

UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



Année 2011

Thèse N° 081/11

**INTERET DE LA TDM CEREBRALE DANS LE BILAN
SYSTÉMATIQUE DE LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1
CHEZ L'ADULTE
(Etude de 78 cas)**

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/06/2011

PAR

Mme. EL AMRANI LALLA FADWA

Née le 17 Janvier 1983 à Sidi Slimane

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

MOTS-CLES :

Neurofibromatose de type 1 - TDM cérébrale - Tache café au lait
Neurofibrome plexiforme

JURY

Mme. BOUKLATA SALOUA.....	PRESIDENT
Professeur de Radiologie	
Mme. ISMAILI NADIA.....	RAPPORTEUR
Professeur de Dermatologie	
Mme. MERNISSI FATIMA ZAHRA.....	} JUGES
Professeur agrégé de Dermatologie	
Mme. MIKOU OUAF AE.....	
Professeur agrégé de Dermatologie	

Plan

INTRODUCTION	5
OBJECTIF DU TRAVAIL	7
PATIENTS ET METHODES.....	8
RESULTATS.....	11
I- Etude descriptive	12
1- Epidémiologie	12
a. Age et sexe	12
b. Niveau socio-économique	12
c. Antécédents familiaux	12
2- Clinique	12
a. Les lésions dermatologiques	18
b. L'atteinte neurologique	18
c. L'atteinte ophtalmologique	18
d. Syndrome complexe	18
3- Paraclinique	18
a. Imagerie	18
b. Etude génétique	19
4- Traitement	20
II- Etude analytique	20
1- L'âge de début de la NF1/ TDM cérébrale	20
2- Présence de neurofibrome plexiforme / TDM cérébrale	21
3- Localisation faciale de neurofibrome / TDM cérébrale	21
4- Présence de céphalées / TDM cérébrale	21
DISCUSSION	22
I. Rappel sur la neurofibromatose de type 1	23
1. Introduction	23
2. Epidémiologie	24
3. Génétique	24
4. Clinique	24
a. Les manifestations cutanées	24
b. Les manifestations ophtalmologiques	32
c. Les manifestations osseuses spécifiques	34
5. Diagnostic de la NF1	35
6. Complications	35
a. Les complications orthopédiques	36
b. Les complications neurologiques et neuropsychiques	38
c. Les complications endocriniennes	38
d. Les complications ophtalmologiques	39
e. Les complications cardiovasculaires	39
f. Les complications gastro-intestinales	40

g. Les complications pulmonaires	40
h. Les complications de l'appareil urinaire	40
i. Les complications cutanées	40
7. cancer et NF1	43
a. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses : TMGN	43
b. autres cancers	43
8. Evolution et gravité	44
9. Diagnostics différentiels	45
a. Syndrome de Mc Cune-Albright	45
b. Syndrome LEOPARD	46
c. Syndrome de Carney	47
d. Syndrome de Protée	47
e. Autres affections.....	48
10. Formes variantes	48
LES ANOMALIES CEREBRALES AU COURS DE LA NF1 DE L'ADULTE.....	49
I. Gliome des voies optiques : (GVO).....	50
1. Epidémiologie	50
2. Clinique	50
3. Imagerie	51
a. Aspect à la TDM cérébrale	51
b. Aspect à l'IRM cérébrale	52
4. Pronostic	54
II. Les autres tumeurs	57
1. Epidémiologie	57
2. Imagerie	58
a. Aspects tomodensitométriques	58
b. Aspects en IRM	59
3. Pronostic	60
III. Les objets brillants non identifiés	61
CEPHALEES ET NF1	63
I. Données générales	64
II. Les céphalées primitives	64
1. La migraine	65
2. La céphalée tensive	65
III. Les céphalées symptomatiques	66
1. Les causes tumorales	66
2. Les causes non tumorales	66
3. Les complications vasculaires cérébrales	67
4. Le phéochromocytome	68

L'ATTEINTE CUTANEO-MUQUEUSE FACIALE AU COURS DE LA NF1	69
I. L'atteinte cutanée	70
1. Les taches café au lait (TCL)	70
2. Les neurofibromes	70
II. L'atteinte muqueuse	74
CORRELATIONS ENTRE CERTAINS PARAMETRES CLINIQUES ET LES ANOMALIES CEREBRALES AU SCANNER.....	75
I. L'âge de début de la NF1/ TDM cérébrale.....	76
II. Présence de neurofibrome plexiforme / TDM cérébrale.....	76
III. Localisation faciale de neurofibromes / TDM cérébrale	76
IV. Présence de céphalées / TDM cérébrale.....	76
BILAN DE LA NF1	78
I. Chez l'enfant	79
1. Examen clinique	79
2. Paraclinique	80
II. Chez l'adulte	81
1. Examen clinique	81
2. Paraclinique	81
SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE NF1	83
I. Intérêt du suivi	84
II. Nature du suivi	84
1. Clinique	84
2. Paraclinique	84
3. Recommandations en cas de gliome des voies optiques GVO	85
III. Suivi multidisciplinaire	86
CONCLUSION	87
RESUME	89
BIBLIOGRAPHIE	93

INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est la plus fréquente des phacomatoses. C'est une affection autosomique dominante, où les mutations de novo concernent 50 % des patients.

Son diagnostic reste clinique avec des critères définis. Les manifestations cutanées arrivent au premier plan avec les taches café au lait, les lentigines axillaires et inguinales et les neurofibromes cutanés. Les manifestations neurologiques sont fréquentes et l'imagerie reste un outil indispensable pour le diagnostic, le traitement et le suivi des malades.

Selon les recommandations de prise en charge de la NF1, établies en 2002, l'exploration du SNC n'est pas systématique, or, chez l'adulte au Maroc :

- En raison du retard de diagnostic de la NF1 et de l'absence de consultation dans l'enfance, une exploration radiologique du SNC fait partie du bilan qu'on demande de façon systématique dans notre pratique quotidienne.
- L'IRM cérébrale n'est disponible au CHU de Rabat que depuis Décembre 2004, son coût reste élevé par rapport au niveau socio-économique des patients, c'est la raison pour laquelle on continue à demander la TDM cérébrale dans cette indication.

A travers cette étude rétrospective réalisée au sein du service de dermatologie du centre hospitalier universitaire de Rabat-Salé, notre but était de préciser l'intérêt de réaliser une TDM cérébrale de façon systématique chez l'adulte atteint de la neurofibromatose de type 1.

OBJECTIF DU TRAVAIL

Notre travail revêt un intérêt de santé publique, son objectif est d'évaluer l'intérêt de la TDM cérébrale réalisée systématiquement dans le bilan de la NF1 de l'adulte.

PATIENTS ET METHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective intéressant 78 cas de neurofibromatose de type 1 colligés dans le service de dermatologie du CHU Ibn Sina de Rabat sur une période comprise entre janvier 2003 et octobre 2010.

Les critères d'inclusion étaient représentés par :

- Diagnostic de NF1 confirmé sur les critères de diagnostic de cette maladie
- Age supérieur ou égal à 18 ans
- Patients ayant été hospitalisés ou vus à la consultation des génodermatoses
- Patients ayant eu une TDM cérébrale

Ont été exclus de cette étude les patients de moins de 18 ans et ceux chez qui une TDM cérébrale n'a pas été faite.

L'étude des dossiers relevait les éléments suivants :

- l'état civil du patient (âge, sexe, résidence, profession), son niveau socio-économique.
- les caractéristiques cliniques et paracliniques constituant les critères de diagnostic spécifique.
- la prise en charge thérapeutique lorsque celle-ci était possible.

L'étude statistique a été faite en collaboration avec l'équipe du Laboratoire de Biostatistique, Recherche clinique et Epidémiologie (LBRCE) de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat.

La saisie de données a été faite sur Excel et l'analyse sur SPSS 13.0

L'âge a été représenté en moyenne et écart-types et les variables qualitatives ont été résumées en effectif et pourcentage.

Pour la comparaison des pourcentages, nous avons utilisé le test Khi-deux ou le test exact de Fisher en fonction des conditions de validité. Le degré de signification a été fixé à 5%.

RESULTATS

I- Etude descriptive

1- Epidémiologie

Un total de 78 patients a été inclus dans cette étude.

a) Age et sexe :

L'âge de début de la maladie :

- A la naissance chez 38 patients (63,3%)
- Pendant la petite enfance chez 17 patients (28,3%)
- A l'adolescence chez 5 patients (8,3%)

ü La moyenne d'âge des patients au moment du diagnostic était de 31,88 ans avec des extrêmes (18- 80 ans)

ü Le sex-ratio (F/H) était de 1,2 avec 33 femmes atteintes (55%) et 27 hommes atteints (45%).

b) Niveau socio-économique :

50% des patients avaient un niveau socio-économique moyen et 50% étaient de bas niveau socio-économique.

c) Antécédents familiaux :

- Nous avons noté 4 cas de consanguinité des parents (6,7%)
- Une atteinte d'un parent de 1^{er} degré a été notée chez 12 cas (20%)
- L'atteinte de la descendance a été notée chez 2 patients (3,3%)

2- Clinique :

a) Les lésions dermatologiques:

- Les taches café au lait (TCL) ont été présentes chez la totalité des patients.

(figure 1)

- Les lentigines axillaires et/ou inguinales ont été retrouvées chez 52 patients (86,7%) (figure 2)
- Les neurofibromes ont été retrouvés comme suit :
 - o NF. cutanés : chez 59 patients (98,3%) (figure 3)
 - o NF. plexiformes : chez 14 patients (23,3%) (figure 4)
 - o NF. sous-cutanés : chez 6 patients (10%)
- Les neurofibromes de localisation faciale ont été retrouvés chez 26 patients (43,3%)
- Un patient présentait un hamartome de Becker.

Tableau 1 : récapitulatif des manifestations cutanées :

	TCL	Lentigines	Neurofibromes		
			Cutanés	Sous-cutanés	Plexiformes
Nombre des patients	78	52	59	6	14
Pourcentage (%)	100	86,7	98,3	10	23,3



Figure 1 : TCL chez une patiente de notre série. Consultation génodermatoses

Pr N.Ismaili



Figure 2 : lentigines axillaire chez une patiente de notre série. Consultation
généodermatoses Pr N.Ismaili



Figure 3 : neurofibromes cutanés du dos chez une patiente de notre série.



Figure 4 : neurofibrome plexiforme latéro-thoracique gauche. Patiente de notre série. Consultation Génodermatoses Pr N.Ismaili

b) L'atteinte neurologique :

- Les données de l'examen neurologique ont été comme suit:
 - o Examen normal chez 21 patients (35%)
 - o Des céphalées ont été présentes chez 21 patients (35%)
 - o Une baisse de l'acuité visuelle a été rapportée par 14 patients (23,3%)
 - o Des paresthésies ont été notées chez 3 patients (5%)
 - o Une surdité de transmission a été présente chez 1 patient (1,7%)
- Le retard mental a été noté chez 9 patients (15%), tandis que les troubles mnésiques ont intéressé 16 patients (26,7%).

c) L'atteinte ophtalmologique :

- Les nodules de Lisch ont été retrouvés chez 18 patients (30%), aucun cas de gliome des voies optiques n'a été relevé.

d) Syndrome complexe :

- Une patiente présentait un phénotype de NOONAN avec un retard statural, des oreilles décollées, des cheveux bas insérés et une asymétrie des tissus mous au niveau des membres inférieurs.

∅ Aucun cas de néoplasie ou d'hypertension artérielle n'a été noté.

3- Paraclinique :

a. Imagerie :

∅ La radiographie standard :

A été anormale chez 16 patients (26,7%), montrant ainsi :

- Cyphoscoliose dans 4 cas (6,7%)
- Scoliose dans 6 cas (10%)
- Dysplasie du sph no ide dans un cas (1,7%)
- Dysplasie sphéno-orbitaire dans un autre cas (1,7%)

- Hypoplasie de la 12^{ème} cote avec défaut de développement de la tubérosité tibiale antérieure et une image lacunaire de l'extrémité inférieure des deux fémurs et de l'os iliaque gauche dans un cas (1,7%)
- Une image lacunaire de l'apophyse transverse de la 7^{ème} vertèbre cervicale (C7) dans un cas (1,7%)
- Un pincement C4-C5 dans un autre cas (1,7%)
- Une pseudarthrose dans un cas (1,7%)

Ø La TDM cérébrale

A été réalisée chez la totalité des patients de façon systématique.

Elle était normale chez 56 patients.

Les anomalies révélées par la TDM cérébrale chez les 4 patients restants étaient :

- Un discret élargissement du système ventriculaire dans un cas.
- Une petite formation de 9 mm pariétale gauche d'origine probablement ischémique chez un patient.
- Une dilatation quadriventriculaire dans un cas.
- Et un astrocytome kystique de la fosse cérébrale postérieure dans un cas.

Ø L'IRM cérébrale

Le recours à l'IRM cérébrale a été fait chez une seule patiente, présentant sur la TDM cérébrale une dilatation quadriventriculaire, elle n'a pas objectivé de sténose de l'aqueduc de Sylvius.

b. Etude génétique

Aucun patient de notre étude n'a bénéficié d'une étude génétique.

4- Traitement :

Un traitement essentiellement chirurgical a été réalisé chez 12 patients (20%) et consistait surtout en une exérèse de neurofibromes plexiformes ou cutanés compressifs ou esthétiquement gênants.

II- Etude analytique :

- On a essayé, à travers cette étude, d'établir une corrélation entre certains paramètres épidémiologiques et cliniques et l'aspect retrouvé à la TDM cérébrale.
- Il faut rappeler qu'au total, la TDM cérébrale a été anormale chez 4 patients seulement (6,7%).
- Les résultats entre chaque paramètre et l'aspect de la TDM cérébrale étaient comme suit :

1- L'âge de début de la NF1/ TDM cérébrale

La TDM cérébrale réalisée chez les patients dont le début de la maladie a eu lieu à la naissance, et qui sont au nombre de 38, s'est révélée normale chez 35 patients (92,1%) et anormale chez les 3 patients restants (7,9%).

Chez les patients dont le début de la maladie a eu lieu pendant la petite enfance et qui représentent 17 patients, la TDM cérébrale a été normale chez tous les cas.

Pour les patients dont le début de la maladie a eu lieu à l'adolescence, et qui sont au nombre de 5, la TDM cérébrale a été normale chez 4 d'entre eux (80%) et anormale chez un seul patient (20%) p= 2,7, à type d'un discret élargissement du système ventriculaire dans un cas, une petite formation de 9 mm pariétale gauche d'origine probablement ischémique chez un patient, une dilatation

quadriventriculaire dans un cas et un astrocytome kystique de la fosse cérébrale postérieure dans un cas.

2- Présence de neurofibrome plexiforme / TDM cérébrale

Un neurofibrome plexiforme a été retrouvé chez 14 patients (23,3%), la TDM cérébrale a été anormale chez 2 patients seulement (14,3%). $p=1,7$

3- Localisation faciale de neurofibrome / TDM cérébrale

Une TDM cérébrale réalisée chez des patients ayant des neurofibromes siégeant au niveau facial, représentant 26 patients (43,3%), s'est révélée normale chez 23 patients (88,5%) et anormale chez 3 patients seulement (11,5%). $p=1,7$

4- Présence de céphalées / TDM cérébrale

21 patients sur 60 (35%) avaient des céphalées chroniques, dont 20 (95,2%) avaient une TDM cérébrale tout à fait normale et un seul patient (4,8%) avait une anomalie. $p=1,5$

DISCUSSION

I. Rappel sur la neurofibromatose de type 1 :

1. Introduction :

Le terme de neurofibromatose regroupe des maladies distinctes (tableau 1) n'ayant en commun le plus souvent que des signes cutanés : taches pigmentaires et tumeurs. (1, 2, 3).

Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de Von Recklinghausen, ce terme ne désigne à présent que la neurofibromatose de type 1 (NF1). (4)

La NF1 est la plus fréquente des neurofibromatoses, ses critères diagnostiques sont actuellement bien établis, parmi lesquels trois sont dermatologiques (5).

En 1982, Riccardi avait classé l'ensemble des neurofibromatoses en sept catégories.

Tableau 1: Classification des neurofibromatoses selon Riccardi :

NF1	Maladie de Von Recklinghausen
NF2	Neurofibromatose acoustique
NF3	Neurofibromatose mixte tenant à la fois de la NF1 et de la NF2
NF4	Formes inclassables par ailleurs
NF5	Neurofibromatose segmentaire
NF6	Taches café au lait isolées
NF7	Neurofibromatose à début tardif : absence de neurofibrome avant la 3 ^{ème} décennie

2. Epidémiologie :

La NF1 représente 95% de l'ensemble des neurofibromatoses, son incidence est d'environ une naissance sur 3000 à 3500 (1, 4), avec une prévalence d'environ un individu sur 4000, elle est transmise sur le mode autosomique dominant.

Sa pénétrance est quasi complète à l'âge de 8 ans (6, 7), son expression phénotypique est variable y compris au sein d'une même famille, mais dans 50% des cas, il s'agit de formes sporadiques résultant de mutations germinales (8).

3. Génétique :

La NF1 est une maladie autosomique dominante dont le gène a été isolé en 1990, il s'agit d'un gène de grande taille qui s'étend sur plus de 350 kilobases (kb) dans la région péri-centromérique du chromosome 17, il est situé en 17q11.2 et code pour une protéine contenant 2818 acides aminés nommée « neurofibromine » intervenant dans la différenciation et la prolifération cellulaire et ayant un rôle dans la suppression tumorale, ce qui explique le développement de tumeurs chez 5% de patients avec NF1. L'inactivation du gène NF1 par mutation ou perte d'un allèle sera responsable de la perte de sa fonction et par conséquent le développement de différentes tumeurs. (9, 10)

4. Clinique :

a) Les manifestations cutanées :

Ø Les taches café au lait : TCL

Les TCL sont les premières manifestations de la NF1, elles sont souvent congénitales et apparaissent rarement après l'âge de deux ans (1, 4, 6). Elles sont retrouvées dans 99% des cas dès l'âge de 1 an. (95% des cas dans notre série).

Il s'agit de lésions marron plus ou moins foncées à contours nettement tracés, dont le nombre et la taille dégraissent avec l'âge et deviennent souvent plus pâles ou disparaissent. Leur diamètre varie de 0,5 à 50cm, mais la majorité mesure moins de 10cm. (*figure1*)

Ces lésions ne sont pas spécifiques de la NF1 : 10 à 25% des enfants de la population générale sont porteurs d'une à trois TCL (11, 12), d'où l'importance de leur taille et leur nombre dans le diagnostic de la NF1 : les TCL de taille supérieure à 0,5cm dans l'enfance et d'au moins 1,5cm après la puberté ont une valeur diagnostique à condition que leur nombre soit supérieur ou égal à 6. (13, 14, 15).

Les anomalies histologiques se résument à une forte hyperpigmentation en foyer de la membrane basale. En microscopie électronique (ME), les mélanosomes sont très fréquents mais sont considérés aujourd'hui comme peu spécifiques.

Ø Les lentigines :

Les lentigines ont l'aspect de TCL de petite taille, ce sont des macules de 1 à 3 mm de diamètre, localisées préférentiellement au niveau des plis axillaires où leur spécificité est la plus grande, dans les plis inguinaux et sous-mammaires.

Elles peuvent toucher la nuque, l'espace sous-mentonnier ou encore être diffuses. (*figure 1*)

Rarement présentes avant l'âge de deux ans, leur prévalence est d'environ 80 % à l'âge de six ans (16). Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic chez un jeune enfant porteur de nombreuses TCL (1).

Dans notre série, on les a retrouvées chez 86,7% des patients et elles étaient surtout axillaires.



Figure 1 : Multiples TCL et lentiginos chez une patiente ayant une NF1. (119)

Ø Les neurofibromes :

Il s'agit de tumeurs bénignes dont il existe trois types cliniques et histologiques :

Ø Les neurofibromes cutanés

N'apparaissent qu'à la puberté et sont présents chez 95% des patients atteints de NF1 à l'âge adulte.

Ce sont des petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculées à type de molluscum pendulum. De couleur chair, rosée ou violacée, leur consistance est élastique et sont alors dépressibles. (*figure2*)

Le tronc est leur siège principal, mais peuvent exister au niveau de toutes les parties du corps (face, membres incluant mains et pieds, et cuir chevelu). (4, 6).

Sur le plan histologique, ces tumeurs se composent principalement des cellules de Schwann et de fibroblastes

Dans notre série, ces tumeurs ont été retrouvées chez 98,3% des patients.

Ø Les neurofibromes sous-cutanés

Se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés, ils existent à l'âge adulte chez 20% des patients.

Ils sont plus palpables que visibles, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en chapelet, fermes (*figure 3*), toujours sensibles ou douloureux à la pression qui peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance. (4)

Dans notre série, ces tumeurs ont été présentes chez 10% des patients.



Figure 2: multiples neurofibromes cutanés du tronc chez une patiente de 56 ans atteinte de NF1. (119)



Figure 3: neurofibromes sous-cutanés. (4)

Ø Les neurofibromes plexiformes

Ces tumeurs sont le plus souvent congénitales, elles sont différentes des neurofibromes cutanés cliniquement et histologiquement et sont présentes chez presque 30% des patients (7) ; 23,3% dans notre série.

Les neurofibromes plexiformes diffus, nommés autrefois « tumeurs royales » ou « névromes plexiformes » sont des tuméfactions cutanées ou sous-cutanées de taille variable, la peau en regard est toujours anormale, faite d'un mélange d'hypertrophie, d'hypertrichose et de pigmentation marron souvent proche de celle des TCL. (*figure 4*)

Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière et se localisent sur le tronc, les membres, le cou et la tête. Leur taille est très variable : de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres, pouvant même être étendus à tout un segment corporel. (1)

Ils sont toujours présents avant 5 ans et tendent à se développer à partir de l'adolescence. Une transformation maligne de ces tumeurs est possible, estimée entre 8 à 12% des cas, l'apparition d'une douleur ou une croissance rapide de la tumeur sont des signes prédictifs de transformation. (17, 18).

Leur retentissement esthétique et mécanique peut être considérable. (19).



Figure 4 : neurofibrome plexiforme chez une patiente de notre série.

Consultation génodermatoses Pr N.Ismaili

b) Les manifestations ophtalmologiques :

Ø Les nodules de Lisch :

Ce sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle. (*figure 5*)

Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge, retrouvés seulement chez 10% des sujets avant six ans, ils sont présents dans plus de 90% des cas après 16 ans : 30% des cas dans notre série.

Ils sont parfois visibles à l'ophtalmoscope, voire à l'œil nu, mais leur recherche nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologue averti. Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun le plus souvent, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris ; ces hamartomes pigmentés sont faits de cellules fusiformes recouvrant un groupement de cellules naeviques. Exceptionnellement décrits en dehors de la NF1, ils sont pathognomoniques de cette affection et constituent ainsi un critère diagnostique (au moins deux nodules dans chaque champ). (20, 21).



Figure 5: multiples nodules de Lisch. (120)

Ø Le gliome des voies optiques :

C'est la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1, il est présent chez 15 à 20% des patients atteints de cette maladie. (22, 23)

Il peut toucher le nerf et/ou le chiasma optique et peut même s'étendre le long des voies optiques rétrochiasmatisques.

L'imagerie par résonance magnétique est le meilleur examen pour son diagnostic. Sa recherche dans un but diagnostique est rarement nécessaire, même avant 6 ans où l'examen ophtalmologique est souvent peu fiable ; à l'inverse, la découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique NF1 car 25% des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1. (24, 25)

Aucun cas de gliome des voies optiques n'a été noté dans notre étude.

c) Les manifestations osseuses spécifiques :

Ø La dysplasie des os longs :

Elle est congénitale et peut atteindre environ 14% des patients ayant une NF1. (26)

Elle atteint préférentiellement le tibia; les manifestations cliniques peuvent être précoces ou n'apparaître qu'à la marche. Ces dysplasies sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthrose secondaires. (1, 13)

Une pseudarthrose a été observée chez un seul patient (1,7%) dans notre série.

Ø La dysplasie des ailes sphénoïdes :

Elle est congénitale, en général unilatérale et non évolutive, souvent associée à un neurofibrome plexiforme orbitaire. Cette dysplasie est rare, touche moins de 1% des cas de NF1 selon la littérature, mais elle est très évocatrice. (14)

Une dysplasie du sphénoïde a été notée chez un patient seulement (1,7%) dans notre série.

Ø La dysplasie vertébrale :

C'est un signe très évocateur de la NF1, il peut s'agir d'une accentuation de la concavité postérieure ou antérieure de certains corps vertébraux (aspect en feston ou *scalloping*), un amincissement des pédicules ou un élargissement des trous de conjugaison. (4)

5. Diagnostic de la NF1 :

Selon la conférence de consensus de l'institut national de la santé de Bethesda en 1988 ; le diagnostic de NF1 est établi chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés :

- Au moins six TCL de plus de cinq mm dans leur plus grand diamètre chez un individu pré-pubère et plus de 15 mm chez un individu pubère.
- Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.
- Des lentigines axillaires ou inguinales.
- Un gliome optique ;
- Deux nodules de Lisch ou plus ;
- Une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose ;
- Un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents.

6. Complications :

Cette pathologie représente le lit de plusieurs complications pouvant faire partie de ses manifestations :

a) Les complications orthopédiques :

Les cyphoscolioses sont fréquentes ; 6,7% des cas dans notre série, les scolioses majeures sont rares, moins de 5% des cas, 10% des cas dans notre série. Elles sont dues à des dystrophies vertébrales plus ou moins étendues avec ou sans dystrophie costale. Elles sont à l'origine d'handicap fonctionnel parfois majeur. (figures 6 et 7)

Les pseudarthroses touchent 1 à 3% des sujets atteints de NF1 ; un cas dans notre série, et les déformations du sternum sont rapportées dans 2% des cas.

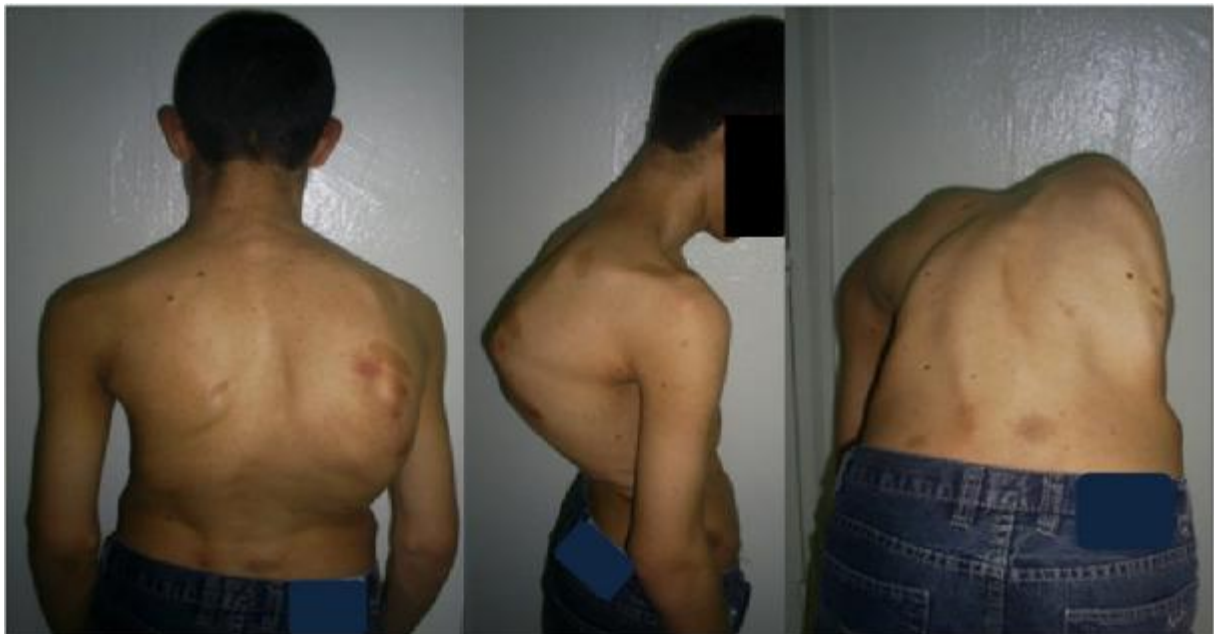


Figure 6 : Scoliose thoracique droite avec cyphose angulaire chez un patient avec NF1. (121)



Figure 7 : appareillage orthopédique pour une scoliose chez un enfant atteint de NF1. Consultation génodermatoses Pr N.Ismaili

b) Les complications neurologiques et neuropsychiques :

Des céphalées existent dans 40% des cas (35% dans notre série), souvent de type migraineuses. (27)

Des astrocytomes de différents types le plus souvent pilocytiques peuvent se développer, volontiers sur la ligne médiane, parfois dans la fosse cérébrale postérieure, les hémisphères cérébraux ou la moelle (28). Un de nos malades avait un astrocytome kystique de la fosse postérieure.

L'hydrocéphalie quoique moins fréquente que chez l'enfant, est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable et reste dans la majeure partie des cas asymptomatique. (28)

Les neurofibromes nodulaires sont parfois multiples et massifs, cause de graves compressions médullaires ou nerveuses périphériques.

Les difficultés d'apprentissage constituent un problème majeur au cours de la NF1, et sont retrouvées dans 30 à 40% des cas. (29)

Ces troubles neurocognitifs altèrent parfois considérablement la scolarité, ils se caractérisent par un déficit de l'attention, un déficit de la mémoire récente (retrouvé chez 26,7% des patients dans notre série). Des troubles perceptifs et des difficultés d'élocution peuvent être associés. (29)

c) Les complications endocriniennes :

Un phéochromocytome, le plus souvent surrénalien est présent dans moins de 1% des cas à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. (13)

La rareté du phéochromocytome au cours de la NF1 et son caractère exceptionnellement asymptomatique rendent injustifié le dosage systématique des catécholamines en l'absence d'HTA. (14)

Les anomalies pubertaires sont rares ; soit une puberté précoce associée à un gliome du chiasma, soit un retard pubertaire plus fréquent. (14)

d) Les complications ophtalmologiques :

La principale complication ophtalmologique de la NF1 est le gliome des voies optiques (GVO). (30)

Environ 50% des patients ont des anomalies de l'examen ophtalmologique au moment du diagnostic du gliome. Une action thérapeutique ne s'envisage qu'en cas de gliome des voies optiques symptomatique et évolutif. (30)

Aucun cas de GVO n'a été signalé dans notre série.

De nombreuses autres lésions peuvent être retrouvées : lésions choroïdiennes hamartomateuses (35 à 50% des cas), hypertrophie des nerfs cornéens (15% des cas), ptose palpébrale isolée (9% des cas) ou associée à un neurofibrome palpébral ou orbitaire, anomalies de convergence, glaucome congénital (0,5% des cas) souvent associé à un neurofibrome plexiforme palpébral (31). Aucune de ces manifestations n'a été retrouvée dans notre série.

e) Les complications cardiovasculaires :

L'atteinte cardiovasculaire est une cause majeure de décès des patients atteints de NF1. (32)

L'hypertension artérielle est un symptôme trouvé chez environ 6% des patients. Il peut s'agir d'une HTA essentielle ou d'une HTA secondaire à une sténose de l'artère rénale, un phéochromocytome ou une coarctation de l'aorte. (33)

Les atteintes cardiaques congénitales sont plus fréquentes en cas de NF1, en particulier la sténose des valves pulmonaires. (33)

Les dysplasies artérielles pariétales fibro-musculaires sont fréquentes et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales et rénales. Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension. (34)

f) Les complications gastro-intestinales :

En plus des tumeurs carcinoïdes, des neurofibromes et d'autres tumeurs du tractus digestif ont été rapportés au cours de la NF1 à type de tumeurs stromales gastro-intestinales, léiomyomes, léiomyosarcomes et des adénocarcinomes. Les symptômes associés sont des douleurs, une dyspepsie et une constipation ; hématomèse, méléna et rectorragies peuvent être révélateurs. (35)

g) Les complications pulmonaires :

Les neurofibromes intra-pulmonaires sont généralement asymptomatiques. Les neurofibromes de taille importante peuvent se révéler par l'apparition d'une toux ou de difficultés respiratoires. L'existence de scoliose importante entraîne, le plus souvent, une insuffisance respiratoire restrictive pouvant mettre en jeu le pronostic vital dans les formes graves. Les malformations vasculaires pulmonaires peuvent être à l'origine d'hémoptysie. (4)

h) Les complications de l'appareil urinaire :

Une hydronéphrose ou des troubles urinaires peuvent apparaître, ceci résulte généralement de la compression du tractus urinaire par des neurofibromes rétro-péritonéaux ou pelviens. (4)

i) Les complications cutanées :

Elles sont à l'origine de séquelles esthétiques et fonctionnelles. Les neurofibromes sont responsables d'infirmités esthétiques majeures. Ces complications sont aussi liées aux hamartomes anémiques, aux schwannomes cutanés et sous-cutanés. (36)

Les xanthogranulomes juvéniles sont exceptionnels, moins de 1% des cas de NF1. Leur association avec la leucémie myéloïde chronique a été plusieurs fois rapportée, toutefois, indépendamment de la présence de xanthogranulomes juvéniles, les patients atteints de NF1 ont un risque multiplié par 200 à 500 de développer une hémopathie maligne. (37)

Le prurit, souvent contemporain de l'apparition de neurofibromes est retrouvé dans environ 10% des cas. Ceci peut être lié à l'augmentation du nombre des mastocytes au niveau des neurofibromes, lorsque ceux-ci grandissent, les mastocytes libèrent de l'histamine, ce qui engendre un prurit. (38)

Tableau 2 : Fréquence des signes et des symptômes au cours de la NF1 en pour cent (1)

Peau	Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
	Lentigines	50 à 80	< 6 ans
	Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
	Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
	Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
	Xanthogranulome juvénile	1 à 2	Enfance
	Œil	Nodules de Lisch	67 à 82
Gliome optique		5	Petite enfance
Gliomes optiques symptomatiques		2 à 4	
Squelette	Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
	Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance ou adolescence
Système nerveux	Difficultés d'apprentissage	33 à 70	Enfance
	Épilepsie	6 à 7	Enfance
	Hydrocéphalie	1,5 à 2,6	Enfance
Cancers	Neurofibrosarcome	3 à 4	Adolescence, adulte
	Leucémie	< 0,1	
	Tumeur carcinoïde	0,6 à 1,5	
Hypertension artérielle		5	Adulte
Phéochromocytome		1	Adulte

7. cancer et NF1 :

a) Les tumeurs malignes des gaines nerveuses : TMGN

Les TMGN anciennement appelées neurofibrosarcomes, se développent à partir de cellules de Schwann ou de fibroblastes du périnerve. Elles représentent environ 10% des sarcomes des tissus mous, mais sont étroitement liées à la NF1 et représentent ainsi la principale complication de la NF1 à l'âge adulte. (39)

Cinquante à soixante pour cent des patients avec TMGN sont atteints de NF1. La prévalence des TMGN dans les cohortes de malades atteints de NF1 est de l'ordre de 3 à 4%. Les TMGN surviennent au cours de la 3^{ème} décennie dans la NF1 et sont de haut grade de malignité dans 85% des cas. Elles se développent à partir des neurofibromes plexiformes ou des neurofibromes nodulaires. (39)

Les signes prédictifs de leur survenue sont les douleurs en rapport avec la masse tumorale, les signes neurologiques à type de paresthésies et l'augmentation rapide de la taille d'une tumeur généralement préexistante. (40)

L'apparition de l'un des signes d'appel doit faire pratiquer une biopsie chirurgicale, répétée si le doute persiste. (40)

b) autres cancers :

Certains autres cancers ont une prévalence accrue au cours de la NF1: les glioblastomes cérébraux, les leucémies, les rhabdomyosarcome, les adénocarcinomes ou tumeurs carcinoïdes du duodénum, les phéochromocytomes malins, les neuroblastomes et les tumeurs de Wilms. (41)

Les femmes atteintes de NF1 semblent avoir également une incidence accrue du cancer du sein.

8. Evolution et gravité :

La NF1 est une affection évolutive aux complications diverses. Si dans la majorité des cas, la sévérité des atteintes demeure limitée, tout au long de la vie des complications peuvent survenir, différentes selon les âges (Tableau 2).

Pour 15 à 20% des sujets atteints de NF1, la morbidité est ou sera importante.

Chez l'enfant, les troubles de l'apprentissage et le gliome des voies optiques constituent les complications principales.

Chez l'adulte, la complication la plus redoutable est la tumeur maligne des gaines nerveuses (TMGN) qui s'accompagne d'un pronostic dramatique. (42) L'espérance de vie des sujets atteints de NF1 est réduite d'une dizaine d'années par rapport à celle de la population générale (3). Un phénotype à risque de complications a été identifié, il s'agit des malades ayant des neurofibromes sous-cutanés multiples. Ces patients ont en effet plus de neurofibromes internes et une propension plus importante à développer des TMGN.

Tableau 3 : Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de NF1 en fonction de l'âge (4)

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

9. Diagnostics différentiels :

a) Syndrome de Mc Cune-Albright :

C'est une pathologie sporadique rare, classiquement définie par la triade :

- Dysplasie fibreuse des os
- Taches café au lait
- Puberté précoce

La dysplasie fibreuse est la manifestation la plus fréquente de ce syndrome, elle peut toucher un ou plusieurs os, ceux de la face et de la base du crâne sont les plus fréquemment touchés.

Les TCL apparaissent dans l'enfance entre la naissance et deux ans, elles sont de taille variable (0,5 à 20 cm), le plus souvent unilatérales, ne traversant pas la

ligne médiane, avec parfois une configuration linéaire ou segmentaire et leur topographie est très variable. Leurs bords sont irréguliers, déchiquetés, en « côte du Maine », à la différence des TCL observées dans la NF1.

La puberté précoce touche presque exclusivement les filles avec une prévalence de 30 à 50 % et est liée à un fonctionnement autonome ovarien indépendamment des hormones gonadotropes. (43)

Le syndrome de Mc Cune-Albright est lié à une mutation somatique activatrice du gène *GNAS1* codant la sous-unité alpha de la protéine G (guanosine triphosphate binding protein) stimulant l'adénylate cyclase (44, 45). La production d'AMPc qui en résulte est schématiquement responsable de la croissance ou de l'hyperfonctionnement des différents tissus touchés par la maladie (augmentation de la production de mélanine, estradiol, testostérone, hormone de croissance, cortisol).

b) Syndrome LEOPARD :

Le syndrome LEOPARD est un acronyme anglais pour : Lentigines, ECG conduction abnormalities, Ocular hypertelorism, Pulmonic stenosis, Abnormal genitalia, Retardation of growth, and sensorineural Deafness (Lentigines, troubles de conduction à l'ECG, hypertélorisme Oculaire, sténose Pulmonaire, Anomalie des organes génitaux, Retard de croissance et Surdité). (46)

Les gènes *PTPN11*, *RAF1*, et *BRAF* sont impliqués dans ce syndrome. Les tests de génétique moléculaire identifient des mutations de ces gènes chez environ 95% des personnes touchées. (47)

Les lentigines, en général multiples, sont brun-noir, siégeant principalement au niveau du visage, du cou, et de la partie supérieure du tronc.

Ces lentigines n'apparaissent que vers l'âge de 4 à 5 ans, ensuite, leur nombre croît pour atteindre des milliers à la puberté.

Certains patients ayant ce syndrome, ne présentent pas de lentigines. (46)

Par contre, environ 85% des patients présentent des malformations cardiaques, moins de 50% ont une petite taille et la surdité est retrouvée dans presque 20% des cas. (48)

c) Syndrome de Carney :

Il s'agit d'une maladie rare, autosomique dominante bien que les cas sporadiques puissent représenter jusqu'à un tiers des malades. (49)

Il associe des lentigines d'apparition précoce, des myxomes en particulier cutanés, cardiaques et mammaires et des anomalies endocriniennes.

Les manifestations cutanées ne se limitent pas aux lentigines, on peut avoir d'autres lésions cutanées telles que des neavus bleu, des TCL ou encore des tumeurs cutanées à type de myxomes ou de fibromes.

Le gène responsable du complexe de Carney codant pour la sous-unité régulatrice 1A de la protéine kinase A (PRKAR1A), situé sur le chromosome 17q22-24 a été identifié il y a dix ans. Une mutation germinale inactivatrice du gène de la PRKAR1A est retrouvée chez près de 60% des patients.

Les patients ayant un syndrome de Carney ne semblent pas avoir une prédisposition aux cancers cutanés. (49)

d) Syndrome de Protée :

C'est une dysplasie hamartomateuse congénitale très polymorphe.

Elle associe de façon variable une hémihypertrophie corporelle segmentaire, une macrodactylie et des hamartomes conjonctifs et/ou épidermiques.

Une scoliose est fréquemment retrouvée. (39)

L'épaississement en masses cérébriformes des paumes et des plantes est particulièrement évocateur. L'histologie des masses sous cutanées correspond à des hamartomes lipomateux et/ou angiomateux. La plupart des cas sont sporadiques, probablement liés à une mutation non létale uniquement sous forme de mosaïque.

e) Autres affections :

Nous citerons le syndrome de l'hamartome épidermique, les lipomatoses et le syndrome Bannayan-Riley-Ruvalcuba, le syndrome de Klippel-Trenauny-Weber et les néoplasies endocriniennes multiples.

10. Formes variantes :

Les manifestations de la NF1 peuvent être associées à des signes de syndrome de Noonan, la génétique de cette association est discutée. Ce syndrome a été noté chez une de nos malades. (1)

Le syndrome de Watson à transmission autosomique dominante, associant des TCL, une sténose valvulaire pulmonaire et un retard psychomoteur, semble être une forme allélique de la NF1. (1)

LES ANOMALIES CEREBRALES AU
COURS DE LA NF1 DE L'ADULTE

I. Gliome des voies optiques : (GVO)

1. Epidémiologie :

C'est la tumeur la plus fréquente au cours de la NF1, avec une incidence variable de 1,5 à 70% selon les séries (31,50, 58), aucun cas n'a été noté dans notre série.

Même si l'incidence au cours de la NF1 est supérieure à celle de la population générale, plusieurs cas restent asymptomatiques. Ainsi, l'incidence des GVO dans la NF1 peut en effet être sous-estimée. (31)

Le GVO touche essentiellement le jeune enfant de 4 et 5 ans. (62)

Une atteinte bilatérale n'est retrouvée que chez les malades atteints de NF1. (63)

La tumeur peut être multifocale ou bilatérale (51, 52) et touche le plus souvent le nerf optique (53, 54), mais peut en effet survenir le long des voies optiques, du nerf optique jusqu'au cortex visuel. Elle se caractérise par sa croissance lente. (55)

Les manifestations cliniques surviennent dans environ 1/3 des cas. (58)

Quand il est associé à la NF1, le gliome des voies optiques est bénin, il correspond le plus souvent à des astrocytomes de bas grade, habituellement de type pilocytiques.

2. Clinique :

Le patient ayant un GVO peut être totalement asymptomatique ou présenter des symptômes qui varient en fonction de la localisation de la tumeur.

Les patients ayant un gliome du nerf en intra-orbitaire, peuvent présenter une exophtalmie dans 21,5% des cas (57), un strabisme, une baisse ou une perte de la vue, alors que les patients ayant un GVO intracrânien, peuvent présenter une baisse

ou une perte de l'acuité visuelle, des perturbations endocriniennes hypothalamiques, une hypertension intracrânienne ou bien une hydrocéphalie obstructive. (31)

Les gliomes chiasmatiques sont rarement associés à la NF1, ils sont plus agressifs et se manifestent par un syndrome diencephalique associant une hypersomnie et une cachexie (56), cependant, plusieurs cas restent asymptomatiques.

3. Imagerie :

a. Aspect à la TDM cérébrale :

Le GVO apparaît généralement comme une lésion bien limitée. Les calcifications sont exceptionnelles et cela permet de le différencier du méningiome du nerf optique. (78)

L'aspect du nerf tumoral est souvent élargi, tortueux et irrégulier, ceci est bien apprécié sur les coupes coronales. (*figure 7*)

L'élargissement de la portion intra orbitaire du nerf optique est mieux apprécié sur les coupes axiales et coronales, mais le diagnostic peut être difficile en cas d'élargissement modéré ou bilatéral. (78)

Le rehaussement est variable après injection de produit de contraste, parfois très intense mais moins que pour les méningiomes.

Les tumeurs kystiques montrent dans les cas typiques un rehaussement des parois du kyste témoin de la néo-vascularisation retrouvée lors de l'examen histologique.

L'œdème des gaines nerveuses optiques observé dans l'hypertension intracrânienne, ne doit pas être interprété comme gliome du nerf optique. (79)

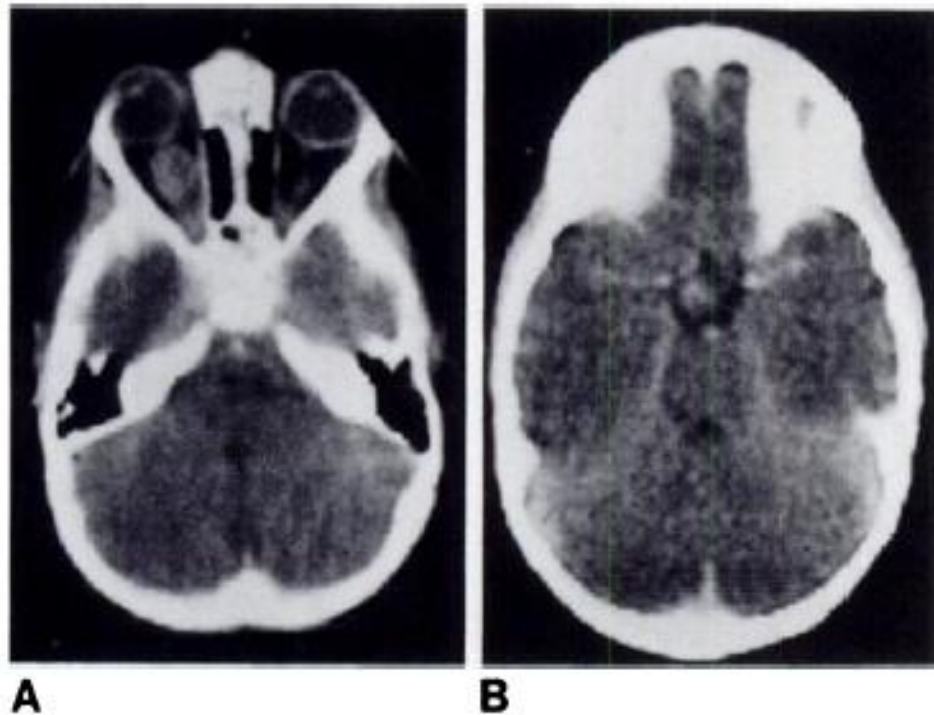


Figure 7 : TDM cérébrale avec injection de produit de contraste. A : épaissement fusiforme du nerf optique droit. B : prise de contraste par les tissus mous des citernes suprabasales. (122)

b. Aspect à l'IRM cérébrale :

L'IRM est l'examen de choix lors du bilan initial et pour surveiller la progression tumorale et la réponse à un éventuel traitement.

Elle permet d'étudier l'orbite et une éventuelle extension intracrânienne de la tumeur.

Elle a également pour avantage de ne pas exposer les patients à des irradiations répétées en particulier dans le cas de la NF 1, où les patients sont régulièrement réévalués.

Réalisée en coupes fines de 3 mm, en séquence pondérée T2 et T1 sans et après injection de produit de contraste et saturation de la graisse (pour annuler le signal de la graisse intra-orbitaire), des plans de coupe peuvent être réalisés dans

l'axe du nerf optique mais également en coupes coronale et sagittale, où l'on précisera alors au mieux les limites de la tumeur. (67)

Celle-ci apparaît comme un élargissement tubulaire et tortueux ou une masse fusiforme du nerf optique (figure 8), accompagné ou non d'un élargissement du canal optique, en hypo ou en isosignal en T1, en hypersignal en T2 avec une prise de contraste variable après injection (58), le plus souvent absente ou minime (50).

Ce gliome du nerf optique est à distinguer de la dilatation de la gaine du nerf qui se manifeste en IRM par un hypersignal linéaire visible autour du nerf en T2.

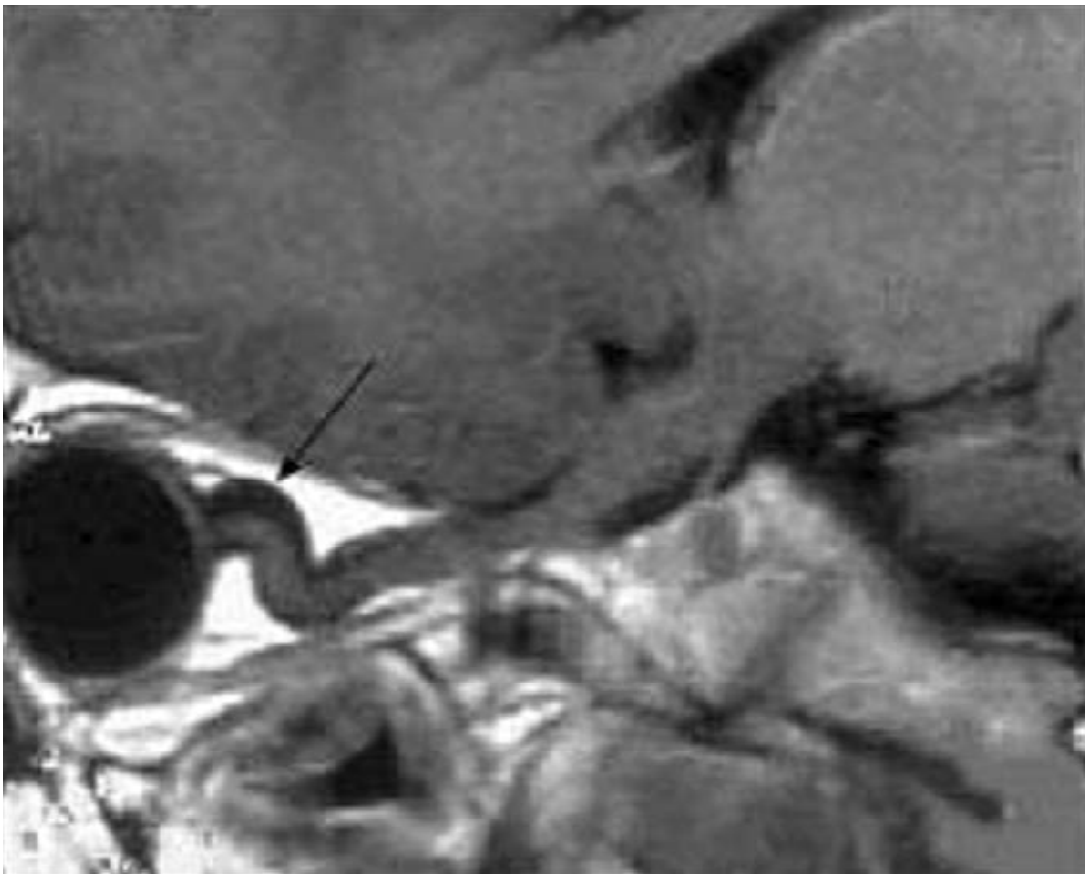


Figure 8 : NF1. IRM orbitaire, coupe sagittale en pondération T1 : aspect tortueux du nerf optique avec élargissement des espaces arachnoïdiens en hyposignal T1 (flèche noire). (50)

4. Pronostic :

Cette tumeur peut toucher un seul nerf, les deux nerfs, atteindre le chiasma (figure 9) ou encore avoir un prolongement rétrochiasmatique vers l'hypothalamus et les bandelettes visuelles. (58)

On s'accorde à dire que ces lésions sont le plus souvent non agressives et de bon pronostic.

En effet, une progression de ces gliomes n'est retrouvée que dans 5 à 18 % des cas, on a même observé plusieurs cas de régression spontanée de la taille, sans aucun traitement. (66, 67)

D'après les différentes séries d'études des GVO dans le cadre de la NF1, il paraît que leur histoire naturelle est très variable et totalement imprévisible : on peut assister à une régression spontanée (68, 69), à une stabilité (70, 71) ou à une évolution agressive dans moins de 20 % des cas. (72)

Des éléments de mauvais pronostic sont retenus, comme l'atteinte chiasmatique et rétrochiasmatique et l'apparition du gliome avant l'âge de 6 ans. (73)

La connaissance de la variabilité de ces lésions et de la possibilité d'une régression spontanée doit influencer la discussion thérapeutique, en effet, un traitement invasif ne doit être envisagé que lors de la présence de lésions expansives à croissance rapide, notamment chez les enfants de moins de 6 ans, chez qui cette tumeur apparaît plus souvent agressive. (74)

Le traitement du GVO est basé sur la chimiothérapie, la radiothérapie et la chirurgie.

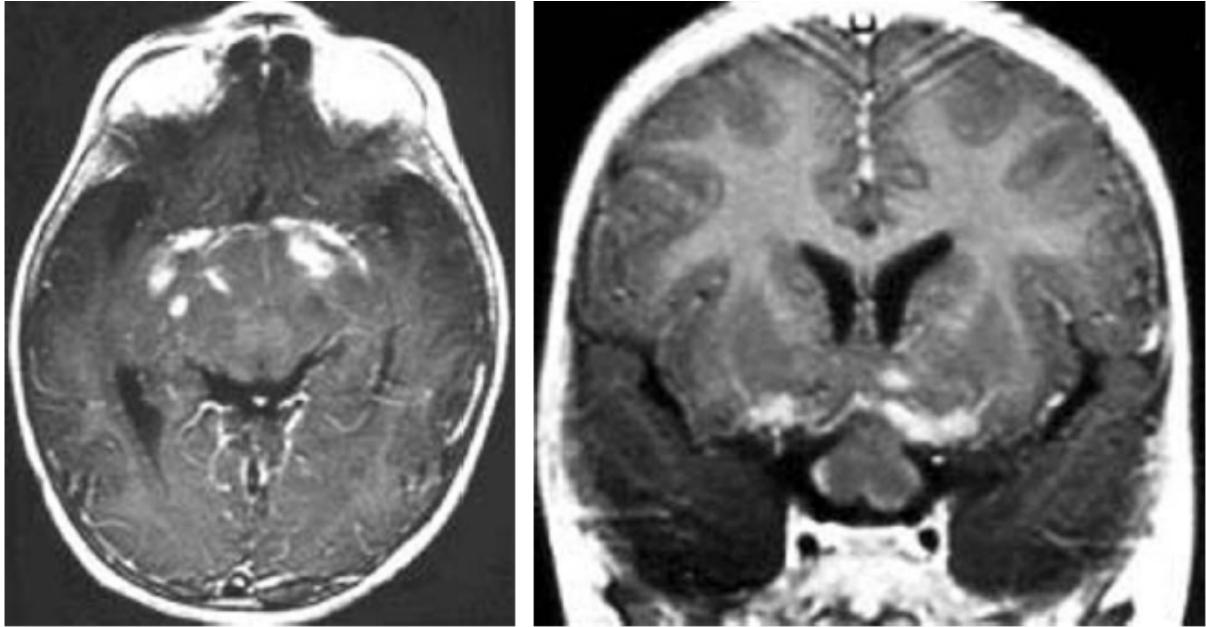
Chez les patients asymptomatiques ou qui ont une tumeur de petite taille, une surveillance rigoureuse est proposée.

Cependant, les patients présentant des symptômes tels une perte de la vision, des troubles endocriniens, une hydrocéphalie ou un effet de masse nécessitent un traitement agressif.

Historiquement, la radiothérapie est le traitement de choix du GVO, mais cette modalité thérapeutique ne peut être envisagée en première intention chez le jeune enfant. Les tumeurs intra-orbitaires progressives nécessitent une résection.

La radiothérapie est indiquée pour les tumeurs progressives chiasmatiques chez les enfants plus âgés et la chimiothérapie chez les enfants de moins de cinq ans.

La chirurgie est aussi indiquée pour certaines tumeurs chiasmatiques exophytiques. (31)



A

B

Figure 9 : IRM encéphalique, coupes axiale (A) et coronale (B) en pondération T1 après injection de gadolinium : gliome du chiasma avec extension aux bandelettes optiques qui prennent le contraste. (50)

II. Les autres tumeurs :

1. Epidémiologie :

Elles sont surtout représentées par les gliomes du tronc, dont 50 % sont découverts à l'occasion d'IRM réalisées notamment dans le cadre du suivi des GVO avec lesquels ils sont associés dans 20 à 40%.

Des astrocytomes de différents types, le plus souvent pilocytiques, peuvent se développer, volontiers sur la ligne médiane parfois dans la fosse cérébrale postérieure, les hémisphères cérébraux ou la moelle.

Ils sont considérés généralement comme peu ou pas évolutifs. Cependant certains peuvent entraîner des troubles sévères et évoluer vers l'astrocytome anaplasique. (4)

L'astrocytome étant une tumeur gliale, la variété kystique siégeant au niveau du cervelet est fréquente chez les patients atteints de NF1. (64)

Les astrocytomes pilocytiques survenant au cours d'une NF1 semblent avoir un risque évolutif moindre et des régressions spontanées ont même été décrites. (65).

Un seul patient dans notre série, âgé de 47 ans, présentait un astrocytome kystique de la fosse cérébrale postérieure

Le thalamus, les hémisphères cérébraux ainsi que le cervelet et les méninges peuvent être le siège d'épendymomes, de tumeurs neurectodermiques dysembryoplasiques ou de méningiomes. (59)

De survenue plus rare que le GVO, ces tumeurs sont plus fréquentes chez les sujets atteints de NF1 que dans la population générale et surviennent essentiellement chez le sujet jeune, sans prédominance de sexe.

L'hydrocéphalie, présente dans 2 % des cas, est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable. (58)

On peut noter encore d'autres anomalies cérébrales dans le cadre de la NF1, selon une étude menée par A.Créange et al. (29) sur une série de 138 adultes atteints de NF1, ils ont remarqué un cas de lacune cérébrale, un cas de maladie de la substance blanche en plus de deux méningiomes et de trois gliomes cérébraux.

2. Imagerie :

a.Aspects tomodensitométriques :

La plupart de ces tumeurs apparaissent sur la TDM sous forme de lésions relativement bien limitées, hétérogènes, présentant des zones kystiques hypodenses et des portions charnues isodenses, parfois ponctuées de calcifications, ou sous forme de lésions qui se rehaussent après injection de produit de contraste avec un effet de masse au niveau du quatrième ventricule et des citernes. (81)

Parfois les gliomes périaqueductaux peuvent mimer l'aspect de sténose bénigne de l'aqueduc de Sylvius. Il convient de souligner que la sténose aqueductale doit être considérée comme un gliome mésencéphalique probable et impose alors un suivi radiologique. (82)

Dans notre série, la TDM cérébrale réalisée de façon systématique chez 78 patients a révélé des anomalies chez quatre patients seulement, ceux-ci étaient âgés en moyenne de 32,5 ans et présentaient exclusivement des céphalées chroniques à l'examen neurologique.

Les anomalies rencontrées chez ces patients étaient représentées par un astrocytome kystique de la fosse cérébrale postérieure chez un patient, son aspect à la TDM cérébrale était sous forme d'une lésion relativement bien limitée,

hétérogène, à composante majeure kystique hypodense, se rehaussant après injection de produit de contraste.

L'atteinte du système ventriculaire a été notée chez deux patients, le premier présentait un élargissement discret des ventricules, et la deuxième une dilatation quadriventriculaire sans sténose visible de l'aqueduc de Sylvius.

Le quatrième patient présentait une petite formation pariétale gauche ne se rehaussant pas après injection de produit de contraste, d'origine très probablement ischémique.

b. Aspects en IRM :

L'IRM, réalisée dans les 3 plans de l'espace en séquence pondérée T1 sans et après injection de gadolinium en séquence pondérée T2 et FLAIR, montrera une lésion intra-axiale localisée au niveau du mésencéphale et de la fosse cérébrale postérieure.

Le plus souvent, cette lésion apparaît, en hyposignal T1, hétérogène avec des zones kystiques d'intensité légèrement supérieure au LCR et des portions solides iso-intenses au parenchyme cérébral. (83)

En T2, les composantes kystiques présentent une intensité légèrement supérieure au LCR.

Les zones solides apparaissent en hypersignal par rapport au parenchyme cérébral, parfois elles sont hypo-intenses par dépôts d'hémosidérine (séquelles hémorragiques). (84)

Le rehaussement après injection de gadolinium est habituel au niveau des zones solides et des parois des kystes. Dans ces lésions la prise de contraste n'est pas un argument évocateur de malignité. (85, 86)

Concernant l'hydrocéphalie, elle est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius sans tumeur identifiable. On retrouve à l'IRM une prolifération non évolutive de cellules gliales sous-épendymaires autour de l'aqueduc (87). Mais, parfois, il peut s'agir d'une obstruction tumorale par un gliome du mésencéphale.

Cette sténose sera au mieux objectivée en IRM en coupes sagittales, en séquence CISS 3D au niveau du 3^{ème} ventricule, qui montrera une dilatation du 3^{ème} ventricule et un aspect bombant des récessus antérieurs et du plancher du 3^{ème} ventricule en cas d'hydrocéphalie active accompagnée d'une obstruction de l'aqueduc de Sylvius (60).

3. Pronostic :

Ces tumeurs correspondent le plus souvent à des astrocytomes de bas grade, peu agressifs, mais tous les intermédiaires sont possibles entre gliome de bas grade et de haut grade. (75)

Leur évolution peut être superposée à celle des gliomes des nerfs optiques. Leur croissance est le plus souvent lente et asymptomatique avec des lésions qui restent en général peu ou pas évolutives.

De nombreux auteurs ont démontré des modifications et des régressions spontanées de ces tumeurs sans traitement. Une transformation maligne reste toujours possible qui, contrairement au gliome des nerfs optiques, est plutôt observée chez l'adulte. (76, 77)

III. Les objets brillants non identifiés :

La réalisation d'IRM à la recherche d'une lésion tumorale expansive a permis de retrouver des anomalies de signal au sein de la substance blanche, présentes essentiellement chez les enfants, de signification incertaine et appelées par la plupart des auteurs : objets brillants non identifiés (OBNI). (60)

Il faut distinguer ces lésions, très fréquentes dans la NF1, des lésions tumorales.

Elles seront visualisées par des coupes axiales pondérées en T2 et en séquence FLAIR au niveau de l'encéphale.

Il s'agit de zones de signal anormal, souvent nodulaires, bien circonscrites, d'une taille inférieure à 1,5 cm, qui apparaissent en hypersignal en T2, en isosignal en T1 à la substance blanche et qui n'ont pas d'effet de masse. (figure 10) (80)

Généralement il n'y a pas de prise de contraste après injection de gadolinium. (87, 88)

Elles se localisent préférentiellement au niveau des noyaux gris, notamment du pallidum dans 30 % des cas, au niveau de la substance blanche cérébelleuse dans 23 % des cas et au niveau de la substance blanche sus-tentorielle et du tronc cérébral dans 16 % des cas.

Ce sont des lésions bénignes, asymptomatiques qu'on retrouve chez les enfants dans 50 à 95 % des cas. (72)

Elles n'existent pas à la naissance, commencent à apparaître après l'âge de 4 ans et ont tendance à augmenter en nombre et en taille jusqu'à l'âge de 10 ans.

Elles existeraient chez 93 % des enfants de moins 15 ans, chez 57 % des sujets de 16 à 30 ans et chez 29 % des sujets de plus de 31 ans. (89)

On observe une réduction significative du nombre et de la taille de ces OBNI après l'âge de 10 ans. (90)

Leur signification reste incertaine et on ne retrouve pas de relation claire entre ces hypersignaux et une symptomatologie clinique.

Pour certains, ce sont des manifestations transitoires d'évolution mystérieuse qui disparaissent à l'âge adulte.

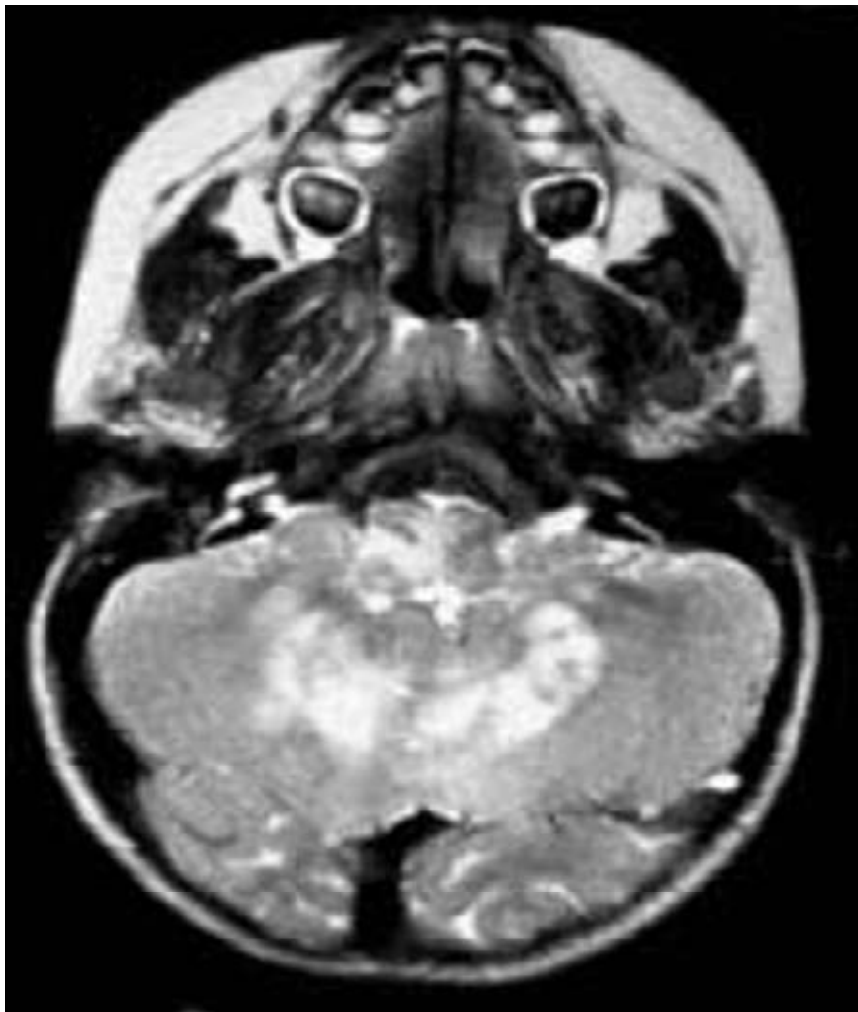


Figure 10 : IRM encéphalique, coupes axiale en pondération T2 : foyers d'hypersignal T2 de la substance blanche cérébelleuse. (50)

CEPHALEES ET NF1

I. Données générales :

La fréquence des céphalées au cours de la NF1 a été variablement appréciée selon les séries entre 2 % et 47 % des patients, les chiffres les plus élevés étant rapportés dans deux travaux dédiés à l'évaluation spécifique de ce symptôme avec 30 % (92) et 47 % (93).

Il est noté dans la série la plus récente (93), une prédominance féminine (57 %) et un âge moyen de 20,9 ans (extrêmes de 5 et 49 ans).

Les crises sont volontiers mensuelles, tandis que des facteurs favorisants comme le stress (32 %), le temps (13 %), les menstruations, la fatigue (12 %) et les prises alimentaires (6 %) sont mentionnés.

La douleur siège au niveau fronto-temporal (53 %), avec un caractère pulsatile ou compressif, modéré (4 à 5/10), durant moins de 48 heures, interférant avec les activités quotidiennes et associée à des nausées/vomissements (37 %), à une phonophobie (39 %), c'est-à-dire une crainte d'entendre ou d'écouter secondaire à une sensation auditive insupportable produite par les sons environnants, ou à une photophobie (30 %) définie par une crainte de la lumière due à une sensation visuelle pénible produite par celle-ci.

Il convient de distinguer deux types de céphalées dans le cadre de la NF1, les céphalées primitives et les céphalées symptomatiques.

II. Les céphalées primitives :

Ce type de céphalées est de loin le plus représenté au cours de la NF1, à l'instar de la population générale.

1. La migraine :

Présente chez 12 % de la population générale (6 % d'hommes; 18 % de femmes), ne semble pas être influencée par la présence de la NF1. (28)

2. La céphalée tensives :

Attribuée aux tensions psychique et musculaire, qui concernerait 60-70 % des personnes en général, constitue aussi une cause très fréquente de céphalée chez les patients atteints de NF1, sans qu'à ce jour, on n'ait pu proposer un mécanisme spécifique de sa survenue au cours de cette maladie.

En somme, l'on ne peut conclure, en l'état actuel des connaissances à une surreprésentation des douleurs céphaliques au cours de la NF1. (28, 94)

Dans notre série, des céphalées chroniques ont été notées chez 21 patients soit 35% des cas, l'âge moyen était de 32ans (30-72ans), avec une prédominance féminine (62% des cas).

Ce sont des céphalées modérées, sans réel facteur déclenchant, calmées spontanément ou après traitement antalgique de palier I.

Ce sont généralement des céphalées primitives aussi bien migraineuses que tensives.

III. Les céphalées symptomatiques :

Elles sont relativement rares (5,5 % à 7,5 % des cas) par rapport aux céphalées primitives (sans lésion). (94)

1. Les causes tumorales

Sont les plus redoutées : les gliomes des voies optiques (GVO), développés à partir du nerf optique ou du chiasma, surviennent chez 15 à 20% des patients, mais ne sont symptomatiques que chez 1,5 % des personnes.

Il faut s'assurer que la céphalée est bien en rapport avec la lésion, sous peine de traiter pour rien. (94)

La seconde localisation est celle du tronc cérébral et concerne les enfants plus âgés ou plus rarement les adultes avant 40 ans, avec un caractère asymptomatique ou non (atteinte des nerfs crâniens et/ou des voies de la sensibilité ou de la motricité, et/ou hydrocéphalie). L'IRM doit distinguer ces gliomes des hamartomes ou des « objets brillants non identifiés » (OBNI), toujours asymptomatiques. Là encore, étant souvent peu évolutifs et traités uniquement dans les formes symptomatiques ou évolutives, il conviendra de s'assurer que la céphalée est bien causée par la lésion. (95)

2. Les causes non tumorales :

Comme en premier lieu l'hydrocéphalie, qui est due à une sténose malformative de l'aqueduc de Sylvius, à une tumeur (GVO) ou à la prolifération de cellules gliales péri-aqueduales ou sub-épendymaires. (96)

Si elle peut être responsable d'une HIC aiguë chez l'enfant ou l'adulte jeune, et nécessiter alors un geste chirurgical, elle peut aussi demeurer toute la

vie parfaitement asymptomatique et doit alors être respectée : là encore, il est fondamental d'établir une bonne corrélation entre l'image radiologique et la céphalée pour ne pas prendre la mauvaise décision : ce qui est parfois difficile.

La dysplasie des ailes du sphénoïde, exceptionnellement symptomatique, peut néanmoins être responsable de douleur orbitaire de désafférentation. (29)

3. Les complications vasculaires cérébrales :

Sont classiquement rapportées et variées, mais demeurent mal connues en terme de fréquence, de modalités d'expression ou de genèse, faisant probablement intervenir des facteurs dysplasiques (97), iatrogènes, voire dégénératifs.

Ainsi peut-il se produire une sténose des grosses ou des petites artères, intra ou extra crâniennes, comme dans le cas de la maladie de « *Moya Moya* » qui se traduit par un déficit focal brutal lié à un accident vasculaire cérébral de nature ischémique chez l'enfant ou hémorragique chez l'adulte, mais rarement par une céphalée isolée. (97, 98)

Quant aux anévrismes responsables d'une céphalée brutale et intense par hémorragie méningée en cas de rupture ou de malformations artério-veineuses, rien ne permet d'affirmer qu'ils sont plus fréquemment présents au cours de la NF1.

En ce qui concerne les anévrismes, Zhao et Han (98) n'avaient pu colliger dans la littérature entre 1951 et 1998 que 16 cas dont 10 compliqués, tandis que Schievink et al. (99) observent au contraire dans une série de 22 patients d'un âge moyen de 30 ans, ayant bénéficié d'une IRM, un anévrisme asymptomatique chez

10% d'entre eux : ce qui constituerait une prévalence plus élevée que dans la population générale.

4. Le phéochromocytome :

Il faut y penser en cas d'accès de céphalées, associées à des sueurs, des palpitations et à une poussée d'hypertension artérielle. (96)

L'ATTEINTE CUTANEO-MUQUEUSE

FACIALE AU COURS DE LA NF1

I. L'atteinte cutanée :

1. Les taches café au lait (TCL) :

Les TCL de la région faciale sont moins fréquentes que sur le tronc, mais elles présentent les mêmes caractéristiques sémiologiques.

En effet, sur les 47 cas qui présentent des manifestations cervico-faciales de la NF1 dans l'étude de Kragh et al. (101), 55% présentent des TCL au niveau cervico-facial. Dans notre étude, on a noté presque le même pourcentage avec 61,5% des patients qui présentent des TCL au niveau cervico-facial.

2. Les neurofibromes :

Des neurofibromes cutanés et plexiformes peuvent siéger au niveau cervico-facial, essentiellement au niveau des paupières, des orbites, des joues et du nez (102). En effet, sur une série de 257 patients, White et al. (103) retrouvent de discrets neurofibromes cutanés au niveau de la face et du cou chez 37% des patients et des neurofibromes plexiformes au niveau cervical et facial chez 17% des patients.

Sur une petite série marocaine de 8 patients atteints de NF1 faciale, A.Abouchadi et al. (100) ont noté 2 cas de neurofibrome cutané et 4 cas de neurofibrome plexiforme.

Sur une autre série marocaine de 8 patients atteints de NF1, El Ayoubi et al. (102) ont retrouvé des neurofibromes cutanés chez 5 patients et des neurofibromes plexiformes chez 6 patients, siégeant au niveau cervico-facial.

Concernant notre étude, 26 patients (43,3%) avaient des neurofibromes de la région céphalique, il s'agissait de neurofibromes cutanés de taille variable ne dépassant pas 2cm de diamètre.

Aucun cas de neurofibrome plexiforme facial n'a été noté.

Presque tous les patients porteurs de NF1 développent des neurofibromes durant leur vie, mais le nombre, la taille et l'âge de début de ces tumeurs sont totalement imprévisibles (106, 107, 108).

Les neurofibromes cutanés et sous-cutanés peuvent entraîner des conséquences fonctionnelles (dyspnée obstructive, gêne à la mastication, douleur) et esthétiques importantes, mais dans la majorité des cas, ils tendent à être localisés et petits. Alors que les tumeurs plexiformes peuvent être énormes, infiltrer les tissus adjacents et mener à la défiguration (108).

La localisation faciale des NP n'est retrouvée que dans 1,2 % des cas et apparaît généralement avant l'âge de deux ans. (108)

Elle est habituellement unilatérale, siège sur le trajet des nerfs facial, trijumeau ou glossopharyngien et donne une tuméfaction ou une hypertrophie faciale (figure 11) qui peut être prise pour un lymphangiome cliniquement et radiologiquement, surtout lorsque les autres signes de NF1 ne sont pas encore présents, c'est l'histologie qui redresse le diagnostic dans ce cas.

Sur le plan histologique, ces tumeurs se composent principalement des cellules de Schwann et de fibroblastes (108).

À la palpation on retrouve typiquement des cordons durs, élastiques, indolores représentant l'épaississement des rameaux nerveux inclus dans une matrice extracellulaire de collagène (109).

Les NP infiltrer progressivement les tissus adjacents, déforment les structures osseuses, et interfèrent avec les fonctions sensorielles (vision, audition) et avec la croissance faciale entraînant un retentissement psychologique important.

La maladie peut être révélée par une exophtalmie pulsatile due à une dysplasie sphéno-orbitaire avec lyse de la grande aile du sphénoïde qui entraîne une méningo-encéphalocèle fronto-temporale (110).

On peut retrouver également des syndromes compressifs, donnant des difficultés respiratoires, une dysphagie et des problèmes d'élocution (111).

Étant donné que ces tumeurs sont bénignes et le plus souvent quiescentes, un simple suivi des patients peut suffire. Cependant, un déficit fonctionnel, une tumeur étendue ou une transformation maligne posent l'indication chirurgicale (112).

En effet, jusqu'à 10 % des neurofibromes subissent une transformation maligne en neurofibrosarcome de pronostic redoutable. Cette transformation survient le plus souvent entre 10 et 20 ans (113).



Figure 11 : neurofibrome plexiforme labiojugopalpébral avec enophtalmie chez une patiente avec NF1. (106)

II. L'atteinte muqueuse :

Elle est retrouvée dans 4 à 7% des cas, elle est le plus souvent unilatérale (100), sous forme de neurofibromes plexiformes touchant surtout la langue, la gencive, le palais, la joue, les lèvres, le plancher buccal ou le pharynx, l'atteinte conjonctivale étant peu fréquente et se résume à de petites tumeurs sous-épithéliales soulevant la conjonctive dont l'examen anatomopathologique révèle leur nature fibromateuse. (104)

On peut observer également une macroglossie (avec ses conséquences sur la déglutition, la phonation et la croissance dentofaciale) ainsi qu'une hypertrophie des papilles interdentaires. (105)

50% des patients porteurs de NF1 céphalique (105), ont des troubles de la phonation résultant soit d'un neurofibrome de la langue, du pharynx, du larynx ou par atteinte des nerfs crâniens : IX, X, XII (105)

Aucune atteinte muqueuse n'a été notée dans notre série.

CORRELATIONS ENTRE CERTAINS
PARAMETRES CLINIQUES ET LES
ANOMALIES CEREBRALES AU
SCANNER

I. L'âge de début de la NF1/ TDM cérébrale

La TDM cérébrale réalisée chez les patients dont le début de la maladie a eu lieu à la naissance, et qui sont au nombre de 38, s'est révélée normale chez 35 patients (92,1%) et anormale chez les 3 patients restants (7,9%).

Chez les patients dont le début de la maladie a eu lieu à la petite enfance, qui représentent 17 patients, la TDM cérébrale a été normale chez tous les cas.

Pour les patients dont le début de la maladie a eu lieu à l'adolescence, et qui sont au nombre de 5, la TDM cérébrale a été normale chez 4 d'entre eux (80%) et anormale chez un seul patient (20%). $p= 2,7$

II. Présence de neurofibrome plexiforme / TDM cérébrale

Un neurofibrome plexiforme a été retrouvé chez 14 patients (23,3%), la TDM cérébrale a été anormale chez 2 patients seulement (14,3%). $p=1,7$

III. Localisation faciale de neurofibromes / TDM cérébrale

Une TDM cérébrale réalisée chez des patients ayant des neurofibromes siégeant au niveau facial, représentant 26 patients (43,3%), s'est révélée normale chez 23 patients (88,5%) et anormale chez 3 patients seulement (11,5%). $p=1,7$

IV. Présence de céphalées / TDM cérébrale

21 patients sur 60 (35%) avaient des céphalées chroniques, dont 20 (95,2%) avaient une TDM cérébrale tout à fait normale et un seul patient (4,8%) avait une anomalie. $p=1,5$

Au terme de cette étude et vu le petit nombre non significatif de patients (=4) chez qui on a eu des anomalies à la TDM cérébrale, aucune corrélation n'a pu être établie entre les paramètres précédents et l'aspect retrouvé à la TDM cérébrale.

La poursuite de cette étude sur un plus large échantillon de malades pourrait, si l'on aura des anomalies à la TDM cérébrale chez des patients plus nombreux, préciser une corrélation significative entre ces anomalies et les mêmes paramètres qui ont été sujet de notre étude.

BILAN DE LA NF1

La NF1 est une maladie dont l'évolution peut être grevée de plusieurs complications aux morbidités non négligeables : cérébrales, osseuses ... (Voir chapitre des complications), ce qui impose, dès son diagnostic, de chercher systématiquement ces complications le plus précocement possible.

I. Chez l'enfant :

1. Examen clinique :

Un examen clinique complet s'impose, notamment chez l'enfant son poids, sa taille, son périmètre crânien et sa tension artérielle. (15)

L'examen neurologique est nécessaire, particulièrement à la recherche de mouvements anormaux et un examen dermatologique minutieux à la recherche de TCL, de lentigines, de neurofibromes sous-cutanés ou plexiformes dont il faut préciser la taille et l'évolutivité. (111)

Il faut aussi faire un examen orthopédique à la recherche d'une cyphoscoliose, un examen abdominal pour détecter une masse évolutive ainsi qu'un examen endocrinien à la recherche d'anomalies pubertaires. (114)

Un examen ophtalmologique rigoureux est nécessaire pour évaluer l'acuité visuelle, comprenant un examen à la lampe à fente, un fond d'œil et un champ visuel. (114)

Les difficultés d'apprentissage scolaire doivent être dépistées précocement. (115)

2. Paraclinique :

Les examens complémentaires à réaliser chez l'enfant atteint de NF1 ne sont pas systématiques, ils sont guidés par les résultats de l'examen clinique, une seule exception reste l'IRM des voies optiques qu'il faut réaliser systématiquement chez l'enfant de moins de 6 ans afin de dépister un GVO potentiellement agressif, vu la difficulté de réaliser un bon examen ophtalmologique chez cette tranche d'âge. (112,116)

C'est en effet le seul examen complémentaire systématique selon les recommandations de prise en charge de la NF1 établies en 2002. (27, 117)

Ceci n'était pas la conclusion qu'ont tirée G.Blanchard et al. (118) de leur étude visant à décrire les résultats du dépistage systématique du GVO chez l'enfant atteint de NF1.

Ils ont réalisé une IRM cérébrale chez 94 patients, âgés en moyenne de 4 ans (6mois- 12ans) avec une durée médiane de suivi de 3,7 ans (1 à 8,6).

Celle-ci a permis de mettre en évidence un GVO chez 16 enfants parmi lesquels 9 étaient symptomatiques ; 6 enfants présentaient des symptômes en lien direct avec le GVO et les 3 autres avaient des symptômes sans lien évident (céphalées, macrocéphalie, troubles des apprentissages).

Le GVO est resté stable chez 10 enfants sur 16 ; une seule enfant symptomatique à l'âge de 8 ans a été traitée. Un cas de régression spontanée a été observé dans cette série.

G.Blanchard et al. Ont ainsi conclu que le résultat de l'IRM cérébrale réalisée de façon systématique n'a pas modifié la prise en charge des patients asymptomatiques, et que la réalisation systématique de l'IRM cérébrale chez des enfants porteurs de NF1 ne semble pas justifiée. (118)

II. Chez l'adulte :

1. Examen clinique :

En ce qui concerne l'adulte, après un diagnostic certain de NF1, un examen clinique rigoureux doit être fait, à la recherche de neurofibrome plexiforme dont il est nécessaire de préciser la taille et l'évolutivité, à la recherche aussi de neurofibromes cutanés gênant esthétiquement, et de neurofibromes sous-cutanés notamment leur taille, leur évolutivité et leur caractère douloureux. (114, 115)

Il faut mesurer la tension artérielle et rechercher une masse évolutive cutanée ou intra-abdominale, et faire également un bon examen neurologique. (115)

Dans notre série, tous les patients ont bénéficié d'un examen clinique complet à visée diagnostique et à la recherche des complications de la NF1.

2. Paraclinique :

Aucun examen complémentaire n'est systématique chez l'adulte atteint de NF1 selon les recommandations de prise en charge de la NF1 établies en 2002. (27)

Les examens complémentaires sont guidés en fait par les signes cliniques. (116)

Dans notre série, les radiographies du squelette, du crâne et du rachis cervico-dorso-lombaire ont été réalisées systématiquement en vue de détecter d'éventuelles anomalies osseuses associées, dont certaines constituent un critère diagnostique.

Concernant l'imagerie cérébrale, quoique qu'elle reste non systématique chez l'adulte selon les recommandations de 2002 qui sont toujours de mise, on continue à la réaliser dans notre contexte marocain et ceci :

- En raison du retard de diagnostic de la NF1 et de l'absence de consultation dans l'enfance, une exploration radiologique, notamment du SNC fait partie du bilan qu'on demande de façon systématique dans notre pratique quotidienne.
- Du fait que l'IRM cérébrale n'est disponible au CHU de Rabat que depuis Décembre 2004 et son coût qui reste toujours élevé par rapport au niveau socio-économique des patients dont 50% sont indigents (1500Dh pour un patient non mutualiste, 500Dh pour un patient indigent et 400Dh pour un patient mutualiste), on continue à demander la TDM cérébrale dans cette indication

L'objectif alors, était de dépister des anomalies cérébrales à l'imagerie, en réalisant une TDM cérébrale qui reste moins couteuse pour des patients dont la moitié est indigente et par la suite, évaluer l'intérêt de cette imagerie et son apport comme examen complémentaire à réaliser systématiquement chez un adulte atteint de NF1.

Tableau 4 : évaluation d'un adulte atteint de NF1(15)

Interrogatoire

Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial)

Céphalées, gêne esthétique, douleurs

Examen clinique

Recherche des critères diagnostiques de NF1 (examen initial)

Mesure de la pression artérielle

Présence de neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité)

Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement

Présence de neurofibromes sous-cutanés (douleurs, taille, évolutivité)

Présence d'une masse évolutive (cutanée ou intra-abdominale)

Examen neurologique

Dialogue

Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires

Réponses aux questions

Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires

Conseil génétique

Visite conseillée tous les un à deux ans

SUIVI DES PATIENTS ATTEINTS DE NF1

I. Intérêt du suivi :

En dehors du traitement des manifestations cutanées qui constitue la demande prioritaire des patients adultes, un suivi régulier est préconisé pour la détection précoce des complications de la NF1, dont beaucoup sont de survenue précoce (tableau 2).

La sévérité de la NF1 est variable d'un sujet à l'autre, même au sein de la même famille et augmente généralement avec l'âge, nous ne disposons d'aucun signe prédictif d'évolution.

Même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé.

II. Nature du suivi :

1. Clinique :

Ce suivi doit être essentiellement clinique et permet d'identifier facilement des complications telles qu'une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome, ou encore des difficultés d'apprentissage scolaire dont le dépistage doit être le plus précoce possible.

2. Paraclinique :

Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée reste l'IRM des voies optiques, en particulier chez les enfants de moins de 6 ans pour la détection d'un GVO potentiellement agressif. (1, 15)

En effet, selon les neuro et onco-pédiatres du réseau NF-France, l'IRM cérébrale est systématique chez l'enfant dont la coopération est insuffisante rendant l'examen ophtalmologique difficile, chez l'enfant de moins de six ans et en cas de troubles cognitifs. Si aucune anomalie n'est détectée à l'imagerie, l'IRM sera réalisée chaque deux ans tant que l'examen ophtalmologique annuel est incomplet.

Cependant, dès que l'âge de l'enfant le permet, une surveillance ophtalmologique annuelle est conseillée incluant acuité visuelle et champ visuel et si des anomalies sont détectées une IRM est alors réalisée.

3. Recommandations en cas de gliome des voies optiques GVO :

S'il existe une anomalie évocatrice de GVO à l'imagerie, seuls les GVO à évolution agressive justifieront une action thérapeutique.

Afin d'évaluer le potentiel agressif de la tumeur, la surveillance suivante est alors proposée :

- ü un examen ophtalmologique et une IRM cérébrale tous les 3 mois pendant 6 mois,
- ü puis tous les 6 mois pendant 1 an,
- ü puis tous les ans jusqu'à l'âge de la puberté.

Ce protocole de surveillance permettra d'améliorer les connaissances sur l'évolution des gliomes et de valider la prise en charge des enfants atteints de NF1.

III. Suivi multidisciplinaire :

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

CONCLUSION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est la plus fréquente des phacomatoses.

C'est une affection autosomique dominante de diagnostic clinique avec des critères définis. Les manifestations cutanées arrivent au premier plan avec les taches café au lait, les lentigines axillaires et inguinales et les neurofibromes cutanés. Les manifestations neurologiques sont fréquentes et l'imagerie demeure un outil indispensable pour le diagnostic, le traitement et le suivi des malades.

Les résultats de notre étude, l'expérience du service en matière de génodermatoses et la littérature s'accordent sur l'absence d'intérêt de réaliser une TDM cérébrale de façon systématique chez l'adulte atteint de NF1.

L'IRM cérébrale est l'examen de choix chez l'adulte en cas de signes d'appel neurologiques ou ophtalmologiques et systématique chez l'enfant de moins de six ans chez qui l'examen ophtalmologique est difficile et en cas de troubles cognitifs. Si elle ne révèle aucune anomalie, l'IRM sera prescrite chaque deux ans tant que l'examen ophtalmologique reste incomplet. Dès que l'âge de l'enfant le permet, une surveillance ophtalmologique annuelle est instaurée, si des anomalies sont détectées, une IRM est alors réalisée.

RESUME

Intérêt de la TDM cérébrale dans le bilan systématique de neurofibromatose de type 1 chez l'adulte. Etude de 78 cas

Introduction :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est la plus fréquente des phacomatoses. Son diagnostic est clinique. Ses manifestations neurologiques sont fréquentes. L'imagerie cérébrale est un outil indispensable pour le diagnostic, le traitement et le suivi des malades. Cette étude précise la place de la TDM cérébrale dans le bilan systématique de la NF1 chez l'adulte.

Patients et méthodes :

Il s'agit d'une étude rétrospective réalisée au service de dermatologie du CHU Ibn Sina de Rabat, entre Janvier 2003 et Octobre 2010, intéressant 78 cas de NF1, âgés en moyenne de 31,88 ans (18- 80ans), ayant tous eu une TDM cérébrale.

L'objectif de l'étude était d'établir une corrélation entre certains paramètres épidémiologiques et cliniques et l'aspect retrouvé à la TDM cérébrale.

Résultats :

Quatre patients seulement avaient des anomalies à la TDM cérébrale.

La corrélation entre l'âge de début de la NF1, la présence de neurofibromes plexiformes, la localisation faciale de neurofibromes, la présence de céphalées et l'aspect à la TDM cérébrale était non significative ($p > 0,5$).

Conclusion :

Les données de notre étude confirment celles de la littérature concernant l'absence de l'intérêt de réaliser une TDM cérébrale de manière systématique dans la NF1 de l'adulte, contrairement à l'enfant. En cas de signe d'appel, l'IRM cérébrale serait l'examen le plus recommandé.

SUMMARY :

Interest of the brain CT in systematic assessment of neurofibromatosis type 1 in adults. Study of 78 cases

Introduction :

Neurofibromatosis type 1 (NF1) or Von Recklinghausen's disease is the most common phacomatose. Its diagnosis is clinical. Its neurological manifestations are common. Brain imaging is an indispensable tool for the diagnosis, treatment and monitoring of patients. This study clarifies the role of cerebral CT in systematic overview of NF1 in adults.

Patients and methods:

This is a retrospective study conducted in department of dermatology CHU Ibn Sina Rabat, between January 2003 and October 2010, involving 78 cases of NF1, with a mean age of 31.88 years (18 - 80 years), all had a CT brain scan. The aim of the study was to establish a correlation between certain epidemiological and clinical parameters and found the appearance on brain CT.

Results:

Only four patients had abnormalities on brain CT. The correlation between age of onset of NF1, the presence of plexiform neurofibromas, the location of facial neurofibromas, the presence of headache and appearance on brain CT was not significant.

Conclusion :

Data from our study confirm those of the literature regarding the lack of interest to perform a brain CT systematically in NF1 in adults, contrary to the child. In case of signs of Appeal, the MRI would review the most recommended.

ملخص

مقدمة :

الورم العصبي الليفي نوع 1 أو مرض فون ريكلينغهاوزن هو الأكثر شيوعا في الأورام العصبية الليفية، تشخيصه سريري، مظاهره العصبية شائعة. التصوير الدماغي يعد أداة أساسية للتشخيص، للعلاج ولمراقبة المرضى. هذه الدراسة توضح دور الأشعة المقطعية الدماغية في الاستعراض المنهجي للورم العصبي الليفي نوع 1 للبالغ.

مرضى وطرق:

يتعلق الأمر بدراسة بأثر رجعي، أجريت بقسم الأمراض الجلدية بالمستشفى الجامعي ابن سينا بالرباط، بين يناير 2003 وأكتوبر 2010، حول 78 حالة للورم العصبي الليفي نوع 1، متوسط العمر يناهز 31,88 سنة (80 – 18 سنة)، وقد تم إجراء أشعة مقطعية دماغية لكل هؤلاء المرضى.

كان الهدف من هذه الدراسة هو إنشاء علاقة بين بعض المعلمات الوبائية والسريرية والمظهر المحصل عليه في الأشعة المقطعية الدماغية.

نتائج :

الخلل على مستوى الأشعة المقطعية الدماغية لوحظ عند أربعة مرضى فقط. العلاقة بين – سن بداية الورم العصبي الليفي، وجود أورام ليفية عصبية ضفيرية، موقع الأورام الليفية العصبية على مستوى الوجه، ووجود صداع لدى المرضى – لم تكن مهمة.

خلاصة :

بيانات هذه الدراسة تؤكد المعطيات المعمول بها بخصوص عدم أهمية إجراء أشعة مقطعية دماغية بصفة منهجية عند البالغ المصاب بالورم العصبي الليفي نوع 1 خلافا للطفل. في حالة وجود علامات منبهة فإن التصوير بالرنين المغناطيسي يبقى الأداة الموصى بها.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 Neurofibromatose 1 et formes variantes. L. Valeyrie-Allanore, P. Wolkeinstein. EMC de dermatologie. 98-755-A-10
- 2 The neurofibromatoses : a pathogenetic and clinical overview. Huson SM. London Chapman and Hall. 1994
- 3 Neurofibromatoses : a handbook for patients, families and health-care professionals. Rubenstein AE, Korf BR. New York : Thieme Medical Publishers; 1990
- 4 La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen. S. Pinson, P. Wolkenstein. La revue de médecine interne 26 (2005) 196-215
- 5 Neurofibromatosis. NIH consensus Development Conference Statement. Archives of Neurology. 1988; 45: 575-8.
- 6 Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. P. Wolkenstein. Journal de Neuroradiologie. 2005, 32, 174-179
- 7 A genetic study of Von Recklinghausen neurofibromatosis in South east wales. II: guidelines for genetic counseling. Huson SM, Compston DA, Harper PS. Journal of Medical Genetics 1989; 26: 712-21.
- 8 La maladie de Von Recklinghausen. Zeller J, Hovnanian A. Annales de Dermatologie Vénérologie 1992; 119: 405-10.
- 9 Génétique et physiopathologie moléculaire de la NF1. Bahuau M, Vidaud M, Vidaud D. Médecine Thérapeutique 1997 ; 3 : 623-8.
- 10 Molecular genetics of neurofibromatosis type 1(NF1). Shen MH, Harper PS, Upadhyaya M. Journal of Medical Genetics 1996; 33: 2-17.
- 11 Neurofibromatosis 1. Ferner RE et al. European Journal of Human Genetics (2007) 15 (2), 131-138

- 12 Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic glioma. S Singhal, J M Birch, B Kerr, L Lashford, R Evans. *Archives of Disease in Childhood* 2002; 87:65–70
- 13 Neurofibromatosis type 1. Kevin P. Boyd, Bruce R and Amy Theos. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2009 July; 61(1):1-16
- 14 Neurofibromatosis type 1 revisited. Korf L. Maria Virginia C. Williams, John Lucas and al. *Pediatrics* 2009; 123:124-133
- 15 Neurofibromatose 1 : recommandations de prise en charge. S. Pinson, A. Créange, S. Barbarot et al. *Archives de Pédiatrie*. 2002; 9: 49-60
- 16 The diagnosis of neurofibromatosis 1 in the child under the age of six years. Obringer AC, Meadows AT, Zackai EH. *American Journal of Disease of Children*. 1989; 143:717–9.
- 17 Malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis 1. Evans DG, Baser ME, McGaughan J and al. *Journal of Medical Genetics*. 2002; 39:311–314. [PubMed: 12011145]
- 18 Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Friedman, JM.; Gutmann, DH; MacCollin, M; Riccardi, VM, editors. Vol. 3rd. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1999.
- 19 Impact of neurofibromatosis 1 on Quality of Life: a cross-sectional study of 176 American cases. Page PZ, Ecosse E, Korf BR, Wolkenstein P. *American Journal of Medical Genetics*. 2006; 140:1893–8. [PubMed: 16906549]
- 20 Ophthalmologic manifestations of neurofibromatosis. Huson SM, Jones D, Beck L. *British Journal of Ophthalmology* 71:235–8. [PubMed: 3103673]198
- 21 Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. Riccardi, VM. Vol. 2nd. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1992.

- 22 Optic gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Listernick R, Charrow J, Greenwald MJ, Esterly NB. *Journal of Pediatrics*. 1989; 114:788–92. [PubMed: 2497236]
- 23 Natural history of optic pathway tumors in children with neurofibromatosis type 1: a longitudinal study. Listernick R, Charrow J, Greenwald M, Mets M. *Journal of Pediatrics* 1994; 125:63–6. [PubMed: 8021787]
- 24 Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. *Journal of Pediatrics* 1995; 127:718–22.
- 25 Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. Listernick R, Louis DN, Packer RJ, Gutmann DH. *Annals of Neurology*. 1997; 41:143–9.
- 26 Decreased bone mineral density in patients with neurofibromatosis 1. Lammert M, Kappler M, Friedman JM et al. *Osteoporosis International*. 2005; 16:1161–6. [PubMed:15988556]
- 27 Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Créange, J. Zeller, S. Rostaing-Rigattieri et al. *Brain* (1999), 122, 473–481
- 28 Douleurs et neurofibromatose de type 1 : comment et à quoi faut-il penser? Alain Drouet. *Douleurs*, 2007, 8, 5
- 29 Complications neurologiques de la neurofibromatose de type 1 chez l'adulte : à propos d'une série de 158 patients. A Créange, J Zeller, S Rostaing-Rigattieri, P Wolkenstein. *Revue de Médecine Interne*. 1998; 19 Suppl 3
- 30 Les gliomes des voies optiques dans la neurofibromatose de type 1. Étude longitudinale de 30 cas suivis dans deux consultations multidisciplinaires. Y. Mikaeloff, Y. Chaix, J. Grill et al. *Archives de Pédiatrie*. 2002 ; 8 : 797–804

- 31 Optic pathway gliomas: a review. Mandy J. Binning, James K. Liu, John R. W. Kestle et al. *Neurosurgical Focus*. 2007; 23 (5):E2.
- 32 Von Recklinghausen neurofibromatosis: clinical and population study in South East Wales. Huson SM, Harper PS, Compston DA. *Brain* 1988; 111: 55– 81.
- 33 Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: A report of the NF1 Cardiovascular Task. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA et al. *Genetics in Medicine*. 2003; 4: 105– 111.
- 34 Mortality in neurofibromatosis 1: An analysis using US death certificates. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. *The American Journal of Human Genetics*. 2001; 68: 1110– 1118.
- 35 Rectorragie révélatrice de la maladie de Von Recklinghausen. F El Ounani, N Allali et R Dafiri. *Journal de Radiologie*. 2010;91:801–3
- 36 Juvenile chronic granulocytic leukemia, juvenile xanthogranulomas, and neurofibromatosis. Case report and review of the literature. Morier P, Merot Y, Paccaud D, Beck D, Frenk E. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1990; 22:962–5. [PubMed: 2110580]
- 37 JXG, NF1, and JMML: Alphabet Soup or a Clinical Issue? Burgdorf HC, Zelger B. *Pediatric Dermatology*. 2004; 21:174–6. [PubMed: 15078363]
- 38 Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families, and Health Care Professionals. Korf, BR; Rubenstein, AE. Vol. 2nd. New York: Thieme; 2005.
- 39 Symptoms associated with malignancy of peripheral nerve sheath tumours : a prospective study of 69 patients with neurofibromatosis 1. Valleyrie-Allanore, Ismaili N, Bastuji Garin, Zeller J, Weschler J, Revuz J et al. *British Journal of Dermatology*. 2005; 153:79–82.

- 40 Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. King AA, Debaun MR, Riccardi VM, Gutmann DH. *American Journal of Medical Genetics*. 2000; 93: 388-92.
- 41 Impact familial risk factors on management and survival of early-onset breast cancer: a population-based study. Verkooijen HM, Chapuis PO, Rapiti E, Vlastos G et al. *British Journal of Cancer*. 2006, 94; 231-8.
- 42 Long-term follow-up of Von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. *The New England Journal of Medicine*. 1986; 314: 1010-5.
- 43 Syndrome de McCune-Albright. Saussine, L. Valeyrie-Allanore, D. Vidaud, A. Rahmouni, P. Wolkenstein. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2011 138, 163—165
- 44 McCune-Albright syndrome. Dumitrescu CE, Collins MT. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3:12.
- 45 Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino M et al. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325:1688—95.
- 46 LEOPARD syndrome. Gelb BD, Tartaglia M. *Gene Reviews* : University of Washington, Seattle; 1993. 2007 Nov 30 [updated 2010 Nov 16]. PMID: 20301557 [PubMed]
- 47 Grouping of multiple-lentiginos/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R et al. *American Journal of Human Genetics*. 2002; 71:389-94. [PubMed: 12058348]
- 48 LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. Digilio MC, Sarkozy A, De Zorzi et al. *American Journal of Medical Genetics*. 2006; 140:740-6.

- 49 Carney complex: Clinical and genetic 2010 update. Vezzosi, O. Vignaux, N. Dupin, J. Bertherat. *Annales d'Endocrinologie*. 2010 ; 71 : 486–493.
- 50 Neuro-imagerie des phacomatoses. S. Caron, G. Soto-Ares, M. Vinchon, P. Dhellemmes, JP. *Pruvo. Feuilles de Radiologie*. 2004, 44, n° 4, 241–263.
- 51 Optic pathway gliomas in children with and without neurofibromatosis 1. Czyzyk E, Józwiak S, Roszkowski M, Schwartz RA. *Journal of Child Neurology*. 2003; 18:471–478.
- 52 Gliomas of the anterior visual pathway. Dutton JJ. *Survey of Ophthalmology*. 38:427–452, 1994
- 53 Management of child optic pathway gliomas: new therapeutical option. Suárez JC, Viano JC, Zunino S, Herrera EJ, Gomez J, Tramunt B et al: *Childs Nervous System*. 22:679–684, 2006
- 54 Management of optic pathway tumors of childhood. Wisoff JH. *Neurosurgery Clinics of North America*. 791–802, 1992
- 55 Optic chiasm astrocytomas of childhood. 1. Long-term follow-up. Medlock MD, Madsen JR, Barnes PD et al. *Pediatric Neurosurgery*. 27:121–128, 1997
- 56 Optic pathway/hypothalamic gliomas: a dilemma in management. Hoffman HJ, Humphreys RP, Drake JM, Rutka JT, Becker LE et al: *Pediatric Neurosurgery*. 19:186–195, 1993
- 57 When do children with optic pathway tumors need treatment? An oncological perspective in 106 patients treated in a single centre. Grill J, Laithier V, Rodriguez D, Raquin M, Pierre-Kahn A. *European Journal of Pediatrics*. 159:692–696, 2000.
- 58 Imagerie de la neurofibromatose de type 1. C. Jacques, J.L. Dietemann. *Journal de Neuroradiologie*. 2005, 32, 180–197

- 59 La spécificité des complications tumorales bénignes et malignes de la neurofibromatose de type 1. *Archives de Pédiatrie* 11 (2004) 550-552
- 60 *Pediatrics neuroimaging*. Barkovich AJ. Raven Press, Second Edition. édit. New York, 1995.
- 61 Diagnostica neuroradiologica delle facomatosi del sistema nervoso. DIETEMANN JL. *Rivista di Neuroradiologia*.1993; 6: 139-153.
- 62 MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. North Kn, Mchugh K, Silva Md et al. *Pediatric Radiology*. 1996; 26: 478-87.
- 63 Lesions of skin and brain: modern imaging of the neurocutaneous syndromes. Pont Ms, Elster Ad. *American Journal of Roentgenology*. 1992; 158: 1193-1203.
- 64 Imagerie des tumeurs cérébrales de l'enfant. D Couanet et C Adamsbaum. *Journal de Radiologie*. 2006;87:732-47
- 65 Symptomatologie clinique et diagnostic neuroradiologique des tumeurs intracrâniennes. S. Chanalet, C. Lebrun-Frenay, M. Frenay et al. *EMC-Neurologie* 1 (2004) 91-122.
- 66 Optic pathway tumors in children: The effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. *Journal of Pediatrics*. 1995; 127: 718-722.
- 67 Spontaneous involution of optic pathway lesions in neurofibromatosis type 1: serial contrast MR evaluation. Parazzini C, Triulzi F, Bianchini E, Agnetti V et al. *American Journal of Neuroradiology*. 1995; 16: 1711-1718.
- 68 An association between optic glioma and other tumours of the central nervous system in neurofibromatosis type 1. Friedman JM, Birch P. *Neuropediatrics* 1997; 28:131-2.

- 69 Spontaneous improvement of optic pathway lesions in children with neurofibromatosis type 1. Rossi LN, Triulzi F, Parazzini C, Maninetti MM. *Neuropediatrics* 1999; 30: 205-9.
- 70 Les tumeurs gliales de bas grade. J. Grill, C. Kalifa. *Archives de pédiatrie* 11 (2004) 578-579
- 71 Management of low-grade gliomas of the optic nerve and chiasm. Flickinger JC, Torres C, Deutsch M. *Cancer* 1988; 61:635-42.
- 72 Neurofibromatosis type 1: the role of neuroradiology. Mukonoweshuro W, Griffiths PD, Blaser S. *Neuropediatrics*. 1999; 30: 111-9.
- 73 Long-term outcome of gliomas of the visual pathway in type 1 neurofibromatosis. Schroder S, Baumann-Schroder U, Hazim W, Haase W, Mautner V. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkund*. 1999; 215: 349-354.
- 74 The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis 1. Pollack I, Shultz B, Mulvihill J. *Neurology* 1996; 46: 1652-1660.
- 75 Intra-cranial manifestations of the neurocutaneous syndromes. Herron J, Darrah R, Quaghebeur G. *Clinical Radiology* 2000; 55: 82-98.
- 76 Disappearing enhancing brain lesion in a child with neurofibromatosis type I. Morris Pw, Glasier C, Smirniotopoulos J, Allison J. *Pediatric Radiology* 1997; 27: 260-261.
- 77 Spontaneous regression of low-grade astrocytomas in childhood. Schmand Sm, Packer Rj, Vezina Lg, Jane J. *Pediatric Neurosurgery* 2000; 32: 132-136.
- 78 Cranial computed tomography in the phakomatoses. D. Gardeur, A. Palmieri, M. Mashaly. *Neuroradiology* 1983 ; 25 : 293- 304.

- 79 Gliome du nerf optique chez l'enfant. Optic nerve glioma in children. G. Lena, G. Pech-Gourg, D. Scavarda, O. Klein, A. Paz-Paredes. *Neurochirurgie* 56 (2010) 249-256
- 80 Neurofibromatosis 1 and 2: cranial MR findings. Aoki S, Barkovich Aj, Nishimura K, Khos Bo, Machida T, Cogen P, Edwards M, Norman D. *Radiology* 1989; 172: 527-534.
- 81 Adult aqueductal stenosis with Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Radhakrishnan K, Kak VK, Sridharan R et al. *Surgical Neurology*.1981.16; 262-265
- 82 Patterns of tumor growth and problems associated with histological typing of low-grade gliomas. Daumas-Duport C. MLJ Apuzzo, Vol 1. *Journal of Neuro-oncology*.1995. p. 125-147.
- 83 Optic pathway glioma: correlation of imaging findings with the presence of neurofibromatosis. Kornreich L, Blaser S, Schwarz M, Shuper A, Vishne TH, Cohen IJ et al. *American Journal of Neuroradiology*. 2001; 22: 1963-9.
- 84 MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice. Rosenbaum T, Engelbrecht V, Krölls W, Van Dorsten F, Hoehn-Berlage M, Lenard H-G. *Brain and Development*. 1999; 21: 268-273.
- 85 Proton MR spectroscopic characteristics of pediatric pilocytic astrocytomas. Hwang JH, Egnaczyk GF, Ballard E, Dunn RS, Holland SK, Ball Jr WS. *American Journal of Neuroradiology*. 1998;19:535-540.
- 86 Lésions centrales dans les neurofibromatoses. Corrélations cliniques d'IRM et histopathologiques. Essai de classification. POU SERRADELL A. *Journal de Radiologie*. 1991; 12: 635-644.
- 87 Neurofibromatosis type 1: Pathologic substrate of high-signal-intensity foci in the brain. Dipaolo Dp, Zimmermann Ra, Rorke LB, Zackai EH, Bilaniuk LT, Yachnis AT. *Radiology* 1995; 195: 721-724.

- 88 La neurofibromatose de type I ou maladie de Von Recklinghausen. RODRIGUEZ D. *Neurologies* 2002; 5: 107-113.
- 89 Neurofibromatosis type 1: the evolutive of deep gray and white matter MR abnormalities. ITOH T, MAGNALDI S, WITHE RM, DENCKLA MB et al. *American Journal of Neuroradiology* 1994; 15: 1513-1519.
- 90 Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central nervous system findings. Menor F, Marti-Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. *European Journal of Radiology* 1998; 26: 121-131.
- 91 Neurological complications of neurofibromatosis type 1 in adulthood. Créange A, Zeller J, Rostaing-Rigattieri S, Brugiè-Res P, Degos Jd, Revuz J, Wolkenstein P. *Brain* 1999; 122: 473-481.
- 92 Headaches in patients with Neurofibromatosis type 1. Clementi M. *Headache* 1996; 36:10-3.
- 93 Headaches in patients with Neurofibromatosis-1. Di Mario FJ, Langshur S. *Journal of Child Neurology*. 2000; 15:235-8.
- 94 Quality of life impairment in neurofibromatosis type 1: a cross-sectional study of 128 cases. Wolkenstein P, Zeller J, Revuz J, Ecosse E, Di Lele A. *Archives of Dermatology* 2001; 137:1421-5.
- 95 Neurofibromatosis 1 associated neuropathies: a reappraisal. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur JP, Pinson S, Combemale P, Gherardi K, et al. *Brain* 2004;127:1993-2009.
- 96 Tumours in neurofibromatosis type 1: an MRI study of frequency, multiplicity and variety. Thakkar S, Feigen U, Mautner V. *Neuroradiology* 1999; 41: 625-629.

- 97 Expression of the neurofibromatosis I gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle. Norton KK, Gutmann DH. *Neurobiology of Disease* 1995; 2:13-21.
- 98 Cerebral aneurysm associated with Von Recklinghausen's neurofibromatosis: a case report. Zhao JZ, Han XD. *Surgical Neurology*. 1998; 50:592-6.
- 99 Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. Schievink WI, Riedinger M, Maya MM. *American Journal of Medical Genetics*. 2005; 134:45-8.
- 100 La neurofibromatose de type 1 et ses localisations crânio-faciales. A.Abouchadi et al. Thèse marocaine numéro: 267. 2000
- 101 Neurofibromatosis of the head and neck: cosmetic and reconstructive aspects. Kragh LV, Soule EH, Masson JK. *Plastic and Reconstructive Surgery* 1960; 25 : 565-573
- 102 La maladie de Von Recklinghausen localisation cervico-faciale : à propos de 8 cas et revue de la littérature. M.A. EL Ayoubi El Idrissi et al. Thèse marocaine numéro: 284. 2003
- 103 Head and neck manifestations of neurofibromatosis. White AK, Smith RJ, Brooke WF et al. *Laryngoscope* 1986; 96: 732-737
- 104 Neurofibroma of the oral cavity. D. Richards. *British Journal of Oral Surgery*. 1983. 36; 501-506
- 105 Le neurinome de l'acoustique. Kalamrides M, Sterkers O. *Société française d'ORL et de chirurgie de la face et du cou*. 2001, 5^{ème} partie ; 385-388
- 106 Difficultés de la prise en charge des atteintes de l'extrémité céphalique dans les neurofibromatoses. Y. Jeblaoui, B. Neji, S. Haddad, D. Mnif, S. Hchicha. *Annales de chirurgie plastique esthétique* 52 (2007) 43-50

- 107 Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type. Reynolds RM, Browning GGP, Nawroz I, Campbell IW. *Lancet* 2003; 361:1552-4.
- 108 Diagnostic delay of NF1 in hemifacial hypertrophy due to plexiform neurofibromes. Overdiek A. *Brain and Development* 2006; 28:275-80.
- 109 Le neurofibrome plexiforme orbitotemporal : à propos de six cas. Abouchadi A, Nassih M, Rzin M, Elgbouri H, Jidal B. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2005;106:272-5.
- 110 Manifestations cutanées de la neurofibromatose de type I et leur traitement. Lantieri L, Wolkenstein P. *Annales de Chirurgie Plastique et Esthétique* 1998; 43:445-54.
- 111 Single stage near total resection of massive paediatric head and neck plexiform neurofibromas. Ransom ER. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 2006; 70:1055-61.
- 112 La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen. Pinson S, Wolkenstein P. *Revue de Médecine Interne* 2005;26:196-215.
- 113 Difficultés de la prise en charge chirurgicale des manifestations faciales de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen chez l'enfant. Heuze Y, Piot B, Mercier J. *Revue de Stomatologie et de Chirurgie Maxillo-faciale* 2002; 103:105-13.
- 114 Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Farmer ER, Chuang TY et al. *Journal of American Academy of Dermatology* 1997 ; 37 : 625-30.
- 115 The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE et al. *The Journal of The American Medical Association* 1997; 278: 51-7.

- 116 Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1: a study of 152 patients. Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Archives of Dermatology 1996; 132: 1333-6.
- 117 What level of care for the neurofibromatoses? Huson SM. Lancet 1999 ; 353 : 1114-6.
- 118 G. Blanchard, S. Pinson, C. Rousselle et al. La réalisation systématique de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale a-t-elle un intérêt chez l'enfant atteint de neurofibromatose de type 1 ? Archives de Pédiatrie 2009; 16:1527-1532
- 119 Fitzpatrick's Color atlas and synopsis of clinical dermatology. Klaus Wolff, Richard Allen Johnson. Sixth edition 2009.
- 120 Non-Cancerous Ophthalmic Clues to Non-Ocular Cancer. Dennis M. Robertson, MD Survey of ophthalmology volume 47 number 5 september-october 2002
- 121 Manifestations orthopédiques de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. Trigui M et al. Presse Médicale (2010)
- 122 Cranial CT of neurofibromatosis. Charles Jacoby and al. American Journal Of Roentgenology 135; Sept 1980