



HAL
open science

Caractéristiques cliniques, paracliniques et prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints de neurofibromatose de type 1 suivis au CHU Amiens-Picardie

Laura Routier

► **To cite this version:**

Laura Routier. Caractéristiques cliniques, paracliniques et prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints de neurofibromatose de type 1 suivis au CHU Amiens-Picardie. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01333225

HAL Id: dumas-01333225

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01333225>

Submitted on 17 Jun 2016

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.

UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE D'AMIENS

Année 2016

N° 2016 – 18

**CARACTERISTIQUES CLINIQUES, PARACLINIQUES ET
PRISE EN CHARGE MULTIDISCIPLINAIRE DES ENFANTS
ATTEINTS DE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1
SUIVIS AU CHU AMIENS-PICARDIE**

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE (DIPLOME D'ETAT)
SPECIALITE PEDIATRIE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT

LE 4 MARS 2016

PAR

Madame ROUTIER Laura

PRESIDENT DU JURY : Monsieur le Professeur Berquin

MEMBRES DU JURY : Monsieur le Professeur Wallois
Madame le Professeur Milazzo
Monsieur le Professeur Gouron
Madame le Docteur Bourel-Ponchel
Monsieur le Docteur Dadban

DIRECTRICE DE THESE : Madame le Docteur Le Moing

A mon Président du Jury,

Monsieur le Professeur Patrick BERQUIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Pédiatrie)
Responsable du centre d'activité "neurologie pédiatrique"
Pôle « Femme - Couple – enfant »

Vous me faites l'honneur de présider ma thèse.

J'ai apprécié et continue d'apprécier les connaissances que vous avez su me transmettre tout au long de mon internat, sur cette si belle spécialité qu'est la neurologie pédiatrique.

Travailler au sein de votre service est une réelle chance tant par la richesse et la qualité de vos enseignements quotidiens que par l'entente qu'il y règne.

Je tenais à vous remercier de votre disponibilité au quotidien mais également d'avoir su me faire confiance, à certains moments, notamment lors de ces derniers mois.

Qu'il soit ici l'occasion de vous en remercier très sincèrement et de vous exprimer ma profonde reconnaissance.

A mon Jury,

Monsieur le Professeur Fabrice WALLOIS

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Physiologie)
Responsable du Groupe de Recherches sur l'Analyse Multimodale de la Fonction Cérébrale
Chevalier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Tout au long de mon internat, au travers de mes Master, vous avez su m'ouvrir l'esprit sur des problématiques que je n'aurais spontanément pas abordées, notamment sur des thèmes de recherche, mais également sur des valeurs plus philosophiques.

J'ai passé de bons moments à enrichir mes anglicismes et à débattre du tronc cérébral, de sa fonction, qui reste la pièce maitresse de tout notre système de vie.

J'ai énormément appris de choses à vos côtés et vous en remercie.

Je suis heureuse de travailler à vos côtés ces prochaines années dans la joie et la bonne humeur.

Madame le Professeur Solange MILAZZO

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
(Ophtalmologie)
Pôle des 5 sens

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie ici de trouver l'expression de mes remerciements.

Je tenais également à vous remercier pour les illustrations exposées dans cette thèse, que vous m'avez très gentiment transmises.

Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Richard GOURON

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
(Chirurgie infantile)

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie ici de trouver l'expression de mes remerciements.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Madame le Docteur Emilie BOUREL-PONCHEL

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier
Exploration fonctionnelle du système nerveux

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Mais au-delà de cette thèse, je voudrais te remercier, pour ton soutien au quotidien, la richesse et qualité de tes conseils et enseignements.

Je sais que je peux toujours passer pour discuter d'un dossier difficile, pour une relecture d'EEG, déguster une part de galette ou encore papoter d'autre chose.

Je sais d'ailleurs que je recevrai un accueil toujours chaleureux et agréable.

Travailler depuis une année à tes côtés est un véritable plaisir.

Monsieur le Docteur Ali DADBAN

Praticien Hospitalier
(Dermatologie)

Vous avez aimablement accepté de juger ce travail.

Très sensible à cet honneur, je vous prie ici de trouver l'expression de mes remerciements.

Je tenais également à vous remercier pour les illustrations exposées dans cette thèse, que vous m'avez très gentiment transmises.

Soyez assuré de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A ma Directrice de thèse,

Madame le Docteur Anne-Gaëlle LE MOING

Praticien Hospitalier
(Neurologie Pédiatrique)

Je tenais à te remercier pour ton encadrement et tes conseils toujours de qualité. Tu as toujours su te montrer disponible malgré un emploi du temps souvent très chargé.

Travailler avec toi sur ce projet fut un réel plaisir.

Au-delà de ce travail de thèse, au quotidien, je tenais également à te remercier pour tous les conseils, les connaissances, les astuces que tu me délivres tout au long de ma formation, surtout depuis les derniers mois.

Je pense sincèrement que je ne serais pas là aujourd'hui si je n'avais pas croisé ton chemin, moi, petite externe de DCEM3, que tu emmenais pour donner des avis dans les autres services. Je n'aurais jamais été initiée à la neurologie pédiatrique, cette vaste spécialité si passionnante.

Je me ravis déjà de travailler à tes côtés pour ces deux prochaines années.

A Maman et Papa,

Vous m'avez toujours poussée à aller plus loin, à penser que tout était possible. Merci pour tout ce que vous m'avez apportée et qui m'a permis d'arriver où je suis aujourd'hui.

A ma sœur Cathy, son mari Teddy, et mes trésors de neveux Eva et Charles

Je tenais à vous remercier pour tous les bons moments passés ensemble, pour votre soutien et votre présence à chaque étape de ma vie, depuis mes premiers pas. Cathy, certes, tu restes la seule, mais la meilleure des sœurs.

A Antoine,

Comment résumer en quelques mots tout ce que je ressens... Je te remercie sincèrement de tout ce que tu fais pour moi, pour nous. Tout ce travail n'aurait pas été possible sans toi, sans ton soutien. Je ne porte malheureusement plus de converses... ceci est une page qui se tourne mais il ne s'agit que des premières pages de ce gros livre qu'est la vie... Et courage, ta soutenance de thèse arrive, elle aussi ...

Aux superbes « pièces rapportées », à la famille au sens large...

*A Valérie et Frank, Anne et Jacques, Gérard, Guillaume, Alexandre, Anouchka, Marie-Pierre,
Mamie Francine et Papi Alain*

Je vous remercie pour votre soutien et votre accueil toujours chaleureux tout au long de ces années qui m'ont permis de décompresser également à certains moments.

A mes copains géniaux...

A Marie,

Nous avons partagé les bancs de la faculté depuis le début, vécu de supers moments ensemble. J'ai essayé de choisir le meilleur souvenir, mais il m'en vient tant. Alors, je te remercie pour tout cela mais également d'être toujours présente dans les bons moments comme dans les moins bons.

A Marion, Soso, Cam, Anna, Antoine « le Beau », Rémi, Nico, Guigui et Greg

Merci pour tous les bons moments partagés ensemble depuis maintenant plusieurs années. J'espère qu'il y en aura encore beaucoup d'autres. Et rendez-vous dans 10 ans...

A mes supers cointernes,

A Marion, Cracotte, Clém, Clémence, Maxou, Anaïs, Stefany, Hayat, Lisa, Auriane et Boris,

Merci d'avoir égayé mon internat, que de souvenirs...

A mes collègues de bureau, Axelle et Arnaud,

Merci pour votre bonne humeur au quotidien, vos petites sucreries et votre aide pour la soutenance de ma thèse.

Aux chefs qui m'ont accompagnée tout au long des stages, m'ont toujours transmis leur savoir dans la bonne humeur,

Et là je vais tenter de n'oublier personne...

A Anaïs, Anne, Claire, Coralie, François, Ghida, Guy, Eléonore, Emilie, Evelyne, Laurent, Mme Devoldère, Pierre, Reda, Yasser.

Je tenais également à remercier les équipes de Neurologie Pédiatrique, des EFSN pédiatriques, de Réanimation Néonatale et Pédiatrique et d'Hémo-oncologie Pédiatrique.

Mais également, les équipes de Pédiatrie et de Néonatalogie d'Abbeville et de Saint Quentin.

Merci à Mr Grelpois de m'avoir gentiment transmis le listing des patients NF1 suivis en dermatologie.

Et enfin, un grand merci à Laurent pour son aide et sa disponibilité tout au long de ce travail, surtout que les statistiques... ce n'était pas gagné pour moi!

Table des matières

Abréviations	14
I. Introduction	15
1. Historique.....	15
2. Manifestations cliniques.....	16
a. Atteintes dermatologiques	17
b. Manifestations neurologiques non tumorales	21
c. Atteintes ophtalmologiques	23
d. Manifestations orthopédiques.....	25
e. Manifestations oncologiques	27
f. Manifestations endocriniennes	28
g. Autres atteintes	28
3. Caractéristiques génétiques	29
4. Aspects physiopathologiques	29
5. Recommandations officielles concernant la prise en charge des patients atteints de NF1	31
II. Matériel et Méthodes.....	34
1. Critères d'inclusion et critères d'exclusion	34
2. Recueil des données	34
3. Analyses statistiques.....	36
III. Résultats	37
1. Données épidémiologiques générales de la cohorte	37
2. Diagnostic génétique.....	40
3. Données cliniques	40
a. Complications neurologiques et prise en charge	42
b. Complications ophtalmologiques	47
c. Complications dermatologiques	49
d. Complications orthopédiques	50
e. Manifestations endocriniennes	53
f. Complications rénales	53
g. Troubles psychologiques associés	53

IV. Discussion	54
1. Données épidémiologiques	54
2. Les difficultés diagnostiques : des critères diagnostiques aux signes d'appel, d'aide au diagnostic	55
3. Caractéristiques des complications cliniques et paracliniques	56
a. Sur le plan neurologique.....	56
b. Sur le plan ophtalmologique.....	61
c. Sur le plan dermatologique.....	63
d. Sur le plan orthopédique.....	63
4. Les particularités génétiques de la NF1	64
5. Place des recommandations internationales sur la prise en charge de la NF1 chez l'enfant	65
a. Recommandations pour le diagnostic précoce de NF1	65
b. Place de l'IRM cérébrale et des voies optiques.....	65
V. Conclusion	67
Bibliographie.....	68
Table des illustrations.....	72
Résumé.....	74
Abstract	74

Abréviations

CLIS: Classe d'Intégration Scolaire

CMP: Centre Médico-Psychologique

CMPP: Centre Médico-Psycho-Pédagogique

CRTLA: Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages

EEG: Electroencéphalogramme

GDP: Guanosine diphosphate

GTP: Guanosine triphosphate

GVO: Gliome des voies optiques

HTA: Hypertension artérielle

IEM: Institut d'Education Motrice

IME: Institut Médico-Educatif

IRM: Imagerie par Résonance Magnétique

NF1: Neurofibromatose de type 1

OBNI: Objets Brillants Non Identifiés

RR: Rapport de risque

SEGPA: Section d'Enseignement Général et Professionnel Adapté

TCL: Tache café-au-lait

TDAH: Trouble avec Déficit de l'Attention-Hyperactivité

TDM: Tomodensitométrie

TSA: Troubles du Spectre Autistique

ULIS: Unité Localisée pour l'Inclusion Scolaire

I. Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est la pathologie génétique, autosomique dominante, la plus fréquente, touchant environ 1/3500 personnes. Elle concerne toutes les ethnies avec un sex-ratio de 1 [1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11]. Cette pathologie appartient à la grande famille des syndromes neurocutanés. Elle prédispose au développement de tumeurs bénignes et malignes [6]. L'espérance de vie des patients atteints d'une NF1 est significativement diminuée, en moyenne de 15 ans par rapport à celle de la population générale [7,12]. Cette diminution est très majoritairement liée aux complications tumorales malignes qui sont notifiées 34 fois plus fréquemment sur les certificats de décès que sur ceux concernant des personnes non atteintes de NF1 [13]. Les complications cardiovasculaires, entraînant le décès, sont plus fréquemment retrouvées chez les adultes atteints de NF1, âgés de moins de 30 ans [7,13].

1. Historique

Mark Akenside, médecin anglais, est le premier à faire l'observation en 1768 du cas d'un patient porteur de nombreuses « verrues » parsemant son corps, héritées de son père. C'est également la première fois qu'apparaît la notion d'hérédité. A son tour, Wilhelm Gottlieb Tilesius von Tilenau, un médecin allemand, décrit le cas d'un patient du Professeur Ludwig. Il publia à ce sujet : « Case History of Extraordinarily Unsightly Skin ». Ce patient, nommé « l'homme verrue », présentait de nombreuses formations cutanées, des taches pigmentées, une tête élargie, une élévation d'épaule et un prurit. Frederick von Recklinghausen, un anatomo-pathologiste allemand, rapporta, en 1882, trois cas de la littérature et deux issus de son expérience personnelle avec une description très précise de cette pathologie, lors du 25ème anniversaire de l'Institut d'anatomo-pathologie de Berlin, au cours d'une conférence dédiée à son maître Rudolf Virchow. Cette pathologie conservera alors son nom (Illustration 1). Il fut également le premier à décrire le risque de développement de tumeurs à partir des tissus neuronaux étudiés [14,15,16].

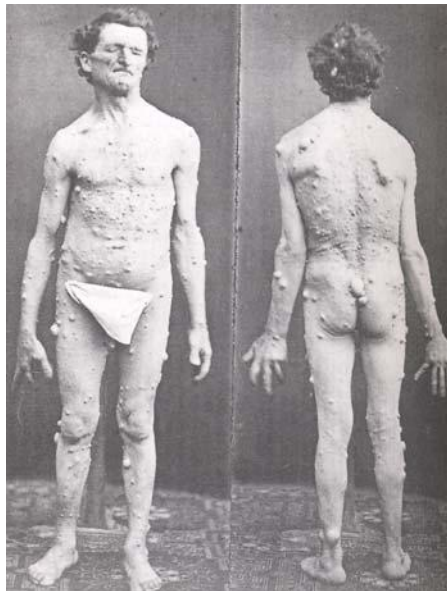


Illustration 1: Illustration originale de Von Recklinghausen en 1882.

2. Manifestations cliniques

La NF1 est une affection multisystémique, progressive, polymorphe, concernant les tissus dérivés de la crête neurale. De ce fait, il existe des atteintes principalement neurologiques, dermatologiques, ophtalmologiques et orthopédiques [2,3,5,12,17,18,19]. Le diagnostic est clinique, posé par un faisceau de critères internationaux définis par la conférence de consensus du « National Institute of Health » en 1988 [1]. En effet, au moins deux des sept critères suivants sont nécessaires au diagnostic [3,6,20] :

- Au moins 6 taches café-au-lait (TCL) mesurant :
 - au moins 5 mm dans leur plus grand diamètre avant la puberté
 - au moins 15 mm après la puberté
- 2 neurofibromes ou plus quelque soit leur type et/ou 1 neurofibrome plexiforme
- Ephélides inguinales et/ou axillaires
- Au moins 2 nodules de Lisch
- Au moins une lésion osseuse spécifique : dysplasie de l'os sphénoïde, dysplasie ou amincissement des os longs
- Un gliome des voies optiques
- Un antécédent familial de NF1 au 1er degré

Le diagnostic est parfois difficile chez le jeune enfant du fait d'une symptomatologie clinique qui s'enrichit avec l'âge [9,12]. Les complications pédiatriques les plus fréquentes sont les troubles des apprentissages, les gliomes des voies optiques et la scoliose [3].

a. Atteintes dermatologiques

Taches café-au lait

Elles représentent les premières manifestations cliniques. Souvent congénitales, elles peuvent apparaître dans la première année de vie, rarement après l'âge de 2 ans [5,7,21]. Ces lésions maculaires sont réparties de façon aléatoire, bien délimitées avec une teinte homogène plus ou moins foncée pouvant être identifiées à la lumière de Wood (Illustration 2) [3,5,6,21]. A l'adolescence, 90% des patients présentent des TCL [5]. Elles ont tendance à pâlir et pour certaines à disparaître avec l'âge [5,21].

Ces TCL sont le plus souvent, le signe évocateur de la NF1, mais non spécifique et insuffisant lorsqu'elles sont isolées [12]. En effet, 10 à 25% des enfants de la population générale sont porteurs d'une à trois TCL [5,20]. Leurs caractéristiques, leurs nombres, leurs tailles et les signes associés sont indispensables au diagnostic. [5,22].

Ephélides

Les éphélides ou lentigines correspondent à des petites TCL, d'1 à 3 millimètres de diamètre, qui siègent dans les régions axillaires, inguinales, sous-mammaires ou encore les régions sous-mentonnières et cervicales (Illustration 2) [5]. Elles sont rarement présentes avant l'âge de 2 ans mais leur prévalence atteint 80% à l'âge de 6 ans, puis 90% à l'âge adulte [3,5,6,10,21].



Illustration 2: Taches café au lait et éphélides axillaires chez un patient suivi au CHU Amiens-Picardie.

Neurofibromes cutanés et sous-cutanés

Ce sont des tumeurs bénignes hétérogènes, développées à partir du tissu neural, constituées de cellules de Schwann, de fibroblastes, de mastocytes et de cellules périneurales, pouvant se développer dans n'importe quelle région [6,7,10,11,12,23]. Les neurofibromes cutanés sont indolores, mous, mobiles, sessiles ou pédiculés (Illustration 3). Ils n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte [6,10,20,21]. Leur nombre et leur taille augmentent lors de la puberté et la grossesse, bien qu'il ne soit pas, à l'heure actuelle, démontré une quelconque influence hormonale sur le développement de ces tumeurs [3,5,6]. Le traitement par laser pouvait permettre l'ablation de petits neurofibromes (Illustration 4) [20].



Illustration 3: Neurofibromes multiples chez un patient adulte suivi en dermatologie au CHU Amiens-Picardie.



Illustration 4: Enfant présentant 2 neurofibromes cutanés traités par vaporisation laser CO2 (photographies avant et après traitement local).

Quant aux neurofibromes sous-cutanés, ils apparaissent rarement lors de la première décennie. Leur prévalence atteint 20% à l'âge adulte [5,21]. Ils se développent à partir de troncs nerveux plus importants. Ils sont plus souvent palpables que visibles, bombant sous la peau, sensibles ou douloureux, pouvant provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux [5,21].

Ces deux types de neurofibromes ne sont pas à risque de transformation maligne mais peuvent entraîner un préjudice esthétique [6] et des symptômes compressifs qui peuvent alors justifier un traitement chirurgical [23].

Neurofibromes plexiformes

Ce sont des tumeurs histologiquement proches des neurofibromes cutanés et sous-cutanés, congénitales, présentes avant l'âge de 5 ans composées davantage de matrice extracellulaire [3,5,6,10]. Ils peuvent se développer à partir de la gaine des troncs, des racines nerveuses, de fibres nerveuses périphériques ou sympathiques (Illustration 5) [6,7]. Ces tumeurs peuvent s'étendre à la peau en regard qui est alors toujours anormale associant hypertrophie, hypertrichose et hyperpigmentation [3,5,21,23,24]. Leur prévalence chez les enfants atteints de NF1 serait de 30% [23]. Ils présentent un risque de dégénérescence maligne sous la forme de tumeur maligne des gaines nerveuses (10%) et de complications fonctionnelles. Ils exposent à des risques de compression sévère médullaire lorsque le neurofibrome a une localisation intradurale, de compression médiastinale, nerveuse périphérique selon sa localisation [23]. Une localisation proche de structures osseuses peut également entraîner des ostéolyses, des anomalies de croissance osseuse ou aggraver des scolioses [23]. Des complications esthétiques majeures par hypertrophie de segments

corporels peuvent être observées. La localisation d'un neurofibrome plexiforme para-orbitaire expose au risque d'atteinte ophtalmologique pouvant être responsable d'une amblyopie [5,21].



Illustration 5: Neurofibrome plexiforme de l'hypochondre droit (et hamartomes anémiques pré-thoraciques) chez un patient de notre série.

Autres

L'association xanthogranulomes juvéniles - NF1 reste encore débattue à l'heure actuelle [10]. Il s'agit d'une atteinte dermatologique bénigne, caractérisée par des lésions cutanées papulo-nodulaires de couleur jaune orangée, caractérisées histologiquement par une prolifération lymphocytaire [25] (Illustration 6). Ils apparaissent dans les deux premières années de la vie et régressent lentement. Ils peuvent être associés très rarement à la survenue d'une leucémie myéloïde juvénile chronique (0,004% des cas) [5,10].



Illustration 6: Xanthogranulomes juvéniles.

b. Manifestations neurologiques non tumorales

Troubles neurocognitifs

30 à 60% des patients atteints de NF1 présentent des difficultés d'apprentissage sans profil spécifique [3,5,6,7,11,17,26,27,28]. Ces troubles peuvent concerner aussi bien les domaines verbaux que non verbaux d'apprentissage. Les troubles les plus fréquents, mais pouvant revêtir un aspect atypique, sont un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité [5,6,28]. Ces patients présentent très fréquemment des difficultés visuomotrices et visuospatiales [28,29]. Ils peuvent également présenter des troubles verbaux [3,26,28]. Ces troubles altèrent parfois considérablement la scolarité ainsi que la qualité de vie et nécessitent, par conséquent, un dépistage et une prise en charge précoce chez l'enfant [5,6,28,30].

Les enfants atteints de NF1 peuvent également présenter des troubles du spectre autistique avec une prévalence d'environ 25%, supérieure à celle de la population générale [31,32].

La survenue d'un retard mental dans la population atteinte de NF1 serait de fréquence comparable à celle de la population générale (environ 3 à 8%) [3,5,7,17].

Les IRM cérébrales des patients atteints de NF1 montrent, dans 50 à 70%, la présence des « Objets brillants non identifiés » (OBNI) ou « Focal Area Signal Intensity » (FASI) qui correspondent à des hypersignaux en séquence T2 et/ou FLAIR, bien délimités, sans effet de masse, ni prise de contraste (Illustration 7) [3,5,21,33,34]. Ces anomalies intéressent préférentiellement les noyaux gris centraux, le cervelet et le tronc cérébral. Elles tendent à s'estomper voire disparaître à l'âge adulte [3,4,5,6,7,10,26,27]. Ils correspondraient à des

zones de prolifération gliale, de la vacuolisation de myéline et/ou à des zones d'œdème [3]. Leur signification clinique demeure incertaine. Certaines études ont supposé une corrélation entre ces anomalies et la présence de troubles cognitifs, non retrouvée dans d'autres [3,7,33,35,36,37].

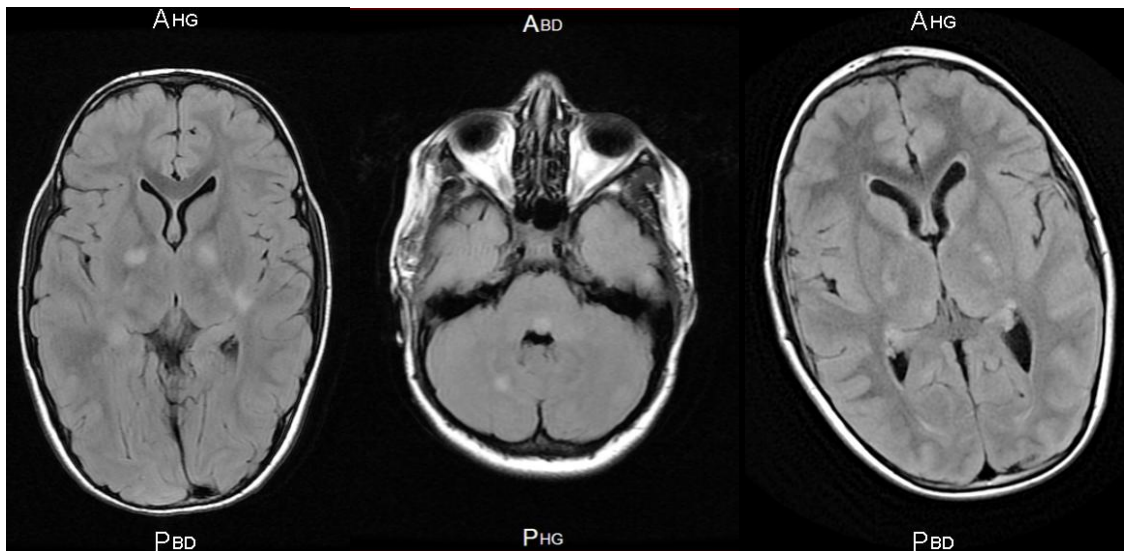


Illustration 7: IRM d'enfants présentant des OBNI en séquences FLAIR, coupes axiales.

Hydrocéphalie

L'hydrocéphalie est un trouble de la circulation du liquide céphalo-rachidien (LCR) provoquant une accumulation intraventriculaire de LCR et entraînant une dilatation ventriculaire progressive [38]. Elle est secondaire à de multiples pathologies. En ce qui concerne la NF1, le plus souvent, elle est secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable (1-2% des patients) [5,7,20,34,39].

Autres atteintes neurologiques

Des vasculopathies cérébrales, des sténoses artérielles, des anévrysmes, pouvant toucher l'ensemble du système vasculaire, peuvent être rencontrés [5,19,40]. Des syndromes de Moyamoya peuvent être rencontrés ; il s'agit d'atteintes vasculaires cérébrales, progressives, occlusives [19]. Leurs prévalences, même si mal connues, seraient de 2.5% [19,40].

L'épilepsie est augmentée en fréquence [5,7,39,41,42]. Elle n'est généralement pas la règle et concerne 4 à 6% des patients NF1 tout âge confondu, soit 1 à 2% de plus que la

population générale [4,20,27,34,39,41]. La survenue de crises partielles est majorée chez ces patients [34,41]. La plupart de ces épilepsies (77%) débute dans l'enfance [34,41]. Ses causes en sont multiples [39]. Les crises présentées par les patients NF1 ne sont pas spécifiques. Concernant la sensibilité au traitement antiépileptique, les avis divergent. En effet, la plupart des études sont en faveur d'un contrôle de l'épilepsie avec au maximum un traitement antiépileptique [4,27,34]. D'autres études ont des résultats plus réservés et attestent que ces épilepsies sont plus difficiles à contrôler avec un traitement antiépileptique par rapport à celles rencontrées dans la population générale (34% vs 60%) [41]. Tous s'accordent cependant à dire que les épilepsies rencontrées chez ces patients NF1, sont plus facilement contrôlables que celles rencontrées chez des patients présentant d'autres syndromes neuro-cutanés (sclérose tubéreuse de Bourneville, Maladie de Sturge-Weber...) [4,27,34].

Les enfants atteints de NF1 présentent plus fréquemment des céphalées. Pour certains, il s'agissait de véritables migraines [3,5,34,41,42].

Une macrocrairie est retrouvée chez 24% des patients NF1 [3,5,6,27]. Une hypotonie peut être également décrite [7,26].

c. Atteintes ophtalmologiques

Nodules de Lisch

Ils sont pathognomoniques de la NF1 [3]. Il s'agit de petits hamartomes iriens correspondant à une prolifération de mélanocytes et de fibroblastes (Illustration 8) [7]. Ils n'entraînent aucune anomalie ni gêne fonctionnelle [5,21]. Leur nombre augmente avec l'âge. Ils sont présents chez seulement 10 % des patients avant l'âge de 6 ans puis dans 90% des cas après l'âge de 16 ans [5,10,21]. Leur diagnostic peut être fait à l'examen à l'œil nu mais nécessite le plus souvent un examen à la lampe à fente [5].



Illustration 8: Hamartomes iriens ou nodules de Lisch chez nos patients NF1.

Gliome des voies optiques (GVO)

Le GVO est la tumeur intracrânienne la plus fréquente au cours de la NF1 [5,21,26]. Elle correspond histologiquement à un astrocytome pilocytique [3]. Le plus souvent, le gliome atteint les nerfs optiques et/ou le chiasma optique (Illustration 9). Parfois ce gliome s'étend aux voies optiques rétrochiasmatiques. Il peut également atteindre l'hypothalamus [3,43].

Son incidence au cours de la NF1 est de 15 à 20% toutes formes confondues (symptomatiques et asymptomatiques) [5,6,9,10,18,21,43]. Les GVO symptomatiques touchent entre 1.5 et 7.5% des patients NF1 [5,9,18,21]. L'âge moyen de survenue est de 4 à 5 ans [5,21].

Au moment du diagnostic du gliome, 50 % des patients présentent des anomalies de l'examen ophtalmologique. Il s'agit le plus souvent d'une baisse de l'acuité visuelle, et plus rarement d'une anomalie du champ visuel ou du réflexe pupillaire. Les signes endocrinologiques à type de puberté précoce sont plus rares et associés aux gliomes de localisation chiasmatique [5,6,18,44].

L'histoire naturelle des GVO au cours de la NF1 est imprévisible et variable. Il est rare d'observer une évolution clinique ou radiologique même si la lésion est cliniquement symptomatique au moment du diagnostic. Toutefois, les évolutions rapides mettant en jeu les pronostics visuel et vital sont possibles et totalement imprévisibles. Seuls les GVO symptomatiques et évolutifs relèvent d'un traitement [3,5,21]. Ces évolutions différentes ne sont à l'heure pas élucidées [3]. Le traitement de référence reste à l'heure actuelle, la polychimiothérapie. La radiothérapie est à éviter, même si souvent efficace, compte tenu du risque de séquelles à type de vasculopathie, dégradation psycho-intellectuelle, déficit en hormone de croissance et tumeur secondaire [18,23].



Illustration 9: Gliomes des 2 nerfs optiques, IRM séquence T1, coupe axiale.

Autres anomalies ophtalmologiques

D'autres anomalies peuvent être trouvées au cours de la NF1: des lésions rétiniennes hamartomateuses, une hypertrophie des nerfs cornéens, une ptose palpébrale isolée ou associée à un neurofibrome palpébral ou orbitaire, des anomalies de la convergence, un glaucome congénital, souvent associé à un neurofibrome plexiforme palpébral [5,7,21].

d. Manifestations orthopédiques

Dysplasie osseuse

La dysplasie osseuse est congénitale. Elle touche les os longs et préférentiellement le tibia (Illustration 10). Dans ce cas, elle peut entraîner précocement une courbure congénitale d'une jambe ou, plus tardivement, un trouble de la marche. Elle peut être révélée par des fractures avec pseudarthroses secondaires (1 à 3%) difficiles à prendre en charge [5,7,45].



Illustration 10: Dysplasie osseuse tibiale droite.

La dysplasie congénitale de l'aile du sphénoïde est également présente chez moins de 1% des patients NF1. Elle est souvent accompagnée d'un neurofibrome plexiforme orbitaire [5].

Des dysplasies vertébrales peuvent être rencontrées. Les signes de dystrophie vertébrale à rechercher sont [5,21,45,46] :

- une accentuation de la concavité, le plus souvent postérieure, qui correspond à une cunéiformisation avec des bords qui ne sont plus parallèles, nommée également « aspect en feston » ou « scalloping »,
- un amincissement des pédicules,
- des côtes étroites,
- un élargissement du canal rachidien et des trous de conjugaison.

Cyphoscoliose

Elle atteint 10 à 20 % des patients NF1 [3,6]. Généralement les troubles de la statique rachidienne apparaissent après l'âge de 7 ans [7,45]. Le plus souvent, il s'agit d'atteintes peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée, et contrôlables par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou le port d'un corset [5].

Les scolioses sévères sont rares (moins de 5 % des cas) en lien avec des dystrophies vertébrales plus ou moins étendues. Elles peuvent avoir un retentissement cardiorespiratoire

important pouvant être à l'origine d'une insuffisance respiratoire restrictive par réduction des volumes respiratoires et d'une fibrose pulmonaire. Elles peuvent survenir également lors de l'existence d'un méningocèle ou de neurofibromes nodulaires para ou intravertébraux, faisant risquer une compression médullaire. Ces troubles de la statique vertébrale apparaissent plus tôt en cas de dysplasie osseuse et nécessitent très fréquemment un traitement chirurgical [5,45].

e. Manifestations oncologiques

Tumeurs malignes des gaines nerveuses

Très rares avant l'âge de 10 ans, elles constituent la principale complication de la NF1 à l'âge adulte (3-5%) [3,5,7,9,21,23]. Elles peuvent se développer à partir de neurofibromes plexiformes, cutanés ou viscéraux. Les signes d'appel sont une augmentation rapide de taille d'un neurofibrome ancien ou nouvellement apparu, l'apparition ou la majoration d'une symptomatologie douloureuse [23]. Le risque métastatique est important et le pronostic, sombre [5,7,47].

Autres tumeurs

Elles sont exceptionnelles mais pourraient être plus fréquemment rencontrées au cours de la NF1: leucémies, myélodysplasies, rhabdomyosarcome, tumeurs carcinoïdes, phéochromocytome malin et tumeur de Wilms (néphroblastome) [5,23].

Les patients atteints de NF1 sont également exposés à un risque supplémentaire de survenue d'autre tumeur du système nerveux central. Elles se développent préférentiellement sur la ligne médiane cérébrale, les hémisphères cérébraux ou la moelle épinière mais le plus souvent, il s'agit de gliome du tronc [23]. Ils sont souvent peu ou pas évolutifs. Cependant, certains peuvent entraîner des troubles sévères et évoluer vers un astrocytome anaplasique [5,23]. Des épendymomes, des médulloblastomes, des tumeurs neuroectodermiques, dysembryoplasiques et des méningiomes peuvent être rencontrés [23].

Par ailleurs, les enfants atteints d'une NF1 et traités pour une complication tumorale présente un risque supplémentaire de survenue de tumeurs malignes secondaires au traitement par radiothérapie ou chimiothérapie (ostéosarcome, syndrome myélodysplasique...) [5]. L'indication de la radiothérapie est limitée compte-tenu du risque d'évolution des neurofibromes plexiformes [7,23].

f. Manifestations endocriniennes

Anomalies de croissance et pubertaires

Elles sont rares. Une puberté précoce peut être secondaire et révéler un gliome du chiasma [44]. Des retards staturaux étaient fréquemment retrouvés [5,7,44].

Phéochromocytome

Le phéochromocytome chez les patients atteint de NF1 reste une complication rare (moins d'1% des cas à l'âge adulte) [44]. Il est le plus souvent surrénalien. Il est exceptionnellement asymptomatique et entraîne le plus souvent des crises hypertensives mêlant poussées sudorales, anxiété, agitation, céphalée et palpitations [5].

g. Autres atteintes

Atteintes artérielles

Les dysplasies artérielles pariétales fibro-musculaires sont fréquentes et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, les artères pulmonaires mais, préférentiellement elles ont une localisation cérébrale et/ou rénale [7]. Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension artérielle. C'est avec le phéochromocytome surrénalien la seconde cause d'hypertension artérielle au cours de la NF1 [5].

Atteintes gastro-intestinales

Elles peuvent être secondaires à la survenue de neurofibromes avec une prévalence estimée à environ 2% et de tumeurs carcinoïdes. Des léiomyomes, des ganglioneuromes et des sarcomes ont également été rapportés. Les symptômes révélateurs sont souvent des douleurs, une dyspepsie et une constipation. Une hématomèse, un melæna peuvent être également révélateurs [5,20,47].

Atteintes pulmonaires

Les neurofibromes intrapulmonaires, bien que le plus souvent asymptomatiques, peuvent se révéler par l'apparition d'une toux ou de difficultés respiratoires, lorsqu'ils sont de taille importante [5].

Complications du système urinaire

Une hydronéphrose et/ou des troubles urinaires peuvent être secondaires à la compression des voies urinaires par des neurofibromes rétropéritonéaux ou pelviens [5].

3. Caractéristiques génétiques

Le gène responsable de la NF1 a été découvert en 1990. Il appartient à la famille des gènes suppresseurs de tumeur [5,41]. Il est localisé sur le bras long du chromosome 17, dans la région 17q11.2 [3,10]. Il comprend plus de 360 kilobases d'acides desoxyribonucléiques et plus de 60 exons [3,5,21]. Les mutations de novo concernent 30 à 50 % des patients [2,5,6,7,9,21]. Sa pénétrance est complète, proche de 100% à l'âge de 5 ans, mais son expressivité est variable au sein d'une même famille [3,5,6,10,11,21,26]. Le gène de la NF1 est le site d'un taux de néomutations spontanées le plus important du génome [10,21]. Plus de 1000 mutations sont actuellement connues ce qui permet un diagnostic génétique chez 95% des patients [7,10,11,48]. Cependant, il n'existe pas à ce jour de corrélation génotype-phénotype [3,7,8,10,21].

La recherche de mutation n'est pas indispensable au diagnostic de NF1, qui reste clinique. Cependant, l'identification d'une mutation pathogène chez un jeune patient, présentant un unique critère diagnostique clinique, peut permettre un diagnostic précoce.

4. Aspects physiopathologiques

Le gène de la NF1 code pour la neurofibromine, une protéine qui appartient à la grande famille des protéines GAP (« GTPase activating protein ») [2,3,21]. Il s'agit d'une protéine cytoplasmique ubiquitaire de 220 à 320 kilodaltons, comprenant 2818 acides aminés, [2,3,5,6,11,21]. La neurofibromine est présente dans de nombreuses cellules, principalement dans les cellules de Schwann, les oligodendrocytes, les astrocytes, les leucocytes, les neurones et les cellules de la medulla de la glande surrénalienne [6,10].

La neurofibromine contrôle le cycle cellulaire en inhibant la voie d'activation du proto-oncogène RAS [2,3,5,6,11] (Illustration 11). La protéine proto-oncogène RAS, en

transmettant des signaux extracellulaires au noyau cellulaire, stimule la différenciation et la croissance cellulaire ; elle est active lorsqu'elle est liée à une molécule de GTP [2,11,26]. La neurofibromine permet l'inactivation de la protéine RAS en hydrolysant la molécule de GTP en GDP à laquelle elle est liée [6,11,21]. Ainsi, l'absence de production de neurofibromine chez les patients NF1 est à l'origine d'un haut niveau de protéine RAS active, ce qui entraîne une dysrégulation cellulaire par un excès de signalement en faveur d'une prolifération cellulaire [2,6]. Cela explique les phénotypes tumoraux présentés par certains patients. En effet, l'inactivation dans les cellules de Schwann et les astrocytes contribue à la formation de tumeurs au sein du système nerveux central et périphérique [27].

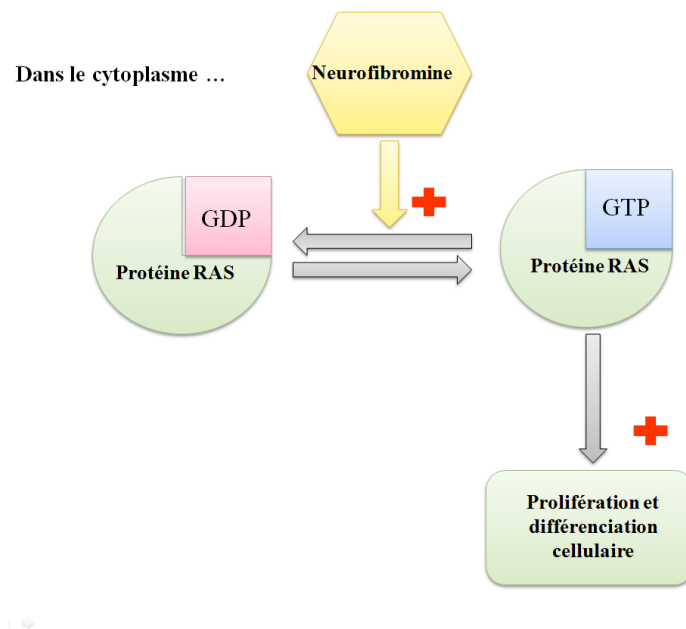


Illustration 11: Physiopathologie de la NF1.

Les patients ont le plus souvent un seul allèle muté. Il persiste alors une synthèse minimale de neurofibromine, qui entraîne tout de même, un avantage en faveur de la croissance et de la différenciation cellulaire.

D'autres mécanismes pourraient être à l'origine des atteintes rencontrées au cours de la NF1.

La diminution ou l'absence de synthèse de neurofibromine entraîne des dysfonctions cellulaires notamment au niveau de l'organisation du cytosquelette entraînant une diminution des liens et de la mobilité cellulaires, perturbant alors l'activité enzymatique de l'adénylate cyclase [6].

Ces dysrégulations joueraient un rôle sur la plasticité cérébrale ce qui pourrait expliquer la fréquence élevée des troubles des apprentissages chez les patients NF1 [32].

Par ailleurs, la macrocéphalie, fréquemment rencontrée, serait liée à une augmentation de volume de la substance blanche et du corps calleux [49].

Les mécanismes physiopathologiques concernant les vasculopathies ne sont pas connus ; cependant, la neurofibromine est exprimée de façon physiologique chez les patients non NF1 au sein de l'endothélium et des cellules musculaires lisses des vaisseaux.

Cependant, tous les mécanismes aboutissant à la formation de tumeur ainsi qu'à la survenue d'autres complications non tumorales demeurent inconnus [2,11]. Des gènes modificateurs ou des facteurs environnementaux pourraient être impliqués ; ce qui pourrait expliquer la grande variabilité clinique inter et intrafamiliale [11,12,21,23].

5. Recommandations officielles concernant la prise en charge des patients atteints de NF1

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de la NF1.

Devant les complications multiples secondaires à la NF1, survenant pour la plupart lors des premières décennies, un suivi multidisciplinaire est nécessaire pour tous les patients [3,5,7]. Ce suivi doit être systématique pour tous les patients atteints de NF1 ; ceci étant justifié par le caractère imprévisible de la survenue et de l'évolution des complications [5,21]. L'examen clinique reste primordial pour la surveillance de ces patients [1,5]. La réalisation d'examens complémentaires doit être guidée par des arguments cliniques [5,7,12,21]. En effet, ils sont peu rentables et seules les complications symptomatiques seront traitées.

L'IRM cérébrale et des voies optiques est l'examen de référence pour le diagnostic et le suivi du GVO [5,18]. Cependant, la réalisation de cet examen à visée de dépistage est

actuellement controversée puisque seules les formes évolutives et symptomatiques nécessitent une prise en charge thérapeutique. L'examen clinique ophtalmologique annuel incluant la réalisation d'un champ visuel, la mesure d'une acuité visuelle, reste primordial pour le dépistage et la surveillance des GVO [6,18]. Il conditionne également la fréquence de réalisation et de surveillance des IRM des voies optiques. L'indication de l'IRM cérébrale et des voies optiques à visée de dépistage reste limitée aux enfants pour lesquels un examen ophtalmologique complet annuel ne peut être réalisé. Cela concerne principalement les enfants de moins de 6 ans et les patients atteints de troubles cognitifs ne permettant pas d'obtenir une coopération satisfaisante [5,18].

En France, les principes de la surveillance des enfants atteints d'une NF1 sont résumés dans l'illustration 12.

<p><u>Evaluation initiale :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Interrogatoire et examen de la famille : arbre généalogique, recherche de sujets atteints ▪ Examen clinique complet : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Poids, Taille, Périmètre crânien, pression artérielle ▪ Examen neurologique ▪ Examen dermatologique : TCL, lentigines, recherche de neurofibromes (nombre, taille, évolutivité) ▪ Examen orthopédique : scoliose ▪ Examen endocrinologique ▪ Examen abdominal ▪ Examen ophtalmologique : acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel ▪ Recherche de trouble neurocognitif ▪ IRM cérébrale avant 6 ans ▪ Informations de la famille sur le pronostic, le conseil génétique <p><u>Suivi clinique systématique annuel</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Examen clinique (cf supra) ▪ Recherche de complication en fonction de l'âge ▪ Examen ophtalmologique ▪ Evaluation des apprentissages
--

Illustration 12: Recommandations françaises pour le suivi des enfants atteints de NF1.

La NF1 constitue donc une pathologie génétique pouvant être à l'origine de complications variées, imprévisibles et graves, qui nécessitent une prise en charge et une surveillance multidisciplinaire afin de dépister et prendre en charge ces complications. Quand est-il de la population pédiatrique de patients suivis au CHU Amiens-Picardie, atteints de

NF1 ? Quels sont les aspects cliniques, les complications rencontrées ? Et comment les prenons-nous en charge ?

Le but de cette étude était donc d'étudier la prévalence, le suivi et les modalités de prise en charge des complications des patients pédiatriques atteints de NF1 en Picardie.

II. Matériel et Méthodes

Il s'agit d'une étude clinique, observationnelle, rétrospective rapportant les cas pédiatriques atteints d'une neurofibromatose de type 1, suivis au CHU Amiens-Picardie.

1. Critères d'inclusion et critères d'exclusion

Les patients inclus étaient les enfants qui

- avaient un diagnostic certain de NF1 selon les critères cliniques, internationaux de la conférence de consensus de la National Institutes of Health de 1988 [1],
- étaient âgés de moins de 18 ans au moment de l'étude,
- avaient bénéficié d'une consultation au CHU d'Amiens pendant cette période.

Une recherche informatique était réalisée en consultant le département d'information médicale. Les patients étaient identifiés grâce au code Q85.0 de la CIM 10 correspondant à la NF1. Cette base de données était croisée avec celle des patients NF1 suivis en dermatologie.

Les critères d'exclusion concernaient les patients âgés de plus de 18 ans et les sujets pour lesquels le diagnostic de NF1 n'était pas formel en raison de critères diagnostiques manquants.

2. Recueil des données

Les caractéristiques épidémiologiques des patients (âge, sexe) étaient recueillies ainsi que leur antécédents médicaux et néonataux.

La première partie du recueil concernait les caractéristiques et les complications des patients inclus.

Les données suivantes étaient recherchées :

- Age au diagnostic
- Critères diagnostiques ayant permis le diagnostic
- Caractéristiques génétiques : néomutation ou mutation familiale. Mutation recherchée, identifiée ou non.
- Complications dermatologiques : présence ou non d'anomalies cutanées, leur localisation, leur âge de survenue et leur éventuelle prise en charge
- Complications orthopédiques : présence ou non d'une scoliose, de dysplasie, d'autres anomalies, âge de survenue, sévérité et prise en charge
- Complications ophtalmologiques
- Présence d'une HTA et d'atteintes vasculaires
- Complications neurologiques :
 - Trouble du développement psychomoteur
 - Troubles neurocognitifs : troubles des apprentissages, du spectre autistique et retard mental
 - Macrocranie, Hydrocéphalie
 - Céphalées : type et prise en charge
 - Epilepsie : âge de début, type, anomalies électroencéphalographiques et prise en charge
 - Accident vasculaire cérébral
- Les complications oncologiques :
 - Neurofibrome plexiforme : type et prise en charge
 - GVO : Age de survenue, localisation, évolution, prise en charge
 - Autres complications tumorales
- Troubles psychologiques : troubles du comportement, troubles anxieux.
- Troubles endocriniens : anomalies de croissance et pubertaires.

La seconde partie du recueil concernait la prise en charge et le suivi médicaux

- Modalités et caractéristiques de suivi médical au CHU d'Amiens :
 - Age et durée du suivi
 - Suivi multidisciplinaire caractérisé par l'association d'un suivi neuropédiatrique, ophtalmologique, dermatologique, orthopédique et génétique.

- Suivi hémato-oncologique, neurochirurgical

- Concernant les troubles des apprentissages
 - Prise en charge en psychomotricité, ergothérapie, orthophonie
 - Type de scolarité, aménagements et aides pédagogiques mis en place

- Concernant les troubles neurologiques : prise en charge en kinésithérapie neuromotrice, en centre d'action médico-social précoce, en centre médico-psychologique ou centre medico-psycho-pédagogique.

- Concernant la réalisation d'IRM cérébrale : âge de la première IRM, nombre d'IRM réalisées, présence d'OBNI et leurs localisations, autres anomalies.

3. Analyses statistiques

Les données étaient analysées par calcul des moyennes, étendues, écart type et pourcentages. Pour chaque donnée étudiée, un test de Chi² était réalisé afin de rechercher une éventuelle relation entre deux variables. Les valeurs de p significatif étaient fixées à 0.05 et 0.01 pour le test de Chi². Lorsque les conditions de validité, définies par un effectif théorique d'au moins 30 patients et des effectifs par groupe d'au moins 5, n'étaient pas respectées, un test de Fischer Exact était réalisé. Le test non paramétrique de Mann Whitney était réalisé et préféré devant des variables ordinales. Le seuil de significativité était de 0,05.

III. Résultats

1. Données épidémiologiques générales de la cohorte

77 patients étaient identifiés comme potentiellement atteints de NF1. 3 enfants ont été exclus compte-tenu de l'absence de diagnostic de NF1 confirmé (critères diagnostiques manquants). 1 patient a été inclus et considéré comme porteur d'une NF1; tous les critères cliniques n'étaient pas présents mais la recherche moléculaire avait confirmé le diagnostic de NF1 (Illustration 13).

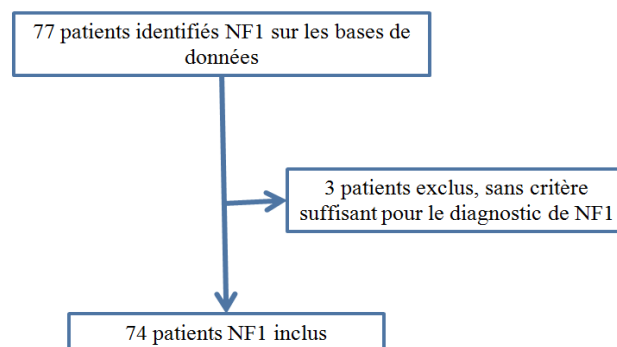


Illustration 13: Flow chart.

74 patients étaient inclus. Le sex ratio était de 1.4 (31 filles, 43 garçons). L'âge moyen au diagnostic de NF1 était de 3.6 +/- 3.5 ans (0-12.9 ans) (Illustration 14).

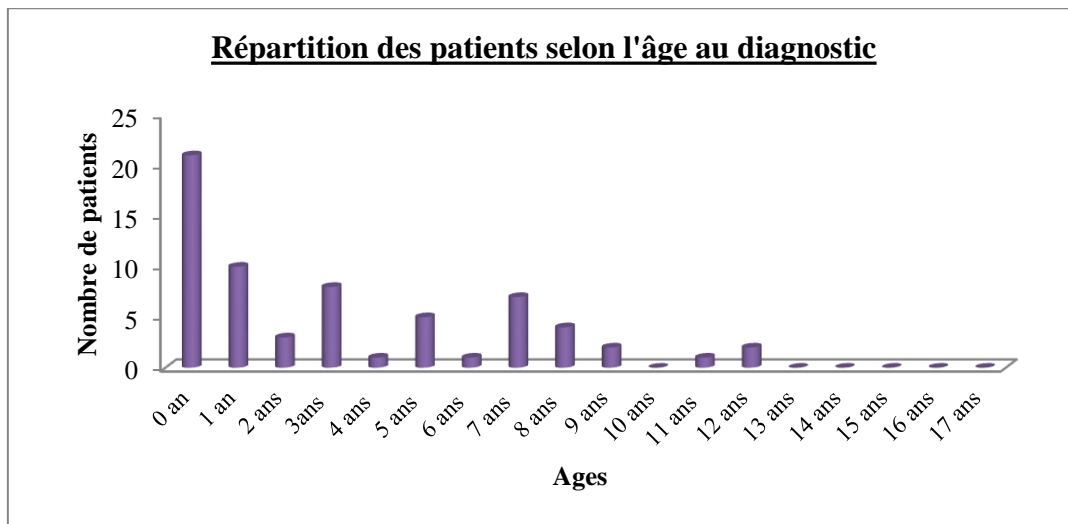


Illustration 14: Répartition de la population selon l'âge des patients au diagnostic de NF1.

L'âge moyen au moment de l'inclusion dans l'étude était de 10.1 +/- 4.5 ans avec un âge minimal de 2.4 ans et maximal de 17.9 ans.

L'âge moyen du début du suivi était de 3.7 +/- 3.5 ans avec une durée moyenne de 6.3 ans. Dans 97% des cas, les patients étaient suivis dans le service de neurologie pédiatrique, dans 89% des cas, dans le service d'ophtalmologie du CHU Amiens-Picardie (Illustration 15). Respectivement, 87 %, 77% et 62% des patients étaient suivis en dermatologique, chirurgie pédiatrique orthopédique et génétique (Illustration 15). 51% des enfants bénéficiaient d'une prise en charge multidisciplinaire définie par un suivi en ophtalmologie, en dermatologie, en orthopédie, en neurologie pédiatrique et en génétique (Illustration 15).

15% des enfants avaient bénéficié d'une prise en charge neurochirurgicale (Illustration 15). Ces consultations étaient motivées par l'existence d'un neurofibrome menaçant (risque médullaire, torticolis), de lésions cérébrales suspectes de tumeur, de gliomes des voies optiques.

Deux enfants avaient bénéficié d'une prise en charge oncologique devant des tumeurs mésentéphalo-diencephaliques.

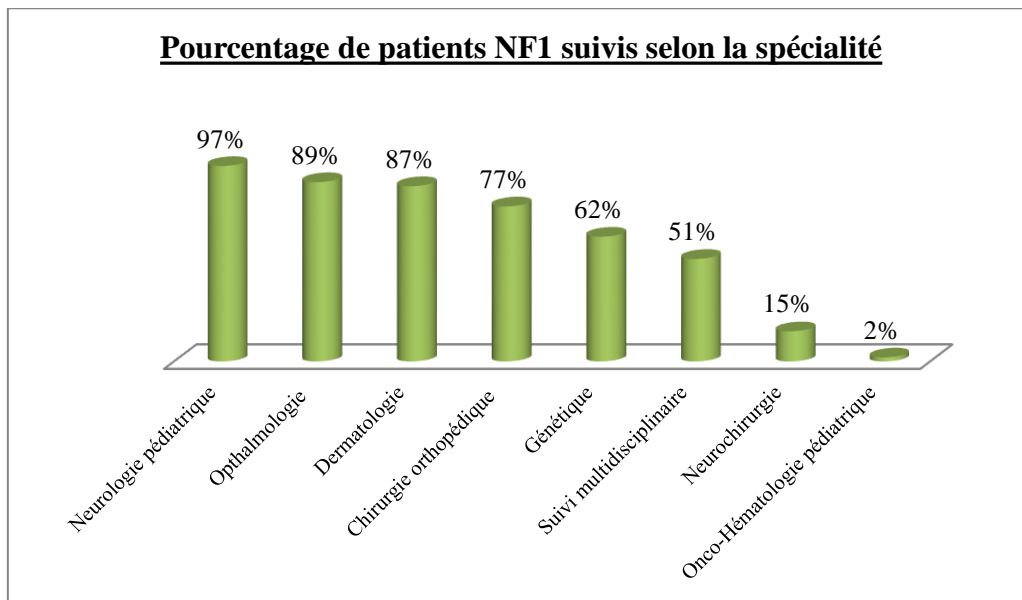


Illustration 15: Suivi des patients de notre population NF1 selon la spécialité.

L'âge de début de suivi était sensiblement le même, entre 4 et 5 ans, concernant les spécialités suivantes : ophtalmologie, neurologie pédiatrique, génétique et dermatologie (Illustration 16). Il était un peu plus élevé concernant l'orthopédie pédiatrique (6.8 ans) (Illustration 16). L'âge moyen d'initiation d'une prise en charge en neurochirurgie était de 8.2 vs 13 ans en onco-hématologie pédiatrique (Illustration 16).

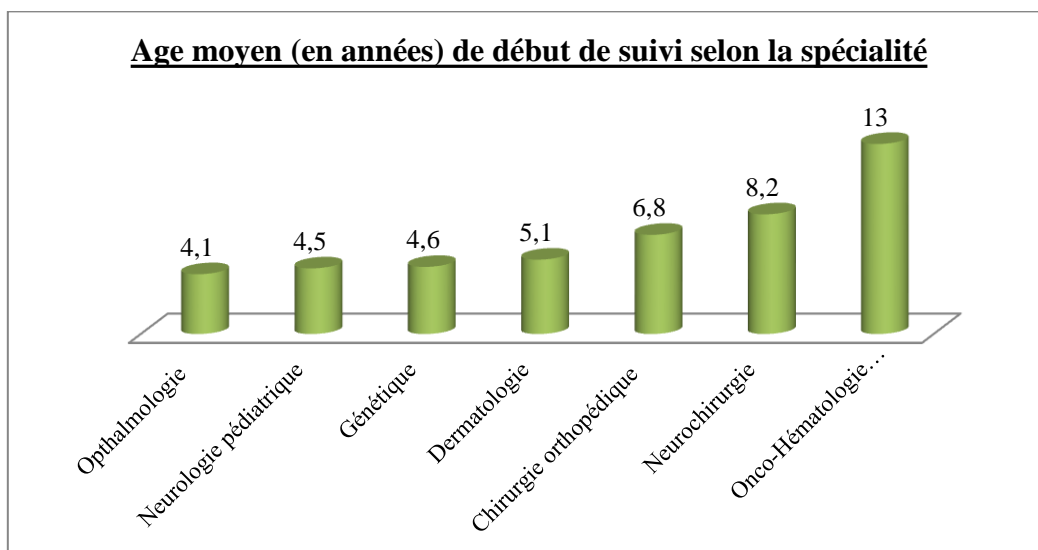


Illustration 16: Age moyen des enfants NF1 à l'initiation de prise en charge selon les spécialités.

2. Diagnostic génétique

Dans 68% (n=50) des cas, les patients présentaient un antécédent familial. L'étude moléculaire, réalisée dans 45% des patients, avait permis de mettre en évidence une mutation pour 70 % de ces patients. En effet, dans 24% des cas, il n'y avait pas de mutation retrouvée, dans 6 % des cas, la recherche était encore en cours au moment de l'étude.

3. Données cliniques

Plusieurs modes d'entrée pour une prise en charge spécialisée au CHU d'Amiens étaient identifiés. Dans 35% des cas (n=24), les enfants avaient consulté dans le service de dermatologie, dans respectivement 29% (n=21), 26% (n=19), 3% (n=2), 1% (n=1) des cas les services de génétique clinique, de neurologie pédiatrique, de chirurgie orthopédie pédiatrique et d'ophtalmologie (Illustration 17). Dans 6% (n=4) des cas, les patients étaient vus au sein du Centre de Référence des Troubles du Langage et des Apprentissages du CHU d'Amiens-Picardie (Illustration 17).

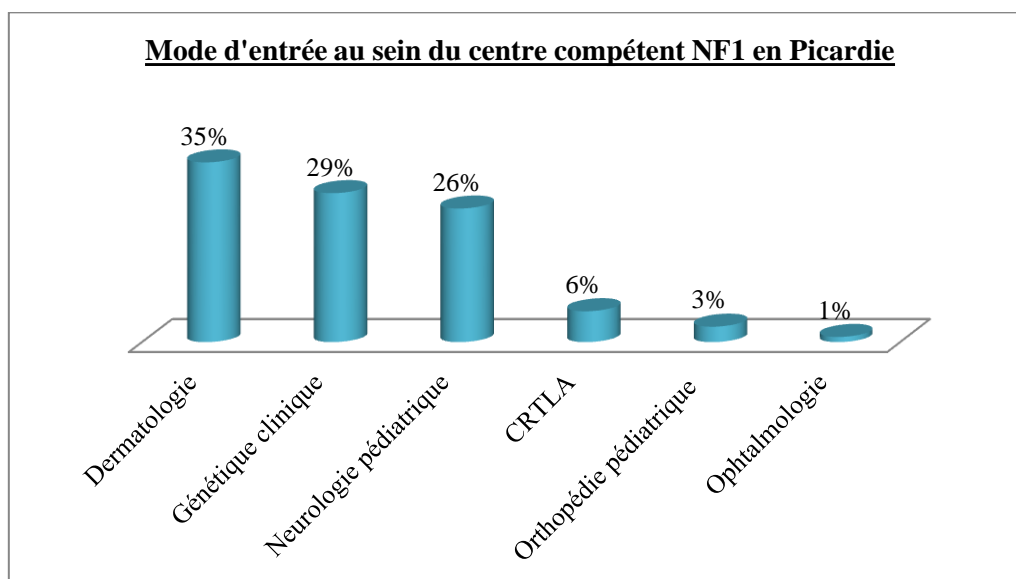


Illustration 17: Modes d'entrée des patients au sein du centre de compétence des Neurofibromatoses de Picardie.

Le diagnostic de NF1 était posé devant l'association d'au moins deux critères cliniques précédemment décrits. Ainsi, le diagnostic de NF1 était possible et confirmé par la présence de TCL dans 100% des cas, d'un antécédent familial dans 69%, de lentigines dans 46%, des nodules de Lisch dans 11% des cas, des neurofibromes dans 5% des cas (Illustration 18). 1% des cas présentait une dysplasie osseuse. 1% des patients présentait un GVO (Illustration 18). En moyenne, 2.3 +/-0.7 critères étaient présents au moment du diagnostic.

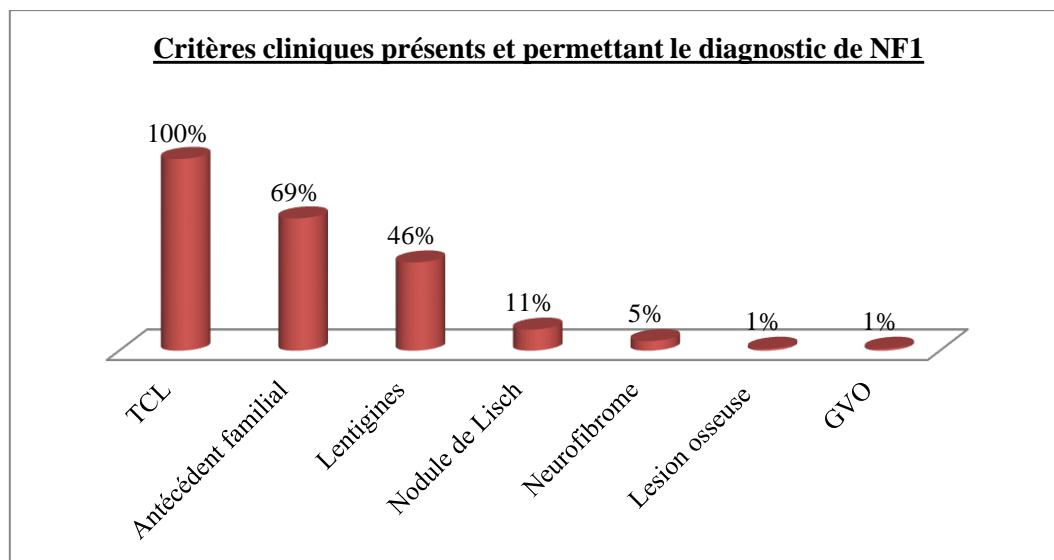


Illustration 18: Critères cliniques diagnostiques présents et posant le diagnostic de NF1.

La survenue d'une scoliose, d'un neurofibrome plexiforme, d'un GVO, d'une autre tumeur cérébrale, d'une épilepsie, de troubles des apprentissages, de TSA et/ou d'une hydrocéphalie était considérée comme une complication. Les patients présentaient en moyenne 1.5 +/- 1.2 complications. La gravité des tableaux était variable : 20% des patients ne présentaient aucune complication tandis que 17% présentaient au moins 3 complications. Ces complications pouvaient être variées. Certains patients présentaient des tableaux sévères. Par exemple, un enfant présentait 5 complications : une hydrocéphalie obstructive sur un médulloblastome, une épilepsie, un trouble neurocognitif et une scoliose.

31% des enfants présentaient une complication tumorale définie par l'existence d'un neurofibrome plexiforme et/ou d'un GVO et/ou d'une autre tumeur.

Aucun enfant présentant une forme de novo ne présentait de retard mental, de trouble verbal, de trouble du spectre autistique, d'épilepsie et/ou d'hydrocéphalie.

a. Complications neurologiques et prise en charge

Troubles du développement psychomoteur

L'âge de l'acquisition de la marche était disponible pour 78% (n=58) des enfants. Il était de 16.4 +/- 5.3 mois. (9-36 mois). 14% des patients avaient présenté un retard d'acquisition de la marche, au-delà de 18 mois. 8% des patients avaient présenté une marche digitigrade au cours de leur développement.

11 % avaient une hypotonie diagnostiquée dans les premières années de vie. Il s'agissait d'une hypotonie axiale isolée (7%) ou d'une hypotonie globale (4%). Pour 3 patients, l'hypotonie s'intégrait à un tableau neurologique plus complexe ; l'hypotonie était alors multifactorielle. Pour le premier patient, elle s'associait à un syndrome pyramidal dans un contexte de très grande prématurité. Pour le second, il s'agissait d'une hypotonie globale dans un contexte de retard global des acquisitions. Pour le dernier, il s'agissait d'une hypotonie associée à un syndrome pyramidal dans un contexte de pathologie génétique surajoutée.

49% des patients avaient présenté un retard de langage oral (donnée renseignée pour 66 patients).

Troubles neurocognitifs

65% (n=48) des patients présentaient des troubles des apprentissages. 52% des patients présentaient un trouble du langage oral : 49 % d'entre eux présentaient un retard de langage, 12% un retard sévère et 3% un trouble spécifique du langage oral. 40% des enfants présentaient un trouble du langage écrit (Illustration 19).

Concernant les troubles non verbaux, ils concernaient 29% des enfants: 23% présentaient des troubles de la motricité fine, 19% des troubles visuospatiaux et 3% une véritable dyspraxie visuomotrice (Illustration 19).

26% des patients présentaient un Trouble Déficitaire de l'attention avec Hyperactivité. 89% d'entre eux avaient bénéficié d'un traitement par méthylphénidate (Illustration 19).

11% (n=8) des patients présentaient un retard mental (Illustration 19).

4% des patients, uniquement de sexe masculin, présentaient un trouble du spectre autistique : 1 patient présentait un autisme infantile diagnostiqué par le Centre Ressource

Autisme de Picardie, 2 cas étaient diagnostiqués comme un trouble envahissant du développement (Illustration 19).

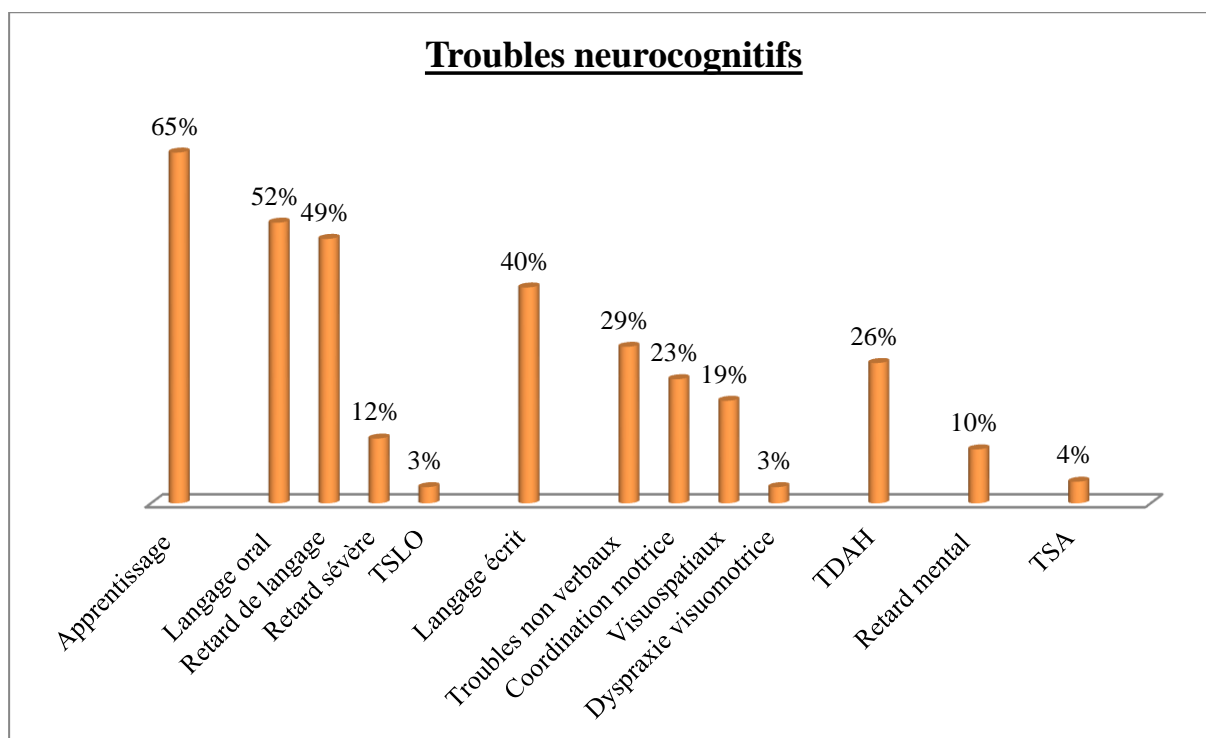


Illustration 19: Pourcentage de survenue de troubles neuro-cognitifs au sein de notre cohorte.

Concernant, la prise en charge de ces troubles neurodéveloppementaux, 47% patients avaient été évalués, au moins une fois, au CRTLA à l'âge moyen de 8.1 ans (5.4-14.7 ans). 14% des patients avaient bénéficié d'une prise en charge au CAMSP, 19% au sein d'un Centre Médico-Psychologique, 4% au Centre Médico-Psycho-Pédagogique. Dans 57% des cas, les enfants bénéficiaient d'une prise en charge orthophonique, dans 27% des cas d'une prise en charge en psychomotricité et dans 7% des cas une prise en charge en ergothérapie. La qualité des apprentissages scolaires ne pouvait être évaluée dans 16% (n=12) des cas de notre cohorte, car ces enfants étaient très jeunes, non scolarisés ou en début de cursus (section de maternelle). Concernant les 61 enfants scolarisés au moment de l'étude, 57% enfants étaient et restaient scolarisés en milieu ordinaire, 21% avaient des difficultés pour lesquels des aides pédagogiques (auxiliaire de vie scolaire, SESSAD, RASED, CDOT) avaient été mises en place. 15% des enfants avaient été intégrés à une classe CLIS, 2% en classe ULIS, 16% en IME, 7% en SEGPA et 2% en IEM.

Autres complications neurologiques

3% (n=2) patients présentaient une hydrocéphalie. Pour le premier patient, il s'agissait d'une hydrocéphalie obstructive secondaire à un kyste arachnoïdien (Illustration 20). Pour le second, il s'agissait d'une hydrocéphalie obstructive sur un médulloblastome de haut grade (Illustration 21).

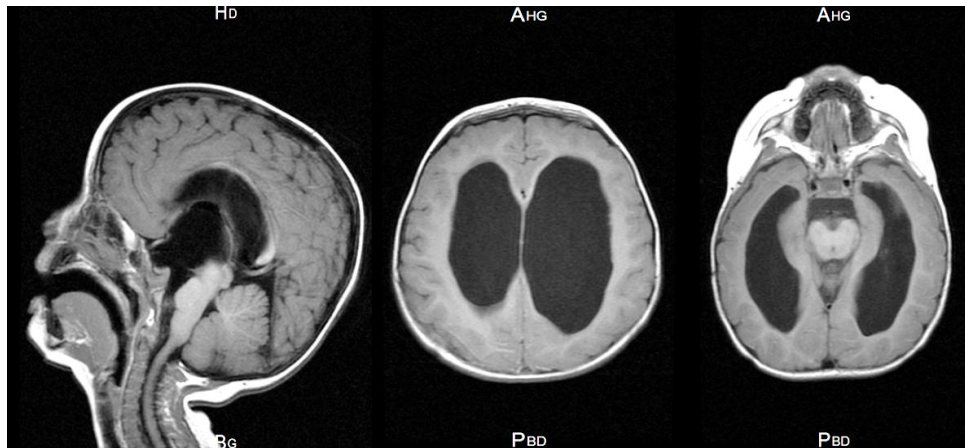


Illustration 20: Hydrocéphalie triventriculaire sur kyste arachnoïdien supra-sellaire chez un patient ; IRM en coupes sagittale T1 Flair et axiales T1.

Chez une patiente, à l'âge de 13 ans, un médulloblastome de haut grade avait été diagnostiqué. Cette tumeur a été découverte sur un tableau d'hypertension intracrânienne avec dilatation ventriculaire en amont lié à un trouble de résorption et ayant nécessité une prise en charge neurochirurgicale avec dérivation ventriculo-péritonéale. Un traitement spécifique par polychimiothérapie et radiothérapie avait été entrepris. Cette tumeur est toujours stable à l'heure- actuelle.



Illustration 21: IRM cérébrale d'un médulloblastome du 3^{ème} ventricule en séquence FLAIR, coupe sagittale et TDM cérébral post opératoire, en coupe axiale, montrant une dilatation du ventricule droit.

Concernant l'autre patient présentant un GVO et une tumeur mésencéphalo-diencéphalique, une surveillance clinique et par IRM cérébrale accrue était réalisée. Aucun traitement spécifique n'avait été débuté.

7% des patients présentaient une macrocéphalie.

8% (n=6) des patients présentaient une épilepsie avec un âge moyen de survenue de 5 ans (1.4-15.2 ans). Dans 4% des cas, il s'agissait d'une épilepsie généralisée idiopathique, dont un cas d'épilepsie familiale. Un patient présentait une épilepsie familiale en rapport avec une mutation AKT1, non probablement en lien avec la NF1. Tous les patients ayant présenté une épilepsie avaient été traités en première intention par du valproate de sodium. Ce traitement avait permis l'arrêt des crises, en monothérapie, pour 4 patients. Pour 2 patients, ce traitement avait été arrêté et remplacé par un autre antiépileptique compte tenu de la survenue d'effets secondaires. Pour le premier enfant, il s'agissait d'une majoration de troubles du comportement, pour le second, d'une majoration d'une hyperkinésie motrice. Pour 2 enfants, les crises persistaient mais leur épilepsie était jugée comme contrôlée sous monothérapie. La moitié des enfants avaient bénéficié d'au moins un électroencéphalogramme au cours de leur suivi. 4 EEG (4%) retrouvaient des grapho-éléments anormaux. Une discrète asymétrie du tracé était retrouvée chez un enfant présentant des crises partielles. Le tracé EEG d'un patient présentant une épilepsie généralisée, retrouvait des pointes ondes généralisées. Pour 94% des enfants pour lesquels l'électroencéphalogramme était réalisé sans histoire de mouvement

anormal, cet examen était normal. Pour deux patients, il retrouvait des grapho-éléments épileptiques sans qu'aucune manifestation comitiale ne soit survenue.

La survenue d'une épilepsie était significativement corrélée à la survenue d'un retard mental (Fisher Exact: RR=11.33, p=0.008) (Illustration 23).

19% des patients présentaient des céphalées. Il s'agissait dans 5% de migraine, dans 10% de céphalées de tension, dans 1% des cas de céphalées liées à un abus médicamenteux. 4% patients présentaient des céphalées non spécifiques. 29% des patients présentant des céphalées, tout type confondu, avaient bénéficié d'un traitement de fond per os.

IRM cérébrale et des voies optiques

89% (n=66) des patients avaient bénéficié d'au moins une IRM cérébrale et des voies optiques au cours de leur suivi. Le nombre moyen d'IRM encéphaliques réalisées étaient de 2.7 sur une période de suivi de 6.3 ans. L'âge moyen de réalisation de la première IRM était de 5.1 +/- 3.4 ans.

77% des patients présentaient des OBNI (Illustration 22). Ces anomalies de signal concernaient principalement, en infratentorial (73% des patients), la substance blanche cérébelleuse, les noyaux dentelés (67%) et le tronc cérébral (55%) ; en supratentorial (65% des patients), les noyaux gris centraux (53%), le thalamus (39%).

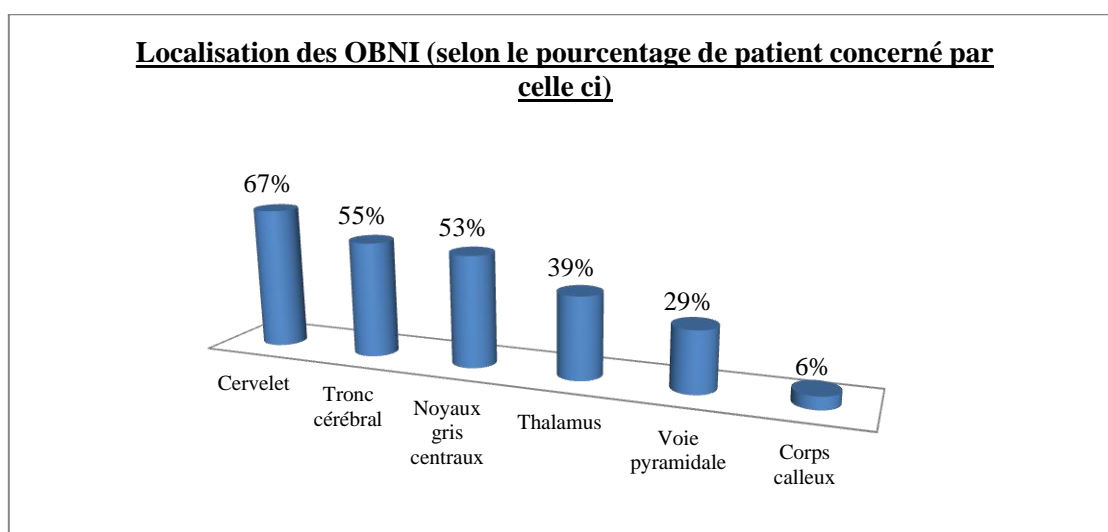


Illustration 22: Schéma représentant la répartition des OBNI selon leur localisation.

La recherche de relation entre la présence de troubles des apprentissages et d'OBNI par test de Fisher Exact était non significative. Le nombre de structures cérébrales (thalamus, noyaux gris centraux, voie pyramidale, corps calleux, cervelet, tronc cérébral) concernées par les OBNI n'était pas associé significativement aux troubles des apprentissages, ni au nombre de complications suivantes: troubles des apprentissages, retard mental, hydrocéphalie, épilepsie, retard mental, GVO, neurofibrome plexiforme et/ou TSA. La survenue d'un TSA, d'un retard mental n'était pas statistiquement associée à la survenue d'OBNI (Illustration 23) La présence de troubles psychologiques était associée à l'existence d'OBNI sur l'IRM (Fisher: RR= 5.29, p= 0.027).

Sur les 66 patients ayant bénéficié d'au moins une IRM cérébrale et des voies optiques au cours de leur suivi, 5 (7%) patients présentaient un épaissement du corps calleux, 2 enfants, des hippocampes globuleux, 2 enfants, un syndrome d'Arnold Chiari. Concernant l'épaissement du corps calleux, aucune corrélation statistique significative n'était retrouvée.

Variables étudiées	Test	Valeurs	p	n
Trouble des apprentissages / OBNI	Fisher exact	RR = 1,07	ns	66
Complications NF1 / nombre d'OBNI	MW	Z = 1,43	0,15	
TSA / Nombre OBNI	Fisher exact	RR = 1,31	ns	
Retard mental / nombre OBNI	Fisher exact	RR = 1,15	ns	
Troubles psychologiques / nombre OBNI	Fisher exact	RR = 5,29	0,027	
GVO / OBNI	Fisher exact	RR = 1,29	ns	
GVO / nombre OBNI	MW	Z = 3,04	0,024	
GVO / Neurofibromes cutanés et sous cutanés	Fisher exact	RR = 5,67	<0,01	
GVO / Neurofibromes plexiformes	Fisher exact	RR = 3,4	<0,01	
GVO / Troubles psychologiques	Fisher exact	RR = 5,29	0,027	
Complications tumorales / Neurofibromes cutanés et sous cutanés	Fisher exact	RR = 15	<0,001	
Complications tumorales / OBNI	Fisher exact	RR = 1,38	<0,01	
Complications tumorales / nombre d'OBNI	MW	Z = 3,72	0,0002	
Epilepsie / Retard mental	Fisher exact	RR = 11,33	0,008	
Scoliose / Hypotonie	Fisher exact	RR = 1,38	ns	74
Troubles psychologiques / Troubles des apprentissages	Chi ²	RR = 2,89	<0,01	

Illustration 23: Résultats statistiques. RR = rapport de risque, MW = Mann et Withney, GVO = Gliome des voies optiques, OBNI = Objets Brillants Non Identifiés, n = nombre de patients, ns = non significatif.

b. Complications ophtalmologiques

Nodules de Lisch

Au cours de leur suivi, 24% des enfants présentaient des nodules de Lisch.

GVO

23% (n=15) enfants avaient développé un gliome des voies optiques au cours de leur suivi. 17% présentaient une atteinte d'au moins un des deux nerfs optiques. 12% des GVO concernaient le chiasma optique et pour 2% les bandelettes optiques. 20% des gliomes se rehaussaient après injection de gadolinium.

L'âge moyen de survenue et plus précisément de diagnostic du GVO était de 6.9 +/- 3.9 ans (1.5-13.8 ans) (Illustration 24). Le GVO avait été diagnostiqué avant l'âge de 3 ans pour 3 patients (20%), pour 4 (27%) enfants entre 4 et 6 ans, 8 (53%) à partir de 7ans.

Tous ces patients étaient asymptomatiques au moment du diagnostic et pendant la période de suivi. Aucun n'a bénéficié d'une prise en charge thérapeutique spécifique.

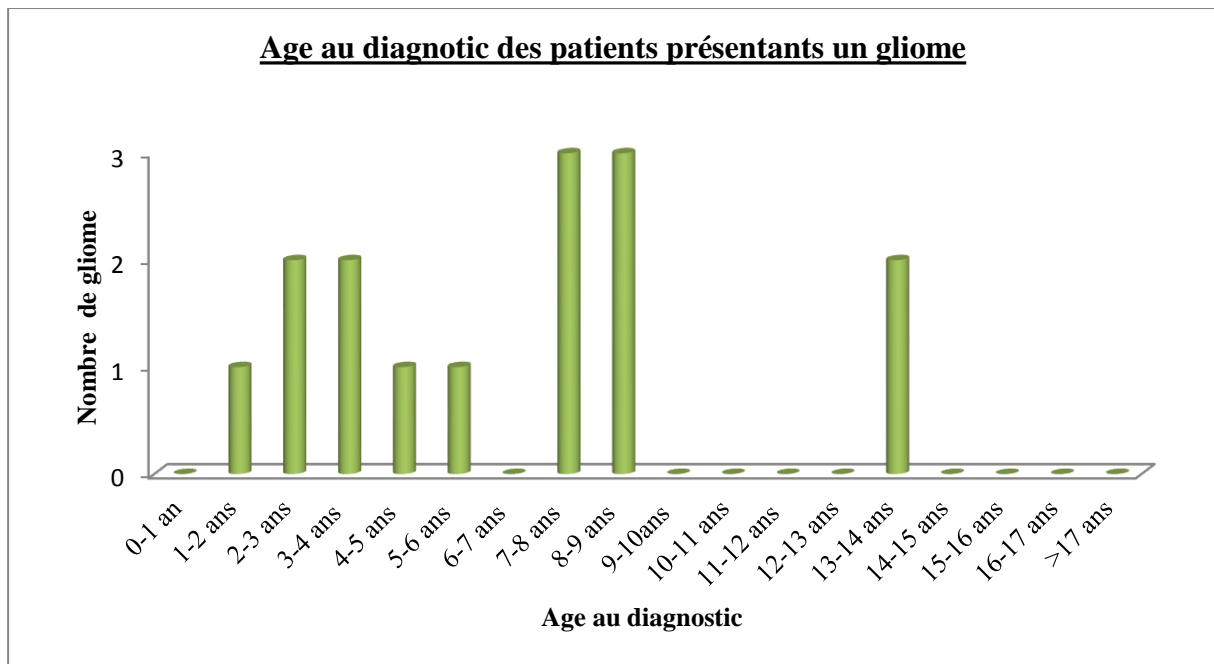


Illustration 24: Répartition des patients présentant un GVO selon leur âge au diagnostic.

La survenue d'un GVO n'était pas significativement associée à la présence d'OBNI mais aux nombres de structures concernées par ces OBNI (Test de Mann et Withney : $Z=3.04$, $p=0.024$). Elle était associée à la survenue de NF neurofibromes cutanés et/ou sous-cutanés (Fisher : $RR=5.67$, $p<0.01$) et de neurofibromes plexiformes (Fisher Exact : $RR=3.4$, $p<0.01$). Les patients présentant des OBNI présentaient davantage de troubles psychologiques (Fischer Exact : $RR=5.29$, $p=0.027$) (Illustration 23).

Des corrélations statistiques étaient retrouvées entre la survenue d'une complication tumorale (GVO et/ou autre tumeur cérébrale et/ou neurofibrome plexiforme) et la présence de neurofibromes cutanés et sous-cutanés (Fisher Exact: RR =15, p<0.001).

La survenue d'une complication tumorale était significativement associée à la présence d'OBNI (Fisher Exact: RR=1.38, p <0.01) et au nombre de structures concernées par ces OBNI (Mann et Withney : U=3.72, p <0.001).

Autres anomalies ophtalmologiques

Au sein de notre série, un patient présentait des hamartomes rétiens. 6% des patients présentaient une myopie, 6% une hypermétropie, 6% un strabisme, 6 % un astigmatisme.

c. Complications dermatologiques

TCL

Tous les patients présentaient des TCL. Leur âge d'apparition était de 7.5 +/- 10.6 mois (données renseignées pour 47 enfants).

Lentigines

Au cours de leur suivi, 83% des patients présentaient des lentigines (donnée renseignée pour 69 enfants).

Neurofibromes cutanés et sous-cutanés

12% (n=9) des patients présentaient des neurofibromes cutanés et sous-cutanés. L'âge moyen de survenue était de 8.1 +/- 4.7 ans (0.7-14.9 ans). Pour 3 patients, il s'agissait de neurofibromes cutanés de localisations diverses. Pour 4 patients, il s'agissait de neurofibromes sous-cutanés. Pour 2 patients, il s'agissait d'une atteinte mixte, cutanée et sous-cutanée. Le type de neurofibrome n'était pas connu pour un patient.

3% avaient nécessité un geste chirurgical à l'âge moyen de 14 ans en lien avec une symptomatologie algique qui s'associait pour l'un des patients à une impotence fonctionnelle.

Neurofibromes plexiformes

14% des patients (n=10) présentaient un neurofibrome plexiforme. L'âge moyen de survenue était de 7.9 +/- 3.7 ans (2.5-14.2 ans). Seuls 2 de ces enfants avaient nécessité un traitement chirurgical.

L'indication d'une prise en charge chirurgicale avait été posée, à l'âge de 3 ans, chez le premier patient, devant l'existence d'une masse cervicale, prenant le contraste avec adénopathies survenues à l'âge de 2.5 ans. Cette masse avait été biopsiée puis réséquée devant son risque de malignité. Le diagnostic de neurofibrome avait été confirmé histologiquement. Pour le second patient, il s'agissait d'un neurofibrome para-mammaire, réséqué à l'âge de 8.2 ans, compte-tenu de son caractère douloureux et de son risque de dégénérescence. Pour les autres patients, une surveillance clinique et radiologique (IRM des parties molles) avait été menée.

La survenue d'un neurofibrome plexiforme était corrélée à la présence de neurofibromes cutanés et sous-cutanés (Fisher Exact: Rapport de risque : 4,81 p <0.01) laissant supposer un processus physiopathologique commun, mais aussi à la survenue d'un GVO (Fisher Exact : RR= 2.8, p <0.01).

Autres atteintes dermatologiques

22% des patients présentaient au moins un hamartome anémique (5) et, 2.7% enfants une xanthogranulomatose juvénile.

d. Complications orthopédiques

Scoliose

19% (n=14) des enfants avaient présenté une scoliose avec un âge moyen de survenue de 9.5 +/- 2.8 ans (5.5-13.8 ans), avec un âge médian de 8 ans (Illustration 25). Pour 7 enfants, la scoliose était de localisation thoraco-lombaire, pour 6 enfants, de localisation thoracique, pour 1 patient, de localisation lombaire. La mesure de la gibbosité maximale, permettant l'appréciation de la sévérité et de monitorer l'évolutivité de la scoliose, était en moyenne de 17 degrés. Pour 4% des patients, il s'agissait d'une forme dystrophique avec un âge moyen d'apparition de 7.8 +/- 1.1 ans versus 9.9 +/- 2.9 ans pour les formes simples, non dystrophiques (Illustration 25). La gibbosité maximale était plus importante en cas de scoliose

dystrophique, en moyenne à 69 degrés. Toutes formes confondues, 14% avaient bénéficié d'une prise en charge en kinésithérapie. 3 enfants présentant une scoliose, dont 2 enfants à terme opérés, avaient bénéficié d'un traitement orthopédique par corset. 2 enfants avaient nécessité une chirurgie ; l'un d'une arthrodèse vertébrale (Illustration 26), l'autre d'une réduction avec mise en place d'un distracteur (Illustration 27). L'une de ces formes était associée à un neurofibrome plexiforme thoracique.

La survenue d'une scoliose n'était pas significativement associée à l'existence d'une hypotonie (Illustration 23).

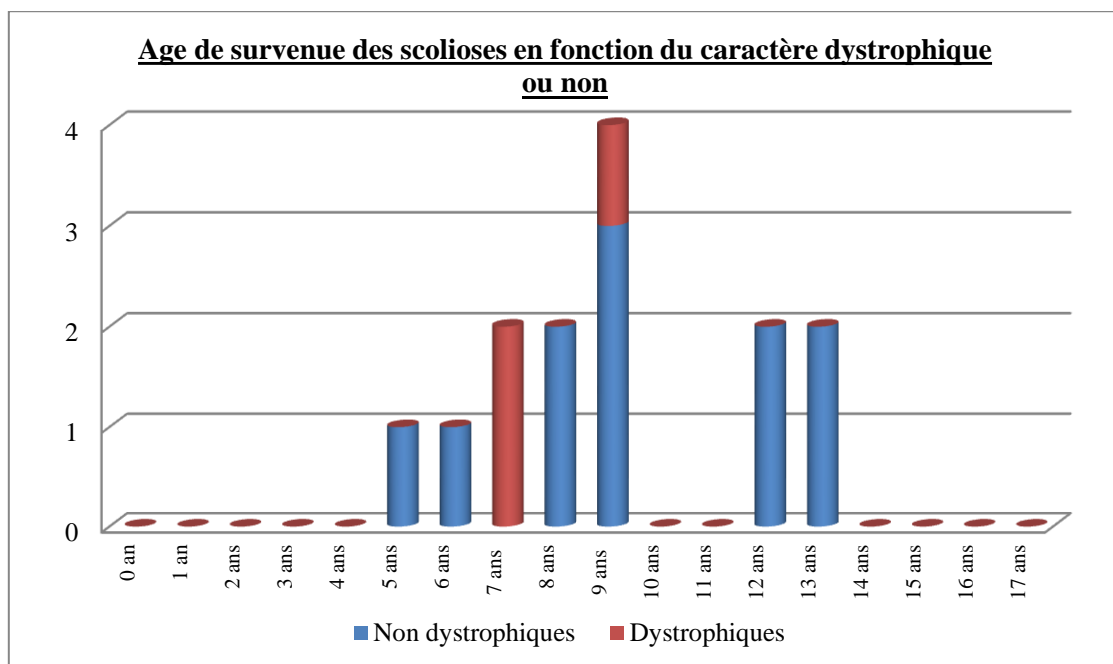


Illustration 25: Age de survenue des scolioses en fonction du caractère dystrophique ou non.

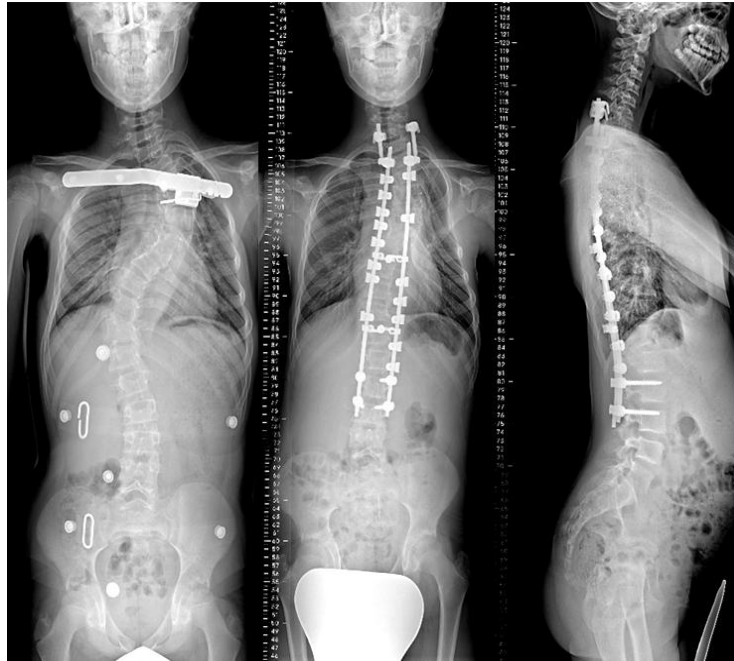


Illustration 26: Radiographies préopératoire et postopératoires d'une scoliose dystrophique thoraco-lombaire sévère avant et après arthrodèse vertébrale.



Illustration 27: Radiographies de face pré et post opératoires après réduction chirurgicale et mise en place d'un distracteur d'une scoliose dystrophique thoraco-lombaire sévère.

Dysplasie osseuse

7% (n=5) des patients présentaient une dysplasie osseuse: 1 patient présentait une dysplasie tibiale isolée, un autre, une dystrophie complexe fémorale associée à une dysplasie de hanche et à un valgus tibial. Deux autres patients présentaient une dysplasie vertébrale isolée ; pour le dernier, elle était associée à une dysplasie tibiale.

Autres atteintes orthopédiques non spécifiques

8% des patients présentaient une inégalité de longueur des membres inférieurs, 4% des pieds plats valgus.

e. Manifestations endocriniennes

11 % (n=8) des patients présentaient des retards staturaux. Un enfant présentait un déficit en hormone de croissance substitué. Les bilans hormonaux réalisés pour les 7 autres enfants étaient normaux. 2 enfants apparentés présentaient un retard de croissance d'origine génétique, en lien avec une translocation t(6-14) associée (bilans nutritionnel et endocrinien normaux), 2 enfants avaient une petite taille constitutionnelle. Un enfant avait présenté une puberté précoce pour laquelle un traitement freinateur par Decapeptyl® avait été mis en place.

f. Complications rénales

Une patiente a présenté une sténose des artères rénales découverte devant une hypertension artérielle à l'âge de 3.6 ans. Cette sténose des artères bilatérales était récidivante et avait nécessité deux dilatations endoluminales endoscopiques.

Au cours de leur suivi, 32% (n=24) des patients avaient bénéficié de la réalisation d'une échographie rénale à l'âge moyen de 6.8 ans. Elle se révélait anormale avec une hypotrophie rénale, pour le patient présentant une HTA sur sténose bilatérale des artères rénales. Toutes les autres échographies rénales, réalisées à titre systématique sans autre point d'appel clinique, étaient normales.

g. Troubles psychologiques associés

Dans 26 % des cas, des troubles psychologiques étaient retrouvés; 18 % présentaient des troubles du comportement, 12% des troubles anxieux. Ils étaient corrélés à la survenue de troubles des apprentissages (Chi^2 : RR= 2.89, $p < 0.01$) (Illustration 23).

IV. Discussion

1. Données épidémiologiques

La NF1 est une pathologie multisystémique, pouvant aussi bien toucher les filles que les garçons, peu importe l'ethnie. Elle est la pathologie génétique, de transmission autosomique dominante, la plus fréquente.

La prévalence pédiatrique est rarement rapportée dans la littérature. Elle est variable d'une série à une autre. Les études concernent souvent des données épidémiologiques de larges populations pédiatriques. En 1989, au Pays de Galles, la prévalence de la NF1 était évaluée à 1/4950 tout âge confondu [50]. Aux Etats-Unis, sa prévalence était estimée à 1/2500 à 1/3000 [51]. En Allemagne, l'étude de Lammert et al, rapportant 152 819 enfants âgés de 6 ans, retrouvait une prévalence de 1/2996 [52]. A Cuba, l'étude menée en 2004 par l'équipe d'Orraca et al, retrouvait une prévalence de 1 cas pour 1141 enfants avec un sex ratio de 0.91. Cette étude de population concernait 19392 enfants âgés de 9 à 11 ans [53]. En Finlande, elle était de 1/4436 avec un sex ratio de 0.93 [54]. Dans la série de Bonnemaïson et al, le sex ratio était de 0.96.

Notre série a la caractéristique de rapporter une population d'enfants atteints de NF1 pour lesquels le diagnostic avait été posé précocement dès 3.6 ans. Dans l'étude de Bonnemaïson et al, portant sur une série de 100 enfants français, l'âge moyen au diagnostic était similaire, de 3.8 ans [8]. De rares séries rapportaient cet âge au diagnostic. Le diagnostic dans notre série était précocement posé chez l'enfant. Ceci renforce le fait que la détermination des critères cliniques diagnostiques amène à un diagnostic précoce.

Par ailleurs, notre série portait sur une durée de suivi longue, en moyenne de 6 années, permettant au mieux l'évaluation des signes et des complications de la NF1 chez l'enfant.

2. Les difficultés diagnostiques : des critères diagnostiques aux signes d'appel, d'aide au diagnostic

Dans notre série, le diagnostic de NF1 était affirmé le plus souvent devant l'existence d'au moins 2 signes cliniques cardinaux selon les recommandations internationales. Tous les patients présentaient des TCL au diagnostic [7]. Dans l'étude d'Orraca et al, tous les enfants, âgés de 9 à 11 ans inclus et diagnostiqués porteurs d'une NF1, présentaient des TCL [53]. Il en était de même pour l'étude coréenne de Kim et al, portant sur 42 enfants [55]. Dans l'étude de Cnossen et al, portant sur une cohorte de 150 patients hollandais, suivis pendant 10 ans, 97 % des patients présentaient des TCL au diagnostic [56].

Dans notre série, l'antécédent familial était le 2^{ème} critère clinique le plus fréquent selon les recommandations internationales. Il était présent pour 69% des enfants de notre cohorte, permettant d'établir le diagnostic. Cnossen et al. retrouvaient 49.3% de formes familiales versus 52.4 % pour l'équipe de Kim et al. [55,56].

Lorsqu'il s'agit d'une forme de novo, l'établissement du diagnostic est parfois plus difficile, notamment pour les plus jeunes patients, pour lesquels les TCL peuvent rester isolées plusieurs années [9]. En effet, la NF1 est une pathologie évolutive dont la symptomatologie s'enrichit au cours du temps [9,12].

Dans les formes de novo de notre série, le critère « lentigines » permettait de poser le plus souvent ce diagnostic (46%). En effet, elles constituent un signe capital dans l'enfance [21]. Peu d'études s'étaient intéressées à ce critère. Cnossen et al. le retrouvaient dans 86% des cas au diagnostic [56]. Leur présence est donc un élément indispensable à rechercher devant une suspicion de NF1.

Les nodules de Lisch ne sont pas des entités indispensables à l'établissement du diagnostic de NF1 selon les recommandations officielles. L'existence de nodules de Lisch, bien que pathognomoniques et précieux pour le diagnostic, n'étaient présents que chez 11% des patients de notre série au moment du diagnostic versus, respectivement, 17% et 52% des patients des séries de Kim et al. et Cnossen et al. [55,56].

Dans notre série, les neurofibromes, les dysplasies osseuses et les GVO étaient présents respectivement au diagnostic chez 5 %, 1% et 1% de nos patients.

Quelques études évoquent les signes cliniques ayant aidé au diagnostic de NF1. Dans la série d'Obringer et al, portant sur 112 enfants atteints de NF1 âgés de 6 ans, les signes présents au diagnostic étaient dans 97% des cas des TCL, dans 81% des lentigines, dans 30% des nodules de Lisch, dans 15% des neurofibromes, dans 6% des anomalies osseuses caractéristiques et enfin pour 4% des cas de GVO [57]. Les proportions de notre série étaient plus faibles mais cela s'expliquait sans doute par le fait que notre population était plus jeune au diagnostic que la plupart des séries rapportées dans la littérature et donc présentait une symptomatologie moins expressive à l'âge où était posé le diagnostic [57].

D'autres études décrivent des signes ayant aidé au diagnostic mais n'appartenant pas aux critères et aux recommandations officielles (scoliose, TDAH, hydrocéphalie...). Ainsi il est important de ne pas méconnaître ces signes d'appels pour ne pas retarder le diagnostic et la prise en charge.

3. Caractéristiques des complications cliniques et paracliniques

a. Sur le plan neurologique

Développement psychomoteur et apprentissages

Dans notre série, les patients atteints de NF1 présentaient des troubles du développement psychomoteur. Les retards d'acquisition de la marche et de langage étaient retrouvés chez respectivement 14% et 49 % des enfants. Aucune série dans la littérature ne rapporte ces données.

La principale complication neurologique observée dans notre cohorte était la survenue de troubles des apprentissages (65%). Le Centre des Références des Troubles du Langage et des Apprentissages régional pouvait créer un biais de recrutement, pouvant expliquer que les enfants de notre série pouvaient présenter davantage de troubles des apprentissages. Les séries de la littérature rapportaient des populations, dont la fréquence des troubles des apprentissages était moins importante, de 40 à 60 % des cas [3,6,8,9,11,21]. Bonnemaïson et al. rapportaient une prévalence de difficultés des apprentissages dans 46% des cas de sa série française de 100 enfants [8]. L'étude d'Orraca-Castillo et al. retrouvait une prévalence de

53.1% dans une cohorte de 32 enfants cubains [58]. Cependant, dans cette dernière étude, les enfants présentant un retard mental étaient systématiquement exclus. L'étude de López-Pisón et al, portant sur 46 patients espagnols atteints de NF1, retrouvait dans 45% des cas des troubles des apprentissages [59]. Cette prévalence s'élevait à 52 % dans l'étude australienne de Hyman et al. portant sur 81 enfants [60]. Dans une autre étude australienne, publiée en 2005, Hyman et al. retrouvaient une prévalence de 51% [61].

Les troubles d'apprentissage rapportés chez les patients atteints de NF1 étaient mixtes et concernaient aussi bien les compétences verbales que non verbales [26]. Il pouvait s'agir de troubles du langage oral. 52% des patients de notre série présentaient un trouble du langage oral. Cnossen et al. retrouvaient une prévalence similaire (58.7%) dans son étude portant sur 150 patients hollandais. Les troubles du langage écrit concernaient 40% de nos patients versus 33% des patients dans l'étude de Cnossen et al. [56]. Les troubles non verbaux pouvaient correspondre à des troubles de la coordination motrice, de la planification visuospatiale. Ils concernaient 29% de nos patients versus 49% des patients dans la littérature [56].

Dans notre série, 25% des enfants présentaient des troubles attentionnels avec ou sans hyperactivité pour la plupart traités par méthylphénidate. Le traitement par méthylphénidate était largement prescrit dans ce contexte. La prévalence de ce trouble, dans la série australienne d'Hyman et al. portant sur 81 patients, était de 38% [61]. L'étude de Lion-Francois et al, réalisée en France et portant sur 39 patients NF1 âgés de 7 à 12 ans, présentant un TDAH, avait démontré un effet bénéfique du méthylphénidate versus placebo sur les symptômes du trouble attentionnel et d'hyperactivité, objectivé par une diminution du score de l'échelle de Conners [17].

La fréquence des retards mentaux dans notre série était de 11%, discrètement supérieure aux 4 à 8% rencontrés dans la littérature [3,7,9]. Cnossen et al. retrouvaient une prévalence de 19% tandis que Hyman et al, une prévalence de 6.2% [56,60]. L'étude coréenne de Kim et al, portant sur 42 patients, retrouvait 11.9% de retard mental [55]. La série de Overweg-Plandsoen et al, portant sur 195 patients, retrouvaient 14% de retard mental [62].

Dans notre série, la prévalence des troubles du spectre autistique était de 4% et touchait exclusivement les enfants de sexe masculin. La prévalence de TSA dans notre série était probablement sous-estimée par rapport aux données de la littérature. En 2013, Garg et al.

évaluaient une prévalence, dans le nord-ouest de l'Angleterre, de 29.8 % sur une cohorte de 47 enfants avec également une prédominance masculine [31]. Cette série avait permis également le diagnostic positif de TSA chez 12 (85.7%) patients; ce diagnostic était jusqu'alors méconnu. Les auteurs préconisaient ainsi une recherche systématique de TSA chez tout enfant atteint de NF1. En 2014, en Belgique, Plasschaert et al. rapportaient sur une cohorte de 82 patients, une prévalence de 26 % de troubles autistiques [32]. Dans notre étude, la faible prévalence des TSA pourrait s'expliquer par l'existence de formes non typiques aux répercussions socio-familiales mineures et par la richesse des troubles neurocognitifs associés.

Les OBNI sont fréquemment décrits sur les IRM cérébrales aux étages infra et supratentoriels. Ces localisations sont préférentiellement retrouvées en infratentoriel, dans le tronc cérébral, les hémisphères cérébelleux et les noyaux dentelés, et en supratentoriel, au sein du thalamus et des noyaux gris centraux [3,5,6,10,34]. La prévalence de ces OBNI était, dans notre étude, de 77%. Les IRM cérébrales, réalisées dans l'étude de López-Pisón et al, retrouvaient 71% [59] versus 64% d'OBNI dans l'étude de Van Es et al, portant sur 50 patients australiens [63].

Pendant longtemps, ces hypersignaux ont été considérés comme corrélés à la survenue de troubles des apprentissages. Denckla et al, en 1996, retrouvaient la présence d'une corrélation négative entre la présence mais aussi le nombre de structures concernées par les OBNI et le quotient intellectuel [64]. Joy et al, en 1995, retrouvaient une corrélation entre OBNI et le quotient intellectuel global, la fonction attentionnelle, les fonctions visuospatiales et exécutives dans une cohorte de 40 enfants âgés de 16 ans [65]. Cependant beaucoup d'études ont réfuté cette hypothèse. L'étude de Legius et al. en 1995, ne retrouvait pas de corrélation entre la présence d'OBNI et le quotient intellectuel de 28 enfants belges. Les OBNI étaient observés chez 64% de ces enfants [66]. En 2003, Hyman et al. le réaffirmaient en étudiant 32 patients atteints de NF1 et 11 personnes de la fratrie non NF1. Tous avaient bénéficié d'évaluation neuropsychologique et 27 patients d'une IRM cérébrale [67]. Moore et al. ne retrouvaient pas de relation entre la présence, le nombre, les structures concernées par les OBNI et l'efficacité intellectuelle. Cependant, la présence d'OBNI dans le thalamus semblait être associée péjorativement à l'efficacité intellectuelle. Cette étude avait été menée en 1996, chez 84 patients atteints de NF1 âgés de 8 à 16 ans [35]. L'étude de Duffner et al, menée en 1989, aux Etats-Unis, portant sur 47 patients atteints de NF1, ne retrouvait pas de relation

entre OBNI, résultats scolaires et capacités cognitives [30]. L'étude de Ferner et al, portant sur 38 patients anglais, retrouvait des OBNI plus fréquemment avant l'âge de 18 ans. Ils prédominaient dans les noyaux gris centraux, le tronc cérébral et le cervelet. Aucune relation n'était retrouvée entre ces anomalies de signal et la survenue des apprentissages [68].

De la même manière, dans notre étude, aucune corrélation n'était retrouvée entre la survenue de troubles des apprentissages, la présence ou le nombre de structures concernées par ces OBNI. Ainsi, les OBNI, hypersignaux spécifiques de la NF1, n'étaient pas prédictifs de la survenue ultérieure de troubles des apprentissages. Cependant, ces OBNI pouvaient se révéler être utiles au diagnostic même s'ils ne constituaient pas un critère diagnostique selon les recommandations.

Par ailleurs, dans notre cohorte, la présence d'OBNI était associée statistiquement à la survenue de GVO et plus généralement de complication tumorale telle que GVO, neurofibrome plexiforme et/ou autre tumeur cérébrale. Se pose donc la question de l'attitude de surveillance et de dépistage du risque tumoral chez les patients présentant des OBNI et ce d'autant plus si ces OBNI sont multiples et atteignent plusieurs structures cérébrales. Cela pourrait suggérer un processus physiopathologique commun. Cependant, les OBNI ne sont pas à risque de dégénérescence et ont tendance à la régression spontanée avec le temps.

Un épaississement du corps calleux était, présent chez 7% de nos patients. Ce signe était retrouvé dans la littérature, sans qu'il ne soit rapporté d'hypothèse physiopathologique [28]. L'étude de Dubovsky et al. avait étudié la surface du corps calleux de 43 IRM d'enfants atteints de NF1 comparé à 43 IRM d'enfants témoins. Il était démontré que le corps calleux des patients atteints de NF1 était plus épais [69]. Wignall et al. avaient également démontré que ce signe était présent à l'âge adulte en étudiant 10 IRM d'adultes NF1 et 10 IRM d'adultes témoins sans augmentation du volume cérébral total associée [70]. Certains associeraient ce signe à la survenue de troubles neurocognitifs [29,71]. Moore et al. avaient étudié les particularités de 52 IRM d'enfants NF1 âgés entre 3 et 16 ans comparées aux IRM de 19 enfants témoins qui appartenaient à la même fratrie, non atteints de la NF1. Les enfants NF1 présentaient un corps calleux plus épais et une faiblesse dans les tâches visuomotrices et visuospatiales [72].

Cependant, notre étude n'avait pas permis de mettre en évidence de corrélation entre l'existence d'un épaississement du corps calleux et de troubles des apprentissages, même en différenciant les différents types de troubles des apprentissages.

Epilepsie

Conformément à la littérature, la prévalence de l'épilepsie dans notre série était de 8%. En 2013, l'étude d'Ostendorf et al. retrouvait une prévalence de l'épilepsie de 6.5% au sein d'une grande cohorte américaine de 536 patients tous âges confondus [41]. Une autre étude taïwanaise, portant sur 630 enfants, retrouvait 5.9% d'épilepsie dont les caractéristiques cliniques des crises, les patterns EEG n'étaient pas spécifiques [34]. Dans notre étude, le traitement par valproate de sodium était le traitement de première intention prescrit. Une monothérapie antiépileptique permettait un arrêt des crises dans 67% des cas, un contrôle de l'épilepsie dans 33%. L'efficacité des traitements antiépileptiques chez ces patients était satisfaisante, ce qui confirmait les données de la littérature à ce sujet. Hsieh et al. retrouvaient une épilepsie contrôlée dans 50 % des cas par une monothérapie antiépileptique. La majorité des patients atteints de NF1 étaient libres de crises [34]. Dans l'étude de Kulkantrakorn et al. Et Cross et al, en 1998, toutes les épilepsies étaient contrôlées avec un ou sans traitement antiépileptique [4,27]. L'épilepsie constitue donc une complication de la NF1 mais contrôlable par les thérapeutiques usuelles. Plusieurs études ont confirmé l'absence de corrélation entre la topographie des lésions intracérébrales dont les OBNI, le type des crises, et les anomalies EEG [4,34,39].

Dans notre cohorte, les EEG, réalisés sans suspicion d'événement comitial, étaient normaux (94%). Dans 6% des cas, des grapho-éléments anormaux, sans aucune manifestation clinique associée, et non prédictifs de la survenue d'événement comitial futur, étaient retrouvés. Tout comme le suggère les recommandations pédiatriques américaines, dans notre étude, la réalisation d'un EEG n'était informatif que dans les cas de suspicion clinique de manifestations comitiales [9].

Autres

Des céphalées chroniques, de tout type, étaient fréquemment rencontrées (19%) dans notre série. 5% des patients présentaient des migraines, 10% des céphalées de tension. En

2006, Bonnemaïson et al. retrouvaient une prévalence similaire des céphalées chez l'enfant [8]. En 1999, l'étude américaine de Di Mario et al. retrouvait une prévalence des céphalées récurrentes de 47% chez 132 adultes et enfants atteints de NF1 [73]. 34% des patients présentaient des migraines, 45% des céphalées non migraineuses et 15% des céphalées mixtes. L'étude italienne de Clementi et al, de 1996, portant sur 181 enfants et adultes atteints d'une NF1, retrouvait 29% de céphalées primaires dont 26% de céphalées de tension et 3% de migraines [74].

Dans notre étude, la fréquence de survenue d'une hydrocéphalie chez les patients NF1 était de 3%, semblable à celle de la littérature. Cependant, aucune hydrocéphalie n'était en lien avec une sténose de l'aqueduc de Sylvius, habituellement rencontrée [20]. L'étude française de Bonnemaïson et al. retrouvait 6% d'hydrocéphalie dont 4% était secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, 1% secondaire à une tumeur obstructive [8]. Dans l'étude de Dinçer et al, concernant 54 patients atteints de NF1 ayant bénéficié d'une IRM cérébrale, il était décrit 7 cas d'hydrocéphalie triventriculaire obstructive d'étiologies multiples. Elle était le plus souvent secondaire à un hamartome périaqueducal ou de la plaque tectale, à des hamartomes cérébelleux ou du tronc cérébral. Un cas d'hydrocéphalie sur gliome du tronc cérébral était également rapporté [75].

b. Sur le plan ophtalmologique

Dans notre série, la prévalence de survenue des GVO était élevée, de 23%, sensiblement similaire aux données de la littérature, soit 15 à 20% chez l'enfant [6,9,12,21,43]. Les âges moyen et médian de nos patients au diagnostic étaient respectivement de 6.9 et 8 ans. Tous nos patients restaient asymptomatiques. Aucun GVO n'était évolutif et n'avait nécessité un traitement spécifique, mais une surveillance accrue clinique et radiologique. La littérature rapporte différentes séries pédiatriques de GVO.

Van Es et al. retrouvaient 22% de GVO dans leur série de 50 patients NF1 australiens [63]. L'étude de Prada et al, réalisée dans l'Ohio, en 2015, portant sur 826 patients atteints d'une NF1, retrouvait une prévalence de 18 % des GVO de tout type, diagnostiqué à un âge médian de 3 ans. 90% des GVO y étaient diagnostiqués avant l'âge de 6 ans. Sur les 22 enfants (2.7%) de cette même étude, ayant été traités, 55% avaient été traités par chimiothérapie devant des signes cliniques (baisse de l'acuité visuelle, atrophie optique au fond d'œil,

anomalies du champ visuel, anomalies unilatérales du reflexe pupillaire). 45% des enfants traités étaient asymptomatiques lorsque l'indication de traitement était posée. La prise en charge thérapeutique était initiée sur des lésions à haut risque évolutif sur l'IRM avant l'apparition de signes cliniques. Aucun des GVO préchiasmatiques unilatéraux de cette série n'avait nécessité un traitement [18].

L'étude lyonnaise de Blanchard et al, portant sur 100 enfants, retrouvait 16% de GVO. A noter que 3% des patients qui présentaient un GVO, avaient eu une première IRM normale. L'âge médian au diagnostic était de 3.6 ans. 6% des enfants présentaient un GVO symptomatique au moment du diagnostic. Les signes étaient principalement visuels avec l'apparition d'un strabisme, d'une baisse de l'acuité visuelle, d'anomalies du champ visuel. Des symptômes endocriniens pouvaient être retrouvés pour les GVO de localisation chiasmatique. 1% des enfants avait nécessité un traitement par chimiothérapie devant la progression de signes visuels avec amputation du champ visuel [43].

Dans l'étude de Segal et al, portant sur 331 patients présentant une NF1, 13% présentait un GVO avec un âge médian de 6 ans. 2.4% des GVO étaient symptomatiques (atteinte visuelle et puberté précoce) avec une localisation chiasmatique ou rétrochiasmatique. 63% des patients symptomatiques avaient été traités [76].

L'étude de Thiagalingam et al, traitant de 54 cas de GVO chez des enfants NF1, retrouvait un âge médian de 5.2 ans au diagnostic. 59% des patients étaient symptomatiques au diagnostic. Une progression tumorale du GVO était rapportée pour 41% des patients dans l'année suivant le GVO et dans 11% plus d'un an après le diagnostic [77].

Dans une série portant sur 30 patients atteints d'un GVO dans un contexte de NF1, Mikaeloff et al. retrouvaient 37 % de GVO symptomatiques, avec signes visuels progressifs qui avaient bénéficié d'un traitement. 63% restaient asymptomatiques et n'avaient pas bénéficié de traitement spécifique. Cette étude confirmait l'évolution majoritairement favorable du GVO rencontré dans la NF1 [78]. Cependant, des rares cas étaient également rapportés avec un mauvais pronostic. Aucun facteur pronostique n'était retrouvé.

Dans l'étude américaine de King et al, portant sur 90 enfants NF1 porteurs d'un GVO, 57% des enfants étaient symptomatiques au diagnostic. Aucune différence en terme de présentation clinique, localisations des GVO, symptômes associés dans le contexte de NF1 n'était retrouvée. Les enfants symptomatiques au diagnostic relevaient 15 fois plus fréquemment d'un traitement spécifique du GVO [79].

c. Sur le plan dermatologique

22% des patients de notre série présentaient fréquemment des hamartomes anémiques. Ces lésions cutanées, prédominantes au tronc, étaient présentes chez 51% des patients NF1 de la série française de Marque et al, qui portait sur 210 patients porteurs de TCL. Selon Marque et al, ce signe pouvait aider au diagnostic de NF1 chez les enfants porteurs de TCL [80].

Dans notre cohorte, 14 % des enfants présentaient un neurofibrome plexiforme aux localisations variées. Seuls 3% de ces enfants avaient nécessité un traitement chirurgical devant une suspicion de dégénérescence maligne ou d'une symptomatologie douloureuse. Aucune tumeur maligne des gaines nerveuses n'était retrouvée. Certaines études retrouvaient une fréquence plus élevée de cette complication [3,9,23]. Bonnemaïson et al. rapportaient une prévalence de 21%. Dans cette même série référente, un seul patient avait présenté une dégénérescence maligne du neurofibrome [8]. Dans l'étude de Kim et al, la prévalence des neurofibromes plexiformes était de 9.5% [55] versus 6% pour l'étude de Martins et al. [81]. Dans l'étude de Mautner et al, portant sur 256 cas de neurofibrome plexiforme, la symptomatologie était variable. 50% des enfants présentant une symptomatologie neurologique en lien avec le neurofibrome plexiforme, 26% présentaient une symptomatologie douloureuse et dans 75% des cas un préjudice esthétique était ressenti. La principale complication de ces neurofibromes plexiformes étaient la transformation maligne dans 3% des cas [82].

d. Sur le plan orthopédique

Conformément à ce qui est connu dans la littérature, la scoliose était une complication fréquente, qui concernait 19% de nos patients [3,8,9,45,46]. La même prévalence était retrouvée dans l'étude de Lopez-Pison et al. [59] tandis que Kim et al. trouvaient une prévalence de 29% [55]. L'équipe de Overweg-Plandsoen retrouvait 13% de scoliose dans sa cohorte de 195 patients NF1 de tout âge [62].

Une série américaine de 1992 retrouvait 10 % de patients atteints d'une scoliose : 4% étaient dites « idiopathiques », 6% étaient de formes dystrophiques [83]. Les formes dystrophiques paraissaient, dans la littérature, plus sévères, évolutives, précoces et de moins bon pronostic [46]. Dans notre série, les formes non dystrophiques, majoritaires, étaient moins sévères et nécessitaient une surveillance tout au long de la croissance et parfois un traitement orthopédique par corset. 3% des patients de notre population totale avaient nécessité une prise

en charge chirurgicale, après échec du traitement orthopédique. En 2005, l'étude de Shen et al. portait sur 45 patients NF1 présentant une scoliose traitée chirurgicalement. Il s'agissait dans 87% des cas de formes dystrophiques. L'âge moyen de prise en charge chirurgicale était de 14.2 ans [84].

4. Les particularités génétiques de la NF1

Dans notre série, la NF1 était héritée dans 68% des cas. Chez 70 % des patients pour lesquels la recherche génétique a été réalisée, une mutation du gène NF1 a été mise en évidence. Conformément à ces résultats, dans la littérature, les formes de novo représentaient 30 à 50 % des cas, ce qui n'est pas anecdotique et qui mérite de ne pas sous-estimer la possibilité d'un diagnostic de NF1 même en l'absence de forme familiale identifiée [2,5,6,7,9,21,31]. Toutes les anomalies moléculaires ne sont toujours pas identifiées car la recherche de mutation est rendue difficile en partie, par les difficultés d'étude de ce grand gène NF1, la présence de pseudogènes et d'un grand nombre de mutations [5,9]. Les pseudogènes sont comparables à des gènes par leur structure et leur séquence mais ils ne sont pas codés donc non fonctionnels. [85]. Grâce à la multiplication des techniques actuelles, il devient possible de détecter 95 % des mutations [7,9,21]. Dans l'étude de van Minkelen et al, réalisée au Pays-Bas sur 1985 patients, la recherche génétique avait permis l'identification d'une mutation du gène chez 81% des patients remplissant les critères cliniques diagnostiques de NF1 [86]. Dans l'étude de Bianchessi et al, réalisée en Italie sur 159 patients, dans 87% des cas, les mutations du gène NF1 étaient mises en évidence [87].

Pour un des patients de notre série, le diagnostic avait été établi précocement grâce à la présence de TCL qui était le signe d'appel et qui avait conduit à une étude moléculaire confirmant la présence d'une néomutation pathogène. La recherche génétique peut ainsi permettre d'établir précocement le diagnostic de NF1 chez ces patients présentant des TCL isolée sans antécédent familial [20]. Dans un article récent, Gomez et al. démontraient que les critères cliniques diagnostiques permettaient efficacement de poser le diagnostic de NF1 à partir de 3 ans. Cependant, avant cet âge, en particulier pour les formes de novo, ce diagnostic était difficile. Ainsi, Gomez et al. préconisaient la réalisation d'une recherche de mutation pour les plus jeunes patients, sans histoire familiale et proposaient que la mise en évidence d'une mutation pathogène constitue un critère diagnostique [48].

5. Place des recommandations internationales sur la prise en charge de la NF1 chez l'enfant

La NF1 est une pathologie multisystémique dont les signes et les complications sont riches et variés, pouvant apparaître au cours du suivi, notamment durant l'enfance. Conformément aux recommandations nationales et internationales, dans notre étude, les patients bénéficiaient, dès le plus jeune âge, d'une prise en charge multidisciplinaire [3,5,7,20,21]. Les principales spécialités concernées étaient la dermatologie, la neurologie pédiatrique, la génétique, l'ophtalmologie et la chirurgie pédiatrique orthopédique. Cette prise en charge nous paraît fondamentale afin de diagnostiquer, prendre en charge précocement les complications de la NF1 et espérer ainsi réduire la morbidité, allonger l'espérance de vie de ces patients.

a. Recommandations pour le diagnostic précoce de NF1

Le diagnostic de la NF1 repose toujours sur les critères cliniques établis en 1988 par la NIH [1]. Ils permettent le diagnostic précoce de NF1 à partir de 3 ans [48]. Or c'est souvent avant l'âge de 3 ans, chez un enfant présentant des TCL et en l'absence d'antécédent familial, que ce diagnostic positif est parfois difficile. Le diagnostic de NF1 pourrait être désormais posé sur l'association de signes cliniques et de la mise en évidence d'une mutation pathogène.

Des complications fréquentes doivent faire rechercher et évoquer le diagnostic de NF1. Ainsi, la fréquence importante des troubles des apprentissages, des scoliose doivent faire rechercher systématiquement d'autres signes nécessaires au diagnostic de NF1. En effet, ils sont responsables d'une morbidité importante. Une prise en charge précoce de ces troubles s'impose.

b. Place de l'IRM cérébrale et des voies optiques

L'IRM cérébrale peut aider au diagnostic de NF1 lors de la présence d'OBNI très fréquemment rencontrés. Cependant, l'indication d'une IRM cérébrale à des fins diagnostiques à la recherche d'OBNI, le plus souvent dans la petite enfance, donc nécessitant une anesthésie générale, ne peut se justifier à elle seule. La présence d'OBNI ne modifie pas la prise en charge de la NF1 puisqu'il s'agit d'entités qui ne sont pas à risque de complication. Les résultats de notre étude et les résultats contradictoires de la littérature ne permettaient pas d'associer la présence d'OBNI, le nombre de structures cérébrales concernées par ces OBNI à

la survenue future d'autres complications, notamment concernant les troubles des apprentissages.

Une autre controverse concernant l'IRM cérébrale était celle du dépistage des GVO. Ces GVO restent, pour la plupart, asymptomatiques, voire régressent spontanément [21]. L'IRM permet parfois le diagnostic et l'identification précoce d'un éventuel caractère tumoral agressif, permettant ainsi de débiter très précocement un traitement spécifique [18]. Parfois, la thérapeutique était débutée avant même l'apparition de signes cliniques associés au GVO [76]. Il est rapporté par certains auteurs que la réalisation d'une IRM cérébrale de façon systématique, dans le cadre de la NF1, pour l'identification d'un GVO asymptomatique, ne modifie pas son pronostic ni sa prise en charge puisque dans la grande majorité des cas, les GVO n'évolueront pas de façon défavorable [3,18]. De plus, la passation de cet examen reste source d'une grande inquiétude pour le patient et son entourage et d'un coût de santé publique non négligeable [18]. Dans l'étude de Prada et al, 60 à 70% des patients présentant un GVO relevaient d'une simple surveillance. Pour toutes ces raisons, l'IRM cérébrale ne doit pas être seulement un examen de dépistage des GVO. La réalisation d'un examen ophtalmologique avec champ visuel annuel à long terme doit également rester un élément important du dépistage des GVO. Cependant, l'indication précoce d'une IRM « de dépistage » sous sédation dans les cas pédiatriques, où un examen ophtalmologique optimal ne peut être obtenu, reste une pratique courante. En effet, la survenue et l'évolutivité d'un GVO sont imprévisibles, pouvant évoluer défavorablement et engager le pronostic. L'histoire naturelle du GVO n'est pas établie actuellement [18]. Compte-tenu des connaissances actuelles, il est impossible d'affirmer l'utilité du diagnostic précoce de GVO ainsi que d'affirmer le bénéfice du traitement spécifique [76]. Certains GVO peuvent régresser spontanément tandis que d'autres peuvent progresser.

Ainsi il est difficile de confirmer une préconisation sur l'âge de réalisation de la première IRM cérébrale et des voies optiques pendant l'enfance. Certaines équipes et Centre de Référence de la neurofibromatose de type 1 tendent à ne plus réaliser d'imagerie avant l'âge de 6 ans.

V. Conclusion

La NF1 est donc une pathologie multisystémique, aux atteintes, phénotypes et complications variés notamment au cours de l'enfance. Les enfants atteints de NF1 peuvent présenter une morbidité sévère, qu'il convient de prévenir et de limiter. Les complications les plus fréquentes sont la survenue de troubles des apprentissages, de GVO, de scoliose, de neurofibromes.

Une surveillance accrue clinique multidisciplinaire de ces patients est nécessaire. Concernant les moyens de surveillance, la réalisation d'examens complémentaires à titre systématique ne doit être préconisée. Leurs réalisations doivent être motivées par l'existence d'arguments cliniques. Concernant le risque de survenue de GVO, l'indication de l'IRM cérébrale à titre de dépistage chez l'enfant ne pouvant bénéficier d'un examen ophtalmologique complet, reste encore peu claire.

Une meilleure connaissance des processus physiopathologiques serait nécessaire à la compréhension de cette pathologie afin d'établir des décisions plus précises de prise en charge. Des traitements spécifiques ciblés pourraient être développés dans l'avenir afin de lutter contre les mécanismes responsables de la survenue de complication de la NF1.

Bibliographie

1. *Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference*, Arch Neurol., 1988; 45:575-578.
2. Shen MH, Harper SP, Upadhyaya M, *Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1)*, J Med Genet. 1996; 33: 2-17.
3. North NK, *Clinical aspects of neurofibromatosis 1*, Eur J Paediatr Neurol. 1998; 2: 223-31.
4. Kulkantrakorn K, Geller TJ, *Seizures in neurofibromatosis 1*, Pediatr Neurol. 1998; 19: 347-350.
5. Pinson S, Creange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, Sanson M, Bernheim A, D'Incan M, Doz F, Stoll CL, Combemale P, Kalifa C, Zeller J, Teillac-Hamel D, Lyonnet S, Zerah M, Lacour JP, Guillot B, Wolskenstein P, *Neurofibromatose 1 : recommandations pour la prise en charge*, Ann Dermatol Venereol. 2001; 128: 567-575.
6. Ward BA, Gutmann DH, *Neurofibromatosis 1: from lab bench to clinic*, Pediatr Neurol, 2005; 32: 221-228.
7. Tonsgard JH, *Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1*, Semin Pediatr Neurol. 2006 ; 13 : 2-7.
8. Bonnemaïson E, Roze-Abert B, Lorette G, Sirinelli D, Boscq M, Mazjoub S, De Courtivron B, Bonnard C, Despert F, Toutain A, Maheut-Lourmière J, Barthez MA, Castelnau P, *Complications de la neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : à propos d'une série de 100 cas*, Arch Pédiatr. 2006 ; 13 : 1009-1014.
9. Hersh JH and committee on genetics, *Health supervision for children with Neurofibromatosis*, Pediatrics, 2008; 121: 633-642.
10. Boyd PK, Korf RB, Theos A, *Neurofibromatosis type 1*, J Am Acad Dermatol. 2008; 611-14.
11. Lee MJ, Cho JH, Galas DJ, Wang K, *The systems biology of neurofibromatosis type 1-critical roles for microRNA*, Exp Neurol., 2012; 235: 464-468.
12. Rodriguez D, *Diagnostic et prise en charge globale des enfants atteints de neurofibromatose de type 1*, Arch Pediatr. 2004 : 545-547.
13. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM, *Mortality in Neurofibromatosis 1: An Analysis Using U.S. Death Certificates*, Am. J. Hum. Genet. 2001; 68: 1110-1118.
14. Gourdol JY, Medarus, Disponible en ligne sur <http://medarus.org/>
15. Brosius S, *A history of Von Recklinghausen's NF1*, J Hist Neurosci. 2010; 19: 333-348.
16. Traboulsi EI, *Genetic diseases of the eye*, Oxford University Press, 2012.
17. Lion-François L, Gueyffier F, Mercier C, Herbillon V, Kemlin I, Rodriguez D, Ginhoux T, Peyric E, Coutinho V, Bréant V, des Portes V, Pinson S, Combemale P, Kassaï B, Réseau NF1 Rhône Alpes Auvergne-France, *The effect of methylphenidate on neurofibromatosis type 1 : a randomised, double-blind, placebo-controlled, crossover trial*, Orphanet J Rare Dis. 2014 ; 9:142.
18. Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK, *The use of Magnetic Resonance Imaging screening for optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis Type 1*, J Pediatr. 2015; 167: 851-856.
19. Duat-Rodriguez A, Carceller Lechon F, Lopez Pino MA, Rodriguez Fernandez C, Gonzales-Gutierrez-Solana L, *Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children*, Pediatr Neurol. 2014 ; 50 :96-98.
20. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evan DG, Upadhyaya M, Towers R, Gleeson M, Steiger C, Kirby A, *Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1*, J Med Genet. 2007; 44: 81-88.
21. Pinson S, Wolkenstein P, *La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen*, Rev Med Interne 2005; 26: 196-215.
22. Kopf WA, Levine JL, Rigel SD, Friedman JR, Levenstein M, *Prevalence of Congenital-Nevus-like Nevi, Nevi Spili, and Café au Lait Spots*, Arch Dermatol. 1985; 121: 766-769.
23. Sommelet D, *La spécificité des complications tumorales bénignes et malignes de la neurofibromatose de type 1*, Arch Pediatr. 2004 ; 11 : 550-552.
24. Jouhilahti EM, Peltonen TC, Jokinen E, Heape MA, Messiaen L, Peltonen J, *The development of cutaneous Neurofibromas*, Am J Pathol. 2011; 178: 500-505.
25. Burgdorf WH, Zelger B, *JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue*, Pediatr Dermatol. 2004; 21: 174-176.

26. Billingsley RL, Slopis JM, Swank PR, Jackson EF, Moore BD, *Cortical morphology associated with language function in neurofibromatosis type 1*, Brain and Language 2003 ; 85: 125-139.
27. Cross JH, *Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management*, Epilepsia 2005; 46: 17-23.
28. De Souza Costa, De Paula JJ, De Rezende NA, Rodrigues LO, Malloy-Diniz LF, Romano-Silva MA, Miranda DM, *Neuropsychological impairments in elderly Neurofibromatosis type 1 patients*, Eur J Med Genet. 2014; 57: 216-219.
29. Billingsley RL, Jackson EF, Slopis JM, Swank PR, Manhankali S, Moore BD, *Functional MRI of visual-spatial processing in neurofibromatosis, type 1*, Neuropsychologia 2004 ; 42 :395-404.
30. Duffner PK, Cohen ME, Seidel FG, Shucard DW, *The significance of MRI abnormalities in children with neurofibromatosis*, Neurology 1989; 39: 373-378.
31. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, Huson MS, *Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder*, Pediatrics, 2013; 132: 1642-1648.
32. Plasschaert E, Descheemaeker MJ, Van Eylen L, Noens I, Steyaert J, Legius E, *Prevalence of autism spectrum disorder symptoms in children with neurofibromatosis type 1*, Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2015; 168B: 72-80.
33. Legius E, Descheemaeker JM, Steyaert J, Spaepen A, Vlietinck R, Casaer P, Demaerel P, Fryns JP, *Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence*, J Neurol Neurosurg Psychiatry 1995; 59: 635-640.
34. Hsieh HY, Fung HC, Wang CJ, Chin SC, Wu T, *Epileptic seizures in neurofibromatosis type 1 are related to intracranial tumors but not to neurofibromas bright objects*, Seizure 2011; 20: 606-611.
35. Moore BD, Slopis JM, Schomer D, Jackson ER, Levy BM, *Neuropsychological significance of areas of high signal intensity on brain MRIs of children with neurofibromatosis*, Neurology 1996; 46: 1660-1668.
36. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, Melhem E, Reiss AL, Bryan HR, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ, *Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis type 1*, Am J Med Genet. 1996; 67: 98-102.
37. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote SV, North KN, *Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1*, Neurology 2003; 60: 1139-1145.
38. Chabrol B, Dulac O, Mancini J, Ponsot G, Arthuis M, Neurologie pédiatrique 3ème édition, Médecine-Sciences Flammarion, 2010 ; 162-173.
39. Korf BR, Carrazana E, Holmes GL, *Patterns of seizures observed in association with neurofibromatosis 1*, Epilepsia 1993; 34: 616-620.
40. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ, *Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1*, Neurology 2005; 64: 553-555.
41. Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL, *Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1*, Epilepsia 2013; 54: 1810-1814.
42. Madubata CC, Olsen MA, Stwalley DL, Gutmann DH, Johnson KJ, *Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis*, Genet Med. 2015 ; 17 :36-42.
43. Blanchard G, Pinson S, Rousselle C, Lorthois S, Combemale P, Bernard M, Lion Francois L, *La réalisation systématique de l'imagerie par resonance magnétique cérébrale a-t-elle un intérêt chez l'enfant atteint de neurofibromatose de type 1*, Arch Pediatr. 2009 ; 16: 1527-1532.
44. Bizzarri C, Bottaro G, *Endocrine implications of neurofibromatosis 1 in childhood*, Horm Res Paediatr. 2015; 83: 232-241.
45. Sales de Gauzy J, Abid A, Knorr J, *Complications orthopédiques de la neurofibromatose*, Arch Pediatr. 2004 ; 11 : 553-555.
46. Lechevallier J, Foulongne E, Goldenberg A, Abuamara S, Sucato D, *Les déformations rachidiennes de la neurofibromatose de type 1*, Arch Pediatr. 2008 ; 15 : 731-733.
47. Barbarot S, Corradini N, Thomas C, Boutet A, Stalder JF, David A, Mechinaud F, *Modalités de découverte des cancers chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1*, Arch Pédiatr. 2008 ; 15 : 808.
48. Gómez M, Batista O, *Molecular diagnosis as a strategy for differential diagnosis and at early ages of neurofibromatosis type 1 (NF1)*, Rev Med Chil. 2015; 143: 1320-1330.

49. Payne JM, Moharir MD, Webster R, North KN, Brain structure and function in neurofibromatosis type 1: current concepts and future direction, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81: 304-309.
50. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper, PS, *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.* 1989; 26 :704-711.
51. Paine RS, *A clinical, pathological and genetic study of multiple neurofibromatosis*, *Am J Hum Genet.* 1956; 8: 190-191.
52. Lammert M, Friedman JM, Kluwe L, Mautner VF, *Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment*, *Arch Dermatol.* 2005 ;141: 71-74.
53. Orraca M, Morejón G, Cabrera N, Menéndez R, Orraca O, *Neurofibromatosis 1 prevalence in children aged 9-11 years, Pinar del Río Province, Cuba*, *Meddic Rey*, 2014; 16: 22-26.
54. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, Pöyhönen M, Peltonen J, Peltonen S, *Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland*, *J Invest Dermatol.* 2015; 135: 904-906.
55. Kim MJ, Chong Kun Cheon CK, *Neurofibromatosis type 1: a single center's experience in Korea*, *Korean J Pediatr.* 2014; 57: 410–415.
56. Cnossen MH1, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Niermeijer MF, *A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1*, *Arch Dis Child.* 1998; 78: 408-412.
57. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH, *The diagnosis of neurofibromatosis-1 in the child under the age of 6 years*, *Am J Dis Child.* 1989; 143:717-719.
58. Orraca-Castillo M, Estévez-Pérez N, Reigosa-Crespo V, *Neurocognitive profiles of learning disabled children with neurofibromatosis type 1*, *Front Hum Neurosci.* 2014; 8: 386.
59. López-Pisón J1, Cuadrado-Martín M, Boldova-Aguar MC, Muñoz-Mellado A, Cabrerizo de Diago R, Peña-Segura JL, *Neurofibromatosis in children. Our experience*, *Rev Neurol.* 2003; 37: 820-825.
60. Hyman SL, Arthur Shores E, North KN, *Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder*, *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48 : 973-977.
61. Hyman SL, Shores A, North KN, *The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1*, *Neurology* 2005; 65: 1037-1044.
62. Overweg-Plandsoen WC, Weersink RG, Sillevis Smitt JH, Fleury P, van Asperen CJ, *Neurofibromatosis type 1: a survey of 195 patients*, *Ned Tijdschr Geneesk.* 1997; 141: 624-629.
63. Van Es S, North KN, McHugh K, De Silva M, *MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study*, *Pediatr Radiol.* 1996; 26: 478-487.
64. Denckla MB, Hofman K, Mazzocco MM, Melhem E, Reiss AL, Bryan RN, Harris EL, Lee J, Cox CS, Schuerholz LJ, *Relationship between T2-weighted hyperintensities (unidentified bright objects) and lower IQs in children with neurofibromatosis-1*, *Am J Med Genet.* 1996; 67: 98-102.
65. Joy P, Roberts C, North K, de Silva M, *Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1*, *Dev Med Child Neurol.* 1995; 37: 906-914.
66. Legius E, Descheemaeker MJ, Steyaert J, Spaepen A, Vlietinck R, Casaer P, Demaerel P, Fryns JP, *Neurofibromatosis type 1 in childhood: correlation of MRI findings with intelligence*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 59: 638-640.
67. Hyman SL, Gill DS, Shores EA, Steinberg A, Joy P, Gibikote SV, North KN, *Natural history of cognitive deficits and their relationship to MRI T2-hyperintensities in NF1*, *Neurology.* 2003; 60: 1139-1145.
68. Ferner RE, Chaudhuri R, Bingham J, Cox T, Hughes RA, *MRI in neurofibromatosis 1. The nature and evolution of increased intensity T2 weighted lesions and their relationship to intellectual impairment*, *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 492-495.
69. Dubovsky EC, Booth TN, Vezina G, Samango-Sprouse CA, Palmer KM, Bresseux CO, *MR imaging of the corpus callosum in pediatric patients with neurofibromatosis type 1*, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001; 22: 190-195.
70. Wignall EL, Griffiths PD, Papadakis NG, Wilkinson ID, Wallis LI, Bandmann O, Cowell PE, Hoggard N, *Corpus callosum morphology and microstructure assessed using structural MR imaging and diffusion tensor imaging: initial findings in adults with neurofibromatosis type 1*, *AJNR Am J Neuroradiol.* 2010 ; 31: 856-861.

71. Pride N, Payne JM, Webster R, Shores EA, Rae C, North KN, *Corpus callosum morphology and its relationship to cognitive function in neurofibromatosis type 1*, J Child Neurol. 2010; 25: 834-841.
72. Moore BD, Slopis JM, Jackson EF, De Winter AE, Leeds NE, *Brain volume in children with neurofibromatosis type 1: relation to neuropsychological status*, Neurology 2000;54: 914-920.
73. DiMario FJ, Langshur S, *Headaches in patients with neurofibromatosis-1*, J Child Neurol. 2000; 15: 235-238.
74. Clementi M, Battistella PA, Rizzi L, Boni S, Tenconi R, *Headache in patients with neurofibromatosis type 1*, Headache 1996 ; 36 : 10-13.
75. Dinçer A, Yener U, Özek MM, *Hydrocephalus in patients with neurofibromatosis type 1: MR imaging findings and the outcome of endoscopic third ventriculostomy*, AJNR Am J Neuroradiol. 2011; 32: 643-646.
76. Segal L, Darvish-Zargar M, Dilenge ME, Ortenberg JJ, Polomeno RC, *Optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis type 1 : follow-up of 44 patients*, J AAPOS 2010; 14: 155-158.
77. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K, *Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients*, Ophthalmology. 2004; 111: 568-577.
78. Mikaeloff Y, Chaix Y, Grill J, Adamsbaum C, Bursztyn J, Rubie H, Sevely A, Jambaqué I, Kalifa C, Ponsot G, Carrière JC, Rodriguez D, *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1. Longitudinal study of 30 cases in two multidisciplinary practices*, Arch Pediatr. 2002; 9: 797-804.
79. King A, Listerick R, Charrow J, Piersall L, Gutmann DH, *Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome*, Am J Med Genet A. 2003; 122A: 95-99.
80. Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, Pinson L, Pinson S, Bessis D, *Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion*, J Am Acad Dermatol. 2013; 69: 768-775.
81. Martins CL, Monteiro JP, Farias A, Fernandes R, Fonseca MJ, *Managing children with neurofibromatosis type 1: what should we look for?*, Acta Med Port. 2007; 20: 393-400.
82. Mautner VF, Hartmann M, Kluwe L, Friedrich RE, *Fünsterer C, MRI growth patterns of plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1*, Neuroradiology. 2006; 48: 160-165.
83. Akbarnia BA, Gabriel KR, Beckman E, Chalk D, *Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis*, 1992; 17: S244-248.
84. Shen JX, Qiu GX, Wang YP, Zhao Y, Ye QB, Wu ZK., *Surgical treatment of scoliosis caused by neurofibromatosis type 1*, Chin Med Sci J. 2005; 20: 88-92.
85. Edu.umpc, Disponible en ligne sur <http://www.edu.upmc.fr/>
86. van Minkelen R, van Bever Y, Kromosoeto JN, Withagen-Hermans CJ, Nieuwlaat A, Halley DJ, van den Ouweland AM, *A clinical and genetic overview of 18 years neurofibromatosis type 1 molecular diagnostics in the Netherlands*, Clin Genet. 2014; 85: 318-327.
87. Bianchessi D, Morosini S, Saletti V, Ibba MC, Natacci F, Esposito S, Cesaretti C, Riva D, Finocchiaro G, Eoli M, *126 novel mutations in Italian patients with neurofibromatosis type 1*, Mol Genet Genomic Med. 2015; 3: 513-525.

Table des illustrations

Illustration 1: Illustration originale de Von Recklinghausen en 1882.....	16
Illustration 2: Taches café au lait et éphélides axillaires chez un patient suivi au CHU Amiens-Picardie.....	18
Illustration 3: Neurofibromes multiples chez un patient adulte suivi en dermatologie au CHU Amiens-Picardie.....	18
Illustration 4: Enfant présentant 2 neurofibromes cutanés traités par vaporisation laser CO2 (photographies avant et après traitement local).....	19
Illustration 5: Neurofibrome plexiforme de l'hypochondre droit (et hamartomes anémiques pré-thoraciques) chez un patient de notre série.....	20
Illustration 6: Xanthogranulomes juvéniles.....	21
Illustration 7: IRM d'enfants présentant des OBNI en séquences FLAIR, coupes axiales.....	22
Illustration 8: Hamartomes iriens ou nodules de Lisch chez nos patients NF1.....	23
Illustration 9: Gliomes des 2 nerfs optiques, IRM séquence T1, coupe axiale.....	25
Illustration 10: Dysplasie osseuse tibiale droite.....	26
Illustration 11: Physiopathologie de la NF1.....	30
Illustration 12: Recommandations françaises pour le suivi des enfants atteints de NF1.....	32
Illustration 13: Flow chart.....	37
Illustration 14: Répartition de la population selon l'âge des patients au diagnostic de NF1.....	38
Illustration 15: Suivi des patients de notre population NF1 selon la spécialité.....	39
Illustration 16: Age moyen des enfants NF1 à l'initiation de prise en charge selon les spécialités.....	39
Illustration 17: Modes d'entrée des patients au sein du centre de compétence des Neurofibromatoses de Picardie.....	40
Illustration 18: Critères cliniques diagnostiques présents et posant le diagnostic de NF1.....	41
Illustration 19: Pourcentage de survenue de troubles neuro-cognitifs au sein de notre cohorte.....	43
Illustration 20: Hydrocéphalie triventriculaire sur kyste arachnoïdien supra-sellaire chez un patient ; IRM en coupes sagittale T1 Flair et axiales T1.....	44
Illustration 21: IRM cérébrale d'un médulloblastome du 3 ^{ème} ventricule en séquence FLAIR, coupe sagittale et TDM cérébral post opératoire, en coupe axiale, montrant une dilatation du ventricule droit.....	45
Illustration 22: Schéma représentant la répartition des OBNI selon leur localisation.....	46
Illustration 23: Résultats statistiques. RR = rapport de risque, MW = Mann et Withney, GVO = Gliome des voies optiques, OBNI = Objets brillants non identifiés, n = nombre de patients, ns = non significatif.....	47
Illustration 24: Répartition des patients présentant un GVO selon leur âge au diagnostic.....	48
Illustration 25: Age de survenue des scolioses en fonction du caractère dystrophique ou non.....	51
Illustration 26: Radiographies préopératoire et postopératoires d'une scoliose dystrophique thoraco-lombaire sévère avant et après arthrodèse vertébrale.....	52
Illustration 27: Radiographies de face pré et post opératoires après réduction chirurgicale et mise en place d'un distracteur d'une scoliose dystrophique thoraco-lombaire sévère.....	52

Caractéristiques cliniques, paracliniques et prise en charge multidisciplinaire des enfants atteints de Neurofibromatose de type I, suivis au CHU Amiens-Picardie.

Introduction: La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une pathologie génétique dont la prévalence est de 1/3500, débutant dans l'enfance, responsable de la survenue de nombreuses complications cliniques et de tumeurs.

Méthode: Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective portant sur 74 enfants NF1 pris en charge au CHU Amiens-Picardie.

Résultats: L'âge moyen au diagnostic était de 3.6 ans avec une durée de suivi moyenne de 6.3 ans. 68% des formes de NF1 étaient familiales. Le phénotype des patients NF1 était varié. Certains patients ne présentaient pas de complications (20%). Les complications les plus fréquentes étaient les troubles des apprentissages (68%), le gliome des voies optiques (GVO) (23%), la scoliose (19%) et les neurofibromes plexiformes (14%). Les troubles des apprentissages n'étaient pas corrélés statistiquement à la présence d'Objets Brillants Non Identifiés (OBNI) contrairement au GVO.

Discussion: La fréquence des complications de notre série était proche des données de la littérature. Les troubles des apprentissages sont une des complications neurologiques les plus fréquentes. La significativité des OBNI reste encore débattue mais il n'est pas montré de corrélation statistique avec les troubles des apprentissages dans la littérature. Le diagnostic de la NF1 est clinique selon des recommandations établies mais la recherche de mutation génétique permettrait un diagnostic précoce chez les plus jeunes patients ou dans les cas de novo.

Conclusion: La NF1 est une pathologie multisystémique qui nécessite une prise en charge multidisciplinaire dès l'enfance afin de prévenir les facteurs de comorbidités et d'instaurer des prises en charge spécifiques.

Mots-clés : Neurofibromatose type 1, enfant, gliome des voies optiques, multidisciplinarité.

Clinical, paraclinical findings and multidisciplinary management of children with Neurofibromatosis type I, in University Hospital Amiens-Picardie.

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is a genetic disease with a prevalence of 1/3500, beginning in childhood, responsible for developing several clinical complications and tumors.

Study design and Methods: The observational retrospective study examined 74 children NF1 supported in CHU Amiens-Picardie. The clinical, paraclinical characteristics and complications were collected.

Results: The average age at diagnosis was 3.6 years with a mean follow-up period of 6.3 years. 68% of the forms of NF1 were hereditary. The phenotypes of NF1 patients were heterogeneous. Some patients had no complications (20%). The most frequent complications were learning disabilities (68%), optic glioma (GVO) (23%), scoliosis (19%) and plexiform neurofibromas (14%). The learning disabilities were not statistically correlated with the presence of Unidentified Bright Objects unlike GVO.

Discussion: The frequency of complications in our cohort was similar to the literature data. Learning disabilities are one of the most common neurological complications. The significance of Unidentified Bright Objects is discussed but any correlation with learning disabilities in the literature is shown. The diagnosis of NF1 is established according to clinical recommendations but the study of neurofibromin gene allows early diagnosis in younger patients or de novo cases.

Conclusion: NF1 is a multisystem disease that requires a multidisciplinary approach from childhood to prevent comorbidity factors and to establish specific managements.

Keywords: Neurofibromatosis type 1, children, optic glioma, multidisciplinary.