

### INTRODUCTION ÉPIDÉMIOLOGIE

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique fréquente (1 cas/3000 à 3500 naissances). En France, la NF1 concerne ainsi environ 20000 personnes, aussi bien des hommes que des femmes. Les formes sévères ne représentent que 15% des cas. La pénétrance est complète dès l'enfance (autour de 8 ans) mais pour une même mutation et une même famille, l'expressivité est variable. Le diagnostic peut être difficile et tardif chez les jeunes enfants et dans les formes frustes.

Bien que les lésions dermatologiques soient souvent au premier plan, la NF1 peut toucher de multiples organes, le diagnostic est avant tout clinique. Elle est associée à un risque accru de cancers et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans.

### PHYSIOPATHOLOGIE

La neurofibromatose 1 est une maladie autosomique dominante. Le gène NF1, situé sur le chromosome 17, code la neurofibromine, impliquée dans le contrôle de la prolifération des cellules. Chez les personnes atteintes, la production de neurofibromine est donc altérée, favorisant le développement de tumeurs, le plus souvent bénignes. La maladie est familiale dans 50% des cas, sporadique dans les autres cas.

### PRINCIPALES MANIFESTATIONS CLINIQUES ET BIOLOGIQUES

La NF1 est une maladie à expressivité variable et de nombreuses présentations cliniques sont possibles. Les diverses manifestations et complications varient selon l'âge du patient et doivent être recherchées régulièrement :

Les signes les plus fréquents sont cutanés. Les taches café au lait sont des taches pigmentées brun clair, de quelques millimètres à quelques centimètres de diamètre, qui peuvent apparaître dès les premières semaines de la vie. Les lentigines sont des taches café au lait millimétriques, ressemblant à des taches de rousseur : elles sont localisées dans le pli de l'aîne et dans le creux axillaire et parfois sur le reste du corps (cou, torsos, épaules...). Les neurofibromes apparaissent plus tardivement, soit sous la forme de petites excroissances de la peau (neurofibromes cutanés), généralement indolores mais parfois inesthétiques, soit sous forme de nodules palpables sous la peau (neurofibromes sous-cutanés), qui peuvent quelquefois être douloureux. Les neurofibromes plexiformes sont plus rares et tendent à se développer à partir de l'adolescence. Ce sont des zones infiltrées, mal limitées contenant parfois des petits nodules fibreux en leur sein; la peau en regard est épaisse et pigmentée. Ils peuvent s'étendre progressivement, et parfois être compressifs, générant des douleurs récurrentes neuropathiques et/ou des symptômes neurologiques.

Les neurofibromes nodulaires internes et plexiformes (phénotype à risque) doivent être surveillés régulièrement car ils peuvent dégénérer en neurofibrosarcome, surtout à l'âge adulte (3-4% des cas).

Les nodules de Lisch sont des petites taches pigmentées sur l'iris qui n'ont aucun retentissement sur la vision mais sont très évocateurs de NF1 et peuvent constituer une aide au diagnostic. En revanche, une diminution du champ de vision, l'apparition d'un strabisme ou une baisse de la vue doivent faire rechercher un gliome des voies optiques.

Le gliome des voies optiques concerne environ 15% des personnes atteintes de NF1 ; il apparaît généralement avant l'âge de 6 ans. Le plus souvent, il évolue lentement et reste asymptomatique, quelquefois, il peut être agressif et compromettre le pronostic visuel.

Des difficultés d'apprentissage sont présentes chez 40% des patients : troubles de la concentration, troubles d'élocution, troubles de la mémoire, d'organisation, troubles visio-spatiaux, déficit attentionnel, parfois une agitation, des difficultés scolaires. Ces troubles doivent être dépistés dans l'enfance pour une prise charge optimale et précoce. Il n'y a classiquement pas de retard mental chez les enfants atteints de NF1.

Des complications orthopédiques peuvent également survenir. Une inégalité de la longueur des membres inférieurs, une pseudarthrose, des déformations osseuses peuvent témoigner de la présence de neurofibromes osseux. L'apparition d'une scoliose (10-28%) à l'adolescence constitue aussi une complication non rare de la NF1, souvent associée aux dysplasies vertébrales.

## MOYENS DIAGNOSTIQUES

Le diagnostic de NF1 est clinique et repose sur les critères du NIH (National Institutes of Health) : 2 critères sont nécessaires pour poser le diagnostic :

- $\geq 6$  taches café-au-lait  $> 5\text{mm}$  dans leur plus grand diamètre chez les enfants ou  $> 15\text{mm}$  chez les adultes.
- $\geq 2$  neurofibromes quel que soit le type ou  $\geq 1$  neurofibrome plexiforme.
- lentigines axillaires ou inguinales.
- 1 gliome des voies optiques .
- $\geq 2$  nodules de Lisch.
- $\geq 1$  lésion osseuse caractéristique (dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...).
- $\geq 1$  parent du 1<sup>er</sup> degré atteint de NF1 selon les critères précédents.

L'étude génétique n'est habituellement pas réalisée, car elle ne permet pas de prédire la gravité de la maladie et ne modifie pas la prise en charge. Elle est réalisée dans de rares cas à présentation clinique incomplète et dans le cadre d'un projet parental permettant de réaliser un diagnostic anténatal ou préimplantatoire. Environ 95% des mutations du gène NF1 peuvent actuellement être identifiées...

## PRINCIPES DU TRAITEMENT

Il n'existe pas de traitement curatif. En l'absence de complication, la surveillance clinique doit être réalisée par un spécialiste de la NF1 annuellement pour les enfants et pour les adultes avec un phénotype à risque ou tous les 2 à 3 ans pour les adultes sans phénotype à risque ni complication. Les autres consultations pourront être effectuées par le médecin traitant, le dermatologue ou le pédiatre. Cette surveillance repose sur un examen clinique dermatologique et orthopédique, et sur un bilan ophtalmologique complet avec évaluation du champ visuel. Si cet examen n'est pas réalisable dans de bonnes conditions (enfants), la surveillance pourrait être assurée par IRM.

L'apparition d'un gliome des voies optiques impose d'intensifier la surveillance. Le plus souvent, la tumeur est stable ou très lentement progressive; l'abstention thérapeutique est proposée avec surveillance. Si le gliome est agressif, il nécessite un traitement spécifique (chimiothérapie, plus rarement chirurgie, radiothérapie).

Un bilan neuropsychologique cerne les difficultés d'apprentissage éventuelles. Leur prise en charge doit être précoce : orthophonie, psychomotricité, ergothérapie.

Les neurofibromes cutanés peuvent être enlevés par chirurgie ou par électrocoagulation au laser CO2, en particulier si leur retentissement esthétique est important. Les neurofibromes plexiformes peuvent être enlevés chirurgicalement s'ils sont trop gênants mais leur ablation est souvent complexe avec parfois une récurrence.

Les neurofibromes internes doivent être recherchés en cas de douleurs, de signes de compression, de syndrome déficitaire, par imagerie (IRM) et TEP en cas de suspicion clinique de transformation en tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques (TMGNP), qui surviennent principalement chez les adultes entre 20 et 30 ans. Leur traitement associe une exérèse chirurgicale +/- une radiothérapie adjuvante. Une chimiothérapie néoadjuvante se discute si la tumeur est inopérable ou métastatique, avant une reprise chirurgicale et une possible radiothérapie.

Les scolioses qui peuvent survenir au cours de la NF1 sont souvent peu évolutives ; leur prise en charge repose généralement sur la kinésithérapie, plus rarement sur le port d'un corset voire sur une intervention chirurgicale.

La prise en charge thérapeutique de la douleur fait appel aux antalgiques de différents paliers après évaluation de la douleur nociceptive et aux antidépresseurs ou antiépileptiques dans les douleurs neuropathiques. Des thérapies non médicamenteuses peuvent être proposées en complément (kinésithérapie, ergothérapie, réadaptation fonctionnelle). L'intérêt d'une prise en charge psychologique doit être évalué au cas par cas.

## RÉDACTION

**SALAH FERKAL ET PIERRE WOLKENSTEIN le 30/01/2017 & LE GROUPE DE TRAVAIL FIMARAD**