absences, inclusions et malpositions dentaires (*cf.* partie 2.3.2.), un indice de plaque élevé, une incidence carieuse augmentée (*cf.* 2.3.4.) et une perte d'attachement liée au contrôle de plaque difficile [126]–[129] (cités dans [28]). En outre, le niveau d'hygiène buccale est rapporté faible dans de nombreux cas [25], [54], [63], [74], [78], [95], [130] ce qui est confirmé par Bardellini *et al.* [131] dans leur étude cas-témoins sur 50 enfants atteints de NF1. Cela s'associe avec des parodontopathies [54], [71], [100], [115], [116], [132] pouvant mener à l'extraction prématurée de la denture.

2.3.1.1.3. Tumeurs de la muqueuse buccale

Vingt neuf (25,2%) des 115 patients ont été trouvés atteints au niveau de la muqueuse buccale, tous par des tumeurs et dont la majorité étaient des NF (22 cas). La muqueuse jugale est impliquée chez 14 patients, le plancher de la bouche chez 10 patients et la muqueuse alvéolaire chez 8 cas.

2.3.1.1.4. Tumeurs palatines

Le palais a été trouvé impliqué chez 14 des 115 patients (12,2%) constituant le 4^{ème} site des tissus mous oraux le plus atteint par la NF1. La totalité des 14 patients était atteinte par des tumeurs dont 11 par des NF.

2.3.1.1.5. Glandes salivaires

Nous trouvons les glandes salivaires impliquées chez 9,6% des patients soit 11 cas. La parotide est la glande salivaire la plus touchée (7 cas) à majorité par des tumeurs (6 cas). Puis sont concernées la glande sub-mandibulaire (4 cas) et la sub-linguale (1 cas).

2.3.1.2. Observations plus sporadiques

Certaines manifestations des tissus mous plus anecdotiques ont été trouvées dans la littérature. C'est ainsi que Resende *et al.* [133] rapportent le cas d'un patient atteint de NF1, présentant une pigmentation bleutée de la muqueuse palatine liée à son traitement de mésilate d'imatinib (inhibiteur de la tyrosine kinase), patient ayant subi par ailleurs une greffe de cellules souches hématopoïétiques pour une leucémie myéloïde chronique.

En 1977, Wasserman *et al.* [134] publient un cas de MPNST du nerf lingual chez un patient affligé de NF1. Il s'agit du seul MPNST touchant cette branche du V3 que nous avons pu trouver dans la littérature. Plus tard, Stewart et Bailey [135] rapportent un cas de NF du nerf alvéolaire inférieur ayant la forme d'une masse de tissu mou mal limitée occupant la fosse infra-temporale gauche d'une patiente, ce qui constitue l'unique localisation citée ainsi dans la littérature pour un NF.

2.3.2. Manifestations des tissus durs

2.3.2.1. Manifestations les plus couramment retrouvées

Elles sont quantifiées dans le *tableau 2* par nombre de cas (colonne 2) et par pourcentages des 97 cas atteints au niveau des tissus durs (colonne 3). Les références renvoient aux articles dans lesquels les patients atteints au niveau des tissus durs ont été trouvés. A l'instar des résultats concernant les tissus mous, le nombre de références et le nombre de cas indiqués pour un trouble ne coïncident pas forcément. Cela s'explique par le fait que plusieurs cas puissent être exposés dans un même article.

Quatre vingt dix sept cas de NF1 ont été trouvés manifestant des troubles des tissus durs oraux et/ou maxillo-faciaux. Les dits troubles concernent la mandibule (56,7%), la denture (42,3%), les os maxillaires et les os zygomatiques (19,6% chacun).

Tableau 2. Principales manifestations des tissus durs retrouvées dans la littérature par nombre et pourcentages de cas (N= nombre de patients atteints au niveau des tissus durs)

Manifestation/localisation anatomique	N=97	100%	Références
Mandibule	55	56,7	[8], [12], [15]–[17], [25], [44], [66], [68], [69], [74], [84], [88], [96], [98], [101], [107], [108], [125], [130], [132], [135]–[153]
Elargissement canal mandibulaire	19	19,6	[8], [15], [25], [68], [74], [98], [101], [137], [141], [143], [144], [150]
Hypoplasie et/ou déformation condyle	17	17,5	[15], [74], [88], [96], [101], [108], [130], [137], [139], [140], [147], [151]–[153]
Tumeurs	15	15,5	[12], [15], [84], [101], [107], [108], [132], [139], [145], [147], [148], [152], [153]
NF	11	11,3	[15], [84], [101], [108], [132], [139], [145], [147], [148],
NFP	2	2,1	[15], [152]
MPNST	1	1,0	[12]
Sarcome pléomorphe	1	1,0	[107]
Elargissement foramen mandibulaire	12	12,4	[8], [16], [44], [135], [141], [146], [151]
Approfondissement échancrure sigmoïde	10	10,3	[16], [137], [139]–[142], [146]–[148], [150]
Granulome central à cellules géantes	8	8,2	[17], [136], [138], [143], [146], [149], [153]
Amincissement processus coronoïde	7	7,2	[15], [66], [125], [139], [148]
Aplatissement angle mandibulaire	6	6,2	[74], [88], [98], [140], [141], [152]
Elargissement foramen mentonnier	4	4,1	[69], [74], [98], [141]
Ramification canal mandibulaire	2	2,1	[68], [150]
Denture	41	42,3	[8], [14], [41], [44], [46], [52], [66], [71], [79], [84]–[86], [88], [91], [97], [98], [101], [102], [110], [113], [125], [141], [145]–[149], [151]–[154]
Dents incluses	27	27,8	[8], [14], [44], [84]–[86], [88], [91], [97], [98], [101], [102], [113], [125], [141], [145], [146], [149], [151]–[153]
Déplacements dentaires	20	20,6	[14], [41], [44], [52], [66], [71], [79], [84], [85], [91], [101], [110], [125], [148], [151], [153], [154]
Hyperdontie	6	6,2	[8], [46], [85], [98], [149]
Agénésies	2	2,1	[125], [147]
Maxillaires	19	19,6	[12], [15], [17], [51], [84], [85], [88], [98], [109], [125], [136], [137], [153]–[157]
Tumeurs	8	8,2	[12], [15], [51], [153], [155]–[157]
NFP	4	4,1	[153], [155], [156]
NF	2	2,1	[15], [157]
MPNST	2	2,1	[12], [51]
Hypoplasie maxillaires et/ou sinus	8	8,2	[85], [88], [98], [109], [125], [137], [153]
Granulome central à cellules géantes	3	3,1	[17], [136], [154]
Hypertrophie os alvéolaire	2	2,1	[15], [84]
Zygomatiques	19	19,6	[46], [58], [74], [104], [125], [137], [140], [151]
Hypoplasie	17	17,5	[46], [58], [125], [137], [140], [151]
Déformation	1	1,0	[74]
Absence	1	1,0	[104]

2.3.2.1.1. Mandibule

La mandibule est l'os du massif facial le plus largement impliqué dans les anomalies des tissus durs puisque 55 des 97 patients (56,7%) présentent au moins un trouble mandibulaire. Parmi ces troubles, l'élargissement du canal mandibulaire est le plus représenté (19 cas) suivi des hypoplasies et/ou déformations du condyle (17 cas) et de la présence de tumeurs intra-osseuses (15 cas dont 13 atteints de NF).

2.3.2.1.2. Denture

Les résultats de notre revue systématique de la littérature nous indiquent que les anomalies des dents sont retrouvées chez 41 des 97 sujets présentant des troubles des tissus durs, soit chez 42,3% de ces derniers. Donc, la denture forme le 2^{ème} site le plus impliqué dans les anomalies des tissus durs oraux chez le patient atteint de NF1. Les manifestations dentaires les plus fréquemment rencontrées sont les dents incluses (27 cas), les déplacements dentaires (20 cas), les cas d'hyperdontie (6 cas). Seulement deux cas de dents absentes que nous identifions comme agénésies ont pu être isolés dans la littérature.

2.3.2.1.3. Os maxillaires

L'os maxillaire, pair, est retrouvé impliqué chez 19 patients soit 19,6% des patients touchés au niveau des tissus durs. Par conséquent, le maxillaire apparaît 3 fois moins impliqué que la mandibule dans les tissus durs oraux touchés par la NF1. Parmi ces implications, les tumeurs (8 cas dont 6 cas de NF) et les hypoplasies sinusales ou maxillaires (8 cas) sont les plus représentées.

2.3.2.1.4. Os zygomatiques

L'os zygomatique apparaît porteur d'anomalies chez 19 sujets (19,6%), soit autant que pour l'os maxillaire. La quasi-totalité des anomalies sont des hypoplasies (17 cas).

2.3.2.2. Observations plus sporadiques

Certaines anomalies sont relativement peu représentées dans la littérature ; elles concernent :

- la mandibule :
 - Des cas d'excroissances mandibulaires ont été relevés au niveau de l'os cortical [12], du corps et de la crête alvéolaire [16].
 - Ont été notés des cas d'hypoplasies du corps et des ramus mandibulaires [125], et des diminutions de la densité osseuse à mettre en relation avec un NF des tissus mous voisins [52].
 - Krishnamoorthy *et al.* [150] rapportent pour la première fois le cas d'une femme atteinte de NF1 présentant un entaillage du bord postérieur du ramus mandibulaire droit, associé à un angle mandibulaire plus prononcé.
 - Un seul cas de lipogranulome mandibulaire histologiquement prouvé a été retrouvé chez un patient porteur de la NF1 [158]. Ce dernier présente plusieurs débris radiculaires voisins de la lésion qu'il convient de considérer comme étant à l'origine du granulome.
- la denture :
 - On note des cas de dents taurodontiques, d'hypoplasies de l'émail [131], [137], d'aplasies de molaires [45], [85] et un odontome [85].
 - Selon deux études menées par Friedrich *et al.* [45], [159] les dimensions des couronnes dentaires ne sont pas affectées par la NF1, de même que les dimensions et morphologies des dents ne sont pas affectées par la présence d'un NF voisin, qu'il soit de type plexiforme ou cutané diffus. En revanche, les positions des dents sont perturbées par la proche présence d'un NFP, ce qui se traduit par des diastèmes inter-dentaires prononcés sans doute dus à l'insinuation du NFP entre les dents.
 - Visnapuu *et al.* [160] établissent qu'une dysplasie cémentaire péri-apicale est retrouvée chez 34,8% des femmes de plus de 20 ans de leur échantillon de patients atteints de NF1, alors qu'aucun homme ou enfant atteint de NF1

ne présente cette dysplasie. Ces résultats permettent de nuancer le paradigme selon lequel les manifestations de la NF1 ne suivent pas de dimorphisme sexuel.

- Curtin et McCarthy [112] rapportent la découverte d'un épaissement fibreux péri-neural dans la pulpe d'une incisive latérale maxillaire gauche. Ces derniers émettent l'hypothèse qu'il puisse s'agir d'une manifestation de la NF1, en particulier si on la rattache au NF palatin diagnostiqué chez ce même patient.
- Un seul cas de résorption radiculaire chez un patient atteint de NF1 a été identifié [144].
- l'ATM : Koblin et Reil [46] rapportent des hypoplasies des composants temporaux et mandibulaires de l'ATM chez 6 de leurs 12 patients enrôlés dans leur étude descriptive. Nous avons retrouvé un cas de subluxation de l'ATM gauche chez un patient atteint par un large NFP homolatéral rapporté par Martin et Graves [66], subluxation évoquée également par Pasturel *et al.* [96] dans leur rapport de cas de 1989. Ces derniers mettent en relation ce syndrome algo-dysfonctionnel avec d'une part l'aspect dysmorphique du condyle du patient, et d'autre part la présence d'un NF de la capsule articulaire de l'ATM chez ce dernier. Ensuite, nous n'avons pu retrouver qu'un second cas de localisation intra-articulaire d'un NF histologiquement identifié, par Van Damme *et al.* [108] qui relatent la découverte d'un NF du disque articulaire de l'ATM chez un patient présentant douleurs et hypoplasie condylienne ipsilatérales.

2.3.3. L'âge dentaire

Lammert *et al.* [161] rapportent les résultats d'une étude rétrospective basée sur un questionnaire selon lesquels l'éruption de la denture déciduale serait plus précoce chez les individus atteints de NF1. Plus tard, Jääsaari *et al.* [162] *via* les résultats de leur étude prospective portant sur 34 patients finlandais atteints de NF1 de 8 à 17 ans, suggèrent que la NF1 n'affecte pas le « timing » de maturation dentaire. Certains auteurs rapportent des cas de

NF1 caractérisés par des éruptions retardées de dents permanentes causées par la présence de NF gingivaux [14], [84], [85].

2.3.4. NF1 et risque carieux

Une controverse réside dans la susceptibilité carieuse chez les patients atteints de NF1. Tucker *et al.* [163] à travers les résultats d'un questionnaire remis aux parents d'enfants atteints de NF1, rapportent une prévalence plus élevée de lésions carieuses chez ces derniers par rapport à celle observée chez leurs frères et sœurs sains. A l'inverse, Visnapuu *et al.* [47] dans leur étude clinique sur 110 patients finlandais prouvent que la prévalence carieuse chez les sujets atteints de NF1 de moins de 35 ans est moins élevée que celle des sujets indemnes de NF1, et que cette différence s'atténue avec l'âge. D'autres études ne révèlent pas de différence significative entre les prévalences carieuses chez les sujets touchés par la NF1 et les sujets sains [131], [164]. Il est raisonnable de penser que les résultats de Visnapuu *et al.* ont pu être influencés par les moyens de prévention dentaire finlandais plus évolués que ceux ayant cours dans les pays non scandinaves. Malgré cela, nous pensons que les résultats de Visnapuu *et al.* sont les plus fiables étant donné le nombre important de patients inclus, la systématisation des examens pratiqués, la pratique de ces derniers par un dentiste professionnel. Des recherches sont encore à mener pour dégager un consensus sur la prévalence carieuse chez le sujet atteint de NF1.

2.3.5. Anomalies relevant de l'Orthopédie dento-faciale

Au niveau squelettique, on note des cas de prognathisme mandibulaire [21], [78], [79]. Van Gemert *et al.* [130] rapportent le cas d'une patiente atteinte de micrognathie et rétrusion mandibulaires, associées à une protrusion des os maxillaires avec infracclusion antérieure.

Les malocclusions rapportées sont des supraclusions, des infraclusions [79], [159] notamment les béances antérieures [76], [79], [130], [140]. Les classes III d'Angle sont

fréquentes [131]. On trouve des articulés inversés antérieurs [21], notamment canins [155], et des articulés croisés postérieurs [45], [137].

Friedrich *et al.* [159] établissent que l'extension de NFP intra-oraux au niveau des mâchoires est à l'origine d'anomalies de positions dentaires unilatérales, d'anomalies de symétrie des arcades notamment dans leur dimension transversale et donc, de malocclusions.

2.3.6. Conséquences esthétiques et fonctionnelles des NF oraux

La taille importante de certaines tumeurs orales peut compromettre les fonctions telles que l'élocution [25], [65], [70], [73], [77], [79], [81], [104], la respiration [16], [72], [103], [104], la mastication [25], [72], [77], [78], [93], [102], [108], [151]. Il n'est pas rare que les sensations soient également altérées [12] en particulier au niveau des 2^{ème} et 3^{ème} branches du nerf trijumeau, par compression de ces dernières. Des cas de parésie [165], de paresthésie et de paralysie faciales [106] sont rapportés.

La localisation quasi systématiquement unilatérale, la taille de ces lésions engendrent une asymétrie faciale [12], [15], [16], [51], [74], [77], [84], [85], [108], [125], [137], [139], [150] pouvant aller jusqu'à la défiguration [25], [110]. L'impact esthétique est alors mis en jeu, constituant une doléance majeure des patients. Friedrich *et al.* [165], à travers leur étude sur 42 patients défigurés par des NFP au niveau de la région orbitaire, en trouvent 27 (64,3%) dont l'extension des NFP orbito-faciaux implique la région intra-orale ipsilatérale. Parmi les 20 patients de leur étude manifestant une orbite élargie, 55% d'entre eux présentent conjointement un volume sinusal ipsilatéral réduit.

Les lésions orales propres à la NF1 rendent difficile le port de prothèses amovibles pour les patients [41], [74], [116].

3. Rapport d'un cas sévère

3.1. Anamnèse

3.1.1. Histoire de la maladie

E.R. est un jeune garçon né en janvier 2004, de parents non consanguins. L'histoire familiale d'E.R. révèle que le père est atteint de NF1, et qu'il a deux petits frères. Il est né au terme d'une grossesse sans anomalie particulière et pèse 3,8 kg à la naissance. En juin 2004, il est hospitalisé pour malaise dans le service de neurologie pédiatrique du CHU de Bordeaux. On lui diagnostique en période néonatale un glaucome congénital au niveau de l'œil gauche. De multiples tâches café-au-lait sont détectées sur le thorax et le dos. Sur le plan facial, on note une asymétrie nette de la face avec hypertrophie de l'hémiface gauche. La scintigraphie cérébrale met en évidence une hypoperfusion de l'ensemble du cortex temporal gauche. L'IRM cérébrale met en évidence une lésion expansive développée aux dépens du sinus caverneux gauche avec une extension intra-orbitaire jusqu'au niveau du plafond de l'orbite, vers la fosse ptérygo-maxillaire gauche et en arrière vers l'angle ponto-cérébelleux. Il est noté une lésion de même ordre mais beaucoup moins volumineuse dans la région du sinus caverneux à droite. Par ailleurs, il existe des lésions post-ischémiques en regard du parenchyme cérébral temporo-pariéto-occipital de l'artère carotide interne gauche dans son trajet intra-caverneux. E.R. a souffert de crises d'épilepsie contrôlées par du SABRIL® (Vigabatrine). Le diagnostic de NF1 est posé à 9 mois.

En 2005, une IRM de surveillance confirme l'atteinte bilatérale des nerfs trijumeaux au niveau du ganglion de Gasser (prédominant très largement du côté gauche). Cette dernière semble stable. Il est remarqué une discrète héli-macrocrânie gauche majorée par l'exophtalmie.

En 2006 est objectivée une augmentation de la lésion palpébrale gauche et dans une moindre mesure à droite. Il est noté l'apparition d'une tuméfaction en regard de l'omoplate droite. L'échographie y décèle des nodules pouvant être en rapport avec un NFP.

En mars 2007, l'IRM révèle une augmentation de la lésion faciale, avec une héli-hypertrophie faciale droite progressive, une ptôse palpébrale toujours à gauche conduisant à la quasi-occlusion de l'œil et à une dystopie canthale. Il est évoqué un NFP bilatéral de la face

avec extension intra-crânienne. L'IRM cérébrale met en évidence de façon associée un gliome des nerfs optiques intéressant la portion intra-cérébrale des nerfs optiques ainsi que le chiasma optique. Il n'y a plus de manifestation épileptique depuis l'état de mal épileptique initial toujours traité par SABRIL®. Au niveau cutané, un autre NFP a été identifié au niveau du thorax, intéressant notamment l'hémi-thorax droit et la région claviculaire droite. Il existe une tuméfaction scapulaire gauche, molle, multi-nodulaire, sensible à la palpation. Sur le plan ophtalmologique, E.R. porte des verres correcteurs pour une myopie au niveau de l'œil gauche et un astigmatisme au niveau de l'œil droit. E.R. est traité par bêtabloquants, inhibiteur de l'anhydrase carbonique et analogue des prostaglandines. Sur le plan du développement, il a marché à l'âge de 14 mois. La propreté vésico-sphinctérienne est acquise. Il formule des phrases non toujours intelligibles. La communication non verbale est satisfaisante.

En janvier 2008 est notée l'apparition de troubles de la marche d'aggravation progressive avec fatigabilité des membres inférieurs. E.R. chute à répétition, présente des dorsalgies localisées, spontanées, insomniantes et augmentées à l'effort. Il se déplace à partir de là en fauteuil roulant. En novembre 2008, il est hospitalisé pour une hypersomnie diurne avec asthénie et ronflements nocturnes. En décembre 2008, l'IRM montre des NF multiples para-rachidiens bilatéraux envahissant les foramens et le canal rachidien de T1 à T3, responsables d'une compression médullaire. Il est également révélé une cyphose cervico-thoracique centrée sur T3 avec réduction du calibre du canal rachidien. De nombreux NF sous-cutanés sont détectés. Sur le plan social, E.R. a un excellent contact avec son entourage. Nous avons pu le vérifier lors de ses consultations au pôle d'Odontologie du CHU de Bordeaux.

En mars 2009, il est diagnostiqué une apnée du sommeil de nature obstructive chez E.R. Il est suivi par le Dr DEBELLEIX (Unité de pneumologie pédiatrique au CHU de Bordeaux) sur le plan respiratoire. La taille des NFP augmente de façon régulière, en particulier celui en regard du sein droit, avec un aspect de *pectus excavatus* qui s'accroît. Le Dr BOUTEILLET (Médecine physique et de réadaptation à l'Association Pour Adultes et Jeunes Handicapés de la Gironde : APAJH) propose entre autres mesures, la mise en place d'un fauteuil roulant manuel, des injections de toxine botulique au niveau des jumeaux, l'installation d'un corset siège et une augmentation de la rééducation en mettant en place de la balnéothérapie et de la psychomotricité associée à de la kinésithérapie déjà en place. E.R.

manifeste peu d'appétit. Il débute un traitement médicamenteux par GLIVEC® (Imatinib mésilate).

Les injections de toxine botulique se poursuivent en 2010 au niveau des membres inférieurs. E.R. porte un corset avec une têtère et une mentonnière dans le but d'une non dégradation, voire d'une amélioration de la raideur du rachis avec la croissance. Sur le plan vésico-sphinctérien et abdominal, E.R. souffre d'une vessie rétentionniste et hyperactive. Il est opéré une gastrostomie et une sonde de nutrition MIC-KEY est mise en place. E.R. verbalise de plus en plus la pénibilité du regard des autres. Cependant, il a grand plaisir à être avec d'autres enfants, à aller à l'école. Il est intégré à l'Institut d'Éducation Motrice (IEM) d'Eysines (33).

En juin 2011, le Dr BOUTEILLER sollicite le pôle d'Odontologie de l'hôpital Pellegrin (33) pour un bilan dentaire. D'après la mère, il s'agit du premier contact d'E.R. avec un chirurgien-dentiste. Il sera pris en charge par le Dr ROUAS (Département d'odontologie pédiatrique au CHU de Bordeaux) qui assurera le suivi. L'horaire des rendez-vous est choisi de manière à ce qu'E.R. n'attende pas en salle d'attente pour ne pas être confronté au regard des autres. Le patient reçoit des injections de toxine botulique dans la vessie tous les 4 mois, par les soins du Pr DOBREMEZ (Service de chirurgie pédiatrique au CHU de Bordeaux).

En juillet 2012, le Dr BOUTEILLER relate qu'E.R. ne pèse que 20kg et mesure 1,21m. Il est toujours en proie à des problèmes d'alimentation, les quantités absorbées étant faibles. E.R. bénéficie d'une séance d'ergothérapie par semaine et continue les séances d'orthophonie.

En 2013, E.R. pèse 24kg pour 1,25m. Il est poursuivi les injections de toxine botulique au niveau du détrusor. Le rachis demeure préoccupant.

En 2014, la courbure scoliothique s'est aggravée avec une gibbosité dorso-lombaire droite qui a un peu augmenté et s'est enraidie. On retrouve une hypercyphose haute avec une hyperlordose cervicale sous-jacente majeure. E.R. porte un corset Garchois, refait au mois d'avril. Le patient se déplace en fauteuil roulant électrique dans lequel il est installé dans un siège moulé. Sur le plan de l'alimentation, il progresse et sélectionne moins les aliments. Il a globalement un niveau CE1 en mathématiques et français. Il est décidé par le Pr PEREL (Unité d'onco-hématologie pédiatrique au CHU de Bordeaux), de n'effectuer une IRM de contrôle que tous les 2 ans.

3.1.2. Antécédents médicaux

Les antécédents médicaux d'E.R. regroupent :

- NF1 diagnostiquée à 9 mois,
- bronchiolite dans la première année,
- glaucome congénital en 2004,
- épilepsie contrôlée par SABRIL® depuis 2004,
- gliomes des nerfs optiques,
- paraplégie flasque,
- compression médullaire sur NF de la jonction cervico-thoracique,
- ventilation non-invasive (VNI) nocturne.

3.1.3. Antécédents chirurgicaux

Depuis la naissance, E.R. a subi de nombreuses interventions chirurgicales :

- trabéculéctomie bilatérale en 2004,
- exérèse d'un NFP au niveau de l'omoplate gauche en mars 2007,
- réduction du NFP palpébral supérieur gauche fin janvier 2008,
- décompression médullaire par le Dr DAUTHERIBES (Service de neurochirurgie au CHU de Bordeaux) en avril 2008,
- réduction des NFP orbitaires bilatéraux par le Dr LONGUEVILLE (Unité d'ophtalmo-pédiatrie au CHU de Bordeaux) en juillet 2008 et juin 2009 (histologiquement identifiés sous microscope optique en 2009 : *figure 3*),
- amygdalectomie en juillet 2009,
- ablation d'un NFP en région infra-axillaire droite par le Dr LAVRAND (Service de chirurgie pédiatrique au CHU de Bordeaux) en mars 2011, histologiquement prouvé.

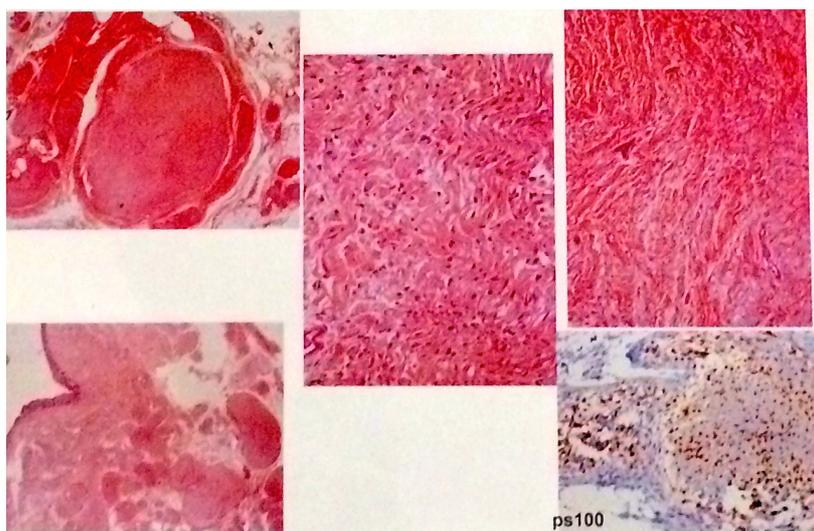


Figure 3. Résultat de l'observation par microscopie optique de la pièce opératoire prélevée au niveau de la tumeur orbitaire du patient le 12 juin 2009 par le Dr LONGUEVILLE. Prolifération des cellules de Schwann et fibres de collagène, développées sous un épiderme normal, infiltrant les tissus conjonctifs et par places, les tissus musculaires, caractérisant un NFP. Conclusions et photographie tirées du rapport du Dr Colette DEMINIÈRE du service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du Groupe Hospitalier Pellegrin-Enfants.

3.1.4. Traitements

Les traitements qu'observe E.R. sont les suivants :

- DITROPAN : 5mg matin et soir
- LIORESAL : 5mg matin, 10mg midi et 5mg soir
- INEXIUM : 20mg matin et soir
- SABRIL : 150mg matin et soir
- GEL DE POLYSILANE : à la demande en cas de douleur abdominale avec SPASFON
- COSOPT : une goutte dans chaque œil matin et soir
- TRAVATAN : une goutte dans chaque œil le soir
- IMODIUM : une dose pour 5kg de poids matin et soir
- enrichissement calorique par MALTODEXTRINE une fois par jour
- sondages urinaires 6 fois par jour

- TAMPONS OBTAL avant balnéothérapie
- lavements rectaux PERISTEEN tous les 2 jours

3.1.5. Allergies

Il est rapporté qu'E.R. manifeste une allergie au sparadrap.

3.2. Plans oral et maxillo-facial

Au niveau exo-buccal, E.R. présente de volumineux NFP envahissant le visage et les tissus mous de la face. La racine du nez est effacée, l'infiltration au niveau de l'hémiface gauche est particulièrement importante, résultant en une asymétrie faciale patente. Il présente une macrochéilite asymétrique (*cf. figure 4*).



Figure 4. Inocclusion labiale, macrochéilite et affaissement des tissus mous péri-oraux

Crédit photo : Dr Patrick ROUAS

Au niveau endo-buccal, on note une infiltration des tumeurs au niveau de tous les tissus mous, en particulier la gencive (*cf. figure 5*) et le palais (*cf. figure 6*), la langue étant

relativement préservée. Sur la crête alvéolaire, les dents se trouvent espacées et versées (cf. *figure 7*). Les rapports d'occlusion sont anarchiques mais la répétition ouverture-fermeture fait poindre une classe 3 avec promandibulie.



Figure 5. *Hyperplasie des gencives*

Crédit photo : Dr Patrick ROUAS



Figure 6. *Volumineuse infiltration tumorale palatine et malpositions dentaires associées*

Crédit photo : Dr Patrick ROUAS



Figure 7. Gencive hyperplasique et malpositions des dents 41 et 42

Crédit photo : Dr Patrick ROUAS

Sur le plan des fonctions, la mastication, la déglutition, la phonation et surtout la respiration sont entravées.

En ce qui concerne les examens d'imagerie, il a été réalisé un examen panoramique et une tomographie volumétrique numérisée du complexe cranio-facial en 2011. Ces examens objectivent une augmentation de taille remarquable des canaux mandibulaires, ainsi qu'une augmentation du diamètre des forams mentonniers (*cf. figure 8*). On note une mandibule dysmorphique avec hypoplasie bilatérale du corps, diminution bilatérale de la dimension verticale du corps, et approfondissement des échancrures sigmoïdes (*cf. figure 9*).

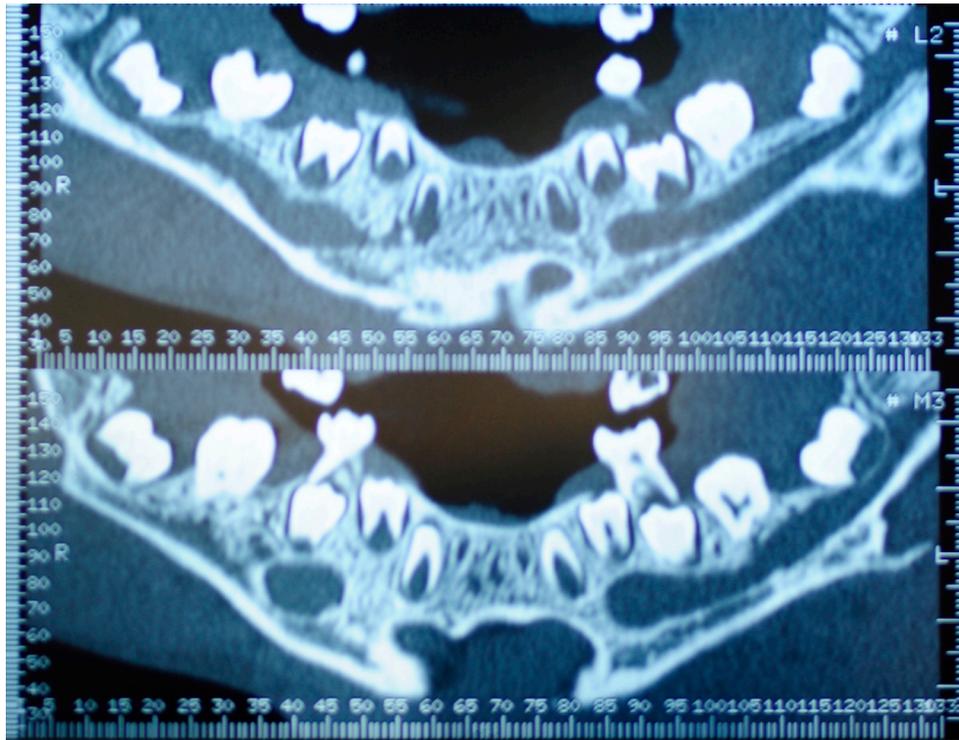


Figure 8. Coupe longitudinale curviligne de type panoramique montrant l'élargissement des canaux mandibulaires et des foramens mentonniers. Planche issue de l'examen d'imagerie 3D (NewTom® 3G, Quantitative Radiology®, Verona) réalisé en juillet 2011 par le Dr Laurent HAURET

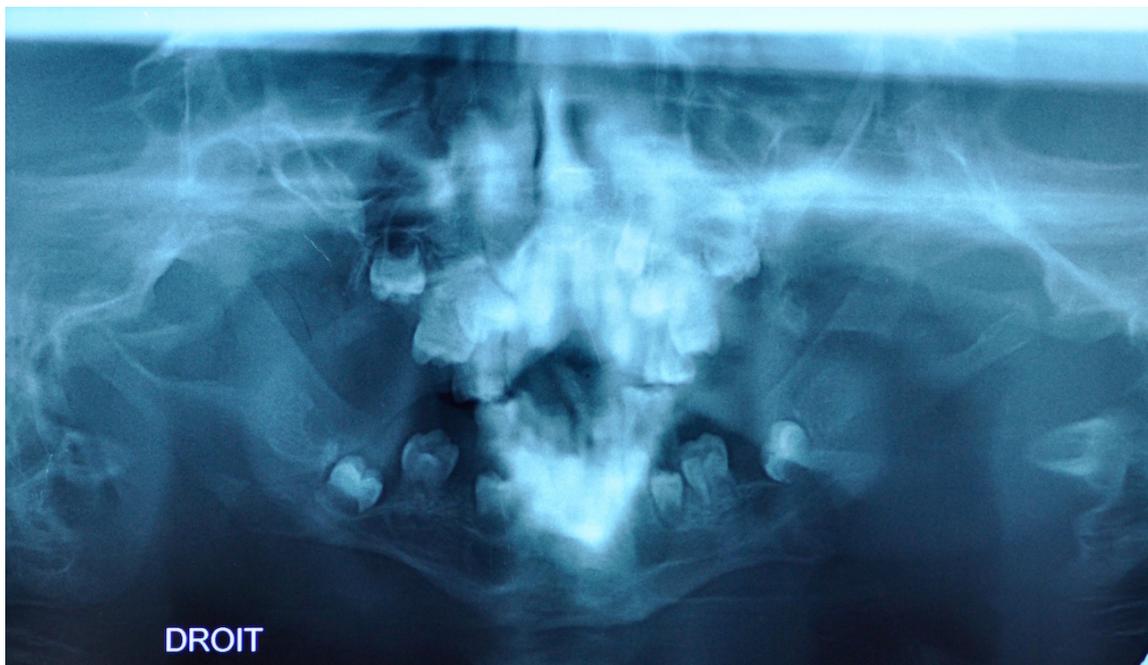


Figure 9. Examen panoramique réalisé en juillet 2011, objectivant un approfondissement des incisures sigmoïdes et l'aspect dysmorphique de la mandibule. Orthopantomogramme issu du dossier dentaire d'E.R

Sa première consultation auprès d'un chirurgien-dentiste a lieu en juin 2011 lorsque le Dr BOUTEILLER l'adresse au pôle d'Odontologie de l'hôpital Pellegrin pour les motifs de consultation suivants :

- effectuer des soins de prévention,
- absence d'éruption des incisives maxillaires permanentes.

Le Dr ROUAS assurera dès lors, le suivi d'E.R. au niveau bucco-dentaire. L'étude de l'orthopantomogramme a permis d'éliminer l'anomalie de nombre des dents, notamment concernant la denture permanente. Le léger retard d'éruption des incisives maxillaires permanentes s'explique par la rétention de ces dernières, liée aux volumineux NFP qui les circonscrivent. Le plan de traitement a été le suivant :

- Mise en place de mesures de prévention et d'hygiène bucco-dentaires par le biais de brossages avec une pâte prophylactique fluorée appliquée à l'aide d'une brosette sur contre-angle.
- En aout 2011 : extraction de la dent 53 car un kyste péri-coronaire au niveau de la dent 12 est détecté.
- Les avulsions dentaires suivantes concerneront les dents 64 en mars 2012, 54 en juin 2012 (dents douloureuses et mobiles) et 85 en août 2013.
- Mise en place de rendez-vous de contrôle tous les 6 mois.

Le dernier contrôle en avril 2014 objective une hygiène bucco-dentaire correcte et l'absence de lésion orale et dentaire. Notons qu'en fonction des impératifs extra-dentaires d'E.R., le délai de 6 mois entre les rendez-vous de contrôle peut grandement varier, ce qui constitue une difficulté pour le chirurgien-dentiste pour assurer un suivi régulier du patient. Un autre obstacle dans la prise en charge d'E.R. (et plus généralement des patients atteints sévèrement par la NF1 au niveau buccal), réside dans l'importance de ses tumeurs orales. Ces dernières gênent sensiblement la vision de l'opérateur, de même que son amplitude d'action. Toutefois, au fauteuil, E.R. se montre alerte, curieux et très coopérant ce qui permet de réaliser les manœuvres thérapeutiques relativement aisément.

4. Discussion

4.1. Réflexions sur la revue systématique de la littérature

4.1.1. Méthodologie

En ce qui concerne la recherche documentaire, nous avons dans un premier temps interrogé PubMed/MEDLINE en utilisant le thésaurus MeSH. Puis, en appliquant les mêmes mots-clés en texte libre, nous sommes parvenus à 2 conclusions :

- les résultats obtenus *via* la combinaison en texte libre étaient plus nombreux que ceux obtenus selon le thésaurus MeSH,
- la totalité des résultats obtenus *via* le MeSH était retrouvée dans les résultats obtenus par la combinaison en texte libre.

Nous avons donc conservé la formule en texte libre pour la recherche documentaire dans PubMed, bien que le MeSH constitue le thésaurus biomédical de référence.

En ce qui concerne la sélection des références, nous avons pris le parti de n'inclure que les patients atteints de NF1 seule, c'est-à-dire sans trouble associé de type Syndrome de Noonan ou Syndrome de Down, ceci afin de s'assurer que les manifestations orales des patients signaient la NF1. L'étape la plus chronophage dans ce travail systématique a été l'analyse de plus de 200 articles. Notons que la plupart des articles antérieurs aux années 1970 n'étaient pas disponibles sur internet et on été commandés, parfois à l'étranger.

Le but d'une revue systématique de la littérature est de tendre vers un fort niveau de preuve scientifique. Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la validité finale repose sur la validité de chacun des articles individuels poolés, ainsi que sur le processus utilisé pour produire la synthèse. Concernant la problématique de notre travail ciblée sur une maladie rare : la NF1, l'analyse de la littérature ne permettait pas d'isoler des études de niveaux de preuve élevé. La majorité des références que nous avons pu inclure étaient des rapports ou séries de cas, soit le niveau de preuve le plus faible dans la hiérarchie des niveaux de preuve scientifique des études. Par conséquent, la qualité de notre revue systématique tient plus de la méthodologie appliquée que des niveaux de preuve individuels des articles qui la composent.

4.1.2. Terminologie

D'un point de vue terminologique, mener une revue systématique sur la NF1 a constitué un défi. En effet, mener un tel travail sur ce sujet impose de regrouper les publications sans filtre de temps, ce qui implique de trouver les correspondances entre des termes scientifiques pouvant avoir évolué au cours des décennies. Jusqu'au milieu des années 1980, nombre d'articles relatant des manifestations orales de la neurofibromatose ne précisent pas s'il s'agit de la NF1 ou de la NF2. Elle est parfois citée en tant que forme *classique* ou *périphérique* de la neurofibromatose pour la NF1 et en tant que forme *centrale* ou *acoustique* pour la NF2. De plus, les lésions du système nerveux central peuvent être présentes dans la NF1 et les stigmates cutanés peuvent appartenir à un tableau clinique de NF2, ce qui mène à une terminologie confuse [71]. Parallèlement, les cas de *neurofibromatose* rapportés avant 1987 n'étaient pas soumis aux critères définis par les NIH. Pour minimiser ce biais de terminologie, nous avons lu avec une grande rigueur tous les articles et n'avons inclus que les cas manifestant, à notre sens, un tableau clinique probant de NF1, c'est-à-dire répondant aux critères des NIH. Ainsi, nous avons trouvé que la majorité des cas rapportés avant les années 1980 qui ne précisent pas le type de neurofibromatose correspondent à des cas de NF1, ce qui corrobore la prévalence établie nettement supérieure de la NF1 par rapport à celle de la NF2. En outre, nos nombreuses lectures nous ont amené à identifier des erreurs, du moins des interprétations au niveau terminologique. C'est ainsi que les incisures mandibulaires et les processus coronoïdes semblent parfois confondus dans la littérature. Ces biais ont été éliminés en examinant avec attention les radiographies rapportées par les auteurs. Toujours sur le plan anatomique, nous remarquons que définir une frontière nette entre gencive et muqueuse alvéolaire chez des sujets atteints de NF1 est difficile voire utopique en cas d'atteinte sévère de ces deux zones par des NF. Certains auteurs ont pu confondre les deux et nous faire aboutir à des résultats en partie biaisés concernant ces deux localisations anatomiques.

4.1.3. Biais de répétition des patients

L'un des objectifs de cette revue était d'aboutir à des résultats chiffrés, c'est-à-dire de quantifier les manifestations cliniques par nombre de cas trouvés dans la littérature, en l'absence d'étude de plus haut niveau de preuve. Lors de nos lectures, nous avons isolé

nombre d'études donnant précisément des résultats sous cette forme [9], [26], [45]. Bien que pouvant augmenter significativement le nombre de cas de notre revue, nous n'avons pas incorporé ces patients dans nos résultats chiffrés. En effet, ajouter à ces derniers les cas présentés par ces auteurs aurait abouti à des redondances multiples entre les patients : la discrimination entre les cas présentant un trouble, et les cas en présentant plusieurs n'est pas explicitée dans ces études. Les incorporer dans nos tableaux aurait augmenté le nombre de cas, mais biaisé nos résultats.

A contrario, si nous analysons les études de Shapiro *et al.* [8] et Koblin et Reil [46], nous constatons que ces derniers précisent la présence ou l'absence de chacun des troubles étudiés, chez chacun de leurs patients. Par conséquent, compter les patients présentant les troubles que nous recherchons a été possible dans ces études ; nous avons donc inclus ces patients dans nos résultats chiffrés.

4.1.4. Résultats

Au niveau des résultats, nous pouvons effectuer un parallèle intéressant entre nos résultats et ceux de l'étude de d'Ambrosio *et al.* [9] de 1988. Sur les 174 patients inclus dans notre revue, nous trouvons 66,1% de patients atteints au niveau des tissus mous, et 55,7% atteints au niveau des tissus durs. D'Ambrosio *et al.* [9] étudient 38 patients parmi lesquels 66% sont diagnostiqués atteints au niveau intra-oral et 58% atteints au niveau maxillo-mandibulaire détectés par imagerie.

Ce parallèle peut être nuancé pour deux raisons :

- L'intégralité des 174 patients que nous avons inclus est touchée au niveau des tissus mous ou durs, puisqu'il s'agit d'un critère de sélection de notre revue de la littérature. D'Ambrosio *et al.* [9] trouvent des manifestations intraorales et radiographiques du trouble non pas chez la totalité de leurs 38 patients, mais chez 35 cas, soit 92% de leurs patients.
- Notre revue de la littérature inclut les dents, organe non étudié chez les patients de d'Ambrosio *et al.* [9]. Nous n'étudions pas le crâne, structure explorée par ces derniers.

Nous parvenons toutefois au même bilan qui est que les tissus mous sont retrouvés plus impliqués dans la NF1 que les tissus osseux. A l'instar de nos conclusions, la langue est l'organe des tissus mous oraux retrouvé le plus impliqué par d'Ambrosio *et al.* [9]. Au niveau des tissus durs, il est possible que les os maxillaires et zygomatiques soient plus impliqués dans la NF1 que les fréquences que nous rapportons. En effet, au fil de nos recherches, nous avons trouvés nombre d'articles portant sur les manifestations orbitaires de la NF1, articles pouvant potentiellement impliquer os maxillaires et zygomatiques. Nous avons décidé de ne pas les inclure car dépassant la « frontière » de notre recherche. Maxillaires et zygomatiques sont trouvés impliqués aux mêmes fréquences dans la NF1, selon nos résultats. Il est probable que ces résultats puissent être en partie biaisés par la distinction difficile entre les os faciaux dans la NF1, en particulier chez les sujets sévèrement défigurés.

Certaines manifestations rarement retrouvées chez des patients atteints de NF1 peuvent être des coïncidences et ne pas représenter une manifestation du trouble. Toutefois, dans un objectif d'exhaustivité, nous avons relaté toutes les manifestations orales trouvées dans la littérature chez les patients atteints de NF1.

Concernant les agénésies dentaires chez les sujets atteints de NF1, nous n'avons inclus que deux cas issus de la littérature dans nos résultats [125], [147]. Cela est sans doute sous-estimé mais la littérature que nous avons sélectionnée ne fait pas le distinguo entre les dents manquantes suite à des extractions, et les cas d'agénésies. A ce titre, les deux cas que nous classons dans les agénésies représentent en partie des interprétations de notre part.

4.2. Rapport de cas et littérature

Globalement, les signes maxillo-faciaux et oraux trouvés chez E.R. sont conformes avec la littérature. En effet, parmi les signes des tissus durs que nous trouvons associés à la NF1, E.R. présente l'élargissement des canaux mandibulaires (qui est la manifestation mandibulaire que nous trouvons la plus fréquente chez les sujets atteints de NF1), l'approfondissement de l'incisure mandibulaire, l'élargissement des foramens mentonniers, des dents malpositionnées et retenues. En ce qui concerne les tissus mous, les caractéristiques d'E.R. adhèrent à la littérature par l'hyperplasie gingivale, l'hyperplasie jugale, les tumeurs palatines et la macrochéilite que l'on retrouve chez lui. Aucune biopsie n'a été faite sur ses

lésions intra-buccales mais au vu de ses antécédents, on peut raisonnablement suspecter des NFP intra-oraux.

On peut toutefois nuancer cette conclusion de conformité avec la littérature. La majorité des cas de NF1 identifiés dans la littérature se caractérise par des atteintes faciales unilatérales qui ne franchissent que rarement la ligne médiane. Il en résulte une certaine asymétrie dans la distribution des lésions. De ce point de vue, le cas d'E.R. est relativement singulier par son atteinte rapportée bilatérale, bien que le côté gauche soit plus touché que le côté droit. En particulier, la mandibule frappe par la symétrie de la dysmorphie qu'elle montre. D'autre part, la langue, organe que nous trouvons le plus impliqué parmi les tissus mous chez le sujet atteint de NF1, est retrouvée indemne de lésions chez E.R., de même que le plancher de la bouche. Cependant, E.R. est encore un enfant et son tableau clinique est susceptible d'évoluer dans les années à venir. En ce qui concerne les os maxillaires et zygomatiques, les résultats du scanner maxillo-mandibulaire de 2011 rédigés par le Dr HAURET ne rapportent pas d'anomalie.

Notre revue permet de se rendre compte que certaines manifestations dento-maxillo-faciales de la NF1 qui pouvaient nous paraître atypiques, comme l'élargissement important des canaux mandibulaires et des foramens mentonniers par exemple, sont en fait fréquentes dans la NF1. Il s'avère important de maîtriser le "normal" chez un individu, ainsi que les manifestations habituelles d'une pathologie, de manière à isoler les caractéristiques considérées comme atypiques vis à vis du trouble ou de la pathologie.

Conclusion

Chez les sujets atteints de NF1, il est admis que les manifestations orales et maxillo-faciales du trouble ne sont pas rares. Notre revue systématique de la littérature indique que ces dernières touchent les os, l'appareil manducateur, les muqueuses et les glandes salivaires. Chez les sujets sévèrement atteints par la NF1 comme le jeune E.R., la pathologie peut toucher tous les systèmes. La balance bénéfice-risque est alors au cœur des décisions d'intervention, et doit être réévaluée régulièrement entre les différents intervenants. Le défi sera d'assurer un suivi rigoureux pour prévenir toute complication, tout en allégeant le quotidien de ces infortunés patients.

Le chirurgien-dentiste se doit de connaître les signes et symptômes de la NF1 afin d'envisager cette dernière dans son diagnostic différentiel, et de déléguer à des médecins spécialistes en cas de lésions douteuses. Il doit faire usage de son arsenal thérapeutique pour rendre à ces patients les fonctions et l'esthétique leur permettant de développer des relations avec le monde.

Bibliographie

- [1] A. Zanca and A. Zanca, "Antique illustrations of neurofibromatosis," *Int. J. Dermatol.*, vol. 19, no. 1, pp. 55–58, Feb. 1980.
- [2] F. D. Von Recklinghausen, "Über die multiplen fibrome der Haut und ihre beziehung zu den multiplen neuromen.," *Berl. Hirschwald A*, 1882.
- [3] M. M. Cohen, "Understanding Proteus syndrome, unmasking the elephant man, and stemming elephant fever," *Neurofibromatosis*, vol. 1, no. 5–6, pp. 260–280, 1988.
- [4] M. M. Cohen, "Further diagnostic thoughts about the Elephant Man," *Am. J. Med. Genet.*, vol. 29, no. 4, pp. 777–782, Apr. 1988.
- [5] D. H. Gutmann, A. Aylsworth, J. C. Carey, B. Korf, J. Marks, R. E. Pyeritz, A. Rubenstein, and D. Viskochil, "The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2," *JAMA J. Am. Med. Assoc.*, vol. 278, no. 1, pp. 51–57, Jul. 1997.
- [6] R. E. Ferner, S. M. Huson, N. Thomas, C. Moss, H. Willshaw, D. G. Evans, M. Upadhyaya, R. Towers, M. Gleeson, C. Steiger, and A. Kirby, "Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1," *J. Med. Genet.*, vol. 44, no. 2, pp. 81–88, Feb. 2007.
- [7] S. Asgary and N. Aminzadeh, "Unilateral gingival enlargement in patient with neurofibromatosis type I," *N. Y. State Dent. J.*, vol. 78, no. 6, pp. 50–53, Nov. 2012.
- [8] S. D. Shapiro, K. Abramovitch, M. L. Van Dis, L. J. Skoczylas, R. P. Langlais, R. J. Jorgenson, R. S. Young, and V. M. Riccardi, "Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 58, no. 4, pp. 493–498, Oct. 1984.
- [9] J. A. D'Ambrosio, R. P. Langlais, and R. S. Young, "Jaw and skull changes in neurofibromatosis," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 66, no. 3, pp. 391–396, Sep. 1988.
- [10] R. E. Ferner, "Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2: a twenty first century perspective," *Lancet Neurol.*, vol. 6, no. 4, pp. 340–351, Apr. 2007.

- [11] C. Gaillard, "La neurofibromatose de Von Recklinghausen: à propos d'un cas," Thèse d'exercice, S.I., 1998, France, 1998.
- [12] B. W. Neville, J. Hann, R. Narang, and P. Garen, "Oral neurofibrosarcoma associated with neurofibromatosis type I," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 72, no. 4, pp. 456–461, Oct. 1991.
- [13] S. M. Huson, D. A. Compston, P. Clark, and P. S. Harper, "A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity," *J. Med. Genet.*, vol. 26, no. 11, pp. 704–711, Nov. 1989.
- [14] O. Bekisz, F. Darimont, and E. H. Rompen, "Diffuse but unilateral gingival enlargement associated with von Recklinghausen neurofibromatosis: a case report," *J. Clin. Periodontol.*, vol. 27, no. 5, pp. 361–365, May 2000.
- [15] R. Sigillo, H. Rivera, N. G. Nikitakis, and J. J. Sauk, "Neurofibromatosis type 1: a clinicopathological study of the orofacial manifestations in 6 pediatric patients," *Pediatr. Dent.*, vol. 24, no. 6, pp. 575–580, Dec. 2002.
- [16] K. Tsiklakis and A. Nikopoulou-Karayianni, "Multiple neurofibromatosis associated with mandibular growth and facial asymmetry," *Ann. Dent.*, vol. 49, no. 1, pp. 14–17, 1990.
- [17] P. C. Edwards, J. E. Fantasia, T. Saini, T. J. Rosenberg, S. A. Sachs, and S. Ruggiero, "Clinically aggressive central giant cell granulomas in two patients with neurofibromatosis 1," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 102, no. 6, pp. 765–772, Dec. 2006.
- [18] M. M. Daston, H. Scrable, M. Nordlund, A. K. Sturbaum, L. M. Nissen, and N. Ratner, "The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes," *Neuron*, vol. 8, no. 3, pp. 415–428, Mar. 1992.
- [19] C. BOBILLIER, "LA NEUROFIBROMATOSE DE VON RECKLINGHAUSEN: DES DONNEES CLINIQUES ET GENETIQUES AUX REPERCUSSIONS PSYCHOLOGIQUES," Thèse, Université Louis Pasteur (Strasbourg). Faculté de médecine, France, 1994.

- [20] J. Zeller and A. Hovnanian, "[Von Recklinghausen disease]," *Ann. Dermatol. Vénérologie*, vol. 119, no. 5, pp. 405–410, 1992.
- [21] K. S. G. Cunha, E. P. Barboza, E. P. Dias, and F. M. Oliveira, "Neurofibromatosis type I with periodontal manifestation. A case report and literature review," *Br. Dent. J.*, vol. 196, no. 8, pp. 457–460, Apr. 2004.
- [22] J. M. Friedman and V. M. Riccardi, Eds., *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*, 3rd ed. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1999.
- [23] R. E. Friedrich, B. Korf, C. Fünsterer, and V. F. Mautner, "Growth type of plexiform neurofibromas in NF1 determined on magnetic resonance images," *Anticancer Res.*, vol. 23, no. 2A, pp. 949–952, Apr. 2003.
- [24] R. Nguyen, L. Kluwe, C. Fuensterer, M. Kentsch, R. E. Friedrich, and V.-F. Mautner, "Plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis type 1: frequency and associated clinical deficits," *J. Pediatr.*, vol. 159, no. 4, pp. 652–655.e2, Oct. 2011.
- [25] S. Moosajee and C. Boyle, "Neurofibromatosis-1 and the provision of dental care," *Dent. Update*, vol. 37, no. 6, pp. 405–411, Aug. 2010.
- [26] L. Lee, Y. H. Yan, and M. J. Pharoah, "Radiographic features of the mandible in neurofibromatosis: a report of 10 cases and review of the literature," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 81, no. 3, pp. 361–367, Mar. 1996.
- [27] "Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference," *Arch. Neurol.*, vol. 45, no. 5, pp. 575–578, May 1988.
- [28] A. Doufexi, M. Mina, and E. Ioannidou, "Gingival overgrowth in children: epidemiology, pathogenesis, and complications. A literature review," *J. Periodontol.*, vol. 76, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2005.
- [29] D. A. Stevenson, L. J. Moyer-Mileur, M. Murray, H. Slater, X. Sheng, J. C. Carey, B. Dube, and D. H. Viskochil, "Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1," *J. Pediatr.*, vol. 150, no. 1, pp. 83–88, Jan. 2007.
- [30] M. Lammert, M. Kappler, V.-F. Mautner, K. Lammert, S. Störkel, J. M. Friedman, and

D. Atkins, "Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 16, no. 9, pp. 1161–1166, Sep. 2005.

[31] T. Kuorilehto, M. Pöyhönen, R. Bloigu, J. Heikkinen, K. Väänänen, and J. Peltonen, "Decreased bone mineral density and content in neurofibromatosis type 1: lowest local values are located in the load-carrying parts of the body," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 16, no. 8, pp. 928–936, Aug. 2005.

[32] T. Illés, V. Halmai, T. de Jonge, and J. Dubousset, "Decreased bone mineral density in neurofibromatosis-1 patients with spinal deformities," *Osteoporos. Int. J. Establ. Result Coop. Eur. Found. Osteoporos. Natl. Osteoporos. Found. USA*, vol. 12, no. 10, pp. 823–827, 2001.

[33] S. M. Huson and B. R. Korf, "The Phakomatoses," in *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*, Elsevier, 2013, pp. 1–45.

[34] P. Bandipalliam, "Syndrome of early onset colon cancers, hematologic malignancies & features of neurofibromatosis in HNPCC families with homozygous mismatch repair gene mutations," *Fam. Cancer*, vol. 4, no. 4, pp. 323–333, 2005.

[35] A. De Luca, I. Bottillo, A. Sarkozy, C. Carta, C. Neri, E. Bellacchio, A. Schirinzi, E. Conti, G. Zampino, A. Battaglia, S. Majore, M. M. Rinaldi, M. Carella, B. Marino, A. Pizzuti, M. C. Digilio, M. Tartaglia, and B. Dallapiccola, "NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome," *Am. J. Hum. Genet.*, vol. 77, no. 6, pp. 1092–1101, Dec. 2005.

[36] D. G. R. Evans, A. Moran, A. King, S. Saeed, N. Gurusinghe, and R. Ramsden, "Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought," *Otol. Neurotol. Off. Publ. Am. Otol. Soc. Am. Neurotol. Soc. Eur. Acad. Otol. Neurotol.*, vol. 26, no. 1, pp. 93–97, Jan. 2005.

[37] J. A. Trofatter, M. M. MacCollin, J. L. Rutter, J. R. Murrell, M. P. Duyao, D. M. Parry, R. Eldridge, N. Kley, A. G. Menon, and K. Pulaski, "A novel moesin-, ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor," *Cell*, vol. 72, no. 5,

pp. 791–800, Mar. 1993.

[38] D. G. Evans, S. M. Huson, D. Donnai, W. Neary, V. Blair, V. Newton, and R. Harris, “A clinical study of type 2 neurofibromatosis,” *Q. J. Med.*, vol. 84, no. 304, pp. 603–618, Aug. 1992.

[39] M. MacCollin, E. A. Chiocca, D. G. Evans, J. M. Friedman, R. Horvitz, D. Jaramillo, M. Lev, V. F. Mautner, M. Niimura, S. R. Plotkin, C. N. Sang, A. Stemmer-Rachamimov, and E. S. Roach, “Diagnostic criteria for schwannomatosis,” *Neurology*, vol. 64, no. 11, pp. 1838–1845, Jun. 2005.

[40] C. A. Powell, C. M. Stanley, S. R. Bannister, H. T. McDonnell, A. J. Moritz, and D. E. Deas, “Palatal neurofibroma associated with localized periodontitis,” *J. Periodontol.*, vol. 77, no. 2, pp. 310–315, Feb. 2006.

[41] J. D. Pfeifer, D. Ashley Hill, C. V. Ramos, I. I. Wippold FJ, and L. P. Dehner, “Meningioma presenting as an intraoral mass in a patient with neurofibromatosis type 1,” *Arch. Pathol. Lab. Med.*, vol. 124, no. 6, pp. 898–901, Jun. 2000.

[42] R. J. Gorlin, J. J. Pindborg, M. M. Cohen, and J. Cervenka, “Syndromes of the head and neck,” 2d ed., New York: McGraw-Hill, 1976, pp. 535–540.

[43] E.-M. Jouhilahti, V. Visnapuu, T. Soukka, H. Aho, S. Peltonen, R.-P. Happonen, and J. Peltonen, “Oral soft tissue alterations in patients with neurofibromatosis,” *Clin. Oral Investig.*, vol. 16, no. 2, pp. 551–558, Apr. 2012.

[44] A. Q. Al-Khatib, P. G. Fotos, and S. J. Goepferd, “Pediatric zygomaxillary neurofibromatosis type 1: case report,” *Pediatr. Dent.*, vol. 18, no. 5, pp. 403–407, Oct. 1996.

[45] R. E. Friedrich, M. Giese, R. Schmelzle, V.-F. Mautner, and H. A. Scheuer, “Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings,” *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 31, no. 1, pp. 1–9, Feb. 2003.

[46] I. Koblin and B. Reil, “Changes of the facial skeleton in cases of neurofibromatosis,” *J. Maxillofac. Surg.*, vol. 3, no. 1, pp. 23–27, Mar. 1975.

- [47] V. Visnapuu, K. Pienihäkkinen, S. Peltonen, R.-P. Happonen, and J. Peltonen, "Neurofibromatosis 1 and dental caries," *Clin. Oral Investig.*, vol. 15, no. 1, pp. 119–121, Feb. 2011.
- [48] D. G. R. Evans, M. E. Baser, J. McGaughran, S. Sharif, E. Howard, and A. Moran, "Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1," *J. Med. Genet.*, vol. 39, no. 5, pp. 311–314, May 2002.
- [49] R. E. Ferner and D. H. Gutmann, "International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis," *Cancer Res.*, vol. 62, no. 5, pp. 1573–1577, Mar. 2002.
- [50] R. E. Ferner, J. D. Lucas, M. J. O'Doherty, R. A. Hughes, M. A. Smith, B. F. Cronin, and J. Bingham, "Evaluation of (18)fluorodeoxyglucose positron emission tomography ((18)FDG PET) in the detection of malignant peripheral nerve sheath tumours arising from within plexiform neurofibromas in neurofibromatosis 1," *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 68, no. 3, pp. 353–357, Mar. 2000.
- [51] Y. Muraki, A. Tateishi, K. Tominaga, J. Fukuda, T. Haneji, and Y. Iwata, "Malignant peripheral nerve sheath tumour in the maxilla associated with von Recklinghausen's disease," *Oral Dis.*, vol. 5, no. 3, pp. 250–252, Jul. 1999.
- [52] J. B. Epstein, M. M. Schubert, and D. C. Hatcher, "Multiple neurofibromatosis. Report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 56, no. 5, pp. 560–562, Nov. 1983.
- [53] B. H. Griffith, V. L. Lewis, and P. McKinney, "Neurofibromas of the head and neck," *Surg. Gynecol. Obstet.*, vol. 160, no. 6, pp. 534–538, Jun. 1985.
- [54] B. J. Blankenship, R. A. Stout, T. Bradley Jr., and G. H. Barfield, "Neurofibrosarcoma of the palate associated with neurofibromatosis—primary or metastatic?: Review of the literature and report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 22, no. 2, pp. 139–147, août 1966.
- [55] L. S. Marocchio, D. T. Oliveira, M. C. Pereira, C. T. Soares, and R. N. Fleury, "Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years," *Clin. Oral Investig.*, vol. 11, no. 2, pp. 165–169, Jun. 2007.
- [56] N. Zachariades, M. Mezitis, E. Vairaktaris, D. Triantafyllou, C. Skoura-Kafoussia, E.

Konsolaki-Agouridaki, E. Hadjiolou, and D. Papavassiliou, "Benign neurogenic tumors of the oral cavity," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 16, no. 1, pp. 70–76, Feb. 1987.

[57] J. B. Wise, S. G. Patel, and J. P. Shah, "Management issues in massive pediatric facial plexiform neurofibroma with neurofibromatosis type 1," *Head Neck*, vol. 24, no. 2, pp. 207–211, Feb. 2002.

[58] E. O. Adekeye, A. Abiose, and R. A. Ord, "Neurofibromatosis of the head and neck: clinical presentation and treatment," *J. Maxillofac. Surg.*, vol. 12, no. 2, pp. 78–85, Apr. 1984.

[59] F. Javed, S. Ramalingam, H. B. Ahmed, B. Gupta, C. Sundar, T. Qadri, K. Al-Hezaimi, and G. E. Romanos, "Oral manifestations in patients with neurofibromatosis type-1: A comprehensive literature review," *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, Mar. 2014.

[60] M. Contrepois, "L'adaptation marginale des couronnes céramo-céramiques: revue systématique de la littérature," Thèse d'exercice, Université de Bordeaux II, France, 2011.

[61] M. R. Bongiorno, G. Pistone, and M. Aricò, "Manifestations of the tongue in Neurofibromatosis type 1," *Oral Dis.*, vol. 12, no. 2, pp. 125–129, Mar. 2006.

[62] J. D. Mettoudi and J. C. Netter, "[Oral manifestations of Recklinghausen's neurofibromatosis. Apropos of a case]," *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, vol. 88, no. 5, pp. 378–381, 1987.

[63] H. M. RAPPAPORT, "Neurofibromatosis of the oral cavity; report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 6, no. 5, pp. 599–604, May 1953.

[64] E. BADEN, H. E. PIERCE, and W. F. JACKSON, "Multiple neurofibromatosis with oral lesions; review of the literature and report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 8, no. 3, pp. 263–280, Mar. 1955.

[65] W. W. AYRES, A. J. DELANEY, and M. H. BACKER, "Congenital neurofibromatous macroglossia associated in some cases with von Recklinghausen's disease; a case report and review of the literature," *Cancer*, vol. 5, no. 4, pp. 721–726, Jul. 1952.

[66] H. Martin and C. L. Graves, "Plexiform neurofibroma (Von recklinghausen's

disease) invading the oral cavity," *Am. J. Orthod. Oral Surg.*, vol. 28, no. 12, pp. B694–B702, décembre 1942.

[67] R. L. Reynolds and C. A. Pineda, "Neurofibromatosis: review and report of case," *J. Am. Dent. Assoc.* 1939, vol. 117, no. 6, pp. 735–737, Nov. 1988.

[68] C. A. Kumar, R. C. Jagat Reddy, S. Gupta, and S. Laller, "Oral hamartomas with von Recklinghausen disease," *Ann. Saudi Med.*, vol. 31, no. 4, pp. 428–430, Aug. 2011.

[69] L. Benjelloun, W. El Wady, and B. Chami, "Neurofibromatose type 1 avec un neurofibrome lingual," *Médecine Buccale Chir. Buccale*, vol. 17, no. 1, pp. 59–64, Feb. 2011.

[70] J. Gandon and J. P. Fontanel, "[Voluminous Recklinghausen's tumor of the buccal cavity and of the submaxillar area]," *Ann. Oto-Laryngol. Chir. Cervico Faciale Bull. Société Oto-Laryngol. Hôp. Paris*, vol. 86, no. 12, pp. 753–756, Dec. 1969.

[71] J. R. Geist, D. L. Gander, and S. J. Stefanac, "Oral manifestations of neurofibromatosis types I and II," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 73, no. 3, pp. 376–382, Mar. 1992.

[72] N. Apter, J. Chemke, N. Hurwitz, and S. Levin, "Neonatal neurofibromatosis: unusual manifestations with malignant clinical course," *Clin. Genet.*, vol. 7, no. 5, pp. 388–393, Jun. 1975.

[73] J. J. KEMPTON and C. LATTO, "Neurofibromatosis presenting as macroglossia," *Arch. Dis. Child.*, vol. 26, no. 125, pp. 76–77, Feb. 1951.

[74] P. L. James and R. Treggiden, "Multiple neurofibromatosis associated with facial asymmetry," *J. Oral Surg. Am. Dent. Assoc.* 1965, vol. 33, no. 6, pp. 439–442, Jun. 1975.

[75] S. Dereköy and M. Sefali, "Plexiform neurofibroma of the submandibular gland," *J. Laryngol. Otol.*, vol. 114, no. 8, pp. 643–645, Aug. 2000.

[76] N. J. Basma and P. E. Robin, "Hemimacroglossia associated with plexiform neurofibromatosis (a case report)," *J. Laryngol. Otol.*, vol. 101, no. 7, pp. 743–745, Jul. 1987.

[77] A. Kurnatowski and H. Plewińska, "A case of neurofibromatosis of the face and

oral cavity," *Pol. Med. J.*, vol. 6, no. 5, pp. 1244–1248, 1967.

[78] J. LEWIN-EPSTEIN and J. MICHMMAN, "Multiple neurofibromatosis with oral lesions: report of case," *J. Oral Surg. Anesth. Hosp. Dent. Serv.*, vol. 20, pp. 507–510, Nov. 1962.

[79] R. Borkenhagen and S. Vazirani, "Multiple neurofibromatosis in a family," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 9, no. 3, pp. 269–274, Mar. 1956.

[80] S. Weitzner, "Plexiform neurofibroma of major salivary glands in children," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 50, no. 1, pp. 53–57, Jul. 1980.

[81] W. C. Crozier, "Upper airway obstruction in neurofibromatosis," *Anaesthesia*, vol. 42, no. 11, pp. 1209–1211, Nov. 1987.

[82] E. Baden, J. R. Jones, R. Khedekar, and W. A. Burns, "Neurofibromatosis of the tongue: a light and electronmicroscopic study with review of the literature from 1849 to 1981," *J. Oral Med.*, vol. 39, no. 3, pp. 157–164, Sep. 1984.

[83] H. B. Rasi, B. S. Herr, and A. V. Sperer, "NEUROFIBROMATOSIS OF THE TONGUE," *Plast. Reconstr. Surg.*, vol. 35, pp. 657–665, Jun. 1965.

[84] M. S. Freedus and P. K. Doyle, "Multiple neurofibromatosis with oral manifestations," *J. Oral Surg. Am. Dent. Assoc.* 1965, vol. 33, no. 5, pp. 360–363, May 1975.

[85] M. J. FREEMAN and S. M. STANDISH, "FACIAL AND ORAL MANIFESTATIONS OF FAMILIAL DISSEMINATED NEUROFIBROMATOSIS. REPORT OF A CASE," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 19, pp. 52–59, Jan. 1965.

[86] J. A. García de Marcos, A. Dean Ferrer, F. Alamillos Granados, J. J. Ruiz Masera, M. J. García de Marcos, A. Vidal Jiménez, B. Valenzuela Salas, and A. García Lainez, "Gingival neurofibroma in a neurofibromatosis type 1 patient," *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal*, vol. 12, no. 4, pp. E287–291, Aug. 2007.

[87] J. T. Salla, A. C. B. R. Johann, B. G. Garcia, M. C. F. Aguiar, and R. A. Mesquita, "Retrospective analysis of oral peripheral nerve sheath tumors in Brazilians," *Braz. Oral Res.*, vol. 23, no. 1, pp. 43–48, Mar. 2009.

[88] V. Visnapuu, S. Peltonen, T. Tammissalo, J. Peltonen, and R.-P. Happonen,

“Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis 1,” *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 70, no. 6, pp. 1351–1357, Jun. 2012.

[89] G. C. Smith and R. J. Smith, “Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen’s disease). Case report,” *Aust. Dent. J.*, vol. 24, no. 4, pp. 253–255, Aug. 1979.

[90] H. E. Hoyme, S. D. Musgrave, A. F. Browne, and J. J. Clemmons, “Congenital oral tumor associated with neurofibromatosis detected by prenatal ultrasound,” *Clin. Pediatr. (Phila.)*, vol. 26, no. 7, pp. 372–374, Jul. 1987.

[91] P. Philippart, “[Apropos of a case of von Recklinghausen neurofibromatosis with oral manifestations],” *Acta Stomatol. Belg.*, vol. 78, no. 3, pp. 217–226, 1981.

[92] A. Scarano, L. Artese, S. Annibali, M. Piccolomini, and A. Piattelli, “Bilateral diffuse gingival enlargement in a patient with type 1 neurofibromatosis,” *J. Otolaryngol.*, vol. 34, no. 4, pp. 282–285, Aug. 2005.

[93] J. R. Ana, “Oral manifestations of von Recklinghausen’s disease: report of a case,” *West Afr. Med. J. Niger. Med. Dent. Pract.*, vol. 22, no. 1, pp. 15–17, Feb. 1973.

[94] A. Mahajan, J. Dixit, and A. Bhardwaj, “Gingival enlargement in neurofibromatosis type 1: a case report and literature review,” *J. Contemp. Dent. Pract.*, vol. 11, no. 2, pp. 057–063, 2010.

[95] D. L. Gutteridge, “Neurofibromatosis: an unusual oral manifestation,” *Br. Dent. J.*, vol. 170, no. 8, pp. 303–304, Apr. 1991.

[96] A. Pasturel, A. Bellavoire, D. Cantaloube, J. P. Dandrau, P. Perichaud, and G. Payement, “[Temporomandibular joint dysfunction and neurofibromatosis. Apropos of a case],” *Rev. Stomatol. Chir. Maxillofac.*, vol. 90, no. 1, pp. 17–19, 1989.

[97] P. M. O’Driscoll, “The oral manifestations of multiple neurofibromatosis,” *Br. J. Oral Surg.*, vol. 3, no. 1, pp. 22–31, Jul. 1965.

[98] M. A. Rushton, “Case reports: Case no. 91. Neurofibroma affecting jaws,” *Am. J. Orthod. Oral Surg.*, vol. 30, no. 12, pp. 790–792, décembre 1944.

[99] C. M. Allen and M. Miloro, “Gingival lesion of recent onset in a patient with

neurofibromatosis," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 84, no. 6, pp. 595–597, Dec. 1997.

[100] J. D. Geisenheimer, "Intra-oral manifestation of neurofibromatosis: a case report," *J. N. J. Dent. Assoc.*, vol. 63, no. 4, pp. 13–15, 1992.

[101] J. C. Gilbert, D. S. Hershman, and C. E. Schow Jr, "Neurofibromatosis with oral manifestations: report of a case," *Tex. Dent. J.*, vol. 90, no. 6, pp. 24–28 passim, Jun. 1972.

[102] S. E. Winters, H. F. Husser, E. E. Simard, and J. J. Shebl, "Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with involvement of the mandible. Report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 13, pp. 76–79, Jan. 1960.

[103] N. Yamada, E. Uchinuma, N. Shioya, Y. Shimamoto, S. Kuwao, and R. Futagami, "Plexiform neurofibromatosis in an infant," *Br. J. Plast. Surg.*, vol. 45, no. 2, pp. 175–176, Mar. 1992.

[104] S. Nagata, "A systematic multiple stage surgical approach for attainment of satisfactory and favourable surgical results in an extremely severe von Recklinghausen's disease, elephantiasis neurofibromatosa," *J. Plast. Reconstr. Aesthetic Surg. JPRAS*, vol. 59, no. 6, pp. 662–674, 2006.

[105] K. Antoniadis, T. h Giannouli, and D. Kaisaridou, "Merkel cell carcinoma in a patient with Recklinghausen neurofibromatosis," *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 27, no. 3, pp. 213–214, Jun. 1998.

[106] R. E. Friedrich, R. Schmelzle, M. Hartmann, and V.-F. Mautner, "Subtotal and total resection of superficial plexiform neurofibromas of face and neck: four case reports," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 33, no. 1, pp. 55–60, Feb. 2005.

[107] M. G. de Oliveira, S. Pozatti Moure, P. Sérgio Batista, A. C. Moraes Chaves, P. V. Rados, and M. Sant'Ana Filho, "NF1 diagnosis criteria and associated sarcomatous tumor review of the literature and case report," *Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 12, no. 4, pp. 231–235, Dec. 2008.

[108] P. A. Van Damme, H. P. Freihofer, and P. C. De Wilde, "Neurofibroma in the articular disc of the temporomandibular joint: a case report," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*

Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg., vol. 24, no. 5, pp. 310–313, Oct. 1996.

[109] P. G. Watts and J. M. Theaker, "A rare cause of maxillary tuberosity enlargement: Von Recklinghausen's neurofibromatosis," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 24, no. 6, pp. 452–458, Dec. 1986.

[110] M. L. Podolsky and W. S. Fields, "Plexiform neuroma of the trigeminal nerve," *J. Pediatr.*, vol. 45, no. 6, pp. 707–716, Dec. 1954.

[111] V. J. Oikarinen, "Neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with oral involvement," *Suom. Hammaslääkäriseuran Toim. Fin. Tandlökarsällskapets Förh.*, vol. 63, no. 3, pp. 156–175, 1967.

[112] J. P. Curtin and S. W. McCarthy, "Perineural fibrous thickening within the dental pulp in type 1 neurofibromatosis: a case report," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 84, no. 4, pp. 400–403, Oct. 1997.

[113] D. A. Miles and B. A. Wright, "Palatal swellings associated with multilesional disorders: report of cases," *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 44, no. 8, pp. 666–668, Aug. 1986.

[114] B. Shetty, Y. Umesh, K. Kranti, and H. Seshan, "Periodontal manifestations of von Recklinghausen neuro fibromatosis," *J. Indian Soc. Periodontol.*, vol. 17, no. 2, pp. 253–256, Mar. 2013.

[115] E. Baden and R. J. Fischer, "MULTIPLE NEUROFIBROMATOSIS AND NEUROFIBROMA OF THE PALATE. REPORT OF A CASE," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 16, pp. 1356–1364, Nov. 1963.

[116] A. H. Friedlander, M. Swerdloff, and J. J. Mongiardo, "Von Recklinghausen's disease (multiple neurofibromatosis)," *Quintessence Int. Dent. Dig.*, vol. 7, no. 9, pp. 9–12, Sep. 1976.

[117] M. Thompson, L. H. H. Cheng, J. Stewart, A. Marker, and D. M. Adlam, "A paediatric case of a solitary fibrous tumour of the parotid gland," *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, vol. 68, no. 4, pp. 481–487, Apr. 2004.

[118] C. A. Skouteris, G. C. Sotereanos, and R. A. Strauss, "Parotid mass in a patient with

von Recklinghausen's disease," *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 47, no. 5, pp. 495–501, May 1989.

[119] R. M. Rankow, H. C. Misir, and M. C. King, "Arteriovenous fistula of external carotid artery," *Arch. Otolaryngol. Chic. Ill 1960*, vol. 88, no. 2, pp. 200–204, Aug. 1968.

[120] M. Z. Farag, "Vascular malformation of the parotid gland in Von Recklinghausen's disease," *J. Laryngol. Otol.*, vol. 97, no. 6, pp. 571–574, Jun. 1983.

[121] P. L. Auclair, J. M. Langloss, S. W. Weiss, and R. L. Corio, "Sarcomas and sarcomatoid neoplasms of the major salivary gland regions. A clinicopathologic and immunohistochemical study of 67 cases and review of the literature," *Cancer*, vol. 58, no. 6, pp. 1305–1315, Sep. 1986.

[122] F. Pisciole, M. Antolini, T. Pusiol, P. Dalrì, M. D. Lo Bello, and K. Mair, "Malignant schwannoma of the submandibular gland. A case report," *ORL J. Oto-Rhino-Laryngol. Its Relat. Spec.*, vol. 48, no. 3, pp. 156–161, 1986.

[123] A. L. Anbinder, M. R. de S. Quirino, and A. A. H. Brandão, "Verruciform xanthoma and neurofibromatosis: a case report," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 49, no. 4, pp. e6–7, Jun. 2011.

[124] W. A. Knight 3rd, W. K. Murphy, and J. A. Gottlieb, "Neurofibromatosis associated with malignant neurofibromas," *Arch. Dermatol.*, vol. 107, no. 5, pp. 747–750, May 1973.

[125] S. K. Gupta, H. V. Nema, P. L. Bhatia, K. Sasibabu, and R. Kesharwani, "The radiological features of craniofacial neurofibromatosis," *Clin. Radiol.*, vol. 30, no. 5, pp. 553–557, Sep. 1979.

[126] M. Clementi, G. Barbujani, L. Turolla, and R. Tenconi, "Neurofibromatosis-1: a maximum likelihood estimation of mutation rate," *Hum. Genet.*, vol. 84, no. 2, pp. 116–118, Jan. 1990.

[127] R. W. Stokes, "Neurofibromatosis: review of the literature," *J. Am. Osteopath. Assoc.*, vol. 86, no. 1, pp. 49–52, Jan. 1986.

[128] M. A. Pearson-Webb, M. I. Kaiser-Kupfer, and R. Eldridge, "Eye findings in bilateral acoustic (central) neurofibromatosis: association with presenile lens opacities

and cataracts but absence of Lisch nodules," *N. Engl. J. Med.*, vol. 315, no. 24, pp. 1553–1554, Dec. 1986.

[129] S. M. Huson, P. S. Harper, and D. A. Compston, "Von Recklinghausen neurofibromatosis. A clinical and population study in south-east Wales," *Brain J. Neurol.*, vol. 111 (Pt 6), pp. 1355–1381, Dec. 1988.

[130] R. J. Van Gemert, D. D. Yamashita, and J. F. Goodsell, "Multiple neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) with concurrent micrognathia. Review of the literature and report of a case," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 43, no. 2, pp. 165–173, Feb. 1977.

[131] E. Bardellini, F. Amadori, P. Flocchini, G. Conti, G. Piana, and A. Majorana, "Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. A case control study," *Eur. J. Paediatr. Dent. Off. J. Eur. Acad. Paediatr. Dent.*, vol. 12, no. 4, pp. 256–260, Dec. 2011.

[132] S. D. Vincent and T. P. Williams, "Mandibular abnormalities in neurofibromatosis. Case report and literature review," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 55, no. 3, pp. 253–258, Mar. 1983.

[133] R. G. Resende, R. G. L. Teixeira, F. de O. Vasconcelos, M. E. de S. Silva, M. H. G. Abreu, and R. S. Gomez, "Imatinib-associated hyperpigmentation of the palate in post-HSCT patient," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 40, no. 5, pp. e140–143, Jul. 2012.

[134] B. S. Wasserman, A. Finkleman, M. John, J. N. Attie, R. Tuazon, and E. Bronstein, "'Malignant schwannoma of the lingual nerve'. A case report," *J. Oral Med.*, vol. 32, no. 3, pp. 67–69, Sep. 1977.

[135] A. Stewart and B. M. Bailey, "Neurofibroma of the inferior alveolar nerve: diagnostic and management difficulties," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 30, no. 1, pp. 56–58, Feb. 1992.

[136] J. De Lange and H. P. Van den Akker, "Clinical and radiological features of central giant-cell lesions of the jaw," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 99, no. 4, pp. 464–470, Apr. 2005.

[137] J. Rittersma, L. P. ten Kate, and P. Westerink, "Neurofibromatosis with mandibular

deformities," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 33, no. 5, pp. 718–727, May 1972.

[138] M. Ruggieri, V. Pavone, A. Polizzi, S. Albanese, G. Magro, M. Merino, and P. H. Duray, "Unusual form of recurrent giant cell granuloma of the mandible and lower extremities in a patient with neurofibromatosis type 1," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, vol. 87, no. 1, pp. 67–72, Jan. 1999.

[139] H. Müller and P. J. Slootweg, "Maxillofacial deformities in neurofibromatosis," *J. Maxillofac. Surg.*, vol. 9, no. 2, pp. 89–95, May 1981.

[140] H. F. Sailer, "Mandibular asymmetry associated with perimandibular hemangiomas," *J. Maxillofac. Surg.*, vol. 1, no. 2, pp. 104–109, Jun. 1973.

[141] Y. B. Rawal, M. S. Rosebush, S. Y. Rawal, and K. M. Anderson, "Mandibular abnormalities in a patient with neurofibromatosis type 1," *J. Tenn. Dent. Assoc.*, vol. 92, no. 1, pp. 29–31; quiz 32–33, 2012.

[142] M. Hisatomi, J. Asami, H. Konouchi, Y. Yanagi, and K. Kishi, "Bone deformity showing a deep coronoid notch of the mandible in a patient with neurofibromatosis type 1," *Dento Maxillo Facial Radiol.*, vol. 34, no. 6, pp. 380–383, Nov. 2005.

[143] L. Ardekian, R. Manor, M. Peled, and D. Laufer, "Bilateral central giant cell granulomas in a patient with neurofibromatosis: report of a case and review of the literature," *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 57, no. 7, pp. 869–872, Jul. 1999.

[144] L. Holtzman, "Radiographic manifestation and treatment considerations in a case of multiple neurofibromatosis," *J. Endod.*, vol. 24, no. 6, pp. 442–443, Jun. 1998.

[145] R. J. Langford and J. W. Rippin, "Bilateral intra-osseous neurofibromata of the mandible," *Br. J. Oral Maxillofac. Surg.*, vol. 28, no. 5, pp. 344–346, Oct. 1990.

[146] B. R. Chrcanovic, R. S. Gomez, and B. Freire-Maia, "Neurofibromatosis type 1 associated with bilateral central giant cell granuloma of the mandible," *J. Cranio-Maxillo-fac. Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-fac. Surg.*, vol. 39, no. 7, pp. 538–543, Oct. 2011.

[147] D. M. Arendt, S. J. Schaberg, and J. T. Meadows, "Multiple radiolucent areas of the

jaw," *J. Am. Dent. Assoc.* 1939, vol. 115, no. 4, pp. 597–599, Oct. 1987.

[148] E. L. Lorson, P. E. DeLong, D. B. Osbon, and K. D. Dolan, "Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of case," *J. Oral Surg. Am. Dent. Assoc.* 1965, vol. 35, no. 9, pp. 733–738, Sep. 1977.

[149] R. E. Friedrich, V. F. Mautner, and H. A. Scheuer, "Loss of heterozygosity in tumor cells of a recurrent mandibular giant cell granuloma in neurofibromatosis type 1," *Anticancer Res.*, vol. 27, no. 4A, pp. 2079–2083, Aug. 2007.

[150] B. Krishnamoorthy, P. Singh, S. N. Gundareddy, M. L. Sharma, and M. Dhillon, "Notching in the posterior border of the ramus of mandible in a patient with neurofibromatosis type I - a case report," *J. Clin. Diagn. Res. JCDR*, vol. 7, no. 10, pp. 2390–2391, Oct. 2013.

[151] N. Avcu, O. Kansu, S. Uysal, and H. Kansu, "Cranio-orbital-temporal neurofibromatosis with cerebral hemiatrophy presenting as an intraoral mass: a case report," *J. Calif. Dent. Assoc.*, vol. 37, no. 2, pp. 119–121, Feb. 2009.

[152] J. B. Thornton, C. E. Tomaselli, B. Rodu, and C. J. Creath, "Neurofibroma of the mandible in an adolescent with von Recklinghausen's disease," *Pediatr. Dent.*, vol. 14, no. 5, pp. 347–350, Oct. 1992.

[153] I. Kaplan, S. Calderon, and I. Kaffe, "Radiological findings in jaws and skull of neurofibromatosis type 1 patients," *Dento Maxillo Facial Radiol.*, vol. 23, no. 4, pp. 216–220, Nov. 1994.

[154] U. Krammer, K. Wimmer, P. Wiesbauer, M. Rasse, S. Lang, A. Müllner-Eidenböck, and H. Frisch, "Neurofibromatosis 1: a novel NF1 mutation in an 11-year-old girl with a giant cell granuloma," *J. Child Neurol.*, vol. 18, no. 5, pp. 371–373, May 2003.

[155] G. R. Badger, "Solitary neurofibromatosis in the maxilla: report of oral findings," *J. Am. Dent. Assoc.* 1939, vol. 100, no. 2, pp. 213–214, Feb. 1980.

[156] Y. Robitaille, T. A. Seemayer, and A. El Deiry, "Peripheral nerve tumors involving paranasal sinuses: a case report and review of the literature," *Cancer*, vol. 35, no. 4, pp. 1254–1258, Apr. 1975.

- [157] J. E. Gurland, M. Tenner, A. Hornblass, and A. H. Wolintz, "Orbital neurofibromatosis: involvement of the orbital floor," *Arch. Ophthalmol.*, vol. 94, no. 10, pp. 1723–1725, Oct. 1976.
- [158] P. D. TOTO, "Neurofibromatosis and lipogranuloma of the mouth," *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, vol. 7, no. 4, pp. 423–426, Apr. 1954.
- [159] R. E. Friedrich, M. Giese, C. Stelljes, C. Froeder, and H. A. Scheuer, "Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1," *Anticancer Res.*, vol. 32, no. 5, pp. 2207–2214, May 2012.
- [160] V. Visnapuu, S. Peltonen, T. Ellilä, E. Kerosuo, K. Väänänen, R.-P. Happonen, and J. Peltonen, "Periapical cemental dysplasia is common in women with NF1," *Eur. J. Med. Genet.*, vol. 50, no. 4, pp. 274–280, Aug. 2007.
- [161] M. Lammert, R. E. Friedrich, J. M. Friedman, V.-F. Mautner, and T. Tucker, "Early primary tooth eruption in neurofibromatosis 1 individuals," *Eur. J. Oral Sci.*, vol. 115, no. 5, pp. 425–426, Oct. 2007.
- [162] P. Jääsaari, V. Visnapuu, M. Nyström, S. Peltonen, J. Peltonen, and R.-P. Happonen, "Dental age in patients with neurofibromatosis 1," *Eur. J. Oral Sci.*, vol. 120, no. 6, pp. 549–552, Dec. 2012.
- [163] T. Tucker, P. Birch, D. M. Savoy, and J. M. Friedman, "Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1," *Clin. Genet.*, vol. 72, no. 6, pp. 524–527, Dec. 2007.
- [164] E. S. Tsang, P. Birch, J. M. Friedman, D. Johnston, T. Tucker, and L. Armstrong, "Prevalence of dental caries in children with neurofibromatosis 1," *Clin. Oral Investig.*, vol. 14, no. 4, pp. 479–480; author reply 480, Aug. 2010.
- [165] R. E. Friedrich, C. Stelljes, C. Hagel, M. Giese, and H. A. Scheuer, "Dysplasia of the orbit and adjacent bone associated with plexiform neurofibroma and ocular disease in 42 NF-1 patients," *Anticancer Res.*, vol. 30, no. 5, pp. 1751–1764, May 2010.

Vu, Le Président du Jury,

Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,

Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,

Date, Signature :

Romain NGUYEN, Le 24 février 2015

Thèse pour l'obtention du DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2015 - n°15

Discipline : Odontologie pédiatrique, Pathologie

**LES MANIFESTATIONS ORALES ET MAXILLO-FACIALES
DE LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 :
REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE ET RAPPORT D'UN CAS SÉVÈRE**

Résumé : La neurofibromatose de type 1 est une phacomatose à transmission autosomique dominante dont la prévalence est de 1 sur 4000. Il est admis que les manifestations orales du trouble sont fréquentes. Le suivi clinique d'un cas sévèrement atteint par le trouble, notamment au niveau maxillo-facial nous permet de faire le point sur les manifestations orales et dento-maxillo-faciales de la NF1. A cette fin, nous réalisons une revue systématique de la littérature française et anglo-saxonne sur les manifestations du trouble. Nous exposons ensuite un cas clinique sévère. Les résultats de notre revue nous indiquent que les tissus mous seraient plus atteints que les tissus durs. La langue est l'organe le plus touché dans les tissus mous alors que la mandibule est l'os le plus atteint parmi les tissus durs. En dehors de l'aspect symétrique des lésions du cas que nous rapportons, ce dernier présente des anomalies orales conformes à celles trouvées dans la littérature.

Mots-clés : Neurofibromatose de type 1, oral, maxillo-facial, revue systématique

**ORAL AND MAXILLOFACIAL MANIFESTATIONS OF NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1 :
SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW AND REPORT OF A SERIOUS CASE**

Summary : Type 1 neurofibromatosis is an autosomal dominant phacomatosis whose prevalence is 1 in 4000. It is recognized that oral manifestations of the disorder are common. Clinical follow-up of a case severely affected by the disorder, including maxillofacial level allows us to take stock of the oral and maxillofacial manifestations of NF1. To this end, we carry out a systematic review of the French and Anglo-Saxon literature on oral and dento-maxillo-facial manifestations of the disorder. Then, we present the clinical case. The results of our review indicate that the soft tissues are more affected than hard tissue. The tongue is the organ most affected in the soft tissues while the mandible is the bone most affected among the hard tissue. Excluding the symmetrical appearance of the lesions of the serious case reported, the latter present oral abnormalities consistent with those found in the literature.

Key-words : Neurofibromatosis type 1, oral, maxillofacial, systematic review

Université de Bordeaux - Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques
16-20 Cours de la Marne
33082 BORDEAUX CEDEX

