



HAL
open science

Manifestations buccales de la neurofibromatose de type 1

Baptiste Bozon

► **To cite this version:**

Baptiste Bozon. Manifestations buccales de la neurofibromatose de type 1. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01698054

HAL Id: dumas-01698054

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01698054>

Submitted on 31 Jan 2018

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License



UNIVERSITÉ
PARIS
DESCARTES

MEMBRE DE

U-S-PC
Université Sorbonne
Paris Cité

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE

Année 2017

N° 051

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement le : 11 juillet 2017

Par

Baptiste BOZON

Manifestations buccales de la neurofibromatose de type 1

Dirigée par Mme le Docteur Hafida Cherifi

JURY

M. le Professeur Bruno Gogly

Président

Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Assesseur

Mme le Docteur Hafida Cherifi

Assesseur

M. le Docteur Fadi Bdeoui

Assesseur

Mme le Docteur Marguerite-Marie Landru

Invitée

Tableau des enseignants de la Faculté

DÉPARTEMENTS	DISCIPLINES	PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS	MAÎTRES DE CONFÉRENCES
1	ODONTOLOGIE PÉDIATRIQUE	Mme VITAL Mme DAVIT-BEAL	M. COURSON Mme DURSUN Mme VANDERZWALM Mme JEGAT
	ORTHOPÉDIE DENTO-FACIALE		Mme BENAHMED M. DUNGLAS Mme KAMOUN-GOLDRAT Mme LE NORCY
	SANTÉ COMMUNAUTAIRE ET POPULATIONS SINGULIÈRES	Mme FOLLIGUET M. PIERRISNARD	M. NEBOT
2	PARODONTOLOGIE	Mme COLOMBIER	M. BIOSSE DUPLAN Mme DRIDI Mme GOSSET M. GUEZ
	MÉDECINE ET CHIRURGIE BUCCALES	M. MAMAN	Mme EJEIL M. GAULTIER M. HADIDA M. NGUYEN Mme RADOI
3	ODONTOLOGIE CONSERVATRICE ENDODONTIE	Mme CHEMLA M. LASFARGUES	Mme BESNAULT M. BONTE Mme BOUKPESSI M. DECUP Mme GAUCHER
	PROTHÈSE	M. POSTAIRE	M. CHEYLAN M. DAAS M. DOT M. EID Mme FOUILLOUX-PATEY Mme GORIN M. RENAULT M. RIGNON-BRET M. TIRLET M. TRAMBA Mme WULFMANN
4	PRÉVENTION-ÉPIDÉMIOLOGIE ÉCONOMIE DE LA SANTÉ ET ODONTOLOGIE LÉGALE		Mme GERMA M. PIRNAY M. TAVERNIER
	SCIENCES BIOLOGIQUES	Mme CHAUSSAIN M. GOGLY Mme POLIARD M. ROCHEFORT Mme SEGUIER	M. ARRETO Mme BARDET Mme CHARDIN M. LE MAY M. FERRE (MCU associé) Mme CHERIFI (MCU associée)
	SCIENCES ANATOMIQUES PHYSIOLOGIQUES ET OCCLUSODONTIQUE		M. ATTAL Mme BENBELAID Mme BENOIT M. BOUTER M. CHARRIER M. CHERRUAU M. FLEITER Mme FRON M. SALMON Mme TILOTTA

Janvier 2017

Remerciements

À M. le Professeur Bruno Gogly

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifié en Médecine Bucco-Dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Habilité à Diriger des Recherches

Professeur des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

Responsable du département d'odontologie du groupe hospitalier Henri Mondor

Responsable du centre de compétence maladies rares orales et dentaires, Hôpital Henri Mondor

Pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury, pour m'avoir accompagné à Mondor, pour votre gentillesse, votre disponibilité et votre bienveillance, je vous adresse ma plus grande admiration et ma profonde reconnaissance.

À Mme le Docteur Anne-Laure Ejeil

Docteur en Chirurgie dentaire

Spécialiste qualifiée en Chirurgie Orale

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur d'intégrer ce jury de thèse, veuillez trouver l'expression de ma profonde considération.

À Mme le Docteur Hafida Cherifi

Docteur en Chirurgie dentaire

Maître de Conférences des Universités Associée, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Assistant Hospitalo-Universitaire, Faculté de Chirurgie Dentaire Paris Descartes

Pour m'avoir fait l'honneur de diriger cette thèse, pour votre encadrement en chirurgie et pour les opportunités que vous m'avez proposées pendant mon cursus, veuillez trouver l'expression de mes chaleureux remerciements et de mon admiration la plus sincère.

À M. le Docteur Fadi Bdeoui

Docteur en Chirurgie dentaire

Praticien Hospitalier, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

Pour m'avoir fait l'honneur de siéger dans ce jury de thèse, pour m'avoir fait confiance et de m'intégrer au bloc et pour votre accessibilité et notre complicité, veuillez trouver l'expression de ma profonde considération.

À Mme le Docteur Marguerite-Marie Landru

Docteur en Chirurgie dentaire

Docteur de l'Université Paris Descartes

Maître de Conférences des Universités, Faculté de Chirurgie dentaire Paris Descartes

Praticien Hospitalier, Assistance Publique- Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Service de l'hôpital Albert Chenevier

Chevalier de l'ordre des palmes académique

Pour m'avoir fait l'honneur de participer à ce jury, pour tout ce que vous nous avez apporté en tant que chef de service de Chenevier et votre bonté, je tiens à vous témoigner de mon respect et de mon admiration la plus sincère.

À mes parents, mes loulous de l'autre bout de la terre, merci de m'avoir permis de faire de longues études, vous m'avez toujours soutenu, merci d'avoir fait de moi ce que je suis aujourd'hui, je vous aime fort.

À ma sœur, la meilleure, pour ta joie, ton entrain, ta gentillesse et ta bonne humeur, je te souhaite le meilleur dans ton futur métier.

À mes grands-parents « du pain », pour m'avoir aidé dans les derniers moments de ces études, pour votre gentillesse et votre soutien si cher à mon cœur.

À mes grands-parents « du fromage », pour votre bonté, votre amour résistant à toute épreuve, votre gentillesse et pour tous les endroits par lesquels je vous ai fait passer.

À Mumu, ma marraine adorée, pour ta gentillesse, mon premier festival, ma première cuite et pour être toujours là pour moi.

À mon Parrain, pour ta joie et ta bonne humeur, grosse pensée pour Martine.

À toute la Famille Robichon, pour notre belle ambiance de famille et la complicité qui y règne.

À mes potes de Guyans, mon Lio, mon Syl, mon John, mon Réré, P-E, Nadège, Faby, Chacha, Matou et Fanfan, pour nos apéros à la cabane, les conscrits, la fête des hommes, la fête de Guyans et parce que des amitiés comme celles ci c'est pour la vie.

À mes parents de Guyans, Nanard et Marie-Thérèse, pour tous les moments passés en votre compagnie et votre grande gentillesse.

À mon Léo, compère depuis la P1, il faudrait plus d'une thèse pour évoquer toutes nos grintas, nos folies et nos délires. Certainement le meilleur co-pilote de la brigade anti-sommeil.

À Caro, ma plus longue coloc, pour nos apéros, celle à qui je dis tout, merci d'être toujours là pour moi.

À mon Zmick, parce que deux dromados n'ont jamais fait un chamaire et pour notre raid en 4L.

À mon Toto, parce que t'es génial, c'est la dream team, pour ta gentillesse, nos ricard cuillère, ton sens de l'organisation, je te suivrai partout.

À mon Tiennou, mon Wallis du CHS, pour notre amitié, nos anniversaires, nos nouveaux ans et parce que ça sera toujours pareil quand on se reverra.

À ma Cam, ma personnelle shoppeuse, pour tous nos moments et ta cool-attitude résistante à toute épreuve.

À Doudou, John the legend, pour l'intégration aux mines et la visite dans les catas.

À mon Daminou, pour ton minini, ton soutien permanent, ta générosité, ta franchise, et ta griiiiinnta.

À Zeyad, mon petit bonhomme de face, pour tous nos WEI et nos délires à la fac.

À Fransoa et Alex, mes rockeurs préférés, pour tout ce que l'on a vécu à Wallis.

À ma Didine et Cha- Mille, pour votre confiance envers moi, la binouzerie, el Rancho, et toutes nos grinta.

À **ma Elo**, petit shutchin, parce que sans toi, je n'en serai pas là.

À **mon Thibal**, pour nos moments sportifs, notre passion pour les vinyles et tous nos moments ensemble.

À **ma Laura**, pour tous nos pump, nos soirées et ton esprit de contradiction.

À **mon Bao**, pour tes co-voit, nos checks, la dream team et parce que tu divèrges.

À **ma Véro**, mon petit R2, parce que tu sauveras toujours mon monde.

À **mon Dwiks**, pour tes streets, ton amitié et en fait surtout ta grinta.

À **mon Mykeul**, pour tous nos délires au centre et aux soirées et parce que le « quatrième » c'est important.

À **Soso et Océ**, fidèles jusqu'au bout des études, pour nos délires en cours et au centre, on aura été plus fort que tous ces partiels.

À **Max, Sarah, Paul, Barbara, Alice, Dimitri, Rhody, Blanche, Anaëlle, Maguy, Alexis, Thomas** pour tous nos bons moments passés à l'hôpital et à la fac.

À **Toinou**, mon binôme de Mondor, pour tes yeux rouges le matin et tous nos cafés.

À **Laurent, Pierre, Yaya et Jean-Franc**, parce que vous avez fait partie intégrante à mon bonheur dans les îles et que vous en ferez encore partie longtemps.

À **Delphine Schmidt-Mercier**, pour ton accompagnement en chirurgie tout au long de mon cursus et ton amitié.

Au Dr Khayat, pour tous les mercredis après-midi en votre compagnie, la transmission de votre savoir et de votre expérience ainsi que votre gentillesse.

À **Béa et Mélanie**, mes préférées.

À **mes profs de Nouméa**, Mr Cavaloc, Mme Burtet-Sarramegna et Mme Bucherer, pour m'avoir soutenu et poussé dans ce domaine.

À **mes amis Calédonien de France**, Jojo, Kaly, Loulou, Fred, Marion, Liza, Emma, Tom-tom, Valou, Lola, Arthur, Manue M., Emma P., Juju, Morgane, Daminescu, Henry, Jess, Gui-gui, Kirill, Clemenem, Brochette, Sam, Clara et Soph, pour tous nos moments passés ensemble qui ont rendus ma vie à Paris ouffissime.

À **mes amis en Calédonie**, Raph, Margaelle, Chaksou, Matouf, Kent, Leif, Fafa, Mathy, Gillou, Tony, Alice, Peter, Cedounet, Manon, Sarah, Olivia, Lolo, pour tous nos moments passés ensemble et toutes les grintas à venir.

Table des matières

INTRODUCTION	3
1 : LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1	4
1.1 GENERALITES.....	4
1.2. PHYSIOPATHOLOGIE	5
1.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES	7
1.3.1 Manifestations cutanées	7
1.3.2 Manifestations neurologiques.....	10
1.3.3 Manifestations ophtalmologiques.....	13
1.3.4 Manifestations osseuses.....	16
1.3.5 Manifestations cardio- vasculaires.....	21
1.3.6 Manifestations endocriniennes	21
1.4. EVOLUTIONS	22
1.5. DIAGNOSTIC	24
1.6. TRANSMISSIONS	25
1.7. TRAITEMENTS	27
2 : MANIFESTIONS BUCCALES	29
2.1. SUR LE PLAN CUTANEE	29
2.2. SUR LE PLAN MUQUEUX.....	31
2.3. SUR LE PLAN GINGIVAL.....	33
2.4. SUR LE PLAN OSSEUX ET ARTICULAIRE	35
2.5. SUR LE PLAN DENTAIRE	36
2.6. SUR LE PLAN SALIVAIRE	38
3 : UN CAS CLINIQUE	40
3.1. ANAMNESE	40
3.1.1. Histoire de la maladie.....	40
3.1.2. Antécédents médicaux et chirurgicaux.....	40
3.1.3. Traitements	40
3.1.4. Allergies	41
3.1.5. Cigarette/alcool.....	41
3.2. EXAMEN CLINIQUE	41
3.2.1 Entretien clinique.....	41
3.2.2 Examen exo buccal	41

3.2.3 Examen endo-buccal.....	42
3.3. EXAMEN RADIOLOGIQUE	46
3.4. PLAN DE TRAITEMENT.....	48
3.5. DEROULEMENT DES SOINS.....	48
CONCLUSION	50
BIBLIOGRAPHIE	51
TABLE DES FIGURES.....	54
TABLE DES TABLEAUX.....	55
LISTE DES ABRÉVIATIONS	56

Introduction

La neurofibromatose de type 1 appelée maladie de Von Recklinghausen ou NF1, est une maladie multi-viscérale d'origine génétique de sévérité très variable. Elle se manifeste par des taches brunes de type « café-au-lait » sur la peau et par des neurofibromes. Ces derniers sont des tumeurs situées le long des nerfs. Selon la taille, le nombre, l'évolution et la localisation de ces tumeurs, des complications peuvent survenir. C'est la maladie génétique la plus fréquente avec une incidence de 1 naissance sur 3000 à 3500¹ dans le monde. D'après Zanca.A et al. (1980) sa connaissance remonte à l'an 1000 dans les anciens documents. En 1882 le pathologiste allemand, Friedrich Daniel Von Recklinghausen la décrit de manière précise. Ses manifestations se caractérisent par des symptomatologies minimales à sévères avec notamment des malformations et des troubles mnésiques pouvant être très invalidantes. Les symptômes fréquents sont cutanés et neurologiques mais d'autres parties de l'organisme en particulier les yeux, le squelette, le système digestif et le cœur peuvent être atteints. Les manifestations buccales sont aussi très communes, de l'ordre 72%² et concernent la muqueuse orale libre, les gencives, les maxillaires, les articulations temporo-mandibulaires et les dents. L'objectif de cette thèse est de présenter la neurofibromatose de type 1 et d'évoquer les manifestations buccales de cette maladie, afin que le chirurgien-dentiste soit sensibilisé pour assurer une prise en charge optimale. Un cas clinique sera présenté pour illustrer ces manifestations buccales.

¹ Gerber et al., « Neurofibromatosis ».

² Shapiro et al., « Neurofibromatosis ».

1 : LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

1.1 GENERALITES

La neurofibromatose (NF) est un trouble du système nerveux, d'origine génétique. Cette pathologie affecte indifféremment les populations quel que soit le sexe ou le groupe ethnique³. Elle est considérée comme une neurocristopathie c'est-à-dire que l'atteinte pathologique concerne les tissus dérivés des crêtes neurales⁴. Il existe deux formes majeures de la neurofibromatose. Toutes deux, ont une transmission autosomique dominante et sont géographiquement également réparties, sans spécificité ethnique apparente.⁵ Elles sont désignées par Neurofibromatose de type 1 (NF-1) aussi appelée maladie de Von Recklinghausen, et Neurofibromatose de type 2 (NF-2). Cette dernière est plus rare et atteint le système nerveux central. La plus commune des deux, la NF-1 est une maladie présente dès la naissance. Les symptômes sont visibles dans l'enfance et à l'adolescence. Dans 50% des cas, la maladie est causée par une mutation spontanée sans antécédent de neurofibromatose dans la famille⁶. La très grande variabilité de l'expression clinique complique la prise en charge et rend le pronostic de l'évolution difficile.

³ Organisation Mondiale de la Santé et Fondation Nationale de la Neurofibromatose, « La lutte contre la neurofibromatose : memorandum d'une réunion conjointe OMS/NNFF ».

⁴ Riccardi, *Neurofibromatosis*.

⁵ Lammert et al., « Prevalence of neurofibromatosis 1 in German children at elementary school enrollment ».

⁶ D'Ambrosio, Langlais, et Young, « Jaw and skull changes in neurofibromatosis ».

1.2. PHYSIOPATHOLOGIE

Le gène en cause de la maladie, nommé NF1 est localisé sur le chromosome 17, dans la région péri-centromère à la position 11.2 (17q11.2). Il code pour une protéine : **la neurofibromine**. Cette dernière est un suppresseur de tumeur. L'absence ou la mutation de la neurofibromine favorise ainsi la formation de tumeurs, la plupart du temps bénignes, mais qui peuvent devenir malignes.

Le gène NF1 est constitué de 350 kilo-bases avec 57 exons consécutifs et 3 exons alternatifs. Les mutations possibles connues de NF1 sont de plusieurs types : délétion, insertion, duplication et mutation non-sens⁷. Les différentes mutations ont pour conséquence différentes situations cliniques⁸
9.

La neurofibromine est une protéine cytoplasmique de 220 kDa. Elle fait partie de la famille des protéines GAP car elle possède en son sein un domaine GRD (GTPase related domain). C'est au niveau de ce domaine que sont observés les anomalies de mutation.

La neurofibromine est produite par plusieurs types de cellules, en particulier par les neurones, les cellules gliales (oligodendrocytes et cellules de Schwann) et les cellules épidermiques (kératinocytes et mélanocytes)^{10 11}.

Cette protéine induit la transformation de la forme active p21ras-GTP en forme inactive p21ras-GDP. La fonction suppresseur de tumeur de la neurofibromine est permise par cette régulation des formes actives et inactives de p21ras. La mutation de la protéine a pour conséquence l'inhibition de la voie de transduction du signal « ras » qui contrôle la croissance des cellules^{12 13}. Ainsi les mutations dans NF-1, entraînent une absence de contrôle de la croissance cellulaire et aboutissent à la formation de tumeur. (Figure 1)

Dans certains cas de tumeur bénigne chez les patients atteints de NF-1, aucune mutation n'est détectée. Le problème réside alors dans une altération de l'épissage.

⁷ Bottillo et al., « Germline and somatic nf1 mutations in sporadic and nf1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours ».

⁸ Thomson, Fishbein, et Wallace, « Nf1 mutations and molecular testing ».

⁹ Eisenbarth et al., « Toward a survey of somatic mutation of the nf1 gene in benign neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1 ».

¹⁰ Daston et al., « The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, schwann cells, and oligodendrocytes ».

¹¹ Malhotra et Ratner, « Localization of neurofibromin to keratinocytes and melanocytes in developing rat and human skin ».

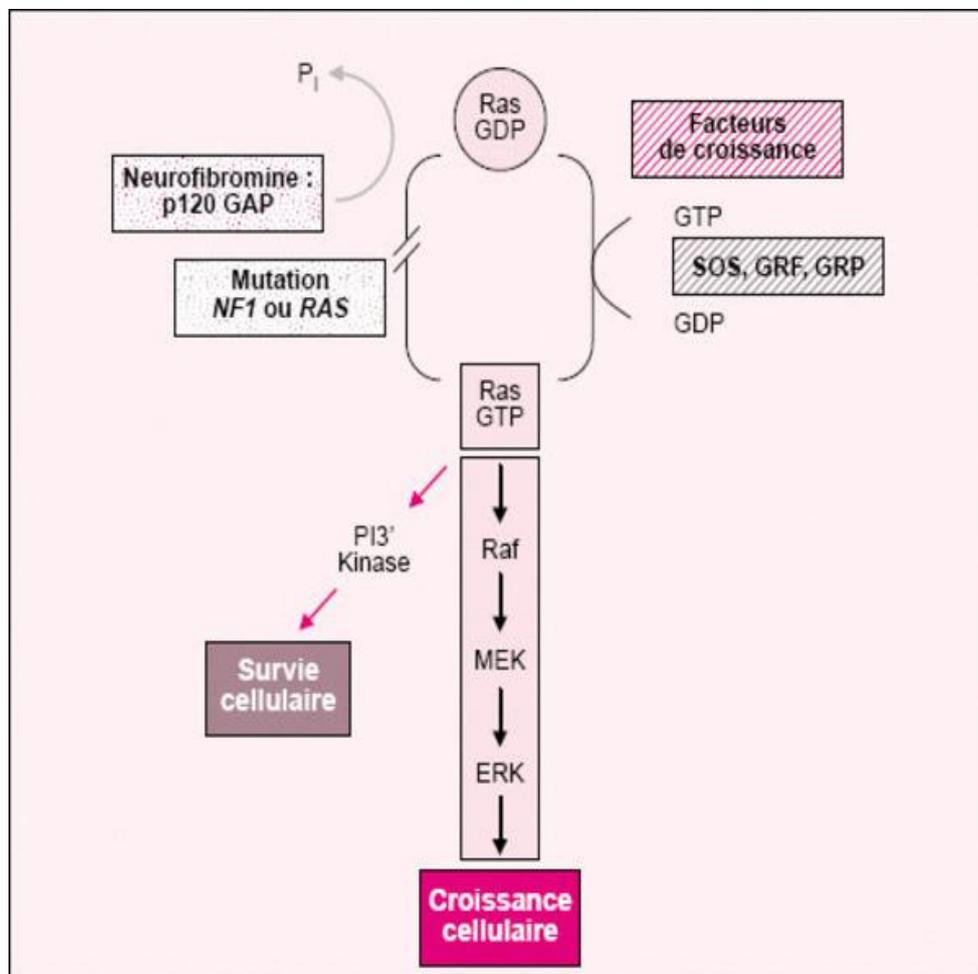
¹² Gutmann et al., « Neurofibromatosis type 1 ».

¹³ Cichowski et Jaks, « Nf1 tumor suppressor gene function ».

Quatre iso formes de NF1 ont été décrites. Les deux plus connues sont l'iso-forme 1 (GRD1) et l'iso-forme 2 (GRD2). Leurs ARN messagers diffèrent par l'épissage alternatif d'un seul exon¹⁴ : GRD2 a 21 acides aminés de plus dans le domaine GRD que GRD1.

Le changement de l'iso-forme 1 en iso-forme 2 peut avoir lieu lors de la différenciation du neuroectoderme. La présence des 21 acides aminés supplémentaires change l'hydrophobicité et la structure secondaire de la région de GRD¹⁵ et peut être impliquée dans la formation de tumeur.

Figure 1: Schématisation de l'activation de ras



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

¹⁴ Nishi et al., « Differential expression of two types of the neurofibromatosis type 1 (nf1) gene transcripts related to neuronal differentiation ».

¹⁵ Nishi et Saya, « Neurofibromatosis type 1 (nf1) gene ».

Figure 1 : mécanisme d'activation de ras. La production de Ras est finement réglée par un cycle entre une conformation active porteuse de GTP et une conformation inactive porteuse de GDP. Ras a une activité intrinsèque GTPasique lente, augmentée par GAP. Les protéines Ras contrôlent la mort cellulaire en conduisant un signal de la membrane jusqu'au noyau au travers d'une série d'effecteurs en cascade. Ras GTP recrute la Raf kinase à la membrane où son activité kinase est effective. Raf, en retour, active une cascade de kinases impliquant la MEK et les iso formes Erk1 et Erk2 de la MAP kinase. L'état d'activation de la phosphoinositol-3'-kinase (PI3K) est aussi réglé par Ras GTP dans de nombreux types cellulaires. La neurofibromine possède un domaine comparable à GAP.

1.3. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations possibles de la neurofibromatose de type 1 sont très nombreuses. La symptomatologie de la NF-1 est très variable d'une personne à l'autre. La maladie, peut en effet atteindre la peau, le système nerveux, les yeux, le squelette et différents organes comme les poumons, les organes du système digestif et de l'appareil urinaire, les glandes endocrines et les vaisseaux.

1.3.1 Manifestations cutanées¹⁶

Les troubles cutanés sont les plus courants. Il s'agit de taches (macules) pigmentés brunes et des tumeurs cutanées. Ces manifestations sont le plus souvent sans gravité mais en fonction de leur nombre, taille et localisation, elles peuvent être très invalidantes esthétiquement.

- Les **taches pigmentées** sont rencontrées chez pratiquement tous les malades.
 - Il s'agit de taches « café au lait ». Ce sont des macules brunes, sans relief, habituellement ovalaires, plus ou moins grandes, environ : 5 mm chez l'enfant ; 15 mm chez adulte, localisées principalement dans les régions couvertes. Elles peuvent apparaître dès la naissance ou à partir des deux premières années de vie. (Figure 2)

¹⁶ Wolkenstein, Servy, et Valeyrie-Allanore, « Protocole national de diagnostic et de soins (pnds) neurofibromatose 1 ».

Figure 2: Tache "café au lait"



Source : Wolkenstein P., Neurofibromatose, 2001

Figure 2 : tache « café-au-lait » au niveau de l'abdomen latéral gauche chez un patient NF1. Plage brune de 12 cm sur 5 cm, des neurofibromes cutanés multiples d'un patient atteint de NF1.

Il peut s'agir également de **taches lenticulaires** également très fréquentes (80%)¹⁷ ressemblant aux taches de rousseur et localisées au niveau axillaire et/ou inguinale et au niveau du cou. Leur diamètre est variable mais reste inférieur à 3 millimètres.

- Les **tumeurs cutanées**. Il s'agit de neurofibromes.

Ces tumeurs bénignes ont des présentations cliniques différentes avec des évolutions et des pronostics variables. Les neurofibromes sont constitués par des cellules de Schwann, des fibres nerveuses, des mastocytes et des fibroblastes (péri-neural et endo-neural) le tout dans une matrice myxoïde¹⁸. On distingue deux types de neurofibromes en fonction de leur localisation histologique. On parle de

¹⁷ Ibid.

¹⁸ Kamra et al., « Plexiform neurofibroma in the submandibular gland along with small diffuse neurofibroma in the floor of the mouth but without neurofibromatosis-1 ».

Neurofibromes cutanés (Figure 3) situés au niveau de l'épiderme qui sont de couleur chair ou violacée et de consistance molle et mobile ; et les neurofibromes sous-cutanés, sous forme de nodules bombant sous la peau, palpables, qui peuvent être sensibles, voire douloureux spontanément ou à la palpation. Les neurofibromes concernent 20% des patients NF-1¹⁹ et apparaissent dans l'adolescence. Contrairement aux neurofibromes cutanés, les neurofibromes sous-cutanés sont à grand risque d'évolution maligne. Une consultation est vivement conseillée en cas de douleurs ou d'augmentation de taille.

Figure 3 : Neurofibromes cutanés multiples



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

Figure 3 : neurofibromes multiples présent sur le dos d'un homme de 30 ans atteint de NF-1. Le patient présente une multitude de neurofibromes cutanés de taille différentes.

Lorsque les neurofibromes sont à la fois cutanés et sous cutanés c'est-à-dire mixte on parle de **neurofibromes plexiformes** (Figure 4). Il s'agit de lésions congénitales de taille très variable, évoluant en taille avec le temps et notamment lors de la puberté. Ils sont de consistance molle. La peau en regard présente une pigmentation brune ou rosée et une texture souple voire fripée. Ces neurofibromes sont souvent seuls et se situent plus principalement au niveau de la paupière, des membres ou du tronc. Ils sont à risque de potentiel malin.

¹⁹ Wolkenstein, Servy, et Valeyrie-Allanore, « Protocole national de diagnostic et de soins (pnds) neurofibromatose 1 ».

Figure 4 : Neurofibromes plexiformes



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001.

Figure 4 : Neurofibromes plexiformes. Ils sont localisés chez ce patient NF-1 sur la partie haute du dos latéral gauche et la région de la nuque.

1.3.2 Manifestations neurologiques²⁰

Les symptômes neurologiques sont variables et ne se manifestent pas chez tous les patients atteints de NF-1. Elles sont en rapport soit avec des tumeurs soit avec des malformations.

- La présence des **tumeurs cérébrales (du tronc cérébral ou cervelet)** est une des manifestations possibles. Elles sont de nature très variable pouvant être à l'origine de troubles de l'écoulement du liquide céphalorachidien (LCR) le plus souvent par sténose de l'aqueduc de Sylvius. Ceci induit alors une hydrocéphalie²¹.

- Des **neurofibromes** ont le potentiel de se développer sur les racines nerveuses provenant de la moelle épinière. Leur développement se fait à la fois à proximité (intervertébrale et para vertébrale) et à

²⁰ Ibid.

²¹ Wolkenstein, « Neurofibromatose1- maladie de von recklinghausen ».

l'intérieur de la colonne vertébrale. Ils sont plus fréquents au niveau de la queue de cheval c'est-à-dire des dernières racines nerveuses²².

- La **macrocéphalie**, qui donne un aspect de gros crâne, est assez fréquente chez ces patients. Plusieurs hypothèses ont été émises comme la croissance excessive secondaire à une prolifération gliale ou à une diminution de l'apoptose ; ou alors à un œdème au niveau de la myéline avec hypertrophie neuronale.

- Environ 40% des enfants NF-1 sont atteints par des troubles cognitifs et des troubles d'apprentissage.²³ Dans de rares cas, une déficience intellectuelle est observée. Les difficultés d'apprentissage peuvent être associés à des troubles visuo-spatiaux (difficultés de repérage dans le temps et l'espace), à des troubles moteurs (maladresse globale chez les enfants), à un trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité, à des troubles en langage écrit et oral, et enfin à des troubles de la mémoire.

- Les examens en résonance magnétique nucléaire (IRM) du cerveau montrent chez 50 à 70% des enfants atteints de NF-1 des images hyper intenses, très bien délimitées, que l'on nomme **OBNI (objets brillants non identifiés)**²⁴. Ces « OBNI » disparaissent généralement au cours de la vie. Leur signification est mal connue mais actuellement ils n'ont pas de lien avec les troubles d'apprentissage et cognitifs. Ils posent parfois des difficultés de diagnostic avec une tumeur. Les céphalées sont classiquement décrites chez ces patients.

- **L'épilepsie** est plus fréquente chez le patient NF-1 que dans la population générale (8% versus 0,5%)²⁵, débutant le plus souvent dans l'enfance ou chez le jeune adulte. Près de 30% des épilepsies sont résistantes aux traitements et seraient associées à un retard mental sévère.

- **Les gliomes des voies optiques (GVO)** sont des tumeurs cérébrales. Ils sont peu fréquents dans la population générale. Ils surviennent surtout chez les patients atteints de NF-1.

Le GVO est une tumeur bénigne atteignant 3-5% des patients NF-1, correspondant à un astrocytome de bas grade (tumeur développée à partir des cellules astrocytaires, infiltrante et lentement évolutive). Il est symptomatique dans 18-59% des cas et ceci est liée à sa localisation fréquente sur le nerf ou le

²² Ibid.

²³ Wolkenstein, Servy, et Valeyrie-Allanore, « Protocole national de diagnostic et de soins (pnps) neurofibromatose 1 ».

²⁴ Ibid.

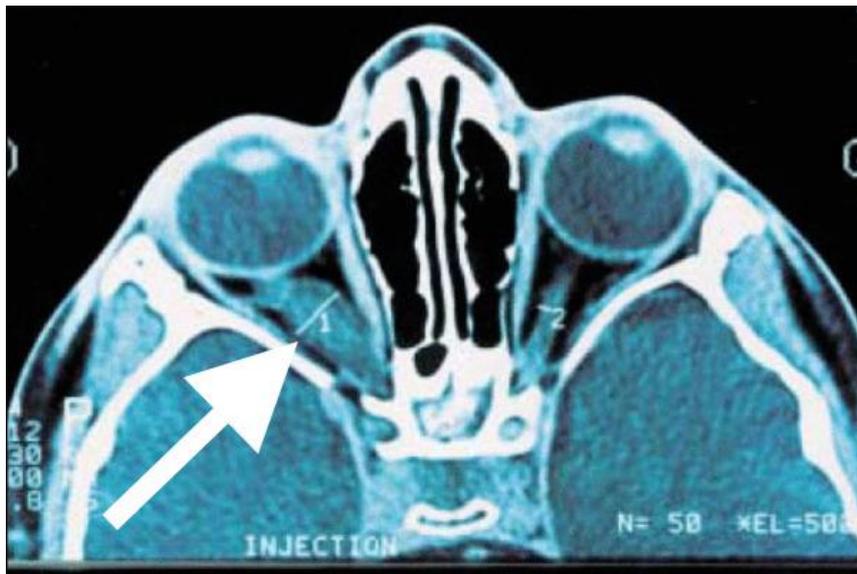
²⁵ Ibid.

chiasma optique (>90%). Sa taille et son évolution, se traduit par des manifestations ophtalmologiques telles qu'une amputation du champ visuel, et une altération de la vision des couleurs. Plus exceptionnellement, le GVO peut induire une d'hypertension intracrânienne. Cette tumeur apparait précocement avec un âge moyen de découverte autour de 3 ans. La quasi- totalité des cas est diagnostiquée avant l'âge de 12 ans. Le diagnostic est confirmé par IRM cérébrale. (Figure 5)

Le GVO est une tumeur de bon pronostic vital chez l'enfant NF-1 La principale séquelle est une baisse de l'acuité visuelle. L'évolution fonctionnelle visuelle des GVO chez les patients NF-1 est imprévisible avec une absence de progression tumorale dans la majorité des cas, même en cas d'abstention thérapeutique.

Le risque d'autres tumeurs cérébrales de haut grade est élevé chez les patients NF-1 atteints d'un GVO, le siège le plus fréquent étant le tronc cérébral.

Figure 5 : Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

Figure 5 : Gliome des voies optiques droit (flèche 1) visible par IRM.

1.3.3 Manifestations ophtalmologiques²⁶

Elles mènent parfois au diagnostic. Tout enfant avec un diagnostic de NF-1 doit bénéficier d'un suivi spécifique en ophtalmologie tous les 6 mois au minimum jusqu'à l'âge de 18 ans. L'objectif de celui-ci est avant tout de mettre en évidence une altération de la fonction visuelle en lien avec un gliome des voies optiques (GVO) décrit plus haut, et le cas échéant d'en quantifier l'évolution grâce à une surveillance rapprochée. Les manifestations ophtalmologiques peuvent être avec ou sans conséquence fonctionnelle.

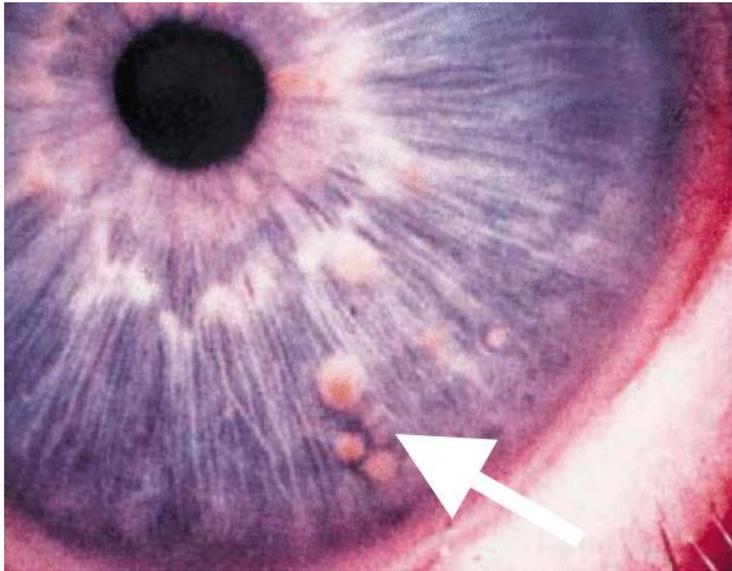
1.3.3.1 Manifestations ophtalmologiques sans conséquences fonctionnelles :

Les nodules de Lisch, (Figure 6) sont des petites tumeurs de l'iris. Ils comptent au rang des critères de la maladie (deux nodules ou plus). Ils constituent de petites surélévations iriennes d'aspect variable en fonction de l'âge du patient et de la couleur de l'iris et ne sont visibles que lors d'un examen soigneux de l'iris non dilaté à la lampe à fente. Ils apparaissent progressivement avec l'âge avec une prévalence proche de 100% vers 30 ans.

- Les taches choroïdiennes hyper-réfléctives, récemment décrites par Yasunari et al (2000), ne sont visibles qu'en imagerie infra-rouge du fond d'œil. Elles sont parfois présentes avant les nodules de Lisch et peuvent constituer une aide diagnostique.
- Une anomalie discrète, généralement unique, isolée et unilatérale, d'une petite veinule rétinienne, à type de tortuosité en tire-bouchon, est présente dans un tiers des cas, visible lors d'un examen attentif du fond d'œil.

²⁶ Ibid.

Figure 6 : Nodules de Lisch



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose, 2001

Figure 6 : Nodule de Lisch. Nous observons sur cette image des petites tumeurs de l'iris appelées nodules de Lisch (montré avec une flèche).

1.3.3.2 Manifestations ophtalmologiques avec conséquences fonctionnelles :

- Ces manifestations sont dues à la présence notamment de GVO. Il s'agit de ²⁷ :
 - Nystagmus (mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire) de type « spasmus nutans » chez un nourrisson (nystagmus fin, rapide, pendulaire dans toutes les positions du regard, souvent multidirectionnel, souvent asymétrique voire monoculaire, souvent d'apparition après l'âge de trois mois) en lien avec un volumineux gliome du chiasma.
 - Exophtalmie discrète associée à une hypotropie (déficit d'élévation de l'œil), un déficit pupillaire afférent relatif, en lien avec un gliome antérieur du nerf optique chez un enfant
 - Strabisme dit « sensoriel » secondaire à une amblyopie organique
 - Altération de la fonction visuelle
 - Œdème Papillaire de stase

²⁷ Ibid.

Le suivi systématique des enfants atteints de NF-1 doit rechercher tout signe clinique de GVO et doit donc comporter, dès que cela est possible à : une mesure de l'acuité visuelle, la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif, une évaluation du champ visuel, un examen clinique des papilles optiques, une mesure OCT (Tomographie par Cohérence Optique) de la couche des fibres ganglionnaires péri-papillaires.

Les autres signes cliniques sont les suivants :

- Un **ectropion irien** congénital (Petite hernie au niveau de l'orifice pupillaire, en avant du liseré pigmentaire irien, parfois visible à l'œil nu sous la forme d'une ligne ou tache festonnée sombre sur le bord pupillaire de l'iris) peut être observé, là encore souvent en association avec un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure ipsilatérale. Il constitue un facteur de risque de glaucome congénital ou juvénile sévère.
- Une **myopie forte** axiale unilatérale. (Œil trop long dans le sens antéro-postérieur qui entraîne une convergence des rayons en avant du plan rétinien). Elle est souvent associée à un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure ipsilatérale. Elle peut ou non s'associer à un glaucome unilatéral congénital ou juvénile.
- Le **glaucome** associé à la NF-1 est présent chez 20 à 50% des enfants présentant une atteinte orbito-faciale. Il résulterait d'un hypodéveloppement, mais surtout d'une endothélialisation progressive de l'angle irido-cornéen. Il s'agit d'un glaucome congénital ou juvénile souvent sévère, qui doit être dépisté précocement et bénéficier d'un traitement spécifique en milieu spécialisé. (Figure 7)
- La présence d'un **œdème papillaire** de stase peut résulter d'une sténose de l'aqueduc ou d'un syndrome de « pseudotumor cerebri » secondaire à une tumeur de la moelle épinière. En fonction de son ancienneté et de sa sévérité, tout œdème papillaire de stase peut évoluer vers l'atrophie optique.
- Certaines **manifestations rétiniennes** rares peuvent avoir des conséquences dramatiques : hamartomes rétiniens pouvant se compliquer par des décollements de la rétine.

Figure 7 : Neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure gauche



Source : Nazih Tzili et al. Le glaucome congénital et la neurofibromatose type 1, 2015.

Figure 7 : Neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure gauche. Présence d'un neurofibrome plexiforme au niveau de la paupière supérieure gauche ainsi qu'une cornée œdématiée et dystrophique d'un garçon de 3 ans atteint de NF-1.

En plus des manifestations ophtalmologiques, des manifestations osseuses peuvent être liées à la NF-1

1.3.4 Manifestations osseuses²⁸

Elles sont de plusieurs types.

- La **dystrophie congénitale des os longs** (Figure 8) concerne surtout le tibia et l'avant-bras. Elle touche 7,2% des patients NF-1. Elle se diagnostique cliniquement devant une courbure d'un membre ou après une fracture pathologique pouvant se compliquer de pseudarthrose secondaire (2-3,6%)²⁹ (Figure 8).

- La **dysplasie de l'aile du sphénoïde** est une caractéristique distinctive de la NF-1 présente chez une minorité des patients (1%- 7%)³⁰. Elle est unilatérale et se caractérise par une anomalie de la petite et de la grande aile du sphénoïde avec herniation (déplacement) du lobe temporal. Dans la plupart des cas, elle est reconnaissable dans les premières années de vie et peut progresser au fil du temps. La physiopathologie de cette dysplasie reste encore incertaine. Cette anomalie est rare mais caractéristique de la NF1.

²⁸ Ibid.

²⁹ Ibid.

³⁰ Ibid.

On distingue classiquement deux formes de dysplasie de l'aile du sphénoïde:

- L'anomalie osseuse peut être primaire . Dans ce cas est associé également une anomalie des méninges au niveau temporal qui peut modifier la position du pôle temporal ou bien s'accompagner d'une accumulation de liquide céphalo-rachidien.
- La déformation de l'aile du sphénoïde peut aussi être secondaire à un neurofibrome plexiforme de la région orbitaire.

Figure 8 : Pseudo-arthrose tibiale



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

Figure 8 : pseudo arthrose tibiale chez un patient NF-1. On peut décrire sur cette radiographie de la jambe, une pseudo arthrose tibiale avec fracture de la fibula.

- Scoliose

Les scolioses (Figure 9 et 10) sont de l'ordre de 10-28%³¹ et souvent associées aux dysplasies vertébrales, retrouvées chez plus de 70% des patients avec NF1 à l'IRM du rachis. Deux grands types de courbures scoliotiques sont observés : des courbures non dystrophiques observées à l'adolescence et qui sont apparentées aux scolioses idiopathiques ; et des scolioses dysplasiques, visible chez les jeunes enfants.

La progression des scolioses dysplasiques peut être très rapide (5% des cas)³² entraînant un préjudice esthétique mais surtout fonctionnel. En effet le trouble de croissance peut aboutir à des syndromes restrictifs pulmonaires (défaut de croissance en hauteur du rachis) mais également à un risque de paraplégie due à la dislocation rotatoire du rachis.

Des déformations thoraciques congénitales sont fréquentes (25%) à type de pectus excavatum ou carinatum (thorax en entonnoir ou en carène).

Il semble exister un lien entre ces malformations osseuses et le bilan phosphocalcique.

En effet des perturbations du bilan phosphocalcique avec notamment une hypovitaminose D (50% des patients atteints de déformations thoraciques)³³ sont retrouvées chez l'enfant et l'adulte. Les troubles de la minéralisation osseuse sont fréquents avec des anomalies avérées tel que l'ostéopénie et l'ostéoporose. Le risque de fracture est plus élevé chez ces patients là.

³¹ Ibid.

³² Ibid.

³³ Ibid.

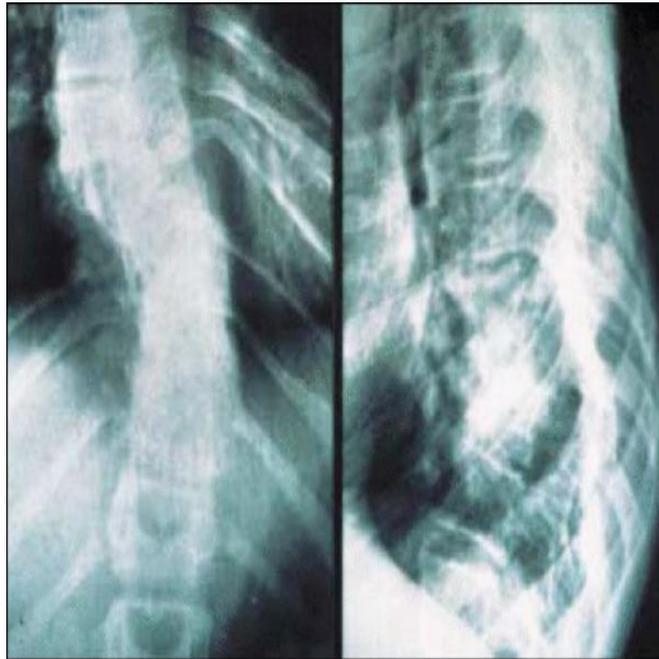
Figure 9 : Dystrophie osseuse caractéristique de la neurofibromatose 1



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

Figure 9 : dystrophie osseuse de la colonne vertébrale. On distingue sur cette radio thoracique de profil, une dystrophie osseuse de la colonne vertébrale amenant à sa déformation (type scoliose).

Figure 10 : Scoliose thoracique



Source : Wolkenstein P., La neurofibromatose 1, 2001

Figure 10 : radiographie d'une scoliose thoracique. Nous observons sur cette radio thoracique une déviation de la colonne vertébrale dues aux dysplasies vertébrales amenant à une scoliose thoracique.

Figure 11 : Radiographie du rachis d'un individu sain



Source : Schaeferlé.C, rachis toulouse, 2016

Figure 11 : Radiographie du rachis d'un individu sain.

1.3.5 Manifestations cardio- vasculaires³⁴

L'**hypertension artérielle** (HTA) labile ou permanente est fréquente chez les enfants (16-29,3%) et les adultes (61,5%) atteints de NF1.

La présence d'une HTA chez un sujet NF-1, doit faire rechercher une anomalie vasculaire (sténoses, anévrismes...) en particulier des sténoses de l'artère rénale (environ 1% des patients NF1). L'HTA chez l'enfant est plus souvent secondaire à une sténose de l'artère rénale (50% des enfants NF-1 avec HTA).

Les anomalies cardiaques sont classiques chez l'enfant NF-1 (18,8- 27%). Un retentissement sur la fonction cardiaque est possible.

Les pathologies vasculaires sont la seconde cause de mortalité (après les tumeurs malignes) chez l'enfant et l'adulte jeune NF-1. Ils sont liés en particulier à l'HTA. Les angiopathies constitutionnelles liées à la NF-1 débute avant l'âge de 6 ans et concernent le plus souvent les territoires artériels cérébral et rénal. Les anomalies vasculaires peuvent induire des sténoses, des anévrismes, des anomalies de l'hémostase. De nombreuses atteintes restent asymptomatiques plusieurs années. Elles concernent à la fois les gros vaisseaux mais également les vaisseaux de petits calibres (dysplasies des cellules endothéliales) responsables de saignements spontanés ou provoqués par des traumatismes mineurs. Des atteintes **cérébro-vasculaires** sont retrouvées dans environ 5% des cas, atteignant les enfants et jeunes adultes.

1.3.6 Manifestations endocriniennes³⁵

- Trouble pubertaire et retard staturo-pondéral

La puberté survient plus tardivement chez 20-30% des adolescents NF-1. A l'inverse, une puberté précoce est constatée chez 3% des patients, souvent associée à un GVO (22,6% de ces cas) qui doit donc être systématiquement recherché. De même, les enfants avec un GVO ont plus souvent une puberté précoce (10-64,7%).

Selon les séries, 17,9 à 44,8% des patients NF-1 présentent une petite taille parfois secondaire à une puberté précoce ou à un déficit en hormone de croissance (GH).

³⁴ Ibid.

³⁵ Ibid.

- Influence hormonale au cours de la NF1

Différents récepteurs hormonaux ont été décrits à la surface des neurofibromes (récepteurs à œstrogène, progestérone, hormone de croissance et androgènes). Ceci expliquerait l'augmentation de taille de ces tumeurs à la puberté ou pendant la grossesse. Les hormones stéroïdiennes influencent *in vitro* l'initiation et la progression de ces tumeurs bénignes.

La contraception avec de fortes doses de progestérone augmenterait également la taille des neurofibromes alors qu'une contraception œstre-progestative ne poserait aucun problème. Cependant, au vu du peu de données de la littérature, aucun mode de contraception n'est contre-indiqué chez les patientes NF-1.

- **La coexistence d'une Néoplasie Endocrinienne Multiple** (NEM) est possible chez les patients NF-1 sans que l'incidence en soit augmentée et sans qu'il y ait de lien entre ces deux maladies. Certaines complications de la NF-1 comme le phéochromocytome et les anomalies squelettiques sont décrites également dans la NEM.

- **Les tumeurs endocrines digestives** sont rares dans la NF1 et siègent communément dans l'ampoule duodénale (somatostatine), plus rarement le pancréas (somatostatine, insulinome) ou dans le grêle (tumeur carcinoïde). Ces tumeurs, lorsqu'elles sont détectées, doivent faire éliminer une NEM de type 1.

1.4. EVOLUTIONS³⁶

La NF-1 est une maladie évolutive et tous les symptômes n'apparaissent pas au même moment de la vie. Certains symptômes comme les pseudarthroses ou les neurofibromes plexiformes peuvent être présents dès la naissance alors que d'autres apparaissent plus tard. Le gliome des voies optiques (GVO) est une complication de l'enfant vers 4-5 ans. La scoliose et les neurofibromes se développent à partir de 10 ans.

³⁶ Ibid.

Le risque pour un patient NF-1 de développer un cancer dans sa vie est 4 fois supérieur à celui de la population générale ; ainsi, à 50 ans, 20% d'entre eux risquent d'avoir un cancer. Dans 60% des cas, il s'agit d'une tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP).

Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP)

Description

Les patients NF-1 ont un risque accru de développer une TMGNP dans leur vie (la prévalence étant de 2-13%) en comparaison de la population générale (0,001%). L'existence de nombreux Neurofibrome sous-cutanés, d'au moins un Neurofibrome plexiforme interne (Risque x20) ou d'une neuropathie périphérique est associée à un risque plus élevé de TMGNP chez un patient NF-1.

Les TMGNP dans le cadre de la NF-1 surviennent plus précocement. Elles se développent généralement dans la 2ème et 3ème décennie. Soixante-dix pourcent des tumeurs sont de haut grade. La médiane de survie et la survie à 5 ans sont respectivement de 18 mois et 21%. Les tumeurs se développent principalement aux dépens d'un Neurofibrome (NF) plexiforme préexistant (le plus souvent profond) ou bien dans un NF sous-cutané. Les symptômes les plus évocateurs sont l'apparition de douleur et une augmentation rapide de taille d'un NF mais également la survenue d'un déficit neurologique ou le changement de consistance du NF. Il faut néanmoins savoir que les NF plexiformes augmentent de taille naturellement et ce d'autant plus rapidement que les patients sont jeunes notamment comme cité plus haut lors de la puberté.

La TMGNP reste exceptionnelle chez l'enfant. La survie et l'efficacité des traitements (Exérèse chirurgicale, radiothérapie et chimiothérapie) sont identiques à ceux des adultes.

Autres cancers

L'ensemble des cancers est plus fréquent chez le patient NF-1, de survenue souvent plus précoce et de pronostic variable. Chez l'enfant, le cancer est rare. Les tumeurs malignes lorsqu'elles sont présentes chez l'enfant, elles sont régulièrement localisées au niveau abdominal comme les rhabdomyosarcomes urogénitaux. Les cancers des tissus mous et du cerveau sont les plus fréquents. Le risque relatif de développer un cancer est de 2 à 3 fois celui de la population générale pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du foie et du poumon ; de 3 à 7 fois plus par rapport à la population générale pour le lymphome malin non hodgkinien, la leucémie myéloïde chronique, le mélanome, le cancer de l'ovaire et cancer du sein chez la femme ; et de près de 20 fois plus pour les cancers des os.

Esperance de vie

Les patients atteints de NF-1 ont une espérance de vie diminuée d'environ 10 ans. Les principales causes de surmortalité sont les cancers et les maladies cardiovasculaires.

1.5. DIAGNOSTIC

Le diagnostic de la neurofibromatose de type 1 est basé sur des critères cliniques établis par l'institut national de la conférence de développement de consensus de la santé (NIH) en 1987 (Tableau 1)³⁷ et mis à jour en 1997³⁸. Deux ou plus des critères listés dans le tableau 1 sont suffisants pour établir le diagnostic d'une neurofibromatose de type 1. En outre, les membres de "the United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board" ont collaboré pour produire un rapport de consensus sur les directives actuelles pour le diagnostic et la gestion de NF-1³⁹.

Il est plus facile de diagnostiquer cette maladie chez l'adulte, qui a déjà plusieurs des manifestations cliniques par rapport à l'enfant où seul parfois des taches « café-au-lait » sont visibles. Les neurofibromes se manifestent plus tard au tout début de l'adolescence. Les nodules de Lisch ne sont retrouvés que chez 10% des enfants de moins de deux ans, alors qu'ils sont présents chez plus de 90% des adultes⁴⁰. Les antécédents familiaux peuvent aider à diagnostiquer cette maladie lorsque les symptômes sont encore très discrets. Les radiographies des os longs peuvent aussi se révéler utiles car les anomalies osseuses sont présentes dès la naissance. L'IRM lui, permet de mettre en évidence les gliomes des voies optiques (GVO).

Le dépistage génétique n'est pas indispensable. La corrélation génotype / phénotype est difficile à établir. Toutefois les patients avec des mutations affectant le gène NF-1 dans sa totalité ont un phénotype sévère avec des critères cliniques reconnaissables⁴¹. Cette sous-population développe des neurofibromes à un âge plus jeune, ont des défauts de forme cranio-facial parfois accompagnés d'un quotient intellectuel diminué. Ils développent plus volontiers des tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques.^{42 43 44}

³⁷ « Neurofibromatosis. conference statement. national institutes of health consensus development conference ».

³⁸ Gutmann et al., « The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 ».

³⁹ Ferner et al., « Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 ».

⁴⁰ Wolkenstein, « Neurofibromatose1- maladie de von recklinghausen ».

⁴¹ Cnossen et al., « Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 ».

⁴² Leppig et al., « Familial neurofibromatosis 1 microdeletions ».

⁴³ De Raedt et al., « Elevated risk for mpnst in nf1 microdeletion patients ».

⁴⁴ Hyman, Shores, et North, « The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1 ».

Dans certaines situations, une analyse génétique peut être préconisée.

Selon le site Orpha.net : « L'analyse génétique est actuellement indiquée dans trois situations :

- 1) le diagnostic précoce chez l'enfant présentant des manifestations incomplètes,
- 2) le diagnostic des formes atypiques,
- 3) lorsque l'on envisage un diagnostic prénatal ou un diagnostic préimplantatoire. »

Tableau 1 : National Institute of health consensus criteria for diagnosis of neurofibromatosis type1

Deux des sept critères suivants sont suffisants pour établir le diagnostic de la neurofibromatose de type 1 :
• Au moins 6 macules "Café-au-lait" : De diamètre supérieur à 5 mm chez l'enfant De diamètre supérieur à 15 mm après la puberté
• La présence de lentigines axillaires ou inguinales
• Au moins 2 neurofibromes quel que soit leur type ou un neurofibrome plexiforme
• Au moins 2 nodules de Lisch
• Une lésion osseuse caractéristique (pseudarthrose, dysplasie du sphénoïde, ou amincissement du cortex des os long)
• Un gliome des voies optiques
• Un apparenté du premier degré atteint de NF-1 diagnostiqué suivant les critères précédents

Source : NIH, Consensus des critères pour le diagnostic d'une neurofibromatose de type 1, 1997

Tableau 1 : critère diagnostique de la NF-1 d'après le NIH, 1997.

1.6. TRANSMISSIONS

La neurofibromatose 1 est une maladie autosomique dominante. Elle se transmet donc de génération en génération. Un patient atteint de NF-1 a 50% de risque de transmettre la maladie à la nouvelle

génération, quel que soit le sexe. (Figure 12) Dans la moitié des cas, il est possible qu'un enfant naisse avec la NF-1 alors que les parents sont sains. On parle de néo mutation c'est-dire de mutation nouvelle. Un examen clinique soigneux des parents est nécessaire pour affirmer la néo mutation.

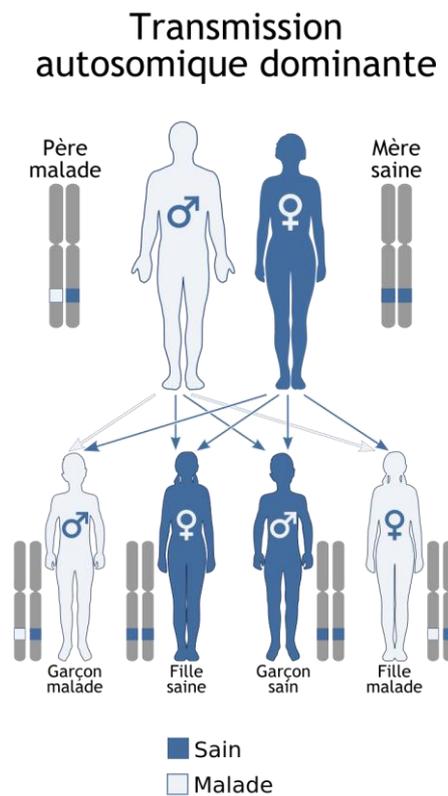
Selon Wolkenstein P.⁴⁵ : « Il y a également quelques rares cas de mosaïques germinales : dans ces situations, les parents sont indemnes de la maladie mais l'un des deux est porteur de l'anomalie génétique dans ses cellules reproductrices (ovocytes ou spermatozoïdes). Les gonades (ovaires ou testicules) possèdent alors une double population cellulaire, certaines cellules étant porteuses de l'anomalie génétique alors que d'autres ne le sont pas : c'est ce qu'on appelle une mosaïque⁴⁶. La maladie peut alors réapparaître chez un deuxième enfant de la fratrie alors que l'absence d'antécédent familial était en faveur d'une néo mutation. »

La pénétrance de cette maladie est complète, c'est-à-dire que toutes les personnes porteuses du gène muté manifestent la maladie.

⁴⁵ Wolkenstein, « Neurofibromatose1- maladie de von recklinghausen ».

⁴⁶ Ibid.

Figure 12 : Modèle de transmission autosomique dominante



Source : Domaina, Transmission autosomique dominante avec un parent porteur, 2012

Figure 12 : modèle de transmission. Nous pouvons observer sur ce schéma le modèle de la transmission autosomique dominante. Ainsi nous voyons clairement qu'il suffit d'un allèle malade pour transmettre la maladie à 50% des enfants

1.7. TRAITEMENTS⁴⁷

Il n'existe pas de traitement curatif de la neurofibromatose de type 1 d'un point de vue génétique. Les seuls traitements possibles sont la prise en charge des complications spécifiques de la maladie. Par conséquent, il convient d'instaurer une surveillance régulière afin de dépister et d'établir un suivi de ces complications. Cette surveillance est avant tout clinique et la fréquence est en fonction de l'âge de la personne malade : une fois tous les deux ans chez l'adulte ; une fois par an chez l'enfant pour

⁴⁷ Wolkenstein, Servy, et Valeyrie-Allanore, « Protocole national de diagnostic et de soins (pnds) neurofibromatose 1 ».

notamment dépister, des troubles d'apprentissage et cognitifs et un gliome des voies optiques (GVO) et une scoliose.

Les examens complémentaires ne peuvent être prescrits qu'après identification des symptômes cliniques, sauf pour l'IRM des voies optiques chez l'enfant dont l'examen ophtalmologique est difficile⁴⁸.

Les complications les plus fréquemment observées lors de la NF-1 sont les multiples neurofibromes. Ils peuvent entraîner une gêne esthétique avec retentissement psychologique. En fonction de la taille et de la localisation une exérèse chirurgicale et/ou un traitement par laser CO2 peut être proposée.

En ce qui concerne les NF plexiformes, il est difficile d'en faire l'exérèse car ils sont très infiltrants et envahissants, ce qui nécessite l'intervention de plusieurs spécialistes.

L'autre manifestation de la NF-1 souvent vue est le GVO. Il nécessite souvent un traitement par chimiothérapie qui est dorénavant proposée en première intention avec 85% de stabilisation.

Pour les scolioses de formes d'évolutions rapides ou en cas de déformation évoluée, le traitement orthopédique est inefficace. Le traitement chirurgical est indiqué dans ce cas.

Concernant les autres manifestations (cardio-vasculaire, cérébrale, endocriniennes), la prise en charge se fait en rapport avec la spécialité.

Un soutien psychologique est souhaitable car c'est une maladie chronique dont les manifestations peuvent être difficiles à vivre.

⁴⁸ Wolkenstein, « Neurofibromatose1- maladie de von recklinghausen ».

2 : MANIFESTIONS BUCCALES

Puisque la cavité orale est dérivée des crêtes neurales⁴⁹ et que la NF-1 est une neurocristopathie, les structures de la cavité orale peuvent être atteintes par différentes manifestations. L'étude de Shapiro et al. (1984), montre que 72% des patients NF1 (n=22) présentent des atteintes buccales⁵⁰.

Dans cette deuxième partie nous exposerons les manifestations orales possibles de la neurofibromatose de type 1 sur le plan cutané oral, sur les muqueuses buccales libres, la gencive, les maxillaires et l'articulation temporo-mandibulaire, sur les dents, et enfin sur le flux salivaire.

2.1. SUR LE PLAN CUTANEE

Les patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1) ont souvent des lentigines au niveau cutanée de la région oro-faciale, défini en tant que petites macules de 1 à 3mm réparties sur la peau (Figure 20). Elles apparaissent dès l'enfance, à 7 ans dans 90% des cas.

Les macules « Café-au-lait », macules plus larges et plus foncées, peuvent également se manifester dans cette région (Figure 20). Les diagnostics différentiels de cette multitude de macules peuvent être le syndrome Léopard, le syndrome de Carney, la maladie de Laugier ou le syndrome de McCune-Albright. L'hyperpigmentation est causée par la présence de nombreux mélanosomes géants, appelés « macromélanosomes »^{51,52}. La mélanogénèse peut être en effet perturbée chez les patients NF-1⁵³. La cause est probablement non liée à l'activité de Ras des mélanocytes, mais plutôt de l'activité des fibroblastes. Les fibroblastes sont amenés à surproduire l'Hépatocyte Growth Factor (HGF) et Stem Cell Factor (SCF), modifiant les mélanocytes épidermiques⁵⁴.

⁴⁹ « Craniofacial development and the evolution of the vertebrates ».

⁵⁰ Shapiro et al., « Neurofibromatosis ».

⁵¹ Jimbow, Szabo, et Fitzpatrick, « Ultrastructure of giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis ».

⁵² Martuza et al., « Melanin macroglobules as a cellular marker of neurofibromatosis ».

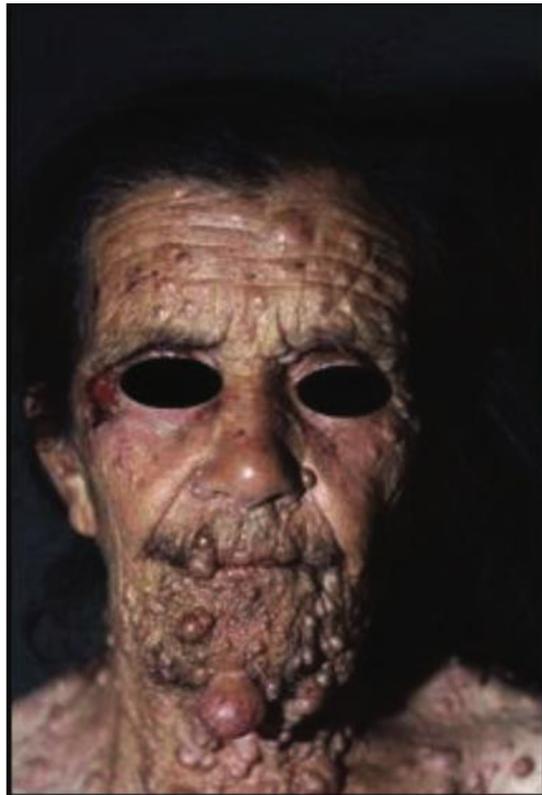
⁵³ De Schepper et al., « Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1 ».

⁵⁴ Kamra et al., « Plexiform neurofibroma in the submandibular gland along with small diffuse neurofibroma in the floor of the mouth but without neurofibromatosis-1 ».

Les lentigines et les taches « café-au-lait » n'entraînent pas nécessairement de complications⁵⁵ si ce n'est esthétique.

La peau de la région oro-faciale peut également être affectée par des neurofibromes cutanés (figure 13).

Figure 13 : Neurofibromes cutanés et sous cutanés



Source : Bongiorno et al., Manifestations of the tongue in neurofibromatosis type 1, 2006

Figure 13 : Neurofibromes cutanés faciaux. Un grand nombre de neurofibromes cutanés et sous-cutanés sont dispersés sur l'ensemble du visage.

Leur quantité augmente avec l'âge et varie d'un individu à l'autre. Des patients ont présenté jusqu'à plusieurs milliers de tumeurs. Au niveau de la tête, les sites les plus communs sont le cou, le cuir chevelu, les joues et la cavité buccale. Les neurofibromes sont présents dans la zone faciale dans 25% des patients NF1, et dans la cavité buccale chez 6.5% des patients⁵⁶.

⁵⁵ Ferner et al., « Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 ».

⁵⁶ Marocchio et al., « Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region ».

2.2. SUR LE PLAN MUQUEUX

La muqueuse orale pathologique chez les patients NF-1 est définie par la présence de tumeurs des tissus mous. Dans la cavité buccale, les neurofibromes nodulaires de la langue sont les plus communs⁵⁷. (Figure 14) Ce qui entraîne une macroglossie et l'agrandissement des papilles fungiformes.

Figure 14 : Neurofibromes linguaux



Source : Bongiorno et al., Manifestations of the tongue in neurofibromatosis type 1, 2006

Figure 14 : Neurofibromes linguaux. Les lésions nodulaires de différentes tailles (3 à 10 millimètres), sans bords définis et couvert par une muqueuse rougeâtre sont présentes sur l'aile gauche de la langue.

Ces tumeurs bénignes peuvent également être localisées sur le palais, (figure 15) les lèvres et le plancher de la bouche. Les neurofibromes plexiformes sont rarement retrouvés dans la cavité buccale⁵⁸. Ils peuvent être superficiels ou profonds et peuvent se transformer en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques avec un taux de mortalité très élevé. Le risque de transformation maligne est estimé entre 8 et 13%⁵⁹.

⁵⁷ Bardellini et al., « Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. a case control study ».

⁵⁸ Kamra et al., « Plexiform neurofibroma in the submandibular gland along with small diffuse neurofibroma in the floor of the mouth but without neurofibromatosis-1 ».

⁵⁹ Evans et al., « Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 ».

Figure 15 : Neurofibrome localisé au palais



Source : Edwards et al., Clinically aggressive central giant cell granulomas in two patients with neurofibromatosis 1, 2006

Figure 15 : Photographie clinique intraoral maxillaire d'un garçon de 12 ans. Il y a une grande masse expansive du palais droit, qui croise le raphé médian.

Dans la bouche, la croissance rapide de la tumeur peut mener à la dysphagie (figure 16) et à la détresse respiratoire. Le traitement est la chirurgie (exérèse de la tumeur) avec toutefois une possibilité de récurrence après la résection. Il y a une série de biomarqueurs pour le diagnostic de ces tumeurs des tissus mous oraux. CD34, Tuj-1 et Glut-1 en font partie⁶⁰.

⁶⁰ Jouhilahti et al., « Oral soft tissue alterations in patients with neurofibromatosis ».

Figure 16 : Neurofibrome entraînant une dysphagie



Source : Ozturk O., A case report of a malignant peripheral nerve sheath tumor of the oral cavity in neurofibromatosis type 1, 2012.

Figure 16 : Vue endo-buccale d'un patient NF-1. L'examen oral d'un patient atteint de NF-1 a affiché une masse avec tissu nodulaire entraînant une dysphagie grave et une détresse respiratoire.

2.3. SUR LE PLAN GINGIVAL

Indépendamment des anomalies prolifératives des tissus nerveux, d'autres cellules peuvent être affectées par cette prolifération non régulée : Les fibroblastes gingivaux.

Comme les cellules de Schwann et les mélanocytes, les fibroblastes gingivaux dérivent des crêtes neurales et peuvent être affectés par NF-1.

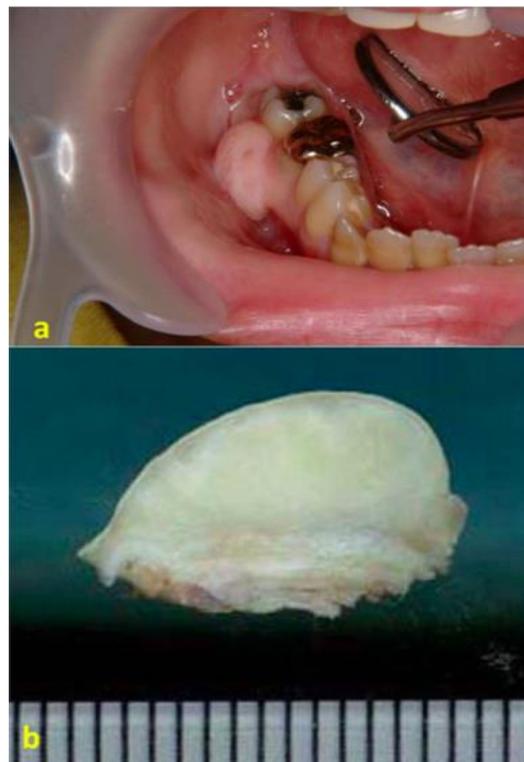
L'hypertrophie gingivale est largement décrite chez les patients atteints de NF1. (Figure 17) La quantité de fibroblastes gingivaux augmente, en même temps que la quantité de matrice extracellulaire. Cette croissance gingivale n'affiche aucun signe d'inflammation. Quelques études ont décrit la présence des neurofibromes dans la gencive avec une prédominance de 5% chez les patients NF1⁶¹.

⁶¹ « Neurofibromatosis ».

La gencive chez les patients NF-1 peut être le siège de macules pigmentées, bien qu'elles soient rares. Celles-ci semblent arrivées à n'importe quel âge. Ces pigmentations peuvent être considérées comme inesthétiques pour certains patients. Un traitement est alors possible par laser CO2.

Concernant le reste du parodonte, une perte d'attache est souvent notée mais est associée à un indice de plaque élevé. Ceci est probablement dû à des difficultés de brossage dues aux malpositions dentaires et des déformations osseuses.

Figure 17 : Neurofibrome gingival



Source : Ohno et al., Solitary neurofibroma of the gingiva with prominent differentiation of Meissner bodies : a case report, 2010

Figure 17 : Neurofibrome gingival. a) situation clinique initiale d'un neurofibrome gingival en secteur 4 postérieur. b) Après exérèse affichant une tumeur relativement entourée et jaunâtre qui avoisine approximativement les 2.0 cm.

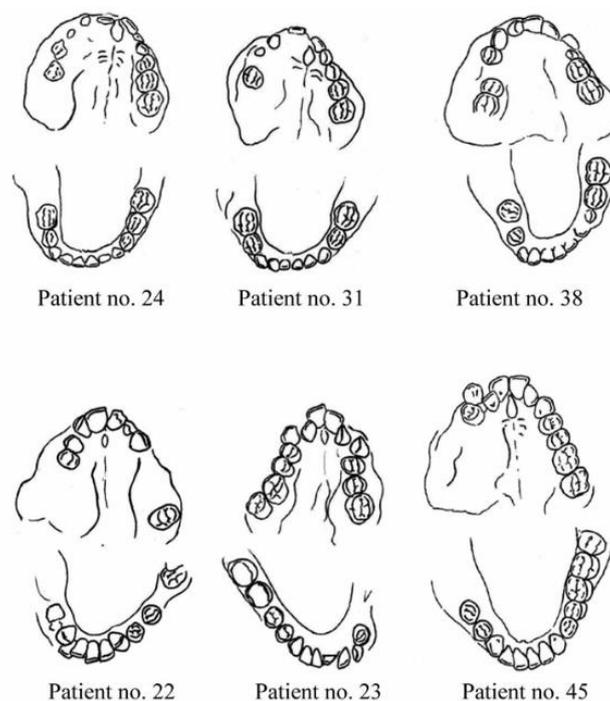
L'analyse radiographique sur panoramique dentaire peut révéler chez des patients NF-1 des dysplasies cémentaires péri-apicales. Ce phénomène est présent en particulier sur des dents mandibulaires vitales, et il a été montré dans une étude de Visnapuu et al. que seules des femmes étaient concernées⁶².

⁶² Visnapuu et al., « Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis 1 ».

2.4. SUR LE PLAN OSSEUX ET ARTICULAIRE

Tout le massif facial peut être concerné par des déformations osseuses dont le maxillaire, la mandibule (Figure 15,18) et l'articulation temporo-mandibulaire⁶³. Les malformations maxillo-mandibulaires sont caractérisées radiologiquement dans 28% des cas⁶⁴.

Figure 18 : Schémas des morphologies des mâchoires de certains patients NF1



Source : Friedrich et al., Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1, 2012

Figure 18 : Schémas des mâchoires de patients NF-1. Dessins schématiques de la vue occlusale de quelques arcades dentaires des patients avec neurofibromes. Tous ces patients ont à l'évidence des tumeurs intraorales étendues qui étaient des neurofibromes plexiformes diffus histologiquement prouvé.

Pour la mâchoire inférieure, les anomalies possibles incluent :

⁶³ Lorson et al., « Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible ».

⁶⁴ Visnapuu et al., « Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis 1 ».

- Des foramens mandibulaires agrandis,
- Hypoplasie des condyles,
- Processus coronoïde allongé,
- Entaille dans la partie postérieure du ramus mandibulaire.

L'os orbital peut également être affecté par la dysplasie qui mène souvent à une défiguration et à un sinus maxillaire rétréci.

Il y a probablement un mécanisme pathogène commun responsable des malformations osseuses. La déficience du gène NF-1 entraîne une activité ostéoclastique accrue qui explique en partie les lésions osseuses. En plus de l'étiologie génétique, les facteurs locaux, dus à la présence des tumeurs, expliquent les malformations d'os. Par exemple, la présence des neurofibromes plexiformes au niveau du nerf du trijumeau (V) a pu mener à la malformation de la mâchoire. Dans l'étude de Friedrich et al (2010), l'analyse de radiographies panoramiques dentaires sur 48 patients atteints de neurofibromatose a montré que 29 d'entre eux présentaient une malformation des mâchoires. 24 de ces derniers avaient des neurofibromes plexiformes du même côté de la malformation⁶⁵.

Quant aux articulations temporo-mandibulaires, elles sont rarement affectées par des défauts de forme. Mais la présence des neurofibromes dans l'articulation entraîne une déformation⁶⁶. Un cas de neurofibrome dans le disque articulaire de l'articulation temporo-mandibulaire a été décrit comme étant la cause d'une asymétrie faciale associée à des douleurs⁶⁷.

2.5. SUR LE PLAN DENTAIRE

En raison de ces déformations osseuses, les dents, elles-mêmes formées à l'intérieur des mâchoires, peuvent également être affectées pendant leur développement. Plusieurs études ont décrit des

⁶⁵ Friedrich et al., « Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1 ».

⁶⁶ Lorson et al., « Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible ».

⁶⁷ Van Damme, Freihofer, et De Wilde, « Neurofibroma in the articular disc of the temporomandibular joint ».

anomalies de nombre de dents (agénésie, dents surnuméraires), de dents ectopiques et de dents incluses. (Figure 21).

Les malpositions dentaires en particulier, des dents en rotations, ont une prévalence plus importante chez les patients NF-1 par rapport à la population générale. Quant aux dents ectopiques, les patients NF-1 seraient plus affectés également. Les dents concernées par ce phénomène sont en particuliers les dents maxillaires postérieures, qui en générale ont une position plus palatine. (Figures 21 et 23). En ce qui concerne les anomalies orthodontiques, seules les Classe III molaires sont les plus touchées.

Concernant l'évolution de la denture, une étude sur 34 enfants/adolescents finlandais âgés de 8 à 17 ans atteints de NF-1 a révélé que la chronologie du développement dentaire n'est pas affectée par la maladie⁶⁸.

Quant aux anomalies dentaires comme le taurodontisme ou l'hypoplasie amélaire, les enfants NF-1 n'ont pas une prédominance sensiblement différente à la population générale⁶⁹.

Toutefois il a été rapporté que la présence des neurofibromes plexiformes dans la cavité buccale des patients NF-1 pouvait avoir une incidence sur la taille de la couronne dentaire⁷⁰ et favoriser un anomalie dentaire.

En ce qui concerne la **pulpe dentaire**, vu qu'il y a un épaissement fibreux péri-neural chez le patient NF-1, les cellules souches pulpaire ont une prolifération plus prononcée que la population générale. Concernant les caries dentaires, l'association avec la NF-1 n'est pas évidente. La littérature va plus dans le sens où l'incidence de la carie dentaire est liée aux difficultés de brossage et à une hygiène orale défailante.

Une étude rétrospective canadienne, montre que la prédominance de la carie est plus élevée chez ces patients NF-1 comparée à ceux non-affectée par la maladie⁷¹.

Une autre étude canadienne comparant des enfants avec et sans NF-1 n'affiche aucune différence significative dans l'incidence de la carie dentaire⁷². En revanche, une étude finlandaise prouve que dans une population de patients NF-1 de moins de 35 ans, l'incidence de la carie est moindre que dans le groupe control⁷³.

⁶⁸ Jääsaari et al., « Dental age in patients with neurofibromatosis 1 ».

⁶⁹ Bardellini et al., « Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. a case control study ».

⁷⁰ Friedrich et al., « Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1 ».

⁷¹ Tucker et al., « Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1 ».

⁷² Tsang et al., « Prevalence of dental caries in children with neurofibromatosis 1 ».

⁷³ Visnapuu et al., « Neurofibromatosis 1 and dental caries ».

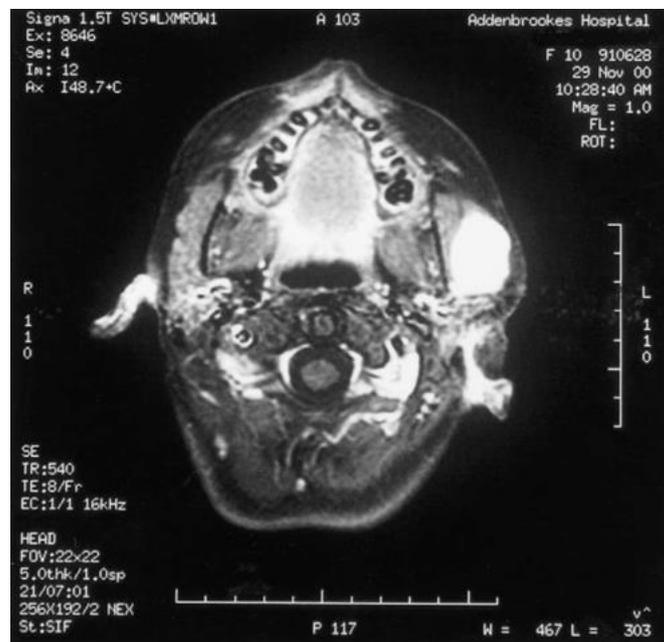
Il n'y a pas d'études significatives qui montrent un tissu dentaire dysplasique favorisant la maladie carieuse. Les malpositions dentaires liées aux neurofibromes qui occasionnent des difficultés de brossage, serait plutôt le facteur qui favoriserait le développement de la carie.

Celle-ci pourrait en plus être favorisée par la diminution du flux salivaire chez ces patients

2.6. SUR LE PLAN SALIVAIRE

La salive qui joue aussi un rôle dans la maintenance de l'homéostasie orale peut être affectée par la maladie. En effet, les glandes salivaires, en particulier les glandes principales (parotides, sublinguales et sous-mandibulaires), peuvent être affectées par la pathologie NF-1. En effet, des neurofibromes peuvent se développer dans ces glandes. La plus affectée est la glande parotide⁷⁴. (Figure 19) Enfants et adultes peuvent être affectés.

Figure 19 : Tumeur dans la glande parotide



Source : Thomson et al., A paediatric case of a solitary fibrous tumour of the parotid gland, 2004.

⁷⁴ Bardellini et al., « Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. a case control study ».

Figure 19 : IRM à balayage (image axiale) montrant la tumeur dans la glande parotide gauche (masse blanche) d'une fille de 11 ans atteinte de NF-1.

Les neurofibromes plexiformes peuvent apparaître dans la glande sublinguale⁷⁵. Cette grosseur est décrite comme un genre de deuxième langue. La localisation de la masse n'est pas favorable parce qu'elle peut provoquer une détresse respiratoire.

La présence de neurofibromes plexiformes peut affecter les glandes sous-maxillaires, mais plus rarement.⁷⁶

Le flux salivaire a été comparé entre les patients atteints de NF-1 et un groupe contrôle. L'hyposialie a été décrite chez 59% des patients NF-1⁷⁷.

La salive est un fluide biologique possédant des capacités antibactériennes et est une solution tampon permettant la maintenance d'un pH neutre. Ainsi, la diminution de l'écoulement salivaire augmenterait le risque de développement de caries et également de la maladie parodontale telle que la parodontite.

⁷⁵ Yamada et al., « Plexiform neurofibromatosis in an infant ».

⁷⁶ Dereköy et Sefali, « Plexiform neurofibroma of the submandibular gland ».

⁷⁷ Cunha et al., « High prevalence of hyposalivation in individuals with neurofibromatosis 1 ».

3 : UN CAS CLINIQUE

3.1. ANAMNESE

3.1.1. Histoire de la maladie

Madame P. est une femme de 23 ans atteinte de neurofibromatose de type 1, adressée par le Pr P. WOLKENSTEIN, coordinateur du centre de référence des Neurofibromatose au CHU Henry MONDOR, pour prise en charge des problèmes dentaires.

L'histoire familiale de cette patiente révèle que le père est atteint de NF-1.

3.1.2. Antécédents médicaux et chirurgicaux

- Au niveau cutané :
 - neurofibrome multiples, dont les plus gros ont été opérés à l'enfance
 - Macules « café-au-lait » présentes sur la partie latérale de l'abdomen droit et la partie inférieure du menton.
- Au niveau neurologique : Fibrome à proximité cérébrale, en surveillance, n'ayant pas d'évolution depuis l'enfance.
- Au niveau ophtalmologique : Neuro-glaucome opéré ayant pour conséquence une cécité de l'œil gauche,
- Au niveau respiratoire : antécédents de pneumonie infectieuse nosocomiale.
- Au niveau osseux : Scoliose légère.

3.1.3. Traitements

Pas de traitements réguliers en cours.

3.1.4. Allergies

Il n'a pas été mis en évidence d'allergies connues à ce jour.

3.1.5. Cigarette/alcool

Pas de prise d'alcool ni de cigarette

3.2. EXAMEN CLINIQUE

3.2.1 Entretien clinique

Au niveau de l'entretien, aucun retard mental ou de stress n'ont été rapportés. La patiente a une fréquence de brossage acceptable (biquotidien) avec une technique efficace.

3.2.2 Examen exo buccal

Au niveau du revêtement cutané, on note la présence de taches « café-au-lait » multiples, localisées sur les joues et le menton d'un diamètre allant de 0,5 à 1,5 cm. (Figure 10)

Des neurofibromes de faible diamètre sont remarqués.

La palpation des aires ganglionnaires ne révèle pas d'adénopathies. La tonicité musculaire est normale.

Figure 20 : Taches "café au lait" et lentigines région mentonnière de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 20 : Macules pigmentées et neurofibrome. La zone cervico-faciale est atteinte principalement par des lentigines et par des taches « café-au-lait » (flèche bleue). Des neurofibromes peuvent être observés dans cette zone (flèche noire).

3.2.3 Examen endo-buccal

Au maxillaire :

Lors de l'examen, (Figures 21 et 22) on observe l'absence sur arcade des dents 16, 18, 26 en désinclusion et 27.

On observe également une hypertrophie gingivale de 24 à 27.

Une restauration de type adhésive est présente sur 17.

Figure 21 : Photo intra-buccale maxillaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 21 : région palatine du maxillaire. Excroissance gingivale visible dans le secteur 2 au niveau de 24 à 27. Est en rapport avec des malpositions dentaires.

Figure 22 : Photo intrabuccale de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 22 : Vestibule secteur 2. Excroissance gingivale visible dans le secteur 2 au niveau de 24 à 27. Le développement d'un neurofibrome, qui s'étend de la muqueuse vestibulaire gauche du maxillaire passant par la gencive vestibulaire et jusqu'à la fibromuqueuse palatine.

A la mandibule :

On observe l'absence sur l'arcade des dents : 48, 36, 37, 38. On peut noter un encombrement du secteur incisif (31-41) ; ainsi que des restaurations du type amalgame sur les dents 46 et 47. (Figures 23 et 24)

Figure 23 : Photo arcade mandibulaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 23 : vu occlusale de l'arcade mandibulaire. On constate des malpositions des dents antérieures et la présence d'un épaissement muqueux dans le secteur 36/37/38 absentes sur l'arcade.

Figure 24 : Photo intra-buccale secteur 3 de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 24 : Neurofibrome mandibulaire secteur 3. Dans le cas du même patient, le neurofibrome s'est développé à partir du vestibule mandibulaire gauche jusqu'au plancher buccal postérieur, passant par la crête mandibulaire.

Figure 25 : Modèle d'étude maxillaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 25 : Modèle d'étude en plâtre du maxillaire. On peut y deviner les multiples inclusions et malpositions dentaires, ainsi que le volume clinique du neurofibrome dans le secteur 2 postérieur.

Figure 26 : Modèle d'étude mandibulaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 26 : Modèle d'étude en plâtre mandibulaire. On peut y deviner les multiples inclusions et malpositions dentaires, ainsi que le volume clinique du neurofibrome dans le secteur 3 postérieur.

3.3. EXAMEN RADIOLOGIQUE

A l'examen du panoramique dentaire (Figure 27) et du cone beam ; 26, 27 sont semi-incluses, avec notamment 27 relativement haute située avec ses racines courbes en rapport étroit avec le sinus maxillaire.

A la mandibule, 36, 37 et 38 sont incluses. 38 est horizontale. Ses apex sont à distance du canal alvéolaire inférieur gauche.

37 est oblique vers l'avant et en dedans avec un canal alvéolaire inférieur gauche cheminant contre la face linguale des apex distales et la corticale linguale et entre les apex dentaires.

Les apex de 36 sont au sein de la corticale vestibulaire avec un canal alvéolaire inférieur gauche présentant un contact simple de sa paroi avec les apex dentaires. Pas de signes d'ankylose.

Figure 27 : Radio panoramique de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 27 : Panoramique dentaire d'une patiente de 23 ans atteinte de NF-1. On observe de multiples inclusions dentaires. On y aperçoit des déformations du maxillaire et de la mandibule.

Figure 28 : Radio maxillaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figure 29 : Radio mandibulaire de Mme P.



Source : Cherifi H., Photos patients, 2016

Figures 28 et 29 : Coupe longitudinale curviligne de type panoramique. On objective les multiples inclusions dentaires. 28 : On note l'absence de 18, 16 et 28, ainsi que la déformation osseuse associées aux dents 24 à 27. 29 : On aperçoit que 36, 37 et 38 sont intra-osseuses. 36 est versée distalement, 37 versée mésialement et 38 horizontale. On peut y apercevoir également des déformations osseuses associées.

3.4. PLAN DE TRAITEMENT

Le plan de traitement suivant a été proposé pour stabiliser les problèmes bucco-dentaires dans un premier temps :

- 1' Exérèse de l'hypertrophie muqueuse autour des dents 24-25-26. La dent 27 semble bloquer l'éruption de 24/25/26. Son extraction est discutée
- 2' Coronectomie de 37 et 38 avec exérèse de l'hypertrophie muqueuse associé au secteur molaire.
- 3' Réévaluation de l'évolution de 36.

3.5. DEROULEMENT DES SOINS

Lors de la première séance, la biopsie de l'hypertrophie muco-gingivale a été réalisée au niveau de 24-25-26.

Le prélèvement de diamètre 1,5 cm a été envoyé en analyse anatomo-pathologique.

L'intervention a permis de découvrir 25 et d'apercevoir 26. Une nouvelle ré-intervention est programmer pour dégager 25-26 et 27.

Lors de la séance suivante, une élongation coronaire a été prodiguée sur les dents 25 et 26. Lors de cette séance il a été décidé de laisser la 27 en place car 26 a pu être dégagé en grande partie même s'il elle n'est pas complètement alignée avec les autres dents.

Lors du contrôle, on a pu constater que la 25 était totalement dégagé et qu'il y avait la persistance d'un capuchon muqueux en distal de 26. Une semaine après, le dégagement complet de 26 était constaté.

L'analyse anatomo-pathologique de la biopsie a montré un épithélium muqueux légèrement papillomateux. Dans le chorion, une lésion nodulaire faite de nappes de neurofibrome diffus, constituées de petites cellules fusiformes à noyaux flexueux, associées à des capillaires et des mastocytes dans un tissu de soutien fibreux.

Ce qui a pu conclure à un neurofibrome diffus formant un nodule intra-muqueux ; (neurofibrome localisé équivalent d'un neurofibrome cutané).

Lors de la dernière séance en date, on a pu constater que la dent 26 était bien dégagée avec une muqueuse bien cicatrisée. La programmation des coronectomies de 37 et 38 a été faite.

Conclusion

Les manifestations orales des patients NF-1 sont principalement dues à la présence des neurofibromes présents dans la cavité buccale. Ceux-ci peuvent entraîner des malformations osseuses aussi bien que des macroglossies avec des incidences fonctionnelles et esthétiques. Au cours de l'examen courant de la cavité buccale des patients NF-1, il est important de rechercher des neurofibromes et d'en faire les excrèses quand il est possible, ou de les surveiller pour empêcher une dégénération maligne.

Dans cette région du corps, la croissance rapide des neurofibromes peut mener à des détresses respiratoires. D'ailleurs, chez les patients NF-1, l'alignement dentaire est souvent perturbé par les malformations osseuses, rendant l'hygiène buccale plus difficile. Cela peut s'accompagner d'une possible hypo-salivation, qui accentue le risque de développer une maladie carieuse et une maladie parodontale.

La complexité de cette maladie, sa variation phénotypique et son évolution lente rendent les études sur la cavité buccale difficiles.

Finalement la neurofibromatose est une neurocristopathie : les cellules des crêtes neurales et les tissus qui en découlent manifestent des défauts de développement. La cavité orale, ayant pour origine embryologique les crêtes neurales, est donc le lieu de pathologies fréquentes chez les patients atteints de NF-1. La recherche sur la cavité buccale des patients NF-1 peut ouvrir de nouvelles perspectives sur la compréhension de la physiopathologie de cette maladie génétique.

Bibliographie

- Bardellini, E., F. Amadori, P. Flocchini, G. Conti, G. Piana, et A. Majorana. « Oral findings in 50 children with neurofibromatosis type 1. a case control study ». *European journal of paediatric dentistry* 12, n° 4 (2011): 256-60.
- Bottillo, I., T. Ahlquist, H. Brekke, Stine A. D., E. van den Berg, F. Mertens, R. A. Lothe, et B. Dallapiccola. « Germline and somatic nf1 mutations in sporadic and nf1-associated malignant peripheral nerve sheath tumours ». *The journal of pathology* 217, n° 5 (2009): 693-701. doi:10.1002/path.2494.
- Cichowski, K., et T. Jacks. « Nf1 tumor suppressor gene function: narrowing the gap ». *Cell* 104, n° 4 (2001): 593-604.
- Crossen, M. H., M. N. van der Est, M. H. Breuning, C. J. van Asperen, E. J. Breslau-Siderius, A. T. van der Ploeg, A. de Goede-Bolder, et et al. « Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene: implications for genotype-phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 ». *Human mutation* 9, n° 5 (1997): 458-64. doi:10.1002/(SICI)1098-1004(1997)9:5<458::AID-HUMU13>3.0.CO;2-1.
- Cunha, K. S., R. E. Rozza-de-Menezes, E. B. Luna, L. M. de S. Almeida, R. R. L. de A Pontes, P. N. Almeida, L. V. de Aguiar, et E. P. Dias. « High prevalence of hyposalivation in individuals with neurofibromatosis 1: a case-control study ». *Orphanet journal of rare diseases* 10 (2015): 24. doi:10.1186/s13023-015-0239-4.
- D'Ambrosio, J. A., R. P. Langlais, et R. S. Young. « Jaw and skull changes in neurofibromatosis ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 66, n° 3 (1988): 391-96.
- Daston, M. M., H. Scrabble, M. Nordlund, A. K. Sturbaum, L. M. Nissen, et N. Ratner. « The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, schwann cells, and oligodendrocytes ». *Neuron* 8, n° 3 (1992): 415-28.
- De Raedt, T., H. Brems, P. Wolkenstein, D. Vidaud, S. Pilotti, F. Perrone, V. Mautner, et et al. « Elevated risk for mpnst in nf1 microdeletion patients ». *American journal of human genetics* 72, n° 5 (2003): 1288-92. doi:10.1086/374821.
- De Schepper, S., J. Boucneau, J. Lambert, L. Messiaen, et J.-M. Naeyaert. « Pigment cell-related manifestations in neurofibromatosis type 1: an overview ». *Pigment cell research* 18, n° 1 (2005): 13-24. doi:10.1111/j.1600-0749.2004.00206.x.
- Dereköy, S., et M. Sefali. « Plexiform neurofibroma of the submandibular gland ». *The journal of laryngology and otology* 114, n° 8 (2000): 643-45.
- Eisenbarth, I., K. Beyer, W. Krone, et G. Assum. « Toward a survey of somatic mutation of the nf1 gene in benign neurofibromas of patients with neurofibromatosis type 1 ». *American journal of human genetics* 66, n° 2 (2000): 393-401. doi:10.1086/302747.
- Evans, D. G. R., M. E. Baser, J. McGaughran, S. Sharif, E. Howard, et A. Moran. « Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1 ». *Journal of medical genetics* 39, n° 5 (2002): 311-14.
- Ferner, R. E., S. M. Huson, N. Thomas, C. Moss, H. Willshaw, D. G. Evans, M. Upadhyaya, et al. « Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 ». *Journal of medical genetics* 44, n° 2 (2007): 81-88. doi:10.1136/jmg.2006.045906.
- Friedrich, R. E., M. Giese, R. Schmelzle, V.-F. Mautner, et H. A. Scheuer. « Jaw malformations plus displacement and numerical aberrations of teeth in neurofibromatosis type 1: a descriptive analysis of 48 patients based on panoramic radiographs and oral findings ». *Journal of cranio-maxillo-facial surgery* 31, n° 1 (2003): 1-9.
- Friedrich, R. E., M. Giese, C. Stelljes, C. Froeder, et H. A. Scheuer. « Size of tooth crowns and position of teeth concerning the extension of facial plexiform neurofibroma in patients with neurofibromatosis type 1 ». *Anticancer research* 32, n° 5 (2012): 2207-14.

- Gerber, P. A., A. S. Antal, N. J. Neumann, B. Homey, C. Matuschek, M. Peiper, W. Budach, et E. Bölke. « Neurofibromatosis ». *European journal of medical research* 14, n° 3 (2009): 102-5.
- Gutmann, D. H., A. Aylsworth, J. C. Carey, B. Korf, J. Marks, R. E. Pyeritz, A. Rubenstein, et D. Viskochil. « The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 ». *Jama* 278, n° 1 (1997): 51-57.
- Gutmann, D. H., L. F. Parada, A. J. Silva, et N. Ratner. « Neurofibromatosis type 1: modeling cns dysfunction ». *The journal of neuroscience* 32, n° 41 (2012): 14087-93. doi:10.1523/JNEUROSCI.3242-12.2012.
- Hyman, S. L., A. Shores, et K. N. North. « The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1 ». *Neurology* 65, n° 7 (2005): 1037-44. doi:10.1212/01.wnl.0000179303.72345.ce.
- Jääsaari, P., V. Visnapuu, M. Nyström, S. Peltonen, J. Peltonen, et R.-P. Happonen. « Dental age in patients with neurofibromatosis 1 ». *European journal of oral sciences* 120, n° 6 (2012): 549-52. doi:10.1111/j.1600-0722.2012.01000.x.
- Jimbow, K., G. Szabo, et T. B. Fitzpatrick. « Ultrastructure of giant pigment granules (macromelanosomes) in the cutaneous pigmented macules of neurofibromatosis ». *The journal of investigative dermatology* 61, n° 5 (1973): 300-309.
- Jouhilahti, E.-M., V. Visnapuu, T. Soukka, H. Aho, S. Peltonen, R.-P. Happonen, et J. Peltonen. « Oral soft tissue alterations in patients with neurofibromatosis ». *Clinical oral investigations* 16, n° 2 (2012): 551-58. doi:10.1007/s00784-011-0519-x.
- Kamra, H. T., S. S. Dantkale, K. Birla, P. W. Sakinlawar, et P. H. Bharia. « Plexiform neurofibroma in the submandibular gland along with small diffuse neurofibroma in the floor of the mouth but without neurofibromatosis-1: a rare case report ». *Ecancermedicalscience* 7 (2013): 313. doi:10.3332/ecancer.2013.313.
- Kuratani, S. « Craniofacial development and the evolution of the vertebrates: the old problems on a new background ». *Zoological science* 22, n° 1 (2005): 1-19. doi:10.2108/zsj.22.1.
- Lammert, M., J. M. Friedman, L. Kluwe, et V. F. Mautner. « Prevalence of neurofibromatosis 1 in german children at elementary school enrollment ». *Archives of dermatology* 141, n° 1 (2005): 71-74. doi:10.1001/archderm.141.1.71.
- Leppig, K. A., P. Kaplan, D. Viskochil, M. Weaver, J. Ortenberg, et K. Stephens. « Familial neurofibromatosis 1 microdeletions: cosegregation with distinct facial phenotype and early onset of cutaneous neurofibromata ». *American journal of medical genetics* 73, n° 2 (1997): 197-204.
- Lorson, E. L., P. E. DeLong, D. B. Osbon, et K. D. Dolan. « Neurofibromatosis with central neurofibroma of the mandible: review of the literature and report of case ». *Journal of oral surgery* 35, n° 9 (1977): 733-38.
- Malhotra, R., et N. Ratner. « Localization of neurofibromin to keratinocytes and melanocytes in developing rat and human skin ». *The journal of investigative dermatology* 102, n° 5 (1994): 812-18.
- Marocchio, L. S., D. T. Oliveira, M. C. Pereira, C. T. Soares, et R. N. Fleury. « Sporadic and multiple neurofibromas in the head and neck region: a retrospective study of 33 years ». *Clinical oral investigations* 11, n° 2 (2007): 165-69. doi:10.1007/s00784-006-0096-6.
- Martuza, R. L., I. Philippe, T. B. Fitzpatrick, J. Zwaan, Y. Seki, et J. Lederman. « Melanin macroglobules as a cellular marker of neurofibromatosis: a quantitative study ». *The journal of investigative dermatology* 85, n° 4 (1985): 347-50.
- « Neurofibromatosis. conference statement. national institutes of health consensus development conference ». *Archives of neurology* 45, n° 5 (1988): 575-78.
- Nishi, T., P. S. Lee, K. Oka, V. A. Levin, S. Tanase, Y. Morino, et H. Saya. « Differential expression of two types of the neurofibromatosis type 1 (nf1) gene transcripts related to neuronal differentiation ». *Oncogene* 6, n° 9 (1991): 1555-59.
- Nishi, T., et H. Saya. « Neurofibromatosis type 1 (nf1) gene: implication in neuroectodermal differentiation and genesis of brain tumors ». *Cancer metastasis reviews* 10, n° 4 (1991): 301-10.

- Organisation Mondiale de la Santé, et Fondation Nationale de la Neurofibromatose. « La lutte contre la neurofibromatose : memorandum d'une réunion conjointe OMS/NNFF ». *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé* 70, n° 4 (1992): 421-31.
- Riccardi, V. *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*. 2^e éd. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1992.
- Shapiro, S. D., K. Abramovitch, M. L. Van Dis, L. J. Skoczylas, R. P. Langlais, R. J. Jorgenson, R. S. Young, et V. M. Riccardi. « Neurofibromatosis: oral and radiographic manifestations ». *Oral surgery, oral medicine, and oral pathology* 58, n° 4 (1984): 493-98.
- Thomson, S. A. M., L. Fishbein, et M. R. Wallace. « Nf1 mutations and molecular testing ». *Journal of child neurology* 17, n° 8 (2002): 555-561; discussion 571-572, 646-51. doi:10.1177/088307380201700803.
- Tsang, E. S., P. Birch, J. M. Friedman, D. Johnston, T. Tucker, et L. Armstrong. « Prevalence of dental caries in children with neurofibromatosis 1 ». *Clinical oral investigations* 14, n° 4 (2010): 479-480; author reply 480. doi:10.1007/s00784-009-0361-6.
- Tucker, T., P. Birch, D. M. Savoy, et J. M. Friedman. « Increased dental caries in people with neurofibromatosis 1 ». *Clinical genetics* 72, n° 6 (2007): 524-27. doi:10.1111/j.1399-0004.2007.00886.x.
- Van Damme, P. A., H. P. Freihofer, et P. C. De Wilde. « Neurofibroma in the articular disc of the temporomandibular joint: a case report ». *Journal of cranio-maxillo-facial surgery* 24, n° 5 (1996): 310-13.
- Visnapuu, V., S. Peltonen, T. Tammissalo, J. Peltonen, et R.-P. Happonen. « Radiographic findings in the jaws of patients with neurofibromatosis 1 ». *Journal of oral and maxillofacial surgery* 70, n° 6 (2012): 1351-57. doi:10.1016/j.joms.2011.06.204.
- Visnapuu, V., K. Pienihäkkinen, S. Peltonen, R.-P. Happonen, et J. Peltonen. « Neurofibromatosis 1 and dental caries ». *Clinical oral investigations* 15, n° 1 (2011): 119-21. doi:10.1007/s00784-009-0341-x.
- Wolkenstein, P. « Neurofibromatose1- maladie de von recklinghausen ». Consulté le 2 juin 2017. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose1-FRfrpub185v01.pdf>.
- Wolkenstein, P., A. Servy, et L. Valeyrie-Allanore. « Protocole national de diagnostic et de soins (pn ds) neurofibromatose 1 ». HAS. Consulté le 14 mai 2017. http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_neurofibromatose_de_type_1.pdf.
- Yamada, N., E. Uchinuma, N. Shioya, Y. Shimamoto, S. Kuwao, et R. Futagami. « Plexiform neurofibromatosis in an infant ». *British journal of plastic surgery* 45, n° 2 (1992): 175-76.

Table des figures

Figure 1: Schématisation de l'activation de ras.....	6
Figure 2: Tache "café au lait".....	8
Figure 3 : Neurofibromes cutanés multiples.....	9
Figure 4 : Neurofibromes plexiformes.....	10
Figure 5 : Image tomодensitométrique d'un gliome des voies optiques.....	12
Figure 6 : Nodules de Lisch.....	14
Figure 7 : Neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure gauche.....	16
Figure 8 : Pseudo-arthrose tibiale.....	17
Figure 9 : Dystrophie osseuse caractéristique de la neurofibromatose 1.....	19
Figure 10 : Scoliose thoracique.....	20
Figure 11 : Radiographie du rachis d'un individu sain.....	20
Figure 12 : Modèle de transmission autosomique dominante.....	27
Figure 13 : Neurofibromes cutanés et sous cutanés.....	30
Figure 14 : Neurofibromes linguaux.....	31
Figure 15 : Neurofibrome localisé au palais.....	32
Figure 16 : Neurofibrome entraînant une dysphagie.....	33
Figure 17 : Neurofibrome gingival.....	34
Figure 18 : Schémas des morphologies des mâchoires de certains patients NF1.....	35
Figure 19 : Tumeur dans la glande parotide.....	38
Figure 20 : Taches "café au lait" et lentigines région mentonnière de Mme P.	42
Figure 21 : Photo intra-buccale maxillaire de Mme P.	43
Figure 22 : Photo intrabuccale de Mme P.	43
Figure 23 : Photo arcade mandibulaire de Mme P.	44
Figure 24 : Photo intra-buccale secteur 3 de Mme P.	45
Figure 25 : Modèle d'étude maxillaire de Mme P.	45
Figure 26 : Modèle d'étude mandibulaire de Mme P.	46
Figure 27 : Radio panoramique de Mme P.	47
Figure 28 : Radio maxillaire de Mme P.	47
Figure 29 : Radio mandibulaire de Mme P.	48

Table des tableaux

Tableau 1 : National Institute of health consensus criteria for diagnosis of neurofibromatosis type1 25

Liste des abréviations

AVC :	Accident-Vasculo-Cérébrale
ERK :	Extracellular signal-regulated Kinase
GAP :	GTPase Activating Protéine
GH :	Growth Hormon
GVO :	Gliome des Voies Optiques
GRD :	GTPase-activating protein Related Domain
GTP :	Guanosine TriPhosphate
HGF :	Hépatocyte Growth Factor
HTA :	Hypertension Artérielle
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
MAP Kinase :	Mitogen-Activated Protein Kinase
MEK :	Mitogen-activated Extracellular signal-regulated protein Kinase
NEM :	Néoplasie Endocrinienne Multiple
NF :	Neurofibrome
NF-1 :	Neurofibromatose de type 1
NF1 :	Gène responsable de la neurofibromatose de type 1
OBNI :	Objet Brillant Non Identifié
OCT :	Tomographie par Cohérence Oculaire
Pi3K :	Phosphoinositol-3'-Kinase
Ras/Raf :	Protéines de signalisations
SCF :	Stem Cell Factor
TMGNP :	Tumeur Maligne des Gainés Nerveuses Périphériques

Vu, le Directeur de thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de Chirurgie dentaire
de l'Université Paris Descartes

Docteur Hafida CHERIFI

Professeur Louis MAMAN

Vu, le Président de l'Université Paris Descartes

Professeur Frédéric DARDEL

Pour le Président et par délégation,

Le Doyen Louis MAMAN

Manifestations buccales de la neurofibromatose de type 1

Résumé :

La neurofibromatose de type 1 appelée maladie de Von Recklinghausen ou NF1 est une maladie multi-viscérale d'origine génétique de sévérité très variable. Elle se manifeste par des taches brunes de type « café au lait » sur la peau et par des neurofibromes : des tumeurs situées le long des nerfs. Selon la taille, le nombre, l'évolution et la localisation de ces tumeurs, des complications peuvent survenir. C'est la maladie génétique la plus fréquente avec une incidence de 1 naissance sur 3000 à 3500 dans le monde. Elle est connue depuis longtemps, cela remonte à l'an 1000 dans les anciens documents. Il faut attendre 1882 pour que le pathologiste allemand, Friedrich Daniel Von Recklinghausen la décrive. Ses manifestations vont des symptomatologies minimales à sévères entraînant des malformations, des troubles mnésiques et pouvant être très invalidantes. Les symptômes fréquents sont cutanés et neurologiques mais d'autres parties du corps peuvent être atteintes comme les yeux, le squelette, le système digestif et le cœur. Des manifestations buccales sont aussi très communes, 72% des patients NF-1 ont des pathologies présentes au niveau de la muqueuse orale, des gencives, des maxillaires, des articulations temporo-mandibulaires et des dents. L'objectif de cette thèse est de présenter la neurofibromatose de type 1 et d'évoquer les manifestations buccales de cette maladie. Un cas clinique sera présenté.

Discipline :

Médecine buccale

Mots clés fMesh et Rameau :

Neurofibromatose de type 1 -- génétique -- Dissertations universitaires ; génétique -- Thèses et écrits académiques ; Bouche -- Tumeurs -- Thèses et écrits académiques ; Malformations de la mâchoire -- Dissertations universitaires.

Université Paris Descartes
Faculté de Chirurgie dentaire
1, rue Maurice Arnoux
92120 Montrouge