

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2017

THESE N°: 87

**LA NEUROFIBROMATOSE TYPE 1 CHEZ L'ENFANT :
A PROPOS DE 04 CAS ET REVUE DE LITTERATURE**

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle. Hind ZAHID

Née le 29 Juillet 1990

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Tâche café au lait – Neurofibromes – Gliomes des voies optiques.

JURY

Mr. A. SEFIANI

Professeur de Génétique Médical

Mme. B. S. BENJELLOUN DAKHAMA

Professeur de Pédiatrie

Mr. A. AGADR

Professeur de Pédiatrie

Mme. L. KARBOUBI

Professeur de Pédiatrie

PRESIDENT

RAPPORTEUR

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا إنك

أنت العليم الحكيم

صَلَّى
الْعَظِيمِ

سورة البقرة: الآية 32



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOU
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNIAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufik DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUI Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNABOU Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique

Pr. EL BARDOUNI Ahmed
 Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badreddine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbes
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Traumato-Orthopédie
 Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*
Pr. KHATOURI ALI*

Gastro-Entérologie
Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUECHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale

Pr. CHKIRATE Bouchra
 Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 Pr. EL HAOURI Mohamed *
 Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdelouhab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOUE Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid

Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Chirurgie Générale
 Rhumatologie
 Ophtalmologie
 Radiologie
 Rhumatologie



Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
 Pr. HAJJI Leila
 Pr. HESSISSEN Leila
 Pr. JIDAL Mohamed*
 Pr. LAAROUSSI Mohamed
 Pr. LYAGOUBI Mohammed
 Pr. NIAMANE Radouane*
 Pr. RAGALA Abdelhak
 Pr. SBIHI Souad
 Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
 Pr. AKJOUJ Said*
 Pr. BELMEKKI Abdelkader*
 Pr. BENCHEIKH Razika
 Pr. BIYI Abdelhamid*
 Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
 Pr. BOULAHYA Abdellatif*
 Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
 Pr. DOGHMI Nawal
 Pr. FELLAT Ibtissam
 Pr. FAROUDY Mamoun
 Pr. HARMOUCHE Hicham
 Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
 Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
 Pr. JROUNDI Laila
 Pr. KARMOUNI Tariq
 Pr. KILI Amina
 Pr. KISRA Hassan
 Pr. KISRA Mounir
 Pr. LAATIRIS Abdelkader*
 Pr. LMIMOUNI Badreddine*
 Pr. MANSOURI Hamid*
 Pr. OUANASS Abderrazzak
 Pr. SAFI Soumaya*
 Pr. SEKKAT Fatima Zahra
 Pr. SOUALHI Mouna
 Pr. TELLAL Saida*
 Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
 Pr. ACHACHI Leila

Pédiatrie
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Biophysique
 Microbiologie
 Cardiologie (mise en disponibilité)
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Parasitologie
 Rhumatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Histo-Embryologie Cytogénétique
 Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
 Radiologie
 Hématologie
 O.R.L
 Biophysique
 Chirurgie - Pédiatrique
 Chirurgie Cardio – Vasculaire
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Microbiologie
 Radiologie
 Urologie
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Pharmacie Galénique
 Parasitologie
 Radiothérapie
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Pneumo – Phtisiologie
 Biochimie
 Pneumo – Phtisiologie



Pr. ACHOUR Abdessamad*
 Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
 Pr. AMHAJJI Larbi*
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed*
 Pr. BALOUCH Lhoussaine*
 Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Noureddine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Chirurgie générale
 Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen*
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae*
Pr. BOUI Mohammed*
Pr. BOUNAIM Ahmed*
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. CHTATA Hassan Toufik*
Pr. DOGHMI Kamal*
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid*
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. L'KASSIMI Hachemi*
Pr. LAMSAOURI Jamal*
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédique
Hématologie biologique
Chirurgie vasculaire périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
Médecine interne
Physiologie
ORL
Microbiologie
Médecine aéronautique
Biochimie chimie
Radiologie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie

Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
 Pr. ABOUELALAA Khalil*
 Pr. BELAIZI Mohamed*
 Pr. BENCHEBBA Driss*
 Pr. DRISSI Mohamed*
 Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
 Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
 Pr. EL OUAZZANI Hanane*
 Pr. ER-RAJI Mounir
 Pr. JAHID Ahmed
 Pr. MEHSSANI Jamal*
 Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
 Anesthésie Réanimation
 Psychiatrie
 Traumatologie Orthopédique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Médecine Interne
 Pneumophtisiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie pathologique
 Psychiatrie
 Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
 Pr. AIT EL CADI Mina
 Pr. AMRANI HANCHI Laila
 Pr. AMOUR Mourad
 Pr. AWAB Almahdi
 Pr. BELAYACHI Jihane
 Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
 Pr. BENCHEKROUN Laila
 Pr. BENKIRANE Souad
 Pr. BENNANA Ahmed*
 0.
 Pr. BENSGHIR Mustapha*
 Pr. BENYAHIA Mohammed*
 Pr. BOUATIA Mustapha
 Pr. BOUABID Ahmed Salim*
 Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
 Pr. CHAIB Ali*
 Pr. DENDANE Tarek
 Pr. DINI Nouzha*
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
 Pr. ELFATEMI Nizare
 Pr. EL GUERROUJ Hasnae
 Pr. EL HARTI Jaouad

Pharmacologie – Chimie
 Toxicologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Réanimation Médicale
 Anesthésie Réanimation
 Biochimie-Chimie
 Hématologie
 Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
 Néphrologie
 Chimie Analytique
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie
 Cardiologie
 Réanimation Médicale
 Pédiatrie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Neuro-Chirurgie
 Médecine Nucléaire
 Chimie Thérapeutique



Pr. EL JOUDI Rachid*
 Pr. EL KABABRI Maria
 Pr. EL KHANNOUSSI Basma
 Pr. EL KHLOUFI Samir
 Pr. EL KORAICHI Alae
 Pr. EN-NOUALI Hassane*
 Pr. ERRGUIG Laila
 Pr. FIKRI Meryim
 Pr. GHFIR Imade
 Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Toxicologie
 Pédiatrie
 Anatomie Pathologie
 Anatomie
 Anesthésie Réanimation
 Radiologie
 Physiologie
 Radiologie
 Médecine Nucléaire
 Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



A mes très chers affectueux parents Abdellah, et Rachida

*Aux deux êtres qui m'ont prodigué tant d'amour,
d'affection et de bonheur, qui ont fait tant de sacrifice pour mon
éducation et mes études, qui m'ont comblé par leur soutien et leur
générosité durant toute mon existence et qui continuent
toujours à m'entourer de leur ample affection.*

*Puisse dieu, tout puissant, vous garder, mes chers parents,
et vous procurer santé et bonheur.*

*Cher papa, Chère maman, aucune dédicace ne pourra traduire ma
profonde reconnaissance et mon grand amour.*



A mes frères Khalid, Ayoub, et Souhayb

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour
et de la gratitude pour l'épaule inconditionnelle
que vous représentez pour moi.*

*Avec tout l'amour que je vous porte, je vous souhaite
bonheur et succès.*

A mes sœurs Noura, Souad,

Asmaa, Rajaa, Amina,

*Vous êtes mes sœurs, mes amies et mes confidentes,
vous êtes toujours su m'encourager. Chère sœurs,
à vous tout mon amour.*

*Je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès,
et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.*



*A la mémoire de mes grands- pères,
et grande mère paternelle*

*J'aurais bien voulu que vous soyez parmi nous
en ce jour mémorable.*

*Que la clémence de dieu règne sur vous
et que sa miséricorde apaise vos âmes.*

A ma grands mère hajja ytou

*Ces quelques lignes ne sauraient exprimer
toute l'affection et tout l'amour que je vous dois.
Que dieu vous préserve et vous accorde santé et prospérité.*



A ma meilleure amie Ikrame,

*Ma sœur et ma confidente, qui a toujours été présente pour moi,
pour sa générosité, sa bonté, sa gentillesse et toutes
ces belles choses qui la rendent spéciale et unique.
Merci Ikrame d'être ce que tu es, merci d'être mon amie.*

A ma chère amie salma

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées
, vous êtes pour moi ma sœurs et amis sur qui je peux compter.*



À tous les membres de ma grande famille.

À tout(e)s mes ami(e)

*Il me serait difficile de vous citer tous ,
vous êtes dans mon cœur ,affectueusement.*

À tous ceux que j'ai omis d'écrire leurs noms.

Que notre amitié demeure pour toujours.

*À tous ceux qui m'ont aidé
dans la réalisation de ce travail.*

À tous ceux qui me sont chers

Je dédie ce travail





Remerciements



A notre maitre et president de these

Monsieur SEFIANI Abdelaziz

Professeur de Génétique

Si votre présidence du jury de cette thèse est pour nous un grand honneur, elle confirme les qualités professionnelles et humaines que reconnaissent tous les étudiants et résidents qui sont passés par votre service.

Votre compétence, votre rigueur et votre profond humanisme font de vous un modèle d'éducateur.

Ce petit mot ne pourra certainement pas refléter nos sentiments et notre gratitude, mais soyez assurée que vos efforts envers les malades, les étudiants et les résidents les touchent profondément.

Vous pouvez vous enorgueillir d'avoir accompli votre devoir d'éducateur.

Nous vous renouvelons, notre profonde estime et admiration pour ce que vous êtes.



A Notre Maître et Rapporteur de Thèse
Madame BENJELLOUN DAKHAMA BADR SOUOUD
Professeur en pédiatrie et chef de service des UMP.

*Nous tenons à vous déclarer nos remerciements
les plus sincères pour avoir accepté de diriger ce travail
et avoir vérifié à son élaboration avec patience et disponibilité.
Votre dévouement au travail, votre modestie et votre gentillesse
imposent le respect et représentent le modèle que nous serons
toujours heureux de suivre. Mais au-delà de tous les mots
de remerciements que nous vous adressons, nous voudrions louer
en vous votre amabilité, votre courtoisie et votre générosité.
Ce fut très agréable de travailler avec vous pendant cette période.
Puisse ce travail être à la hauteur de la confiance
que vous nous avez accordée.*



*A Notre Maître et Juge de Thèse
Monsieur AGADR Aomar
Professeur de Pédiatrie et chef de service
de Pédiatrie HMIMV-RABAT*

*Vous nous faites un immense plaisir en acceptant
de juger notre thèse.*

*Qu'il nous soit permis de témoigner à travers ces quelques
lignes notre admiration à la valeur de votre compétence,
votre rigueur ainsi que votre gentillesse, votre sympathie
et votre dynamisme qui demeureront pour nous le meilleur exemple.*

*Que ce travail soit une occasion de vous exprimer notre gratitude,
de respect et d'admiration les plus sincères.*



.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Karboubi lamya

Professeur de Pédiatrie

*Nous avons eu la chance de vous avoir parmi les membres
de notre jury, et nous vous remercions d'avoir bien voulu en toute
simplicité, nous faire l'honneur de juger ce travail.*

*Nous avons toujours été marqué par vos qualités humaines et
l'étendue de vos connaissances.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande
estime et notre profonde reconnaissance.*



À Notre Maître Madame OUADEGHIRI Fatima zahra

Docteur en neuropédiatrie

*Nous vous remercions vivement de nous avoir aidé
à l'élaboration de ce travail. Nous garderons un excellent souvenir
de votre sollicitude et de votre dévouement au travail.*

*Nous avons apprécié votre accueil bienveillant dans votre service et vos
conseils bien précieux.*

*Qu'il nous soit permis, cher maître, de vous exprimer notre grande
estime et notre profonde reconnaissance.*

*Votre bonté humainement appréciée, vos compétences et vos qualités
humaines n'ont cessé de susciter notre grande admiration.*

*Veuillez trouver ici, l'assurance de nos sentiments les plus
respectueux*



ABREVEATIONS

- ❖ **ADN** : acide désoxyribonucléique
- ❖ **AMPc** : Adénosine monophosphate cyclique
- ❖ **ARN** : acide ribonucléique
- ❖ **CHU** : centre hospitalier universitaire
- ❖ **DS** : déviation standard
- ❖ **EEG** : électroencéphalogramme
- ❖ **GVO** : gliome des voies optiques
- ❖ **IRMc** : imagerie par résonance magnétique cérébrale
- ❖ **MPNST ou TMGN** : tumeurs malignes des gaines nerveuses
- ❖ **MTOR** : mammalian target of rapamycin
- ❖ **NF** : neurofibrome
- ❖ **NF1** : neurofibromatose type 1
- ❖ **NFS** : numération formule sanguine
- ❖ **OBNI** : objets brillants non identifiés
- ❖ **ORL** : otorhinolaryngologie
- ❖ **P** : poids
- ❖ **PC** : périmètre crânien
- ❖ **PCR** : réaction en chaîne par polymérase

- ❖ **PKA** : protéine kinase A
- ❖ **ROT** : reflexes ostéo tendineux
- ❖ **T** : taille
- ❖ **TA** : tension artérielle
- ❖ **TCL** : taches café au lait
- ❖ **TDMc** : tomodensitométrie cérébrale
- ❖ **XG** : xanthogranulomes

LISTE DES TABLEAUX

- ❖ **Tableau 1** : tableau récapitulatif des principales caractéristiques des quatre observations
- ❖ **Tableau 2** : Fréquence des signes cliniques dans notre étude
- ❖ **Tableau 3** : classification des neurofibromatoses selon RICCARDI et GORLIN
- ❖ **Tableau 4** : fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition
- ❖ **Tableau 5** : manifestations et complications uro-génitales de la maladie de Von Recklinghausen
- ❖ **Tableau 6** : localisation des phéochromocytomes chez les patients atteints de NF1
- ❖ **Tableau 7** : répartition et incidences des principales complications tumorales de la neurofibromatose type 1 (enfants et adultes)
- ❖ **Tableau 8** : critères de diagnostic de la NF1 selon conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH-Bethesda, 1988)
- ❖ **Tableau 9** : fréquence de complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose type 1 en fonction de l'âge
- ❖ **Tableau 10** : critères de diagnostic de la NF1 selon conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH-Bethesda, 1988)

LISTE DES FIGURES

- ❖ **Figure 1et 2** : taches café au lait observé chez Imane
- ❖ **Figure 3** : images d'IRM cérébrale de Imane qui montre l'hydrocéphalie triventriculaire associée à une dilatation kystique, et une prise de contraste nodulaire sous corticale frontale gauche, et des anomalies de signal de la substance blanche sous corticale temporale interne.
- ❖ **Figure 4** : Illustration originale de Von Recklinghausen (1882). Principaux symptômes physiques de la NF1 : neurofibromes cutanés
- ❖ **Figure 5** : arbre généalogique
- ❖ **Figure 6** : représentation schématique du gène NF1
- ❖ **Figure 7** : expression de l'ARN messenger du gène NF1
- ❖ **Figure 8** : expression du gène NF1 dans le cerveau
- ❖ **Figure 9** : modèle de tumorigénèse associé à la NF1
- ❖ **Figure 10** : principaux transcrits du gène NF1
- ❖ **Figure 11** : mode d'action possible de la neurofibromine
- ❖ **Figure 12** : représentation de la plurifonctionnalité de la neurofibromine
- ❖ **Figure 13** : les taches café au lait
- ❖ **Figure 14** : taches café au lait et éphélides
- ❖ **Figure 15** : formation d'un neurofibrome
- ❖ **Figure 16** : neurofibromes cutanés multiples
- ❖ **Figure 17** : (A+B) neurofibromes sous cutanés multiples

❖ **Figure 18** : neurofibrome plexiforme du membre inferieur

❖ **Figure 19** : neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau

❖ **Figure 20** : Garçon, 3 ans

Profil du rachis lombaire : élargissement du canal rachidien, agrandissement des trous de conjugaison, festonnement du mur postérieur des corps vertébraux

❖ **Figure 21** : radio standard de face et de profil : courbure congénitale du tibia

❖ **Figure 22** : TDM du crâne en fenêtre parenchymateuse : hypoplasie de la grande aile du sphénoïde avec hernie du lobe temporal en intra-orbitaire

❖ **Figure 23** : Nodules de Lisch visibles à l'œil nu

❖ **Figure 24** : Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques

❖ **Figure 25**: Lésions hamartomateuses chez une fille de 10 ans

Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée T2:

A. Hypersignal du pédoncule cérébral droit.

B. Hypersignal asymétrique des deux pallidums

❖ **Figure 26** : IRM médullaire réalisée en coupe sagittale en pondération T1 (à gauche) et T2 (à droite) montrant une ectasie durale pluri-étagée à l'origine d'un scalloping postérieur

❖ **Figure 27**: Scoliose thoracique droite avec cyphose angulaire chez un patient avec NF1

❖ **Figures 28, 29** : Pseudarthrose congénitale de jambe : courbure congénitale du tibia chez un garçon de 5 mois

❖ **Figure 30** : Scalloping antérieur des corps vertébraux de L1 à L3 chez un garçon de 3 ans atteint de NF1

- ❖ **Figure 31** : Radiographie simple du crâne :

Présence d'une lacune régulière, suture lambdoïde gauche

- ❖ **Figure 32** : TDM : confirmation du de la défaut osseux

- ❖ **Figure 33**: Coupe axiale tomodensitométrie montrant des neurofibromes au niveau du hile hépatique, la région péripancréatique et la paroi latéro-abdominale droite

- ❖ **Figure 34** : Garçon, 10 ans : neurofibrome de la gouttière paravertébrale gauche.

A. Thorax de face : masse bilobée de l'apex gauche, à prolongement cervical.

B. Imagerie par résonance magnétique, coupe coronale pondérée en T1 après injection : masse hétérogène multinodulaire infiltrant les premiers trous de conjugaison dorsaux, sans développement intracanalair

- ❖ **Figure 35**: fille de 14 ans. IRM coronale pondérée en T1 après injection de produit de contraste : dysplasie du canal rachidien avec méningocèles lombaires droites, masse arrondie hétérogène développée dans le muscle psoas droit : neurofibrosarcome

- ❖ **Figure 36** :

A. Radiographie simple du crâne : présence d'une lacune régulière de la suture lambdoïde gauche.

B. Tomodensitométrie : confirmation du défaut osseux

❖ **Figure 37** : Garçon, 2 ans : dysplasie sphéno-orbitaire droite

A. Cliché simple du crâne de face : présence d'une déformation de l'orbite droite.

B. Reconstruction tomodensitométrique 3D confirmant la dysplasie, avec élargissement de la fente sphénoïdale.

C. Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée T1 après injection : exophtalmie avec défaut de l'aile du sphénoïde et hernie antérieure du lobe temporal, agrandissement de la fosse temporale droite.

❖ **Figure 38** : IRM cérébrale: Coupe axiale montrant un gliome du chiasma et du nerf optique gauche.

❖ **Figure 39** : Objet Brillant Non Identifié à l'IRM en T2, de 10 mm de diamètre, localisé dans la substance blanche du lobe frontal droit en coupe axiale chez un enfant NF1 âgé de 11 ans

❖ **Figure 40:**

A. Dystrophie osseuse caractéristique de la NF1 : scalloping vertébral.

B. Garçon, 3 ans ; Face du rachis dorsolombaire: scoliose dorsolombaire, amincissement des pédicules gauches lombaires

❖ **Figure 41** : IRM du rachis cervical ; coupe sagittale (T2) : multiples neurofibromes au niveau des régions cervicales superficielles et profondes.

❖ **Figure 42** : Garçon, 8 ans : hématome sous-périoste ossifié du tiers moyen du tibia

❖ **Figure 43** : A, B : Garçon, 5 mois : Radio standard de la jambe gauche face et profil : Incurvation de la jambe gauche : courbure congénitale du tibia avec angulation postéro-interne.

- ❖ **Figure 44** : image angiographique montrant une sténose de l'artère carotide interne avec développement d'un réseau de néovascularisation collatérale de suppléance donnant un aspect en volute de fumée «Moya-Moya »
- ❖ **Figure 45** : image angiographique montrant une sténose unifocale tronculaire de l'artère rénale droite
- ❖ **Figure 46** : Fille 9 ans : artériographie sélective de l'artère rénale droite : anévrysmes dysplasiques de l'artère rénale droite
- ❖ **Figure 47** : Traitement par laser de quelques taches café au lait
- ❖ **Figure 48** : Evaluation d'un enfant atteint de NF1

PLAN

INTRODUCTION	1
MALADES ET METHODES	4
RESULTATS	7
OBSERVATION 1 :	8
OBSERVATION 2:	10
OBSERVATION 3 :	13
OBSERVATION 4 :	15
DISCUSSION	21
I. HISTORIQUE :	22
II. ETUDE GENETIQUE :	25
A. Le gène NF1 :	27
1. Identification et organisation du gène responsable de la NF1 :	27
2. Expression du gène NF1 :	29
3. Régulation du gène NF1 :	31
4. Fonction du gène NF1 : un gène suppresseur de tumeurs :	31
5. Les mutations de NF1	35
6. Corrélation génotype-phénotype :	36
B. Le produit du gène : la neurofibromine	36
1. Organisation de la protéine :	36
2. Localisation de la protéine Nf1 :	37
3. Les isoformes de la neurofibromine.....	38
4. Propriétés de la neurofibromine:.....	39
5. Rôle biologique:	41
III. CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES :	43

IV. EPIDEMIOLOGIE :	45
1. La fréquence :	45
2. L'âge :	45
3. Le sexe :	47
4. La géographie :	47
V. CLINIQUE :	48
A. Les signes cardinaux :	48
A.1 Signes cutanées :	49
A.1 .1 Les taches café au lait :	49
A. 1. 2 Les lentigines ou taches lenticulaires ou éphélides :	52
A.1. 3Les neurofibromes :	54
A.2 Manifestations osseuses spécifiques:	61
A.2.1 Dysplasies vertébrales :	61
A.2.2 Dysplasies des os longs :	62
A.2.3 Dysplasies des ailes sphénoïdes :	63
A.3 Signes ophtalmologiques :	64
A.3.1 Les nodules de Lisch :	65
A.3.2 Le gliome des voies optiques:	66
B. Les complications :	69
B.1 Les complications neurologiques :	69
B.1.1 Du système nerveux central (SNC) :	69
B.1.2 Du système nerveux périphérique :	72
B.1.3 Les lésions méningées :	73
B.1.4 Les troubles neurocognitifs :	75
B.2 Les complications cutanées :	75
B.2.1 Les neurofibromes cutanés :	75
B.2.2 Les neurofibromes plexiformes :	76

B.2.3 Autres :	76
B.3 Les complications orthopédiques :	77
B.3.1 Cyphoscoliose :	78
B.3.2 Pseudarthrose congénitale :	79
B.3.3 Autres complications orthopédiques :	81
B.4 Les complications ophtalmologiques :	84
B.5 Les complications cardiovasculaires :	84
B.5.1 Anomalies cardiaques :	85
B.5.2 Anomalies vasculaires:	85
B.6 Les complications viscérales :	88
B.6.1 Complications digestives :	88
B.6.2 Complications pulmonaires :	90
B.6.3 Complications uro-génitales :	92
B.7 Les complications endocriniennes :	94
B.8 Les complications carcinologiques :	96
B.8.1 Tumeurs malignes des gaines nerveuses (MPNST) ou neurofibrosarcomes :	97
B.8.2 Tumeurs du système nerveux central:	99
B.8.3 Les hémopathies malignes:	100
B.8.4 Tumeurs malignes secondaires:	100
VI. PRISE EN CHARGE :	102
1. Critères du diagnostic :	102
2. Démarche diagnostique :	103
A. Par l'interrogatoire	104
B. Par l'examen clinique général	104
C. Par les examens cliniques spécifiques :	104
C.1. Examen ophtalmologique :	104

C.2. L'examen ORL :	106
C.3. examen orthopédique :	107
C.4. Les tests psychométriques de référence préscolaire :	107
D. Par les examens complémentaires :	108
D.1. Le dosage des métanéphrines urinaires :	108
D.2. L'échographie abdominale et pelvienne :	108
D.3. Les radiographies :	109
D.4. La tomodensitométrie ou mieux l'IRM cérébrale :	110
E. La description des principaux signes radiologiques :	110
E.1. Les lésions crânio-encéphaliques :	110
E.1.1. La macrocéphalie	110
E.1.2. La dysplasie osseuse du crâne comprend :	110
E.1.3. Le gliome des voies optiques (GVO) :	113
E.1.4. Autres tumeurs :	114
E.1.5. Les lésions dysplasiques intra-parenchymateuses :	115
E.2. L'atteinte rachidienne et pararachidienne :	117
E.2.1. La dysplasie osseuse	117
E.2.2. Les anomalies de la statique	117
E.2.3. Les lésions intracanales	118
E.3. Autres atteintes squelettiques :	119
E.3.1. La lésion costale	119
E.3.2. Une asymétrie de croissance	120
E.3.3. Les anomalies périostées.	120
E.3.4. Les incurvations et pseudarthroses congénitales	121
E.3.5. Les fibromes osseux bénins	122
E.4. Atteintes vasculaires :	123
E.4.1. Atteintes cérébrovasculaires :	123

E.4.2. Atteinte rénovasculaire :	124
3. Diagnostic positif et bases moléculaires :	126
A. Le diagnostic indirect :	126
B. Le diagnostic direct :	126
4. Le diagnostic prénatal :	127
5. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) :	129
6. Principaux diagnostic différentiels :	129
A. La neurofibromatose type 2 :	129
B. Syndrome de Watson :	130
C. Maladie des taches café au lait isolées :	131
D. Syndrome de Noonan :	132
E. Syndrome LEOPARD :	132
F. Le syndrome Protée :	133
G. La maladie de Von Hippel-Lindau :	134
H. Syndrome de Carney :	134
G. Syndrome de Mc Cune-Albright :	135
K. Le syndrome NEM IIb ou III :	136
L. Autres affections :	136
VII. EVOLUTION-PRONOSTIC :	137
A. Evolution :	137
B. Pronostic :	140
IX. TRAITEMENT DE NF1 :	142
A. Traitement des manifestations cliniques de la NF1 :	142
A.1. Manifestations cutanées :	142
A.1.1. Traitement des TCL et des éphélides :	142
A.1.2. Neurofibromes cutanées :	143
A.1.3. Neurofibromes périphériques nodulaires :	144

A.1.4. Neurofibromes plexiformes :	144
A.1.5. Tumeurs malignes des gaines nerveuses :	145
A.2. Manifestations orthopédiques :	146
A.2.1. Lésions rachidiennes :	146
A.2.2. Pseudarthroses des os longs :	147
A.3. Gliome des voies optiques :	149
A.4. Manifestations neuropsychologiques:	150
A.5. Manifestations artérielles :	151
A.5.1. Sténose :	151
A.5.2. Anévrismes :	151
A.5.3. Malformations artério-veineuses :	152
A.5.4. Prise en charge de l’HTA :	152
A.6. Phéochromocytome :	153
A.7. soutien psychologique :	154
B. Perspectives thérapeutiques de l’avenir :	155
X. SUIVI DES ENFANTS NF1 :	157
XI. CONSEIL GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE :	161
RECOMMANDATION	163
CONCLUSION	166
RESUMES	169
ANNEXES	173
BIBLIOGRAPHIE	176



Introduction



La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est l'une des affections génétiques, à transmission autosomique dominante, les plus fréquentes.

C'est une anomalie congénitale du développement embryonnaire du tissu neuro-ectodermique, à l'origine de malformations tumorales particulièrement cutanées et neurologiques [1].

Elle représente 95% de l'ensemble des neurofibromatoses ; sa prévalence est estimée à une naissance sur 3500, sa répartition mondiale est homogène sans prédilection ethnique et sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de 8 ans [2].

Le gène NF1 est un des gènes dont le taux de mutation spontanée est un des plus importants chez l'homme : environ la moitié des personnes atteintes par cette maladie est le résultat d'une mutation de novo [3].

La NF1 fait l'objet d'une très grande variabilité phénotypique qui a rendu nécessaire la définition de critères permettant de poser précisément le diagnostic basé, dans la très grande majorité des cas sur la présence simultanée de taches café au lait, de neurofibromes, et de nodules de lisch.

Par ailleurs, environ 30% des patients développent des complications multi systémiques dont la survenue est impossible à prévoir chez un individu donné et qui sont susceptibles de mettre en jeu leur pronostic vital [4].

Le traitement de la NF1 est essentiellement symptomatique. Cependant, les avancées significatives de la recherche permettent raisonnablement d'ouvrir des perspectives thérapeutiques à moyen et long termes [2].

Dans un premier temps, ce travail est réalisé à la suite d'une exploitation des dossiers de quatre cas de neurofibromatose type 1 colligé à la consultation de neurologie pédiatrique d'hôpital d'enfant de RABAT, avec réévaluation clinique, évolutive, et thérapeutique.

Et en deuxième temps, le présent travail aura le soin de synthétiser les données de la littérature relatives aux différentes facettes de la neurofibromatose de type 1, en visant ses spécificités épidémiologiques, et cliniques, particulièrement chez l'enfant.



Malades et méthodes



Les données qui ont servi à l'élaboration de ce travail ont été recueillies à partir des dossiers des malades qui sont vus la première fois à la consultation neurologie pédiatrique d'hôpital d'enfant de Rabat, sur une période de 5 ans, s'étalant de Mars 2011 au Février 2016

Il s'agissait d'une étude rétrospective, descriptive et analytique réalisée par analyse de 4 dossiers de neurofibromatose type 1.

Tous les dossiers-patients colligés correspondent à une neurofibromatose de type 1.

Les critères d'inclusion : Ce sont des patients dont le diagnostic de neurofibromatose de type 1 est certain selon les critères diagnostiques du NIH 1988 (au moins 2 des 7 critères diagnostiques cardinaux).

Les critères d'exclusion : 1 dossier a été exclu pour insuffisance des critères diagnostiques.

Les informations recueillies dans les dossiers comportaient les données suivantes : (annexe I)

• **Epidémiologiques :**

- Age de début.
- Sexe.
- Antécédents personnels et familiaux.

- **Cliniques :**

- Topographie et nombre des lésions cutanées.
- Nodules de Lisch : nombre.
- Examen clinique complet en particulier dermatologique et neurologique.
- Examen ophtalmologique.

- **Paracliniques :**

- Tomodensitométrie (TDM).
- Imagerie par résonance magnétique (IRM).
- Echocardiographie.
- Autres.

- **Thérapeutiques**

- **Evolutives :**

- Nombre de malades suivis et perdus de vue.
- Evolution sous traitement.
- Observance du traitement.
- Développement psychomoteur des patients.
- Signes évoquant des complications.



Résultats



Nous présentons ci-après la description de nos 4 observations suivie d'un tableau récapitulatif des principales caractéristiques des patients concernés.

OBSERVATION 1 :

Il s'agit de Salma âgée de 1 an et 8 mois, dernière d'une fratrie de 4 enfants, issue d'un mariage non consanguin.

Elle consulte pour retard des acquisitions motrices.

Ses antécédents sont marquées par

- un déroulement de la grossesse et de l'accouchement sans particularités.
- Il n'y a pas d'antécédent familial.
- Les parents non atteints.

Le début de la symptomatologie a commencé à l'âge de 10 mois, les parents ont remarqué un retard des acquisitions motrice notamment la position assise, motivant un recours de consultation. Et puis l'évolution a été marquée par l'initiation de la marche vers l'âge de 20 mois (quelques pas).

L'examen à l'admission : a révélé

- un PC : 46 cm, T : 81 cm, P : 12kg (paramètres normaux)
- **sur l'examen neurologique** objective une hypotonie axial et périphérique.

Par ailleurs pas déficit moteur, les ROT sont présents, le signe de Babinski est négatif, et bon développement cognitif selon l'âge de l'enfant (gazeille, sourit, bon contact).

On note aussi l'absence de signes d'hypertension intracrânienne, et l'examen des paires crâniens s'est révélé normal

- **L'examen dermatologique permet de noter** de multiples tâches café au lait (>6) diffuses sur tout le corps, de tailles différentes dont la plus grande était de 5cm. Mais pas de neurofibromes, ni de lentigines
- **L'examen ophtalmologique** ne montrait pas de nodules de lisch
- **L'examen orthopédique** ne montrait pas de déformations osseuses, avec un rachis normal
- **Le reste de l'examen somatique** était sans particularités.

Un bilan paraclinique entrepris comportait :

- une **TDMc** qui s'est révélé normal
- un **fond d'œil** sans anomalie.
- une **IRMm** aussi normale
- une **échographie abdominale** normale.
- une **écho-cœur** normale.

Le diagnostic : c'est une neurofibromatose type1 a été retenu sur l'association de signes cutanés et neurologique.

La prise en charge initiale a consisté à des sciences de rééducation orthopédiques.

Au cours de son suivi l'évolution a été marquée par une nette amélioration (acquisition de la marche à l'âge de 2 ans), mais les lésions cutanées demeurent inchangées, et le fond d'œil est resté normal.

OBSERVATION 2:

Il s'agit de Youssef âgé de 10 mois, 2ème d'une fratrie de 2, issu d'un mariage non Consanguin.

Qui consulte pour une macrocranie

Ses antécédents sont marqué par :

- un déroulement de la grossesse était sans particularités, l'accouchement était par césarienne itérative (le bébé en bon état à la naissance)
- un retard d'acquisition motrice (position assise).
- il n y a pas antécédent familial.
- les parents non atteints.

Le début de la symptomatologie remontait à l'âge de 2 mois par la constatation par la mère d'une macrocranie, puis la constatation d'un retard d'acquisition de la position assise motivant la consultation médicale.

L'examen à l'admission : a révélé

- **un** PC : 48cm (+3 DS), T : 72 cm (N), P : 8kg500 (N)
- **sur l'examen neurologique** objective : une légère hypotonie des membres inférieurs, sans déficit moteur.

Par ailleurs le développement cognitif est normal pour l'âge (gazeille, sourit, bon contact), les ROT sont présents, le signe de babinski est négatif.

On note aussi l'absence de signes d'hypertension intracrânienne.

-L'examen dermatologique permet de noter de multiples taches café au lait (>6) dispersées sur tout le corps de tailles différentes dont plusieurs supérieures à 0,5cm, ainsi des taches lenticulaires et en nappe, mais pas de neurofibromes.

-L'examen ophtalmologique ne montrait pas de nodules de lisch.

-L'examen orthopédique ne montrait pas de déformations osseuses, avec un rachis normal

-L'examen thoracique permet de palper une formation dure siégeant au niveau de la paroi antérieure.

-Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Un bilan paraclinique entrepris était le suivant:

- une **TDMc** était sans particularités
- un **fond d'œil** qui s'est révélé normal
- une **écho-cœur** qui était normale.
- un **radio thoracique** qui a objectivé une tuméfaction para sternale gauche palpable cliniquement, sans traduction radiologique.

Le diagnostic : c'est une neurofibromatose type1 a été retenu sur l'association de signes cutanés et neurologique

La prise en charge initiale a consisté à une surveillance clinique de la macrocranie, et une rééducation motrice.

Au cours de son suivi l'évolution a été favorable avec bon développement psycho moteur (acquisition de la marche à 15mois, commence à prononcer quelques mots), mais la macrocranie est toujours persistante avec un PC à 51cm à 15 mois (+2DS)

On note aussi que les lésions cutanées demeurent inchangées, et le fond d'œil resté normal.

OBSERVATION 3 :

Il s'agit de oualid âgé de 10 ans, issu d'un mariage non consanguin.

Qui consulte pour retard psychomoteur et épilepsie

Ses antécédents est marquées par :

- une grossesse non suivi,
- il n y a pas antécédent familial.
- Les parents ne sont pas atteints.

Le début de la symptomatologie clinique remontait à l'âge de 9 mois, par l'expression d'une crise hémi corporelle clonique du coté droit, et suivi d'une régression lente des acquisitions (langage, écriture) avec réapparition des crises caractérisés par une chute hypotonique du coté droit associée à une perte de conscience brève, et a raison de 1 crise tous les 3 à 4 jours. Les parents ont noté aussi une difficulté relationnelle motivant la consultation. Le tout évoluant dans un contexte d'hyperréactivité.

L'examen à l'admission : a révélé

-une TA : 10/5 mmhg, PC : 51 cm, T : 141,5cm, P : 25 kg (paramètres normaux)

-sur l'examen neurologique objective : une grave difficulté relationnelle, une hyperactivité, des troubles de la motricité fines, et une difficulté d'acquisition des mots.

Et par ailleurs : pas de syndrome pyramidal, ni cérébelleux et pas de signes d'hypertension intracrânienne, et l'examen des paires crâniens est normal.

-L'examen dermatologique : permet de noter de multiples tâches café au lait (>6) sur tout le corps de tailles différentes dont la plus grande mesurait 3/1,5 cm, ainsi que la présence des lentigines, mais pas de neurofibromes.

-L'examen ophtalmologique : ne montrait pas de nodules de lisch

-L'examen orthopédique : ne montrait pas de déformations osseuses, avec un rachis normal

-Le reste de l'examen somatique était sans particularités.

Un bilan paraclinique entrepris était le suivant :

- ✧ une **IRM cérébrale** : qui a objectivé des OBNI.
- ✧ un **fond d'œil** : qui s'est révélé normal,
- ✧ un **EEG**: sans anomalies
- ✧ une **échographie abdominale** normale.
- ✧ une **écho-cœur** normale.

Le diagnostic : c'est une neurofibromatose type1 a été retenu sur l'association de signes cutanés, neurologiques, et de l'imagerie.

La prise en charge initiale a consisté en un traitement antiépileptique à base de Depakine à la dose de 900mg/j avec rééducation psychomotrice et orthophonique.

Au cours de son suivi l'évolution a été marquée par une pharmacorésistance de son épilepsie, et l'aggravation des troubles cognitifs associée à un retard mental modéré.

Par contre on note l'acquisition de la marche, de la parole, et une autonomie partielle dans la vie. Les lésions cutanées demeurent inchangées, et le fond d'œil reste normal

OBSERVATION 4 :

Il s'agit de Imane âgée de 11 ans, issue d'un mariage non consanguin.

Qui consulte pour céphalée et vomissement.

Ses antécédents sont marqué par :

- un déroulement de la grossesse et de l'accouchement était sans particularités.
- un bon développement psychomoteur.
- Il n y a pas antécédent familial.
- Les parents non atteints.

Le début de la symptomatologie a commencé à l'âge de 11 ans par l'installation de céphalées et vomissements durant une période de 1 mois motivant la consultation actuelle, le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie.

L'examen à l'admission : a révélé

-un P : 33kg, T : 1m20 (-3DS)

-sur l'examen neurologique objective un retard statural (T : 1m 20), cou empâté, inégalité des membres, par conte le développement moteur était normal, le développement cognitif était normal selon l'âge.

On note aussi la présence et la symétrie des ROT, l'absence de signe de babinski, et de signes d'hypertension intracrânienne, pas de syndrome pyramidal, ni cérébellex, et l'examen des paires crâniens était normal.

-L'examen dermatologique permet de noter de multiples tâches café au lait (>6) diffuses, sur tout le corps, de tailles différentes dont la plus grande était de 5cm

Par ailleurs Pas de lentigines axillaires, ni inguinaux, et pas de neurofibromes

- **L'examen ophtalmologique** ne montrait pas de nodules de lisch
- **L'examen orthopédique** montrait une hyper lordose lombaire, et confirme l'absence de déformations osseuses des membres supérieur et inférieur.
- **Le reste de l'examen somatique** était sans particularités.



Figure 1 et 2 : tâches café au lait observées chez Imane

Un bilan paraclinique entrepris comportait :

•une **IRM cérébrale** qui a **objectivé** un important hydrocéphale tri ventriculaire active, associée à une dilatation kystique, et une forte suspicion d'Arnold chiari type 2. Il existe par ailleurs une prise de contraste nodulaire sous corticale frontale gauche et des anomalies de signal de la substance blanche sous corticale temporale interne.

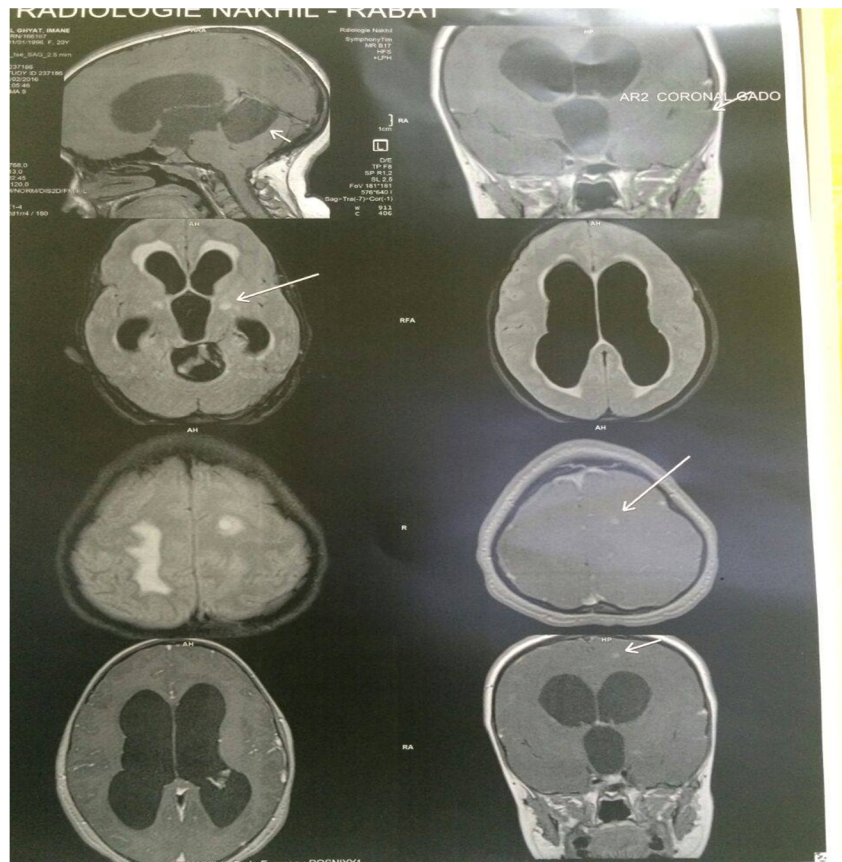


Figure 3 : images d'IRM cérébrale de Imane qui montre l'hydrocéphalie tri ventriculaire associée à une dilatation kystique, et une prise de contraste nodulaire sous corticale frontale gauche, et des anomalies de signal de la substance blanche sous corticale temporale interne.

- un **fond d'œil** qui a révélé un œdème papillaire bilatéral
- une **échographie abdominale** était normale.
- une **écho-cœur** également normale.

Le diagnostic : c'est une neurofibromatose type 1 a forte probabilité avec des GVO a été retenu sur l'association de signes cutanés, ophtalmologiques, neurologique, et orthopédique.

Sa prise en charge initiale a consisté à l'envoyer au service de neurochirurgie pour éventuelle dérivation de l'hydrocéphale, et une rééducation orthopédique de l'hyperlordose lombaire. Depuis son suivi se fait dans ces structures.

Tableau 1 : Principales caractéristiques des quatre observations

	Cas 1	Cas 2	Cas 3	Cas 4
Sexe	F	M	M	F
Age de première consultation	1 an et 8 mois	10 mois	10 ans	11 ans
Mode de début	TCL	TCL	TCL	TCL
Antécédents Familiaux	-	-	-	-
Tâches café au Lait	+	+	+	+
Neurofibromes	-	-	-	-
Lentigines	-	+	+	-
Nodules de Lisch	-	-	-	-
lésions du SNC	-	-	OBNI	Hydrocéphalie triventriculaire
Scoliose	-	-	-	-
HTA	-	-	-	-
Difficultés d'apprentissage	-	-	+	-
Epilepsie	-	-	+	-
Hydrocéphalie	-	-	-	+
Troubles Endocriniens	-	-	-	-

Tableau 2 : Fréquence des signes cliniques dans notre étude

Principaux signes cliniques de la NF1	Nombre de cas	Fréquence (%)
TCL	4	100%
Lentigines	2	50%
Neurofibromes cutanés	0	0
Neurofibromes sous cutanés	0	0
Neurofibromes plexiformes	0	0
Nodules de lisch	0	0
GVO	0	0
scoliose	0	0
Dysplasies des os longs	0	0
Pseudarthrose	0	0
Troubles neurocognitifs	1	25%
Céphalées	1	25%
Epilepsie	1	25%



Discussion



I. HISTORIQUE :

Le terme de neurofibrome fut introduit pour la première fois en 1803 par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publié à Genève [5].

En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomo-cliniques des neurofibromes chez 24 patients et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la «Dublin Medical School», décrivit deux cas de « neurofibromes multiples» [6].

Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863 une classification histologique de ces tumeurs et son élève, Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882 un syndrome de tumeurs cutanées et sous cutanées qu'il baptisa « neurofibromatose » [7] (Figure4).

Depuis, la neurofibromatose fut plus connue sous le nom de maladie de Von Recklinghausen.

Dès 1896, Feindel attribue la neurofibromatose à une malformation précoce de l'ectoderme, où le mésoderme n'interviendrait que secondairement.

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918 par Preiser et Davenport [8].

En 1921, Van Den Hoeve propose de rassembler toutes les maladies présentant des tumeurs naevoïdes extra-cutanées, sous le terme de phacomatoses, et à la suite de l'individualisation du système endocrinien diffus,

Pages attribue, en 1955, à la crête neurale l'origine de ces cellules neuroendocriniennes, et aussi de la ligne neuro-épithéliale atteintes dans la maladie de Von Recklinghausen [9].

Le terme de phacomatoses fut progressivement mis à côté au profit de celui des neurocristopathies, introduit en 1974 par Bolande [10].

En 1981, Riccardi évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Von Recklinghausen ou neurofibromatose périphérique (NF 1) et la neurofibromatose acoustique ou centrale (NF 2) [11,12].

Le gène de la NF1 fut identifié sur le chromosome 17 en 1987 par Barker et al [2A] et localisé sur le locus 17q11.2 en 1990 [13, 14, 15], alors que le gène de la NF2 fut identifié sur le chromosome 22 en 1993 [16]. Ceci mit fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatoses.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multidisciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour.

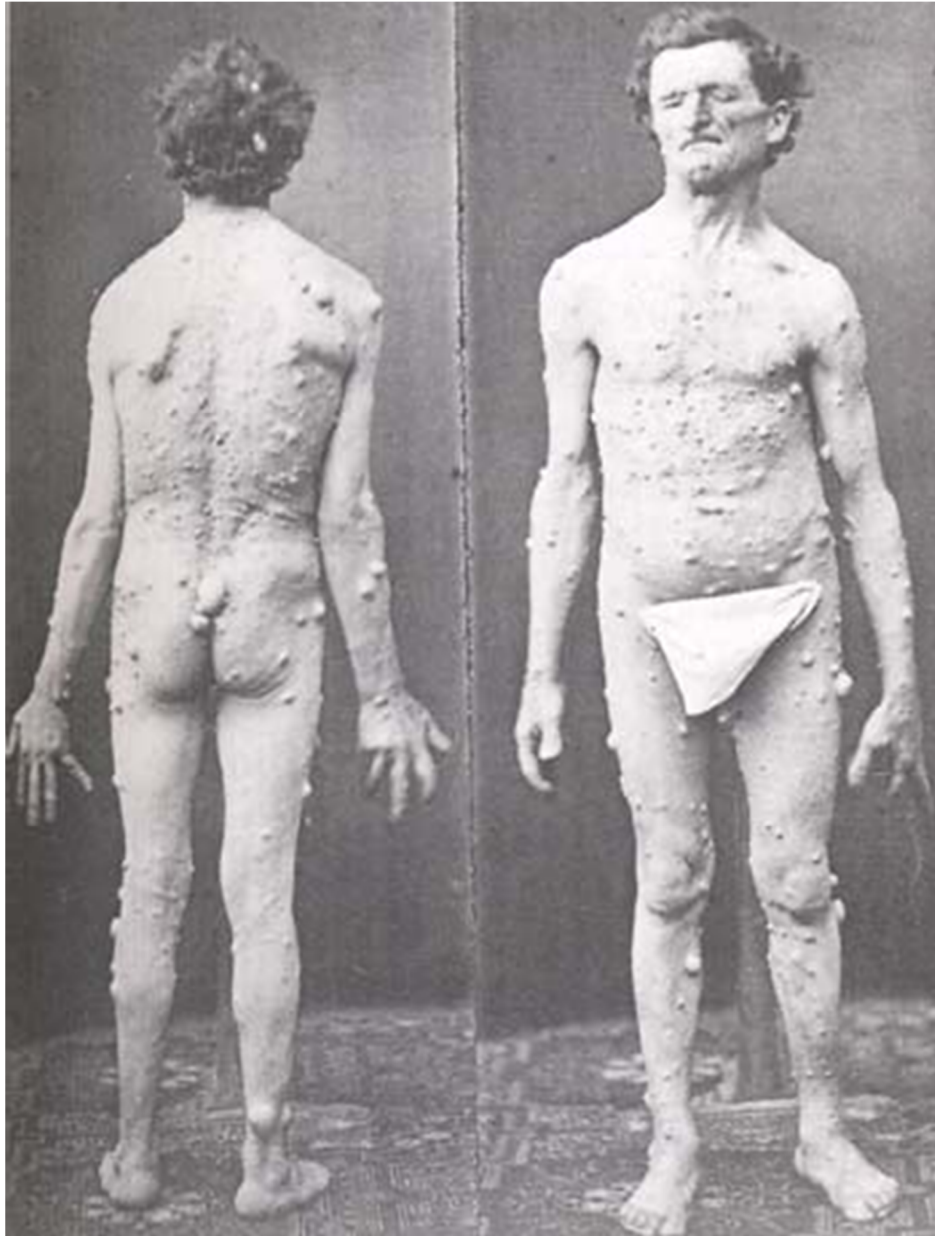


Figure 4 : Illustration originale de Von Recklinghausen (1882).
Principaux symptômes physiques de la NF1 : neurofibromes cutanés [17].

II. ETUDE GENETIQUE :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une affection génétique à transmission autosomique dominante[4], touche toutes les races[18], avec un sex-ratio de 1[1], et une incidence de 1 sur 3500 naissances dont 50% des cas sont sporadiques, recouvrant des mutations de novo[18], un malade peut transmettre la maladie à chacun de ses enfants avec un risque de 50 % quel que soit le sexe. Entre 30 à 50 % des patients présentent des néomutations et dans ce cas, aucun des deux parents du patient n'est malade. La grande variabilité phénotypique de cette maladie peut faire méconnaître la présence d'antécédents familiaux. Sa recherche se fait donc par l'intermédiaire d'un interrogatoire rigoureux et par un examen clinique des parents, en particulier dermatologique et ophtalmologique. Les informations sont ensuite reportées sur un arbre généalogique (Figure 5) qui résumera ainsi l'enquête génétique familiale [19].

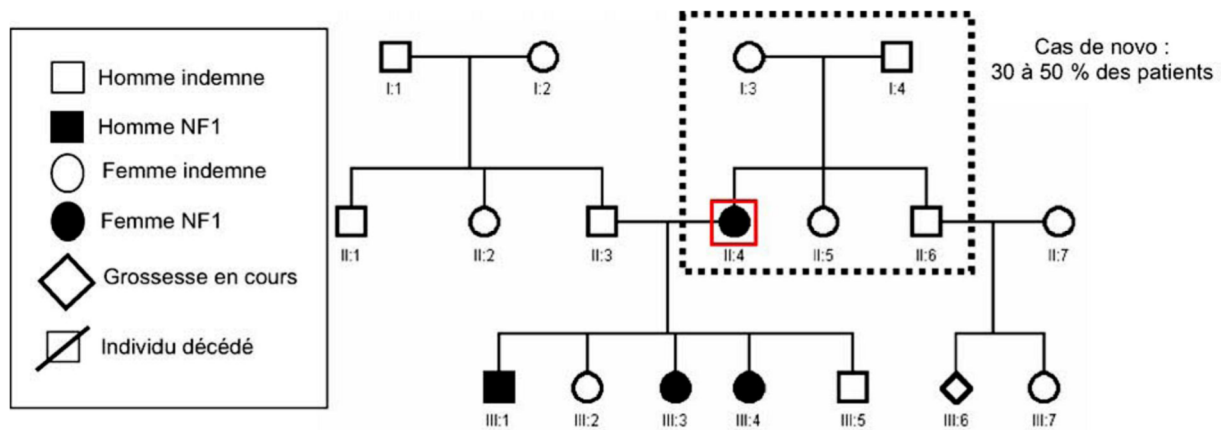


Figure 5. Arbre généalogique [19] : Dans cette forme familiale de NF1, par exemple, quatre individus sont atteints sur deux générations. L'individu II:4, porteur d'une néomutation, est le premier patient atteint de NF1 dans cette famille. Le risque pour ses deux parents indemnes, I:3 et I:4, d'avoir un autre enfant atteint de NF1 est très faible et identique à celui d'un couple issu de la population générale en absence de mosaïque germinale. En revanche, un individu atteint de NF1 a potentiellement la moitié de ses cellules germinales avec la copie mutée du gène NF1. Le risque de transmettre le gène muté à la génération suivante est alors de 50%. C'est le cas de l'individu II:4 qui a transmis la maladie à trois de ses cinq enfants (un garçon et deux filles).

A. Le gène NF1 :

1. Identification et organisation du gène responsable de la NF1 :

Le gène responsable de la maladie a été localisé en 1987 sur le chromosome 17 grâce à la description de deux translocations équilibrées impliquant la bande 17q11.2 et à des études de liaison avec des marqueurs de ce même chromosome [18, 20]. Par la suite, la caractérisation plus précise des deux points de cassures des translocations associées à une NF1 a montré qu'ils se trouvaient distants l'un de l'autre de 60 kb. L'approche par clonage positionnel a alors pu être envisagée.

En 1990, les groupes de Collins et White ont isolé l'ADNc du gène NF1 [14, 18, 21]. Ce gène impliqué, est localisé sur la région péricentromérique du bras long du chromosome 17 (17q11.2). C'est un grand gène formé de 60 exons qui s'étend sur 350 kb d'ADN génomique. Il a la particularité d'englober trois autres gènes: *EVI2A* (*ecotropic viral integration site*), *EVI2B* et *OMPG* (*Olidodendrocyte Myelin GlycoProtein*), localisés dans l'intron 27b et un pseudogène AK3 (Adenylate Kinase 3), situé dans l'intron 37 (Figure 6). Aucune étude n'a démontré, à ce jour, un rôle quelconque de ces gènes dans la physiopathologie de la NF1 [23,29].

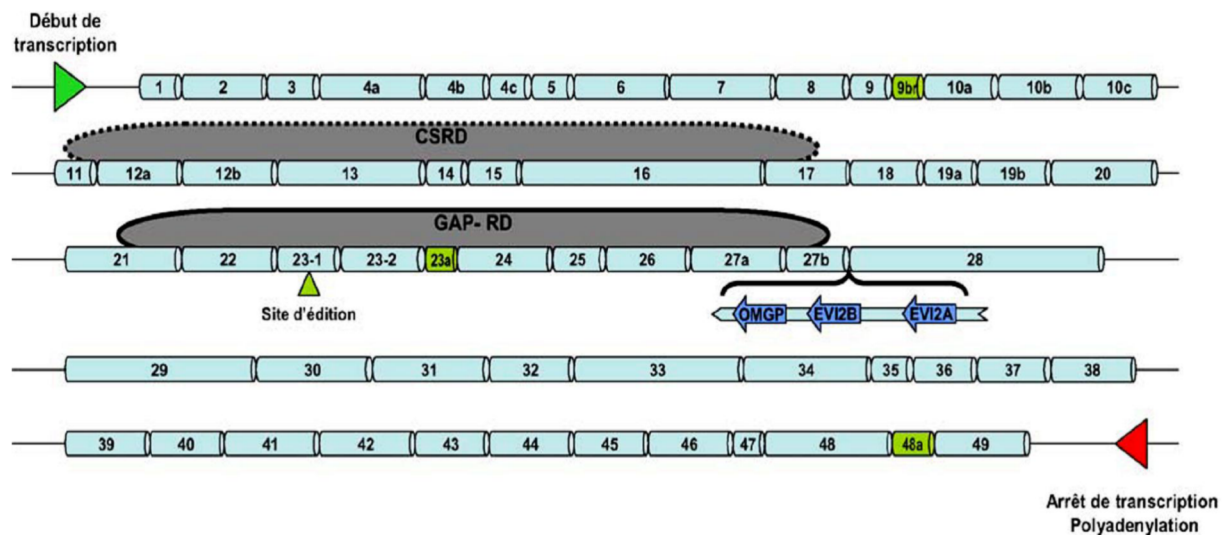


Figure 6 : Représentation schématique du gène NF1 [19,25]

Cette illustration représente les exons du gène NF1. Les gènes OMGP, EVI2A et EVI2B sont annotés dans l'intron 27. Les exons 9br, 23a et 48a soumis à l'épissage alternatif sont en vert, les domaines GAP-RD (appelé également GRD) et CSRD sont schématisés au-dessus de la séquence codante correspondante, dans une bulle grise.

2. Expression du gène NF1 :

En 1992 Daston et al. ont identifié la neurofibromine, protéine codée par le gène NF1, comme étant produite de manière plus abondante dans les neurones, les astrocytes, les cellules de schwann, les oligodendrocytes et les leucocytes, mais on la trouve également produite dans les mélanocytes et les kératinocytes [38,39]

Trois ans plus tard Gutmann et al. Se sont focalisés sur la détermination du profil d'expression du gène NF1. Ils démontrent ainsi l'expression du NF1 dans le cerveau, les testicules et les glandes adrénérergiques [24] (Figure 7).

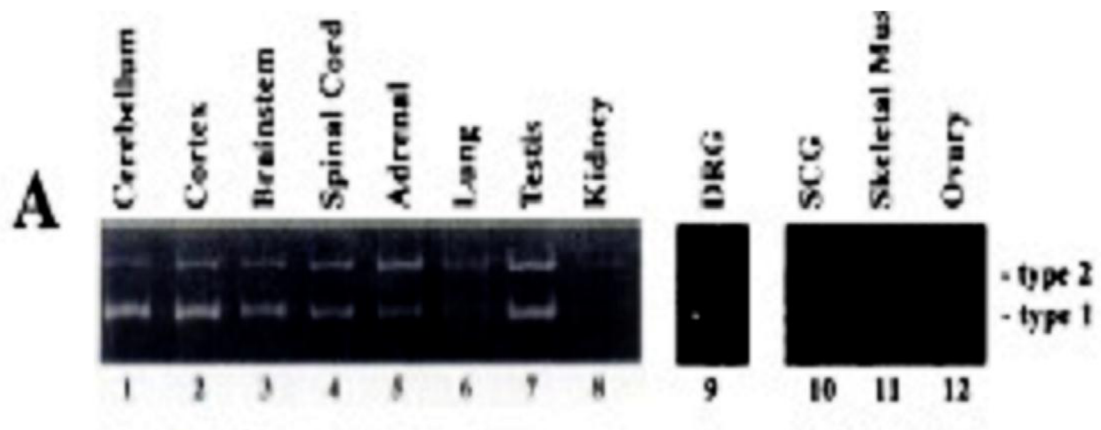


Figure 7 : Expression de l'ARN messager du gène NF1 [24,25].

Les ARN issus de tissus de rat adulte sont analysés par RT-PCR. L'expression est détectée dans les tissus du cerveau, les glandes adrénérergiques, les testicules et faiblement dans les ganglions de la racine dorsale mais le niveau est indétectable dans le cœur, les ovaires, le muscle squelettique, le poumon et le rein. La bande supérieure représente l'isoforme II de NF1 alors que la bande basse représente l'isoforme I.

Toutefois, certaines régions du système nerveux central semblent exprimer plus fortement le gène NF1 : le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, les neurones (moteurs), l'hippocampe, la substance noire, les cellules de Purkinje et plus faiblement dans les cellules des ganglions des racines dorsales et de la région frontale corticale [24, 38, 39,40].

De plus, il a été noté une différence d'expression au cours du développement embryonnaire [24,30]. L'expression du gène NF1 augmente progressivement des stades E6 à E9 de façon uniforme dans le cerveau (Figure 8). Puis après stabilisation, l'expression augmente de nouveau des stades E14 à E18 ; l'expression est alors enrichie dans les neurones et les ganglions périphériques du système nerveux central et périphérique en développement.

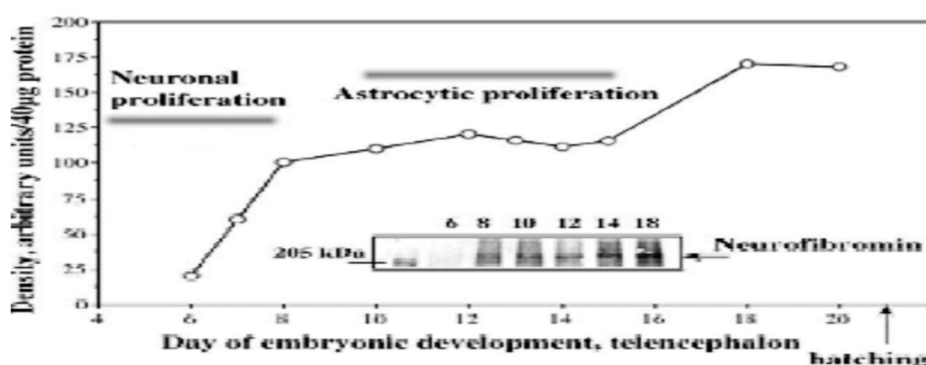


Figure 8 : Expression du gène NF1 dans le cerveau [25,30].

L'expression de NF1 dans le temps dans le cerveau (telencéphalon) est détectée par western blot. Les hémisphères cérébraux de 4 embryons sont rassemblés, lysés et homogénéisés dans du tampon RIPA au jour de développement embryonnaire indiqué. 40µg de protéine de chaque échantillon sont séparés sur gel SDS-PAGE 6% et un anticorps polyclonal dirigé contre NF1 est utilisé et les résultats sont visualisés par chimioluminescence. Les données de 4 séries indépendantes sont quantifiées par densitométrie et notées sur le graphe ci-dessus.

3. Régulation du gène NF1 :

En 2004, les chercheurs Zou et al ont émis l'hypothèse d'un rôle potentiel de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression du gène [41]. Ils ont montré qu'une modification de l'état de méthylation dans le promoteur du gène NF1 pouvait modifier l'activité du gène rapporteur. Cela suggère ainsi que la méthylation aberrante de ces sites *in vivo* pourrait jouer un rôle complémentaire dans l'inactivation épigénétique du gène NF1 en relation avec les tumeurs liées à la neurofibromatose de type 1.

Plus récemment, Fishbein et al ont étudié cette méthylation dans des cellules de Schwann normales et dans des neurofibromes plexiformes dont les mutations somatiques sont inconnues [42]. Ils ont trouvé que plus 50% des échantillons de tumeurs présentaient une méthylation, ce qui laisse penser que les cellules de Schwann pourraient être la cible de méthylation dans les tumeurs.

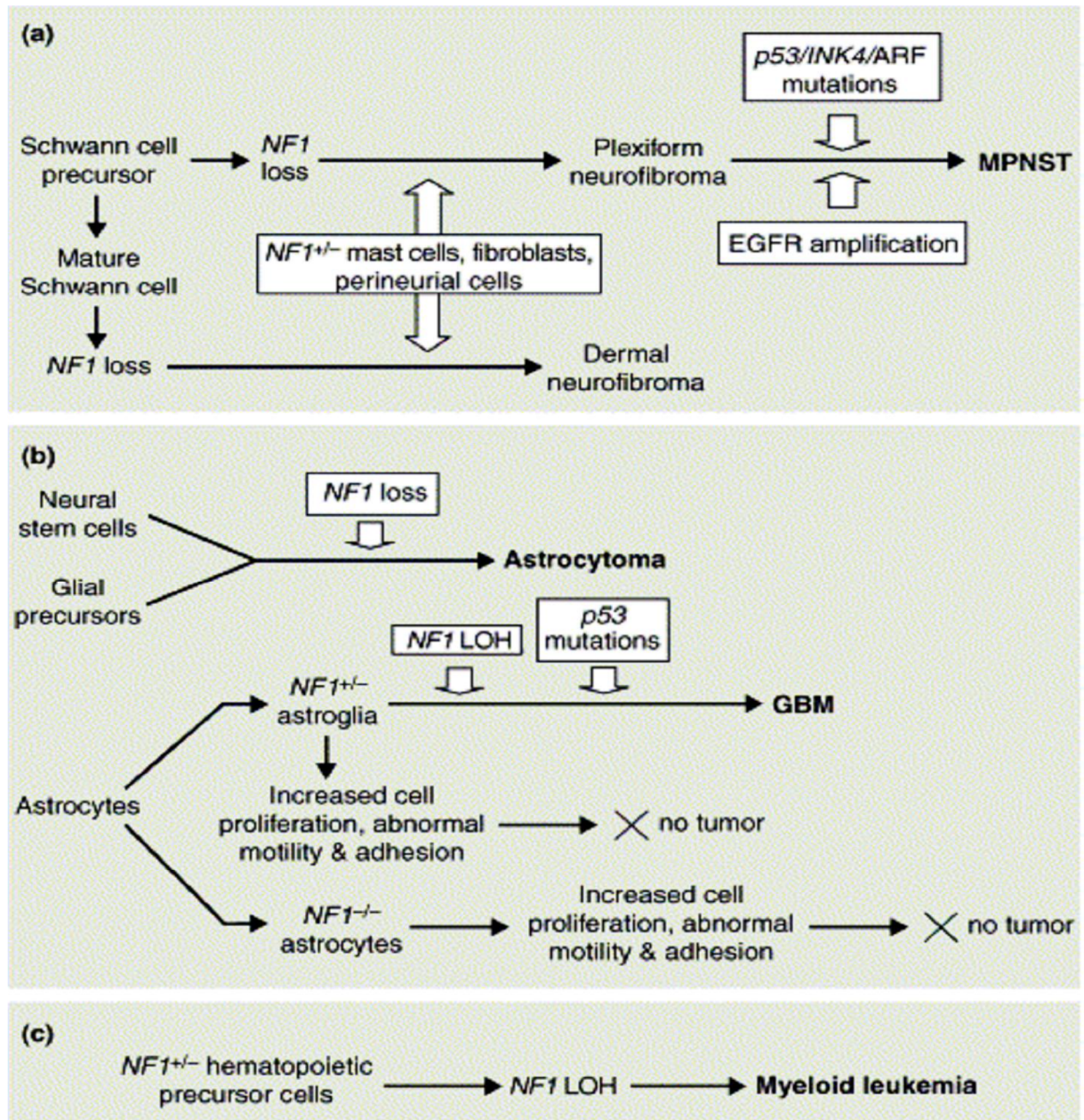
A ce jour, aucun profil particulier de méthylation du promoteur de NF1 n'a pu être mis en évidence après isolation de l'ADN correspondant à partir des cellules composant les neurofibromes des patients.

4. Fonction du gène NF1 : un gène suppresseur de tumeurs :

Son principal rôle est de freiner la prolifération cellulaire par l'inactivation de l'oncogène p21RAS et le contrôle de MTOR [1, 22, 26, 27].

Le caractère prédisposant à l'apparition de tumeurs de la neurofibromatose de type 1 laissait supposer que le gène responsable de cette maladie était un gène suppresseur de tumeur. Dans cette hypothèse, des pertes d'allèles ont été recherchées sur le chromosome 17 dans les tumeurs associées ou non à une NF1, conformément à la théorie des deux événements de Knudson [43]. Des pertes

d'allèles de ce chromosome ont été retrouvées dans des tumeurs développées par des malades présentant une NF1, comme des neurofibrosarcomes, des phéochromocytomes et des schwannomes pour les plus fréquentes [44, 45]. Très souvent, cependant, celles-ci concernent la totalité du chromosome 17, voire uniquement le bras court (un cas de glioblastome), région comprenant le gène de la p53. Des mutations ponctuelles de ce gène ont été décrites dans ces tumeurs, laissant donc supposer son implication dans le développement des tumeurs associées à la NF1. Une perte d'allèle limitée au gène NF1 (délétion de 200 kb) a été décrite dans un neurofibrosarcome [46]. D'autres cas de perte d'allèle homozygote ont été décrits dans des cas de syndromes myélodysplasiques associés à une NF1, où l'allèle NF1 muté est conservé et l'allèle normal perdu dans la tumeur [47]. Ces exemples sont les seuls exemples de perte d'allèle homozygote dans une tumeur spécifiquement associée à une NF1 qui permettent de soutenir l'hypothèse d'une fonction de suppresseur de tumeur pour ce gène (figure 9).



Current Opinion in Genetics & Development

Figure 9: Modèle de tumorigénèse associé à la NF1 [48].

(a) La perte totale du gène NF1 dans les précurseurs des cellules de Schwann, dans un contexte où les cellules environnantes (fibroblastes, cellules périneurales et mastocytes) sont hétérozygotes pour NF1, provoque la formation de neurofibromes plexiformes. L'accumulation d'autres mutations dans p53, p16 ou p27 ou dans le contexte d'une amplification du récepteur à l'EGF favorise la transformation de ces neurofibromes en tumeurs hautement malignes. La perte de NF1 dans les cellules de Schwann matures et dans un contexte de cellules *nf1*^{+/-} est responsable de la formation de neurofibromes cutanés. (b) La perte de NF1 dans les précurseurs des cellules gliales et les cellules souches neurales provoque des astrocytomes. La perte d'hétérozygotie de NF1 dans les astrocytes associés à des mutations dans p53 provoque la formation de glioblastomes multiformes (GBM). Cependant, la perte de NF1 dans les astrocytes est probablement insuffisante pour la formation tumorale. (c) La perte d'hétérozygotie de NF1 dans les précurseurs des cellules myéloïdes provoque une hypersensibilité aux cytokines, une augmentation de la prolifération cellulaire et l'apparition de leucémies myéloïdes. LOH : perte d'hétérozygotie ; MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors NF1: gène de la NF1 ; *nf1* : allèle de NF1.

Le gène NF1 est considéré comme un anti-oncogène, c'est-à-dire un régulateur négatif de la prolifération cellulaire. En effet, un ensemble de données plaide pour attribuer au gène NF1 la fonction de gène suppresseur de tumeur [25,28].

La mutation du gène de la NF1 entraîne une prolifération et une différenciation cellulaires anormales [1,31], qui provoque la formation de tumeurs mais également de lésions dysplasiques vasculaires et osseuses [1, 32, 33]. La pathogénie des lésions tumorales et dysplasiques osseuses s'expliquerait par l'inactivation biallélique ou la perte d'hétérozygotie du gène NF1 dans des cellules spécifiques [1, 22, 33, 34].

5. Les mutations de NF1

Le gène NF1 a un taux de mutation spontanée extrêmement élevé, de l'ordre de 1/10000 allèles par génération. Ce taux est 10 à 100 fois plus élevé que le taux de mutation habituel d'un locus. La majorité de ces mutations sont d'origine paternelle, sans liaison significative à l'âge [49]. 30 à 50% des patients atteints de NF1 sont porteurs de mutations de novo (mutation germinale parentale acquise ou mutations somatiques précoces de l'embryon).

De nombreux obstacles gênent les analyses :

- La grande taille du gène rend son séquençage difficile.
- La présence de l'allèle normal et l'existence de nombreux pseudogènes interfèrent avec les analyses génétiques (Southern blot et PCR).
- L'absence de sites préférentiels de mutation qui surviennent tout le long du gène.
- La grande variation de taille et de type de mutations : ceci oblige à mettre en œuvre de nombreuses méthodes de détection différentes.

Plus de 255 mutations différentes de NF1 ont été mises en évidence. On trouve des macrodélétions, des microdélétions, des substitutions d'une seule paire de bases, des duplications, des insertions, des erreurs d'épissage et des translocations. Les mutations reconnues comme responsables de la maladie ne représentent pas plus de 40% des cas. La plupart de ces mutations sont uniques, retrouvées qu'au sein d'une seule famille. Elles surviennent très souvent dans l'un des introns, et impliquent des aberrations de la synthèse de l'ARN pré-messager de NF1 et de son épissage, causant l'exclusion d'un exon [51]. Elles sont à l'origine d'une protéine tronquée dans 80% des cas [50].

6. Corrélation génotype-phénotype :

Il n'y a pas encore de corrélation génotype phénotype claire à ce jour. Il est donc impossible de prédire le pronostic à partir du type de la mutation ou même de la gravité des autres cas familiaux. Au polymorphisme génétique s'ajoute celui des manifestations cliniques, qui exposent les patients à la survenue de complications variées, imprévisibles, rares et parfois graves [35, 36, 37].

B. Le produit du gène : la neurofibromine

1. Organisation de la protéine :

Le produit du gène, la neurofibromine (Nf1), est une grosse protéine composée de 2818 acides aminés pour une masse moléculaire de 320 KDa .

On peut identifier clairement plusieurs régions importantes dans l'organisation de la protéine Nf1, notamment deux domaines structuraux bien définis : GRD et Sec PH [32] (schéma).

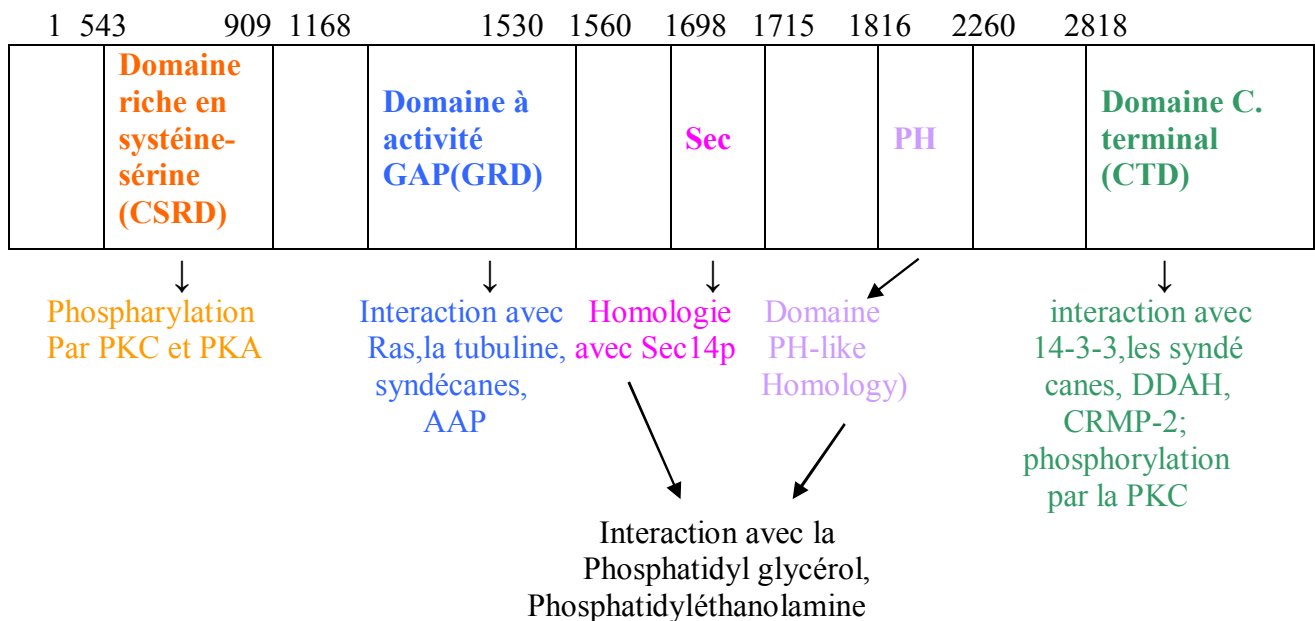


Schéma : organisation en domaines de la neurofibromine [32].

2. Localisation de la protéine Nf1 :

Des études de localisation subcellulaire dirigées par DeClue et al. en 1991, ont montré que la neurofibromine se trouvait dans les fractions solubles du cytoplasme. Cette protéine a été ensuite retrouvée associée aux microtubules, par immunofluorescence, dans des fibroblastes de souris NIH3T3 et dans des fibroblastes PTK1 (female rat kangaroo kidney epithelial cells) [52,53].

Et depuis quelques années, il a été montré que de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs font la « navette » entre le noyau et le cytoplasme [54]. Ce type de mouvement intracellulaire régule la localisation de la protéine mais également sa fonction.

La neurofibromine apparaît donc comme une protéine majoritairement cytoplasmique, avec différents types cellulaires montrant une localisation subcellulaire variable. En effet, plusieurs études ont montré que Nf1 pouvait être localisée dans le noyau [39,30], mais la fonction de cette protéine dans le noyau et la régulation de son importation nucléaire restent imprécises.

Plus récemment, un autre groupe de chercheurs a noté l'existence d'un Signal de Localisation Nucléaire (NLS) situé dans l'exon 43. Des mutations au niveau de ce NLS bloquent complètement l'entrée de Nf1 dans le noyau [55].

3. Les isoformes de la neurofibromine :

Le phénomène d'épissage alternatif conduit à la synthèse de plusieurs isoformes de la neurofibromine [24, 55, 56] (figure 10). C'est un phénomène très conservé entre les espèces, renforçant l'idée d'une différenciation fonctionnelle.

L'isoforme I (GRDI) est la plus abondante, elle exclut l'exon 23a et correspond à l'ARN messager dit « normal » [57].

L'isoforme II (GRDII), caractérisée par l'insertion de 21 acides aminés au sein du domaine GRD (exon 23a). Possède une distribution tissulaire proche de l'isoforme I.

L'isoforme III (3'ALT), caractérisée par l'insertion de 18 acides aminés dans la partie carboxyterminale de la protéine (exon 48a), est exprimée de façon préférentielle dans les muscles cardiaque, squelettique et lisse [57, 58, 59]. Il existe une quatrième isoforme résultant de l'insertion de 10 acides aminés entre les résidus 420 et 421 de la neurofibromine (exon 9br), et dont l'expression semble être restreinte au niveau du système nerveux central.

Une dernière isoforme, ne comportant que les 551 acides aminés de l'extrémité N-terminale de Nf1 a également été rapportée. Dépourvue du domaine catalytique GRD et de distribution tissulaire proche de l'isoforme I, sa signification fonctionnelle reste putative (Figure 10).

Nom	Cible de l'épissage Alternatif	Caractéristiques	Localisation
GRD I	Exon 23a	Exclusion de l'exon 23a, Correspond à l'ARNm normal	Cerveau fœtal Tumeur différenciée
GRD II	Exon 23a (Base 4111)	Insertion de 63 pb dans la région GAP	Cerveau adulte Cellules indifférenciées
3'ALT	Exon 48a (Base 8315)	Insertion de 54 pb au niveau 3'Terminal	Muscle squelettique, cardiaque, vésical
5'ALT 2	Exon 9br (Base 1260)	Insertion de 30 pb entre l'exon 9b et l'exon 10	Cerveau
5'ALT 1	Un transcrit de 2,9 kb est à l'origine d'une isoforme de 551 acides aminés dont les 547 aminotermiaux sont identiques avec la région N-terminale de la neurofibromine		

Figure 10 : Principaux transcripts du gène NF1 [57].

4. Propriétés de la neurofibromine :

La neurofibromine ou NF1-GRP comporte un domaine guanosine triphosphatase activating protein (GTP), codée par les exons 20-27. Ce domaine est retrouvé dans toutes les protéines qui stimulent l'activité d'hydrolyse du GTP des protéines p21 ras (c'est-à-dire la protéine p21 codée par les oncogènes humains les plus actifs, l'oncogène ras), la fonction commune de ces protéines

est de stimuler la conversion de la forme active de la protéine p21ras liée au GTP en une forme inactive liée au guanosine diphosphatase activating protein (GDP) [58,59,60,61,62,63] par là d'induire une diminution de la croissance d'une grande variété de cellules, et d'une diminution de la différenciation cellulaire [64, 65] (figure11).

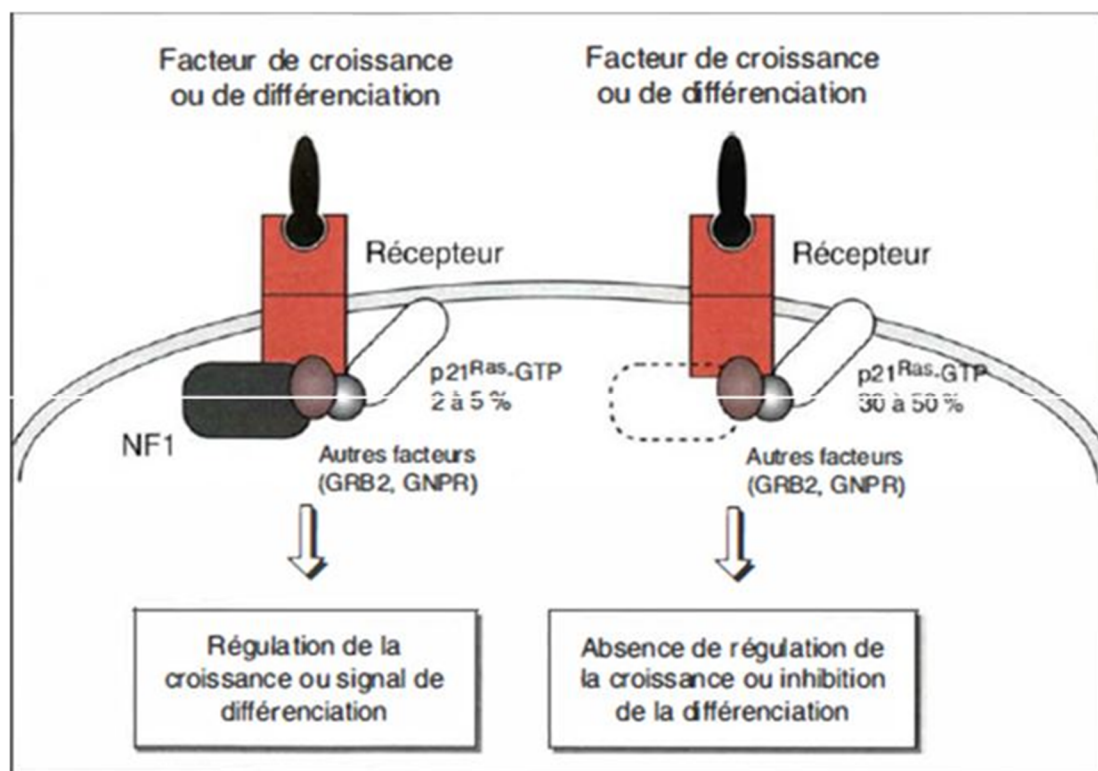


Figure 11 : Mode d'action possible de la neurofibromine. A gauche, la Neurofibromine catalyse l'hydrolyse du GTP lié à p21ras, la majorité de cette protéine se trouvant sous sa forme inactive liée au GDP. Ainsi, la neurofibromine pourrait contrôler négativement la croissance et éventuellement relayer un signal de différenciation. A droite, en l'absence d'activité suffisante de la neurofibromine, une grande partie de p21ras est sous sa forme activée, liée au GTP, ce qui aboutit à une stimulation continue de la croissance. De plus, un signal de différenciation pourrait être perdu. GRB2 et GNPR sont respectivement un adaptateur et un facteur d'échange du GDP pour le GTP [18].

La neurofibromine anormale, produit du gène NF1 muté, abouti à la perte du rôle suppresseur de tumeurs du gène NF1. On effect, près de 50% des patients atteints de neurofibromatose de type 1 développent des tumeurs malignes [66].

5 .Rôle biologique :

La fonction biologique exacte de la neurofibromine n'est pas clairement établie.

La neurofibromine intervient très probablement dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Cependant les données actuelles ne permettent pas de définir de façon formelle si ce contrôle se situe en amont et ou en aval de l'activation de la p21ras. En effet, certains résultats laissent penser que la neurofibromine pourrait être, selon le type cellulaire, un régulateur négatif de p21ras.

L'activité d'hydrolyse du GTP des protéines p21ras interrompt la transmission du signal par ras.

L'interaction de la neurofibromine avec la tubuline des microtubules pourrait réguler son activité biologique [58, 59, 63, 67].

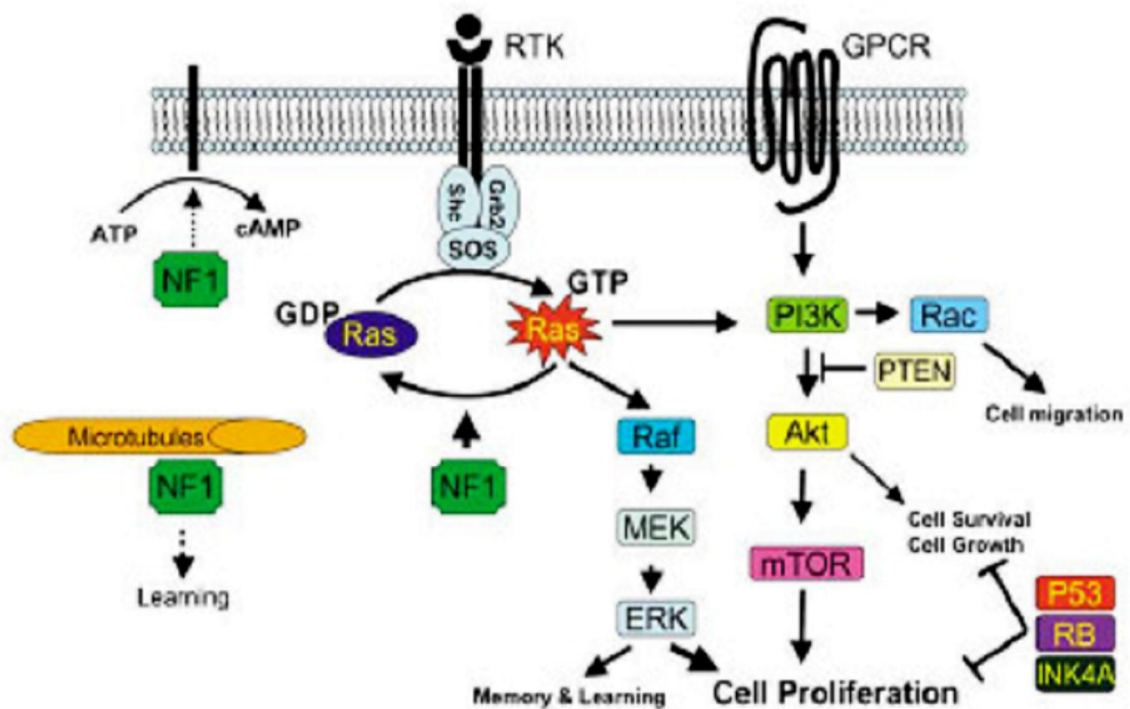


Figure 12 : Représentation de la plurifonctionnalité de la neurofibromine [68].

Nf1 réprime l'activité Ras dans les cellules normales. La perte de l'expression de NF1 conduit à une activité élevée de Ras, ce qui provoque une dérégulation de la croissance cellulaire et de la tumorigénèse. Nf1 est également associée aux microtubules et module la voie de signalisation AMPc/PKA.

III. CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES :

Les neurofibromatoses (NF) sont des maladies génétiques, Elles font partie des phacomatoses ayant comme origine des lésions dysplasiques de la crête neurale [69]. N'ayant en commun le plus souvent que certains signes cutanés (taches pigmentées et tumeurs) [70, 71, 72]. Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de Von Recklinghausen.

De très nombreuses classifications des neurofibromatoses ont été proposées par le passé. Actuellement la classification la plus admise par la majorité des auteurs reste celle de Riccardi qui a distingué sept types de neurofibromatoses plus une catégorie annexe des neurofibromatoses « mal spécifiées » ou NF-NOS (tableau 3) [19,50].

Tableau 3 : classification des neurofibromatoses selon RICCARDI et GORLIN [73, 74, 75].

Catégories	Nom	Génétique	Principale manifestations	prévalence
RICCARDI				
NF1	Maladie de Von Recklinghausen	AD	- Anomalie portée sur le chromosome 17 - Taches café-au-lait, multiples neurofibromes, nodules de lisch, tumeurs du SNC, retard mental, épilepsie, macrocéphalies, anomalies osseuses	1 /4000
NF2	Neurofibromatose acoustique	AD	- Anomalie portée sur le chromosome 22 - Neurinome acoustique bilatéral - Gliome du nerf optique chez l'enfant, et de multiples méningiomes	1/210000
NF3	Neurofibromatose mixte	AD ?	Forme mixte entre NF1 et NF2	6 cas
NF4	Formes inclassables par ailleurs	AD ?	Les patients présentent uniquement des neurofibromes plexiformes isolés sans aucun autre signe	5 cas
NF5	Neurofibromatose segmentaire	AD ?	Elles sont caractérisées le plus souvent par la présence de neurofibromes, TCL, lentigines ou de nodules de Lisch, limités à un segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux.	150 cas
NF6	Tâches café au lait isolées	inconnu	Taches café-au-lait uniquement	3 familles
NF7	Neurofibromatose à début tardif	inconnu	- absence de neurofibrome avant - la troisième décennie.	3 cas

GORLIN					
NF-NOS	NF8	N.F limité au tractus gastro-intestinal	—	—	1 famille
	NF9	Signes de N.F et du syndrome de Noonan	—	—	—
	-Neurofibromatoses mal spécifiées -Schwannomatoses ou neurilemmomatoses		—	—	—

IV. EPIDEMIOLOGIE :

1. La fréquence :

❖ Sur le plan international :

La maladie de Von Recklinghausen est la plus fréquente des neurofibromatoses, dont elle représente 95% de l'ensemble de ces affections.

Sa prévalence est d'environ un individu sur 4000, et une incidence d'environ une naissance sur 3000 à 3500, avec une répartition mondiale homogène [73].

Les patients atteints de la NF1 sont estimés de 2 à 3 millions d'individus qui sont atteints à travers le monde.

En France, le nombre de patients atteints de la NF1 est estimé à 20000 alors qu'en Amérique, le chiffre est plus élevé et avoisine 100000 [74].

❖ Au Maroc :

A notre connaissance, jusqu'à ce jour, aucune étude épidémiologique déterminant la fréquence de la maladie de Recklinghausen au Maroc n'a été réalisée.

Il n'existe pas encore de registre exhaustif regroupant les patients atteints de NF1.

2. L'âge :

Elle peut survenir à tout âge, peut atteindre n'importe quel organe. C'est pourquoi les signes initiaux de la maladie peuvent varier d'un individu à l'autre [75,76].

La NF1 est une maladie congénitale dont les premières manifestations sont observées pendant l'enfance et augmentent avec l'âge. Ainsi, elle est apparente à l'âge de 8 ans chez la grande majorité des individus atteints [73, 78,79].

Les tâches « café au lait » sont parmi les premières manifestations de la NF1. Elles peuvent être présentes en nombre suffisant dès la naissance ou apparaître au cours des deux premières années de la vie [73,77, 78,79].

Les neurofibromes cutanés sont rares dans la petite enfance. Ils apparaissent généralement pendant la préadolescence et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte.

Les neurofibromes nodulaires apparaissent rarement avant la seconde enfance. Quant aux nodules de Lisch, ils apparaissent avec l'âge, ils sont retrouvés chez seulement 10% des sujets avant six ans, et sont présents dans plus de 90% des cas après 16 ans [78].

La dysplasie des os longs existe à la naissance et apparaît sous forme d'une déformation de l'os au cours de la croissance.

Dans notre série, l'âge de révélation variait entre 10mois à 11ans.

Tableau 4 : Fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition [66].

	Fréquence (%)	Age
Peau		
TCL	99 à 100	< 5 ans
« éphélides »	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	enfance,
adulte		
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	petite enfance
Gliomes symptomatiques	1 à 3	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	1	enfance
Pseudarthrose	3 à 4	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	enfance,
adolescence		

3. Le sexe :

Le sex-ratio de notre série est de 1 : 2 filles et 2 garçons, ce qui représente 50% de sexe féminin, et 50% de sexe masculin, cette égalité de répartition de la maladie est retrouvée dans la plupart des séries [79]. Où les deux sexes sont touchés avec même fréquence et même sévérité.

4. La géographie :

Aucune répartition géographique prédominante n'a été décrite dans la littérature.

V. CLINIQUE :

Les manifestations cliniques sont très variables d'un patient à l'autre, et même au sein d'une seule famille ; elles vont du tableau mineur avec atteinte cutanée légère au tableau gravissime avec trouble esthétique important et/ou déficit neurologique majeur et/ou cancérisation. L'examen d'un patient atteint de NF1 doit être un examen clinique aussi complet que possible puisque cette maladie touche les différents appareils du corps. Mais cet examen, strictement clinique, ne doit pas pour autant négliger le retentissement psychosocial de la maladie, souvent important, en raison des fréquents problèmes d'ordre esthétique causés par la maladie, de son caractère chronique, et de la prédisposition aux affections malignes qu'elle entraîne [77].

Manifestations cliniques :

La neurofibromatose de type 1 est responsable de troubles extrêmement variables et d'installation progressive, ce qui rend plus difficile le diagnostic de la maladie chez les jeunes patients. En plus, Certains signes de la NF1 ne sont pas toujours faciles à identifier.

Les aspects cliniques de cette affection peuvent être classés en deux catégories :

A. Les signes cardinaux :

Présents chez une très grande majorité de patients atteints, ils forment la base du diagnostic.

A.1 Signes cutanées :

L'atteinte cutanée constitue souvent le point de départ de la démarche diagnostique de la maladie. D'autre part, elle joue un grand rôle dans le retentissement psychosocial de la maladie pour le patient. Elle comprend des troubles de pigmentation et des lésions non spécifiques [77, 78, 79].

Chez nos quatre malades, les signes cutanés étaient présents, associés de façon variable.

A.1 .1 Les taches café au lait :

Les TCL sont les premières manifestations de la NF1 (figure13). Elles sont souvent congénitales, et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire [2], Leur aspect est évocateur. Ce sont des tâches arrondies ou ovalaires, bien limitées à contour net le plus souvent, mais parfois irrégulières, de taille variable, de 0,5 à 50 cm, de couleur marron clair ou parfois foncées, indolentes. L'examen en lumière de Wood est rarement nécessaire pour leur reconnaissance.

Les tâches typiques ont de 10 à 30mm de diamètre, distribuées sur tout le corps et prédominent sur les zones couvertes (ceinture, aisselles, tronc, cou). Les extrémités et le visage sont moins souvent atteints et l'atteinte des paumes étant exceptionnelle [66, 77, 79, 80].

Hormis leur conséquence esthétique, ces anomalies n'entraînent aucun problème particulier.

Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de la maladie, presque toujours présentes avant l'âge de cinq ans. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 99 % des cas. Au cours de la vie adulte elles deviennent souvent plus pâles, peu visibles et certaines disparaissent. Leur taille et leur nombre sont importants à considérer pour le diagnostic de la NF1 [66].



Figure13 : les taches café au lait

Cependant, ces macules ne sont pas spécifiques de la NF1 ; elles sont retrouvées assez fréquemment au nombre de une à trois lors de l'examen clinique d'enfants de la population générale [84]. Leur taille et leur nombre sont donc des paramètres importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance, et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont une valeur diagnostique très importante, à condition d'être en nombre supérieur ou égal à six.

Leur présence doit également faire rechercher un certain nombre de maladies rares (syndrome des TCL, syndrome de Mc Cune Albright, syndrome de Watson...) [66, 85, 86]. Toutefois, en raison du caractère exceptionnel de ces diagnostics différentiels, un enfant porteur de plus de six TCL doit être suivi comme un patient atteint d'une NF1 jusqu'à preuve du contraire.

L'image histologique des TCL est caractérisée par une augmentation de la pigmentation mélanique au niveau de l'épiderme. Le nombre de mélanocytes est augmenté mais leur fonctionnement serait normal [78]. Certains d'entre eux présentent des granules pigmentaires géants.

Les taches café au lait sont présentes chez tous nos patients en nombre suffisant (plus de six TCL) soit 100 % des cas, ce qui est conforme aux données des différentes études qui retrouvent des taches café au lait dans 99 à 100 % des cas de neurofibromatose de type 1 [66].

Ces lésions existent dès la naissance ou dès les premières années avec un âge moyen d'apparition de 1,45 ans, ce qui rejoint les données de la littérature qui retrouvent un âge moyen d'apparition de moins de 5 ans [66]. Il faut en déduire donc que les taches café au lait constituent un critère diagnostique primordial et précoce, rendant important qu'un examen dermatologique complet soit fait.

Cependant ce critère clinique n'a pas seule déranger les parent de patients qui n'ont consulté qu'à la constatation des complications notamment neurocognitifs, et orthopédique.

A. 1. 2 Les lentigines ou tâches lenticulaires ou éphélides :

Ce sont des petites macules hyperpigmentées de 1 à 3 millimètres de diamètre, de même teinte que les taches café au lait [66]. Les lentigines sont présentes en région axillaire et d'autres zones qui ne sont pas normalement exposées au soleil, et qui ne sont jamais pigmentées dans la population générale comme les plis inguinaux, l'ombilic, les plis interfessiers, le sillon sous mammaire ou les plis de l'obésité [19]. Elles sont particulièrement évocatrices en zones axillaires et inguinales. Elles peuvent être diffuses sur tout le corps, surtout quand elles apparaissent tard dans l'enfance [87,88]. Environ 40% des patients présentant une NF1 ont des lentigines axillaires [77, 79, 80].

Il existe deux types de lentigines: les lentigines diffuses qui se situent au niveau du tronc et des extrémités proximales et les lentigines plus ou moins limitées aux régions des plis et qui se développent plus tardivement, souvent après la puberté [73, 77, 80, 87-89].

Rarement présentes avant l'âge de deux ans, leur prévalence est d'environ 80% à l'âge de six ans. Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic chez un jeune enfant porteur de nombreuses TCL [66] (figure 14).



Figure 14 : Tâche café au lait et éphélides [90].

Sur le plan histologique elles correspondent à une augmentation localisée du nombre des mélanocytes.

Ces lésions sont retrouvées chez deux patients (50 %) de notre série ce qui rejoint les données de la littérature [66].

Leur localisation préférentielle est axillaire (95 % des cas) est rapportée dans la littérature [19,79]. Nos deux patients avaient une localisation axillaire.

Les lentigines représentent un critère diagnostique important et très utile ayant permis de poser le diagnostic de NF1 devant des taches café au lait (observation n° 2 et n° 3).

A.1. 3 Les neurofibromes :

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes qui se développent dans et le long des gaines nerveuses [91]. Leur présence constitue un signe cardinal diagnostique de la NF1 [79].

La croissance des neurofibromes peut survenir tout au long de la vie.

L'expérience clinique suggère néanmoins que cette croissance se produit essentiellement au cours de deux périodes [92]:

- La prime enfance ; la croissance étant alors progressive durant plusieurs années,
- Au moment des modifications hormonales, notamment durant la puberté et chez les femmes en grossesse, conduisant alors parfois à l'envahissement ou à la compression des organes voisins.

Sur le plan histologique, le neurofibrome correspond à une tumeur hétérogène formée par une prolifération de l'ensemble des éléments constitutifs du nerf périphérique normal : les cellules de Schwann, les neurones, les cellules périneurales, les fibroblastes et les mastocytes [93] (Figure 15).

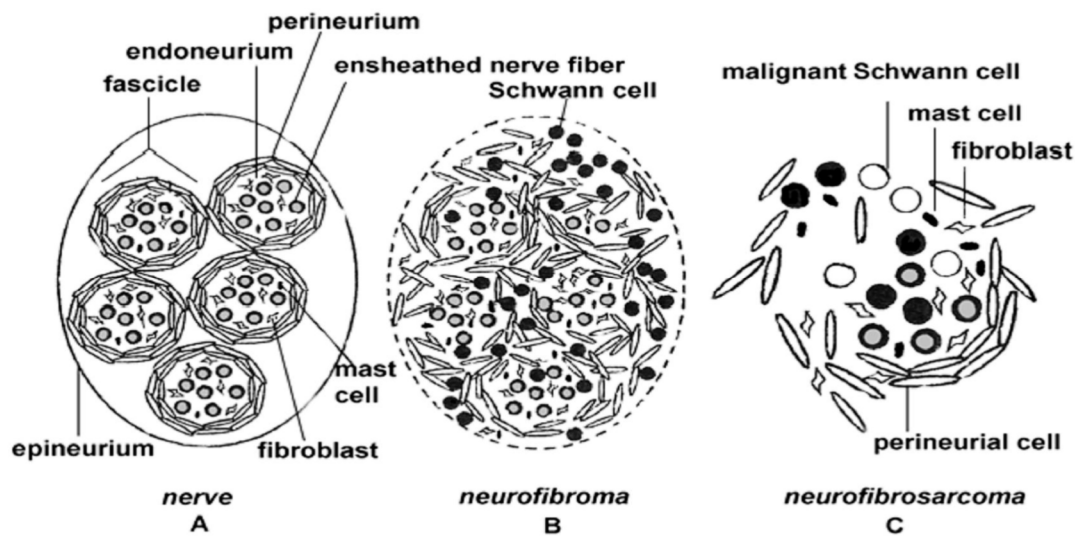


Figure 15 : Formation d'un neurofibrome [94].

A. Structure d'un nerf périphérique normal

B. Neurofibrome bénin, la structure de la gaine nerveuse est désordonnée et une grande quantité de collagène est produite

C. Neurofibrosarcome

Ils apparaissent rarement pendant la petite enfance, sauf les neurofibromes plexiformes qui sont souvent congénitaux, toujours visibles avant cinq ans [66].

En fonction de l'endroit où ils se développent sur le trajet des nerfs périphériques, On distingue trois types de neurofibromes cutanée, sous-cutanée ou plexiforme [95].

❖ 0Les neurofibromes cutanés :

Appelés fibromes molluscum ou naevus molluscum, Ils sont classiques dans la NF1 [2, 19, 73, 77-79, 80]. Ce sont de petites tumeurs dermo-épidermiques molles, mobiles avec la peau, de couleur chair, rosée ou violacée. Elles varient en taille de 0,1 à quelques centimètres, et en nombre de quelques

uns à plusieurs milliers. Ces neurofibromes sont sessiles ou pédiculés, et certains n'apparaissent que sous forme de macules planes ou de plaques déprimés [96]. Leur consistance est particulière, élastique et dépressible [66] (figure 16).

En l'absence de traitement, ils peuvent atteindre une taille importante, en surface et en relief donnant un aspect en « besace » ou en « battant de cloche » [25].

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). N'apparaissent qu'à la puberté et sont présents chez 95% des patients atteints de NF1 à l'âge adulte [19, 97]. Ils sont souvent asymptomatiques parfois prurigineux et ne dégénérant jamais [79, 83].

Lorsqu'ils sont peu nombreux ou atypiques, un examen histopathologique peut aider au diagnostic [25].

Aucun patients de notre série ne présente les neurofibromes cutanés, ce qui rejoint ce qui est rapporté dans la littérature (ils se voient pas chez les enfants, par contre apparaissent dans 95% à l'âge adulte) [19].



Figure 16 : Neurofibromes cutanés multiples [57]

❖ **Les neurofibromes sous cutanés ou périphériques nodulaires :**

Ces neurofibromes sont beaucoup moins fréquents et se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés [19]. Ils sont peu visibles, essentiellement palpables, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en « chapelets ». Leur consistance est ferme et leur compression peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance. Au maximum, Ils peuvent induire une neuropathie sensitivo-motrice [98] (figure 17).

Ils sont présents à l'âge adulte chez environ 20 % des malades et apparaissent rarement avant la seconde enfance et sans risque de dégénérescence [66].

Aucun patients de notre série ne présente les neurofibromes sous cutanés, alors que la littérature retrouve ces neurofibromes dans 15 à 24 % (enfants et adultes) [19].



Figure 17 : (A+B) Neurofibromes sous cutanés multiples [19, 66].

❖ **Les neurofibromes plexiformes :**

Ils sont de deux types :

- ✓ Les neurofibromes plexiformes diffus : étaient autrefois nommés dans leur forme importante « névrome plexiforme » ou « tumeur royale ». Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines voire étendues à tout un segment corporel), de consistance molle et irrégulière. La peau en regard souvent épaissie, peut être le siège d'une hypertrichose et d'une hyperpigmentation marron souvent proche de celle d'une TCL, mais parfois rosée angiomateuse. Ils

prédominant dans le territoire du nerf trijumeau (palpébral et orbitaire) (figure 19) mais peuvent aussi se développer dans le médiastin, l'abdomen et le pelvis. Ils sont souvent congénitaux, toujours visibles avant cinq ans et tendent à se développer à partir de l'adolescence.

Une transformation maligne de ces tumeurs est possible. Ils sont retrouvés chez 20 à 25 % des malades. La gêne esthétique peut être majeure principalement sur le visage, de même que la gêne fonctionnelle ; gêne à l'usage d'un membre, qui peut être hypertrophié dans son ensemble ou segmentairement [19, 99] (figure 18).

- ✓ Les neurofibromes plexiformes nodulaires : ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappe ou en cordons disposés le long d'un tronc nerveux. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux comme les simples neurofibromes sous-cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures. Développés en réseau sous-cutané à partir des racines nerveuses, ces neurofibromes plexiformes nodulaires peuvent être superficiels ou profonds, responsables de compressions (pharyngée, nerveuse, médullaire, vasculaire et viscérale), ainsi que d'anomalies de croissance et/ou d'ostéolyses osseuses (asymétrie et déformation des membres, cyphoscoliose sévère) avec un risque de dégénérescence non négligeable [66, 99].

Aucun patients de notre série ne présente les neurofibromes plexiformes, alors que la littérature retrouve ces tumeurs dans 30 à 39 % des cas à l'âge moins de 5 ans [19].



Figure 18 : neurofibrome plexiforme du membre inférieur [2]



Figure 19 : neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau [90].

A.2 Manifestations osseuses spécifiques:

Si les manifestations orthopédiques de la NF1 sont fréquentes (petite taille, macrocéphalie, anomalies thoraciques...), les seules à avoir une spécificité diagnostique de la NF1 sont les dysplasies osseuses.

A.2.1 Dysplasies vertébrales : C'est un signe très évocateur de NF1.

Les dysplasies vertébrales les plus caractéristiques sont :

- l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux réalisant un aspect festonné ou en « *scalloping* » (Figure 20),
- l'amincissement des pédicules,
- l'élargissement des trous de conjugaison [103] (Figure 20).



Figure 20 : Garçon, 3 ans : Profil du rachis lombaire : élargissement du canal rachidien, agrandissement des trous de conjugaison, festonnement du mur postérieur des corps vertébraux [87].

A.2.2 Dysplasies des os longs :

Souvent révélée par des fractures avec pseudarthroses secondaires [108, 109], la dysplasie des os longs est une lésion congénitale qui se détecte à l'apparition d'une déformation de l'os au cours de la croissance. Elle touche 2% des patients, atteint préférentiellement le tibia et se manifeste par une courbure de jambe, apparaissant précocement à la naissance, ou plus tardivement à la marche [103] (Figure 21).



Figure 21 : Radio standard de face et de profil : courbure congénitale du tibia [66].

A.2.3 Dysplasies des ailes sphénoïdes :

La dysplasie des ailes sphénoïdes est une découverte rare (moins de 1% des cas) non spécifique, mais très suggestive de la NF1 [103, 112].

Il s'agit d'une lésion congénitale, généralement unilatérale et non évolutive, et souvent accompagnée d'un neurofibrome plexiforme orbitopalpébral (Figure 22).

Sur le plan clinique, elle peut se manifester par une exophtalmie pulsatile, un ptosis plus ou moins important, une baisse de l'acuité visuelle voire une cécité [113].

Aucun patients de notre série ne présente ces trois anomalies dysplasiques, dans la littérature la dysplasie vertébrale est décrite dans 2 à 4,4% des cas, la dysplasie des os longs n'est décrite que dans 3 à 4% des cas, et la dysplasie des ailes sphénoïdes seulement dans 1%.

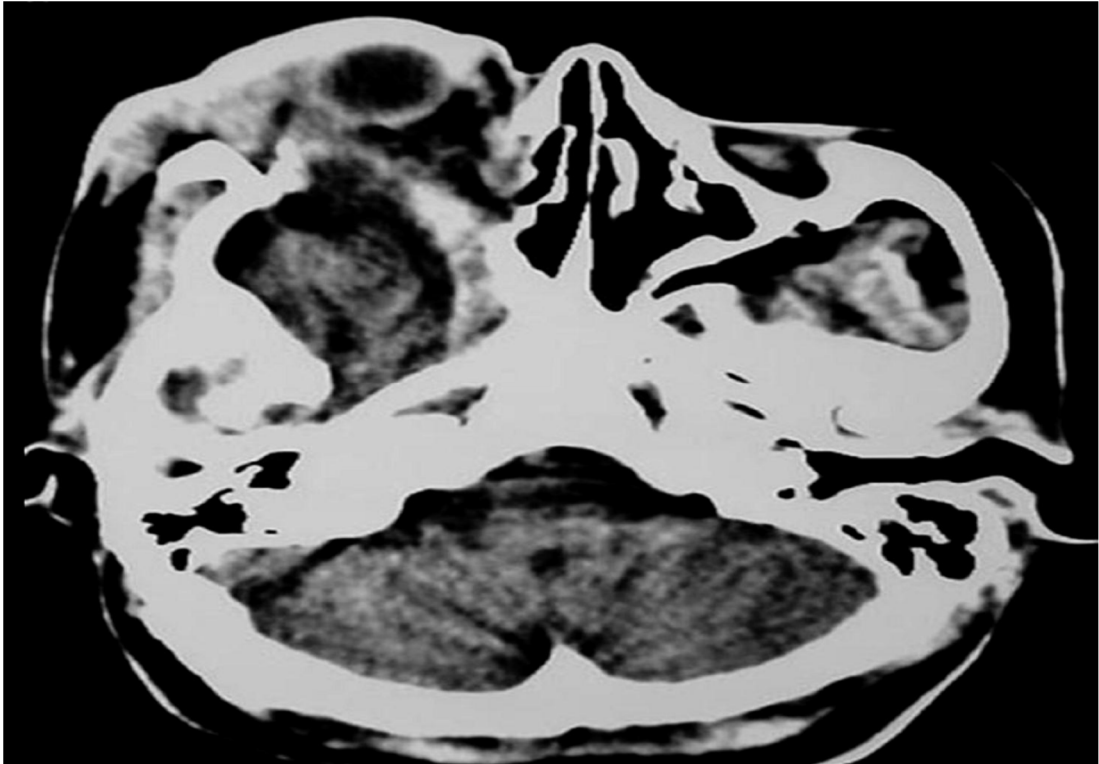


Figure 22 : TDM du crâne en fenêtre parenchymateuse : hypoplasie de la grande aile du sphénoïde avec hernie du lobe temporal en intra-orbitaire [114].

A.3 Signes ophtalmologiques :

Ils sont très fréquents au cours de la NF1. Certains auteurs estiment qu'il existe, de façon quasi constante, des stigmates oculaires de la maladie [2, 19, 78, 115]. Ils jouent donc un grand rôle dans l'étape diagnostique de la maladie. Un certain nombre de cas de NF1 est d'ailleurs découvert à l'occasion d'un examen ophtalmologique.

A.3.1 Les nodules de Lisch :

Cliniquement muets, les nodules de Lisch représentent la manifestation oculaire la plus fréquente au cours de la neurofibromatose de type I. Ce sont de petits hamartomes iriens sans aucun retentissement sur la fonction visuelle et dont la taille et le nombre augmentent avec l'âge (28% des enfants de moins de 6 ans et plus de 90% des sujets de plus de 16 ans) [10, 116, 117]. Toutefois, Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de nodules et la gravité de la maladie.

Leur présence est quasi-pathognomonique de la NF1 [98,118] et leur dépistage nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologiste averti.

Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris [119] (Figure 23).

En microscopie optique, les nodules de Lisch sont intra-stromaux à limites mal définies. Ils sont constitués de cellules fusiformes, généralement plus larges que les mélanocytes de l'iris normal, et dont le cytoplasme de quelques-unes contient de la mélanine [120,121].

Chaque nodule comprend deux zones différentes : une plaque superficielle de cellules accumulées de façon compacte et un stroma sous-jacent où s'accumulent des cellules identiques mais nettement moins organisées.

La microscopie électronique confirme la nature mélanocytaire de ces hamartomes [122,123].

Les nodules de Lish constituent un argument important pour étayer le diagnostic de la maladie. Cependant, il ne faut pas les confondre avec d'autres nodules iriens, notamment les mamelons iriens qui peuvent accompagner la mélanose ou les nævi oculaires [124].

Aucun de nos malades ne présentait des nodules de Lisch iriens.

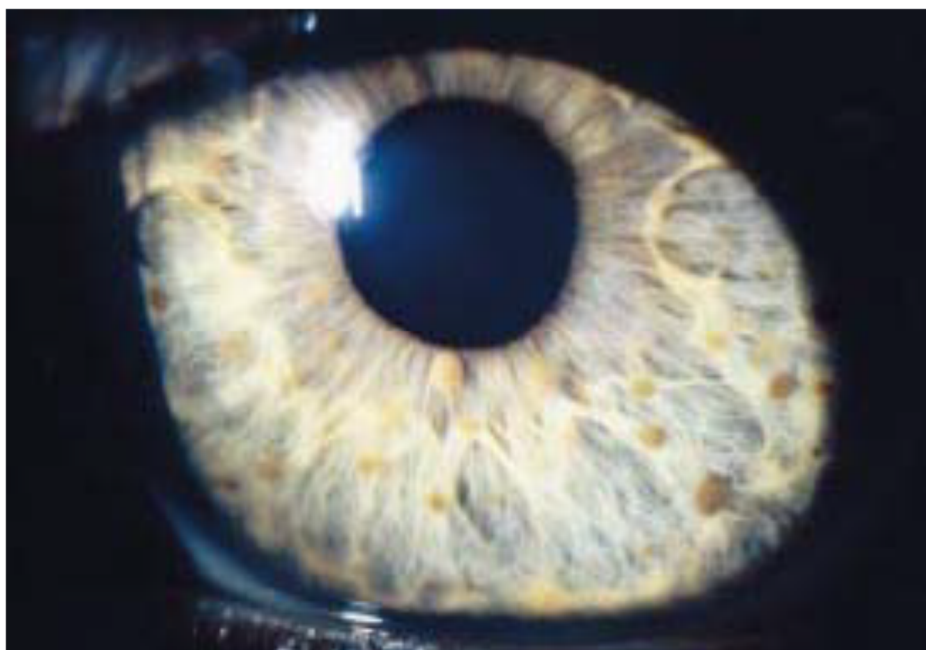


Figure 23 : Nodules de Lisch visibles à l'œil nu [73]

A.3.2 Le gliome des voies optiques :

Le gliome des voies optiques (GVO) est la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1. Il touche principalement le nerf et/ou le chiasma optique mais peut s'étendre également le long des voies optiques rétrociasmatiques (Figure 24). L'atteinte des deux nerfs optiques est reconnue comme un signe spécifique de la NF1 [125].

Histologiquement, il s'agit d'astrocytomes pilocytiques dont l'incidence oscille entre 5 et 15% des malades atteints de NF1 [126,127]. Ils surviennent principalement dans l'enfance durant les six premières années de vie et évoluent généralement de manière bénigne. Toutefois les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et imprévisibles.

La symptomatologie clinique, présente dans 50% des cas, consiste en une baisse de l'acuité visuelle uni ou bilatérale, avec parfois une exophtalmie [125].

Par ailleurs, les gliomes localisés sur le chiasma optique (deux tiers des cas) peuvent se révéler par des manifestations endocriniennes, notamment des signes de puberté précoce [128].

Le dépistage et le suivi de ces tumeurs reposent sur un examen clinique ophtalmologique puisque les formes asymptomatiques peuvent, dans certains cas, rester muettes ou régresser. Cependant, cette attitude est controversée avant l'âge de six ans, en raison de la difficulté de l'examen ophtalmologique clinique.

L'imagerie par résonance magnétique est alors recommandée pour dépister les GVO avant qu'ils ne deviennent cliniquement évidents ; quoiqu'elle n'en modifie pas le pronostic ou la prise en charge [129].

Aucun malade de notre série ne présentait un gliome des voies optique.



Figure 24 : Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques [66].

B. Les complications :

B.1 Les complications neurologiques :

B.1.1 Du système nerveux central (SNC) :

À côté des gliomes des voies optiques qui sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes au cours de la NF1 et déjà décrit au chapitre des manifestations ophtalmologiques de la NF1, on retrouve d'autres atteintes tumorales [125] :

❖ Hamartomes :

Ils sont définis par Albrecht en 1902 comme des malformations pseudotumorales caractérisées par une quantité excessive dans un tissu ou un organe, de cellules y existant normalement. Ces lésions bénignes siégeant dans les noyaux gris centraux ou au niveau des péduncules cérébraux et cérébelleux, ne sont visibles qu'en imagerie par résonance magnétique nucléaire (IRM) en mode T2 uniquement (figure 25), et plus de 80% des patients atteints de neurofibromatose de type 1 en seraient porteurs [131]. Ils peuvent être responsables d'une hydrocéphalie, d'un retard mental ou encore d'une comitialité [9].

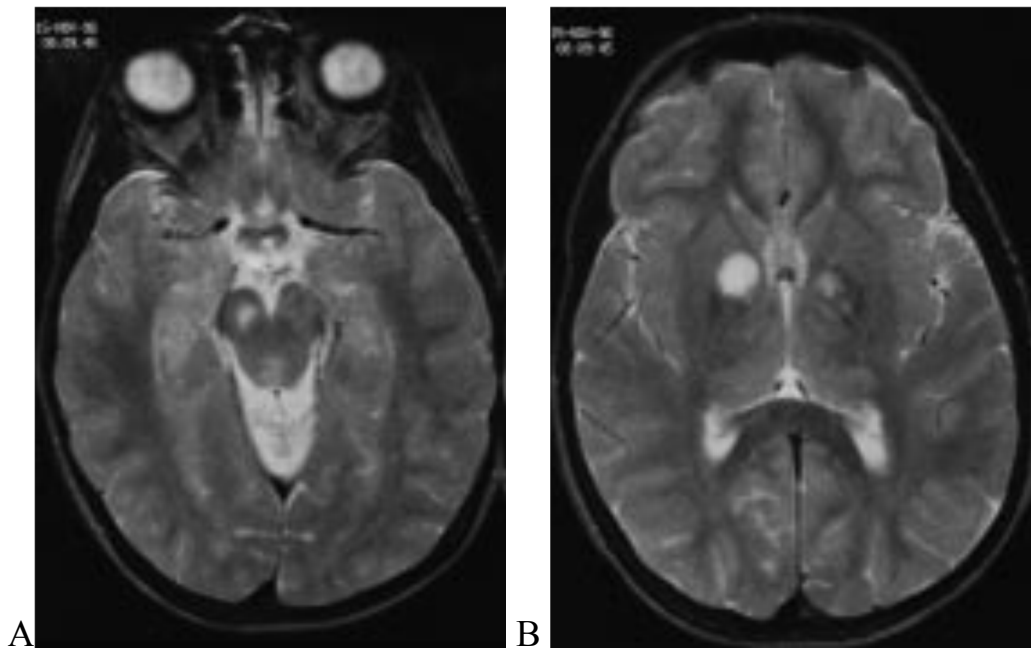


Fig.25: Lésions hamartomateuses chez une fille de 10 ans. Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée T2:

A. Hypersignal du pédoncule cérébral droit.

B. Hypersignal asymétrique des deux pallidums [73]

❖ Le neurinome de l'acoustique :

Habituellement bilatéral est particulièrement évocateur de la neurofibromatose de type 2. Rarement, on peut le découvrir unilatéralement, chez des patients de NF1 [132].

❖ L'épilepsie :

L'épilepsie est une manifestation très rare chez les patients atteints de NF1, concernant seulement 3% d'entre eux. La NF1 ne représente même pas 1% des causes générales d'épilepsie [133]. Il s'agit presque toujours de crises

sporadiques, l'épilepsie étant volontiers bénigne. Les cas d'épilepsie grave (par exemple le syndrome de West) sont exceptionnels [102].

Dans notre série, nous avons noté un seul cas de retard mental modéré associé à des crises épileptiques (cas n°3)

❖ **La macrocrânie :**

Elle s'agit d'une augmentation du périmètre crânien de plus de deux déviations standard (DS) en rapport avec une mégalencéphalie par augmentation du volume de la substance blanche, pouvant toucher jusqu'à 50 % des enfants NF 1[134].

Dans notre série, nous avons noté un seul cas de macrocranie (cas n°2)

❖ **Céphalées :**

Elles sont rapportées chez environ 25% des malades atteints par la NF1 [135]. Elles sont de types variés allant de la simple céphalée de tension à la véritable migraine, et elles sont parfois secondaires à l'existence de tumeurs cérébrales. Elles sont d'intensité modérée, globales, prédominant au niveau du vertex. Elles perturbent souvent l'activité quotidienne, mais il n'existe ni nausées, ni vomissements, ni trouble visuel ou autre symptôme associé.

Elles sont partiellement améliorées par les antalgiques usuels et le repos. Les céphalées sont importantes à considérer dans la NF1 car elles sont courantes et doivent mener à des investigations complémentaires à la recherche d'autres complications comme des tumeurs cérébrales ou un phéochromocytome [136].

Un seul cas de céphalées diffuses a été retrouvé dans notre série (cas n°4).

❖ **Hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius :**

La sténose de l'aqueduc de Sylvius constitue une anomalie fréquente au cours d'une NF1. Elle entraîne une hydrocéphalie triventriculaire. La symptomatologie clinique peut correspondre très rarement à une hypertension intracrânienne, parfois à une instabilité à la marche. Malgré cela, la tolérance clinique est souvent bonne. Le bilan complémentaire fait appel à l'IRM et au scanner. Le traitement de l'hydrocéphalie est fonction de la tolérance clinique [104].

Dans notre série, nous avons noté un seul cas d'hydrocéphalie (cas n°4).

❖ **Autres [131,132]:**

- Gliomes du tronc cérébral et des régions périventriculaires
- Astrocytome
- Méningiome
- Chordome
- Ependymome
- Atrophie cérébrale
- Sclérose en plaque
- Sclérose latérale amyotrophique

B.1.2 Du système nerveux périphérique :

❖ **Les neurofibromes nodulaires :**

Sont parfois multiples et massifs et causent de graves compressions médullaires (en cas de localisation intradurale) ou nerveuse périphérique (radiculaire, plexique) [19, 117,103].

❖ **Neurofibrosarcome :**

Il constitue un risque majeur lors de l'évolution d'une neurofibromatose, mais sa survenue est rare. Sa prévalence moyenne pour les patients atteints de NF1 est estimée à 5% [99]. L'âge le plus fréquent d'apparition est la deuxième décennie. Dans la grande majorité des cas, il se développe à partir d'un neurofibrome plexiforme préexistant, mais il peut aussi être primitif. Les extrémités semblent être un lieu privilégié pour développement. Les signes révélateurs sont au nombre de trois : douleur, modification d'une tumeur jusque là quiescente et un déficit neurologique focal [137].

B.1.3 Les lésions méningées :

Les dysplasies méningées sont des anomalies du développement des méninges. On distingue trois types : les méningocèles ; les ectasies durales, les kystes arachnoïdiens.

❖ **Méningocèles :**

Ce sont des évaginations méningées transforaminales. Plus de la moitié des cas de méningocèles intrathoraciques et lombaires sont rapportés à des patients atteints de NF1.

❖ **Ectasies durales :**

Ce sont des anomalies analogues aux méningocèles, à la différence, elles ne franchissent pas les trous de conjugaison (figure 26). Il faut évoquer la possibilité d'un méningocèle ou d'une ectasie durale devant tout patient atteint d'une NF1 et porteur d'une scoliose.

❖ Kystes arachnoïdiens :

Ce sont les anomalies méningées intracrâniennes les plus fréquentes [99]. Elles sont pour la plupart asymptomatiques [102, 138].

Aucun cas n'a été noté dans notre série de ces complications du système nerveux périphérique.



Fig.26 : IRM médullaire réalisée en coupe sagittale en pondération T1 (à gauche) et T2 (à droite) montrant une ectasie durale pluri-étagée à l'origine d'un scalloping postérieur [125].

B.1.4 Les troubles neurocognitifs :

Actuellement les troubles de l'apprentissage représentent le premier motif d'inquiétude parentale. En effet, ils concernent 30 à 40 % des enfants atteints de NF1, mais ce n'est que depuis quelques années que l'on s'intéresse à ces troubles qui passent souvent au second plan par rapport à certaines complications sévères, notamment tumorales.

Ces troubles neurocognitifs altèrent parfois considérablement la scolarité, alors que les retards mentaux proprement dits sont de fréquence comparable à celle de la population générale. Le tableau est souvent proche d'un syndrome de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : troubles de l'attention, difficultés de coordination motrice, déficit de la mémoire récente, troubles perceptifs surtout visuels entraînant des difficultés à dessiner, écrire, lire, calculer, se repérer dans l'espace. Ces troubles sont parfois associés à des difficultés d'élocution [19].

Dans notre série, nous avons noté un seul cas de troubles de l'apprentissage avec retard mental modéré, déficit de l'attention avec hyperactivité (cas n°3).

B.2 Les complications cutanées :

Elles sont à l'origine de séquelles esthétiques et fonctionnelles [139].

B.2.1 Les neurofibromes cutanés :

Ont souvent de lourdes conséquences psychologiques et sociales par leur caractère affichant, parfois spectaculaire [131].

B.2.2 Les neurofibromes pléxiformes : congénitaux peuvent être responsables de complications esthétiques majeures (hypertrophie de segments corporels), avec parfois atteinte ophtalmologique (amblyopie), quand ils siègent sur la face [74].

B.2.3 Autres :

❖ **Myxogliome gélatineux de l'endonèvre :** c'est une tumeur bénigne, rare, qui est responsable d'une hypertrophie éléphantiasique du tiers inférieur de la jambe [100].

❖ **La dermatolysie ou cutis laxa localisée :** Cutis laxa correspond à des replis cutanés flasques localisés, entraînant des déformations cutanées importantes, parfois monstrueuses [88]. Au centre de ces replis, la palpation peut mettre en évidence des cordons moniliformes le long des trajets nerveux. Elle représente souvent un facteur d'échec de la chirurgie esthétique.

Aucun de nos malades n'a présenté de cutis laxa, il s'agit de patients jeunes

❖ **Naevi anémique ou macules hypopigmentées :** sont retrouvés chez 2 à 3% des NF1. Ce sont des taches blanches pseudovitiligneuses aux contours déchiquetés, avec parfois une auréole hyperhémique, qui s'effacent à la vitropression [96].

❖ **Le prurit :** est une manifestation relativement fréquente, mise récemment en évidence [12]. Il prédomine dans les régions des neurofibromes cutanés, mais peut aussi apparaître après un traumatisme. Son intensité est proportionnelle au nombre et à la taille des neurofibromes. Le prurit est aggravé par la chaleur, l'effort, est calmé par le bain ou la douche.

❖ **Les xanthogranulomes** : l'association xanthogranulomes juvéniles et maladie de Recklinghausen est actuellement bien documentée [88]. Cette association doit être attentivement recherchée chez l'enfant. Lorsqu'elle est mise en évidence, doit entraîner la pratique d'un bilan hématologique régulier, car elle peut annoncer la survenue d'une leucémie, notamment myélomonocytaire.

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces lésions.

❖ On citera encore la possibilité de rencontrer chez les patients atteints de NF1 **des angiomes plans, des lipomes multiples, des adénomes sébacés, une mélanodermie diffuse** [105].

B.3 Les complications orthopédiques :

Les complications orthopédiques de la NF1 s'inscrivent dans une optique résolument multidisciplinaire. Elles sont en rapport avec trois grands facteurs : une dystrophie osseuse caractéristique, une dystrophie des parties molles (cutanée, sous-cutanée, des vaisseaux pseudo-angiomateux et des nerfs) et une pathologie plus proprement tumorale, nerveuse, basale, pouvant osciller, quels que soient l'âge et la localisation, entre une lésion parfaitement bénigne et une dégénérescence maligne de type neurofibrosarcomateux tout au long de la vie.

Ce ne sont pas des complications rares puisqu'un développement anormal du squelette se manifeste chez 10 à 20% des enfants atteints de NF1 [140].

Des dysplasies osseuses, une érosion des os, une ostéoporose ou des scolioses sont caractéristiques. De plus, 5 à 10% des patients ont des fractures ou des anomalies osseuses et près de 50% ont une faible densité osseuse [141].

B.3.1 Cyphoscoliose :

La scoliose est la manifestation osseuse la plus fréquente ; elle est retrouvée dans 10 à 30% des cas de NF1.

Dans le cadre de la NF1, il existe deux types de scolioses : la scoliose dystrophique spécifique de la NF1 et la scoliose non dystrophique similaire à la scoliose idiopathique [142].

❖ Scolioses dystrophiques :

Ce sont des scolioses courtes, intéressant uniquement quatre à cinq vertèbres et siégeant le plus souvent en région thoracique. Elles apparaissent tôt, souvent vers l'âge de trois ans.

Les signes de dystrophie sont multiples : vertèbres cunéiformes et dystrophiques, *scalloping* vertébral postérieur, élargissement du canal et des foramens, pédicules effilés, rotation et déformation sagittale importantes, côtes étroites. Ces aspects sont en rapport avec une atteinte directe des vertèbres due à la dysplasie osseuse ou une atteinte du contenu : neurofibromes, ectasie de la dure-mère, pseudoméningocèles. Les scolioses dystrophiques sont toujours évolutives. Avec le temps, la destruction osseuse augmente et entraîne une déstabilisation du rachis et une aggravation rapide de la scoliose (figure 27). Le traitement par corset est inefficace [142, 143].

❖ Scolioses non dystrophiques :

Les scolioses non dystrophiques ressemblent dans leur forme et leur évolution aux scolioses idiopathiques. Il s'agit, le plus souvent, d'atteintes discrètes, peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée, et

généralement contrôlables par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou de contention. Néanmoins elles méritent une attention particulière tout au long de la croissance, car il peut y avoir un passage vers une scoliose dystrophique. Ceci est d'autant plus fréquent que l'enfant est jeune (avant 7 ans) [144].

Aucun des patients ne présentait la scoliose, par contre il y en a une qui présente une hyperlordose lombaire non documentée dans la littérature.



Figure 27: Scoliose thoracique droite avec cyphose angulaire chez un patient avec NF1 [145].

B.3.2 Pseudarthrose congénitale :

Elle concerne 0,5 à 1% des patients atteints de NF1 mais 50% des pseudarthroses dans la population générale seraient dues à la NF1.

Sa localisation préférentielle est l'extrémité inférieure du tibia (figure 28, 29) mais on peut également l'observer au niveau du radius, du cubitus, de la clavicule ou encore du fémur.

Typiquement, il s'agit d'une déviation médiane du tiers ou du quart distal de la jambe. Elle se traduit cliniquement par une courbure locale de sévérité variable, entraînant un certain degré d'instabilité responsable de fractures consolidant mal [110]. La pseudarthrose ne se rencontre pas dans les autres types de neurofibromatoses. Elle justifie la pratique systématique de radiographies du radius et du tibia chez les enfants suspectés de NF1 [102].

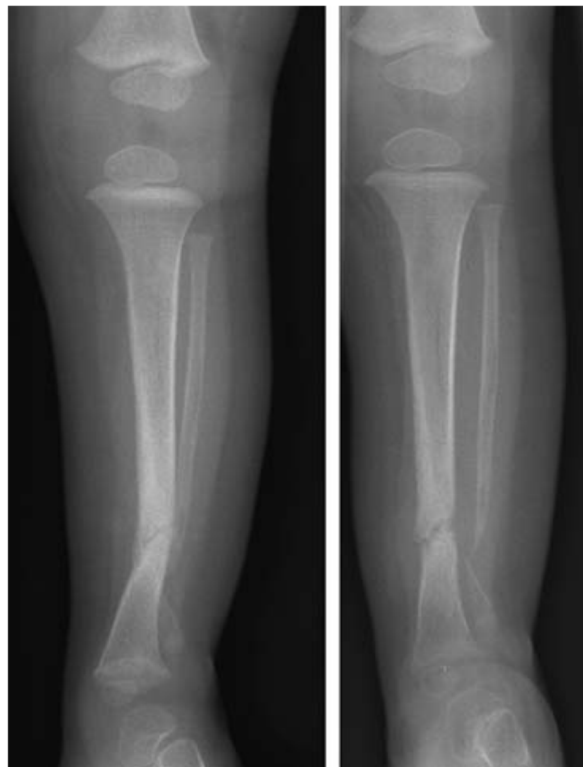


Fig. 28, 29 : Pseudarthrose congénitale de jambe : courbure congénitale du tibia chez un garçon de 5 mois [104]

B.3.3 Autres complications orthopédiques :

* **Scalloping** : Il s'agit d'une déformation à concavité postérieure de la face postérieure des corps vertébraux, sur un ou plusieurs niveaux [104]. Il peut être en rapport avec un méningocèle sous-jacent ou ne constituer qu'une déformation osseuse simple. L'IRM précise la cause du scalloping (figure 30).

L'atteinte de la charnière dorsolombaire en est caractéristique [102].



Figure 30 : Scalloping antérieur des corps vertébraux de L1 à L3 chez un garçon de 3 ans atteint de NF1 [104].

*** Déformations secondaires aux tumeurs :** Cyphoscoliose et scalloping peuvent être secondaires à des tumeurs (volumineux neurofibromes et/ou neurinomes radiculaires) [105].

La déformation la plus caractéristique est décrite pour les trous de conjugaison. La croissance tumorale provoque un élargissement progressif des trous de conjugaison. Il s'agit soit d'une extériorisation en sablier vers le cou ou le thorax, soit d'un développement vers l'intérieur à partir d'une origine paramédullaire [102].

*** Anomalies transitionnelles :** Elles siègent au niveau de la charnière cervico-occipitale avec ou sans scoliose. Elles sont souvent secondaires à une dysplasie osseuse de la base du crâne. Elles peuvent s'associer à une hydrocéphalie tri ou tétraventriculaire ainsi qu'à une syringomyélie.

Ces lésions du système nerveux central sont secondaires à une dysplasie osseuse. Elles sont bien mises en évidence par l'IRM qui objective parfois la coexistence d'une malformation d'Arnold-Chiari, voire d'une sténose de l'aqueduc de Sylvius [104].

***Ramollissement diffus du squelette :** Il s'agit d'une déminéralisation intense du squelette donnant un aspect d'ostéomalacie avec fissures de Looser-Milkman. Il s'agit d'une ostéomalacie vitamino-résistante [106].

*** Lésions ostéolytiques des os longs :**

Elles se traduisent radiologiquement par des lésions ostéolytiques excentriques, à bords nets, métaphysaires et diaphysaires.

Leur étiologie est dominée par un fibrome non ossifiant [111].

***Hypo ou hyperplasie segmentaire ou totale d'un membre :**

Elles sont moins fréquentes et proviennent d'un trouble de la croissance avant la soudure des cartilages de conjugaison.

***lacunes de la voûte :**

Elles sont situées le plus souvent au niveau de la suture lambdoïde et traduisent en général un défaut de développement osseux [104] (figure 31, 32).

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces lésions.



Fig. 31 : Radiographie simple du crâne confirmation du Présence d'une lacune régulière osseuse [102]

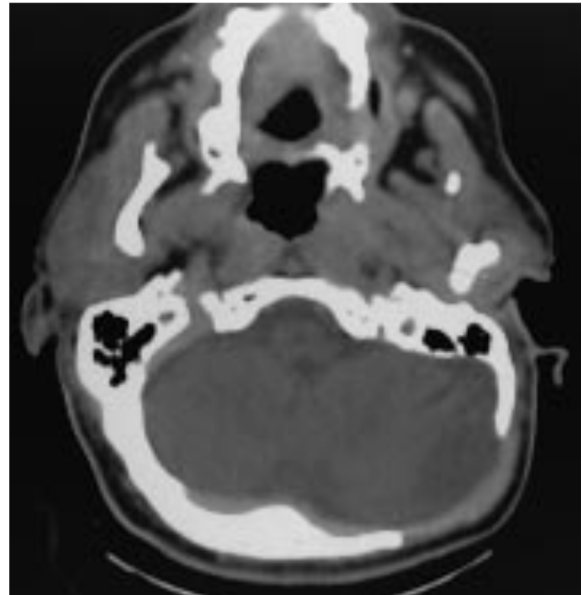


Fig.32 : TDM : de la défaut suture lambdoïde gauche [104]

❖ **Macrocéphalie :**

Elle est bien connue au cours de la NF1. Elle se développe après la naissance et peut être en relation avec une hydrocéphalie, une tumeur cérébrale comme elle peut être primitive. Elle n'entraîne pas de retentissement sur l'intellect [102].

B.4 Les complications ophtalmologiques :

En dehors du gliome des voies optiques qui peut parfois retentir dangereusement sur la fonction visuelle entraînant une exophtalmie, une baisse de l'acuité visuelle et à l'extrême une cécité ; de nombreuses anomalies ophtalmologiques peuvent être retrouvées au cours de la NF1 :

- lésions choroïdiennes hamartomateuses (35% à 50% des cas),
- hypertrophie des nerfs cornéens (15% des cas),
- ptôse palpébrale isolée (9% des cas) ou associée à un neurofibrome palpébral ou orbitaire,
- anomalies de la convergence,
- glaucome congénital (0,5% des cas),
- phacome de la rétine (exceptionnel) [25].

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces lésions.

B.5 Les complications cardiovasculaires :

La fréquence des manifestations cardiovasculaires au cours de la NF1 est relativement mal connue. Des taux variant entre 0,4 et 6,4% sont proposés selon les auteurs [25].

B.5.1 Anomalies cardiaques :

❖ Sténose pulmonaire et anomalies associées :

L'anomalie cardiaque la plus fréquente est un obstacle à l'éjection touchant le plus souvent la valve pulmonaire et aboutissant à une sténose ostiale de l'artère pulmonaire. Elle serait retrouvée dans 0,5% des cas de NF1, surtout chez les femmes.

Ces anomalies peuvent être isolées ou associées à des shunts par communications interventriculaires ou interauriculaires. Des cas de tétralogie de Fallot ont été également décrits.

❖ Myocardiopathies hypertrophiques :

Les cardiomyopathies hypertrophiques associées à la NF1 ont des causes multiples. Il peut s'agir d'une hypertrophie ventriculaire sous-jacente à une sténose aortique ou d'une compression par un neurofibrome [146, 147, 148].

❖ Autres anomalies cardiaques:

D'autres atteintes cardiaques ont été signalées dans le cadre de la NF1, mais dont le caractère fortuit ne peut être exclu : blocs auriculoventriculaires, prolapsus de la valve mitrale, atrésie de la valve tricuspide, infarctus du myocarde... [149].

B.5.2 Anomalies vasculaires:

Les deux anomalies vasculaires les plus fréquemment rencontrées sont les sténoses ou les occlusions, d'une part, et les anévrysmes d'autre part. Elles peuvent toucher tous les types de vaisseaux, quelques soient leurs localisations ou leurs diamètres.

Cette vasculopathie est source de mortalité significative, notamment par accidents vasculaires cérébraux à l'âge adulte.

❖ **Sténoses :**

Les lésions vasculaires sténosantes ou occlusives représentent la grande majorité des atteintes vasculaires de la neurofibromatose de type 1.

Elles peuvent atteindre l'ensemble des territoires vasculaires de l'organisme, mais c'est sans doute la sténose de l'artère rénale qui est la plus notifiée dans la littérature jusqu'à ce jour et identifiée au cours du bilan étiologique d'une hypertension artérielle compliquant la NF1 [150].

❖ **Anévrismes :**

Beaucoup moins fréquents que les sténoses, les anévrismes de la NF1 ont été décrits dans divers territoires vasculaires de l'organisme. Ils peuvent atteindre les artères des troncs supra-aortiques, les artères cérébrales, l'aorte thoracique ascendante, les artères rénales et leurs branches ainsi que les artères viscérales [151-155].

❖ **Angiodysplasie :**

Les angiodysplasies proprement dites de la NF1 sont rares et se traduisent par des angiomes capillaires, des télangiectasies, des fistules artério-veineuses, des anévrismes cérébraux voire un syndrome de « Moya-Moya » [156].

Ce sont des hypoplasies voire de véritables agénésies des axes vasculaires, ou des hyperplasies vasculaires prolifératives.

Au niveau cérébral, des cas d'angiomatose diffuse de type neuroméningée (proche des lésions rencontrées dans la maladie de Sturge-Weber) ou de lésions prolifératives angiomeuses plus localisées (hémangiome caverneux de la fosse postérieure, angiome intra-sellaire), bien que rares, ont été signalés [157,158].

Cette artériopathie peut favoriser le développement de fistules artérioveineuses suite à la rupture d'un petit anévrisme préexistant ou suite à la rupture directe d'une petite artère dans une veine.

Pour certains auteurs, ces anomalies sont congénitales [160,161], cependant, les fistules artérioveineuses se développent en général après un traumatisme et une intervention chirurgicale peut en être la cause [159,161-163]. Ainsi, les reprises sont plus exposées au risque d'hémorragie provoquée par une malformation vasculaire [164].

Enfin, des *vasculopathies induites* par la radiothérapie chez les enfants atteints de NF1 et de gliomes des voies optiques ont été rapportées, témoignant d'une susceptibilité particulière. [165].

❖ **L'hypertension artérielle (HTA) :**

L'hypertension artérielle est un symptôme trouvé chez environ 6% des patients atteints de la NF1. Il peut s'agir d'une HTA essentielle ou d'une HTA secondaire à :

- Une dysplasie vasculaire, responsable d'une coarctation de l'aorte, d'un anévrisme ou d'une sténose de l'artère rénale.
- Une masse rétropéritonéale, responsable d'une compression de l'artère rénale,

- Un phéochromocytome qui peut être isolé ou inscrit dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple.

Chez l'enfant, l'HTA est habituellement due à une sténose de l'artère rénale [10,166-168] atteignant généralement l'origine ou la partie proximale du vaisseau et s'associant dans 25% des cas à une coarctation de l'aorte abdominale.

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces complications cardiaques, ni vasculaires, ni HTA.

B.6 Les complications viscérales :

B.6.1 Complications digestives :

Selon les séries, l'atteinte du tube digestif est présente dans 12 à 40% des cas de NF1, essentiellement après 11 ans [169]. Elle est soit primitive par des lésions spécifiques neurogènes ou de nature glandulaire (hyperplasies du plexus nerveux sous-muqueux ou myentérique, des tumeurs stromales CD34 positives ; certaines à différenciation neurogène (schwannome, neurofibrome plexiforme), d'autres à différenciation musculaire ou léiomyomateuse).soit secondaire à des neurofibromes extradigestifs comprimant voire envahissant les structures digestives (Figure 33).

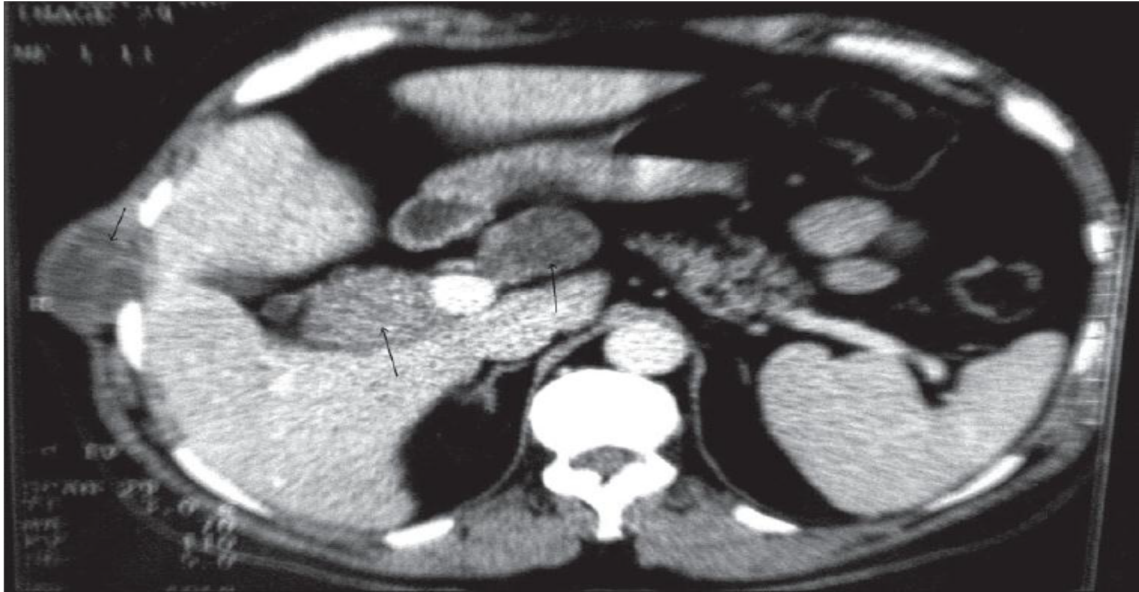


Figure 33: Coupe axiale tomodensitométrique montrant des neurofibromes au niveau du hile hépatique, la région péripancréatique et la paroi latéro-abdominale droite [170]

La fréquence des neurofibromes digestifs a été estimée à environ 2 % des malades et la localisation la plus fréquente est le jéjunum. Des léiomyomes, des ganglioneuromes et des sarcomes ont également été rapportés.

Les symptômes associés sont des douleurs, une dyspepsie et une constipation mais une hématurie et/ou un melæna peuvent être également révélateurs [19].

B.6.2 Complications pulmonaires :

Les atteintes respiratoires dans le cadre de la NF1 sont rares mais peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité [171].

❖ Atteintes des voies aériennes

Le développement des neurofibromes peut se faire aux dépens des voies aériennes supérieures et inférieures. Le principal symptôme sera la dyspnée [172-176].

❖ Atteintes médiastinales :

Des neurofibromes en grand nombre peuvent se développer dans le médiastin, en situation paravertébrale, ou bien alors être disséminés le long des trajets nerveux (Figure 34).

Le risque est dans un premier temps celui de la compression : compressions vasculaires avec apparition d'un « syndrome cave supérieur » [177], compressions des voies aériennes avec obstruction extrinsèque de l'arbre trachéo-bronchique, compressions œsophagiennes et/ou nerveuses (plexique, radiculaire ou médullaire).

Le deuxième risque important est celui de la dégénérescence en tumeurs malignes des gaines nerveuses. Ainsi toute modification rapide des neurofibromes ou apparition de nouveaux symptômes comme la douleur doit faire évoquer le diagnostic et requérir une preuve anatomopathologique après bilan scannographique (ou IRM).

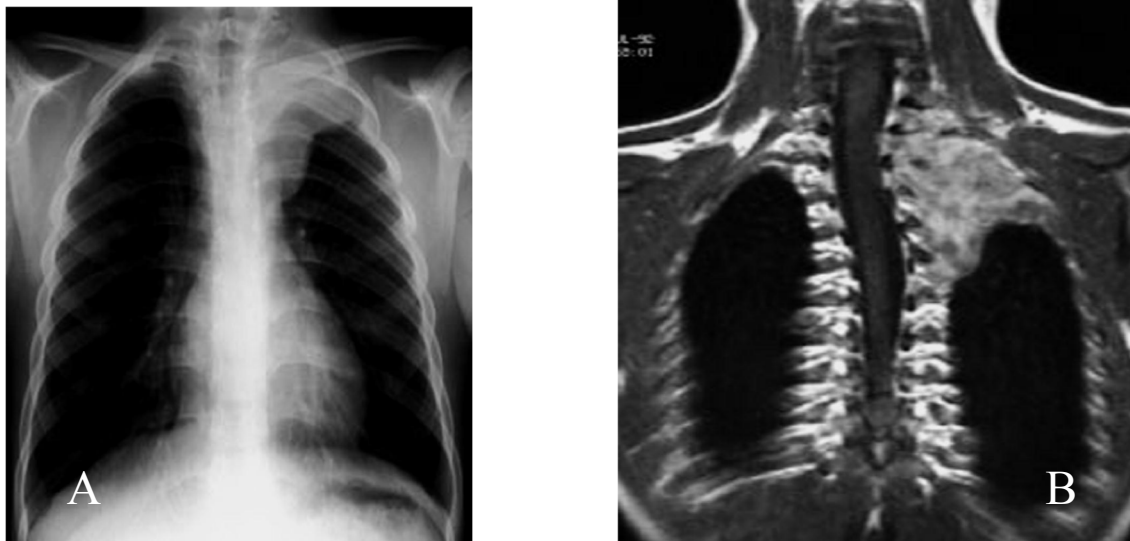


Figure 34 : Garçon, 10 ans : neurofibrome de la gouttière paravertébrale gauche.

A. Thorax de face : masse bilobée de l'apex gauche, à prolongement cervical.

B. Imagerie par résonance magnétique, coupe coronale pondérée en T1 après injection : masse hétérogène multinodulaire infiltrant les premiers trous de conjugaison dorsaux, sans développement intracanalair [87].

❖ **Atteintes du parenchyme pulmonaire :**

Une atteinte parenchymateuse associant des lésions kystiques ou emphysémateuses [178] des sommets à une fibrose des bases [179-182] est bien décrite. Elle doit être recherchée, chez tous les patients NF1 avec symptômes respiratoires, par un scanner thoracique à coupes millimétriques.

Une exploration fonctionnelle respiratoire doit être systématique.

❖ **Atteintes vasculaires pulmonaires :**

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire ou idiopathique ont été également décrits [183, 184].

B.6.3 Complications uro-génitales :

L'atteinte de l'appareil urinaire est quasi-exclusivement vésicale. Il s'agit de neurofibromes sous-muqueux à développement endoluminal. Le retentissement sus-jacent est inconstant, mais possible.

L'atteinte diffuse au pelvis peut se voir et touche l'uretère distal, la prostate, les vésicules séminales, les cordons spermatiques et les testicules [185, 186]. Les neurofibromes peuvent se traduire par une distension et un déplacement de la vessie et de l'uretère [187, 188], par une hydronéphrose secondaire à une localisation au niveau du méat urétéral ou un déplacement urétéral par une masse des tissus mous.

Les rhabdomyosarcomes du sinus urogénital seraient plus fréquents au cours de la NF1. Les hypertrophies génitales (péniennes ou clitoridiennes) dues à une infiltration neurofibromateuse. Elles peuvent être associées à l'atteinte vésicale ou pelvienne.

Cliniquement, la localisation urinaire peut se manifester par une hématurie, des douleurs pelviennes et une pollakiurie (tableau 5) [25].

Tableau 5 : Manifestations et complications urogénitales de la maladie de Von Recklinghausen [191].

Rétropéritoine/Surrénales

- ❖ Phéochromocytome
- ❖ Adénome surrénalien [Conn]
- ❖ Ganglioneurome
- ❖ Schwannome bénin/malin
- ❖ Neuroblastome
- ❖ Neurofibrome rétro-péritonéal/pelvien
- ❖ Tumeur malignes des gaines nerveuses

Rein/Urètre

- ❖ HTA rénovasculaire
- ❖ Hydronéphrose par syndrome de jonction pyélo-urétérale
- ❖ Neurofibrome polypoïde de l'urètre
- ❖ Glomérulonéphrite membraneuse
- ❖ Insuffisance rénale aiguë et infarctus rénal
- ❖ Néphrocalcinose
- ❖ Tumeur de Wilms

Vessie

- ❖ neurofibrome , neurofibrosarcome
- ❖ Rhabdomyosarcome
- ❖ Léiomyosarcome
- ❖ Carcinome urothélial
- ❖ Paragangliome
- ❖ Troubles mictionnels (dysurie, pollakiurie, rétention aiguë d'urines)

en rapport avec des neurofibromes vertébraux

Prostate

- ❖ Tumeur maligne des gaines nerveuses
- ❖ Adénocarcinome
- ❖ Rhabdomyosarcome

Organes génitaux externes

- ❖ Hypertrophie de la verge et du scrotum (macro-orchidisme)
- ❖ Hypertrophie du clitoris
- ❖ Neurofibrome plexiforme
- ❖ Schwannome paratesticulaire (cordon spermatique)
- ❖ Infertilité
- ❖ Angiosarcome du scrotum et de la verge
- ❖ Tumeurs malignes des gaines nerveuses du scrotum

Malformation urogénitales

- ❖ Rein en fer-à-cheval
- ❖ Polykystose rénale
- ❖ Méga-urètre
- ❖ Urètres doubles
- ❖ Valves de l'urètre
- ❖ Utérus bicorne

Autres

- ❖ Hypercalcémie } Associées à un phéochromocytome
- ❖ Hyperréninémie
- ❖ Hypercalcémie maligne (rPTH) associée à des néoplasies digestives
- ❖ Hyper-parathyroïdie hypercalcémique

B.7 Les complications endocriniennes :

La totalité des glandes endocrines peut être atteinte avec toutefois une prépondérance pour les glandes surrénales. Peuvent également s'observer : un syndrome adiposo-génital, un adénome hypophysaire ou une puberté précoce. Les tumeurs du SNC pourraient entraîner des troubles du développement sexuel et notamment à type de puberté précoce [189, 190].

***Le phéochromocytome** est dix fois plus fréquent chez les patients NF1 que le reste de la population supposée normale [192] ; son incidence au cours de la NF1 est de 0,1 à 5,7% [191, 193-197].

P. Combemale, et ses collaborateurs : ont réalisé une grande étude prospective de prévalence du phéochromocytome dans la NF1, entre janvier 2014 et mai 2015, qui a montré une prévalence de 7,3 %, nettement supérieure à la prévalence classique de 1 %. Elle a révélé que les phéochromocytomes dans la NF1 sont dans plus de la moitié des cas non sécrétants et, lorsqu'ils sont sécrétants, ils sont le plus souvent asymptomatiques mais ils peuvent le devenir de manière aiguë à l'occasion d'un événement comme un acte chirurgical [284].

Il est unilatéral dans 90% des cas [198], de siège le plus souvent surrénalien. Cependant, il pourrait avoir une localisation ectopique à savoir la bifurcation aortique, les chaînes sympathiques abdominales et l'organe de Zuckerlkandl [194, 103] (tableau 6).

Tableau 6 : Localisation des phéochromocytomes chez les patients atteints de NF1 [191]

	%
Unilatérale	84,2 %
Bilatérale	9,6 %
Ectopique	
• Chaîne sympathique abdominale	4,1 %
• Organe de Zuckerkandl	0,7 %
• Vessie	1,14 %

Il survient chez le sujet jeune, avec une moyenne d'âge de 42 ans, rarement avant 20 ans [194,195] et exceptionnellement dans l'enfance. Il est souvent isolé mais peut parfois s'intégrer dans un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples.

Exceptionnellement asymptomatique [19, 103, 199], le phéochromocytome s'accompagne le plus souvent d'un florilège de manifestations adrénérgiques permanentes ou intermittentes : sueurs, céphalées, palpitations, tachycardie, pâleur et anxiété [199, 200, 201, 202, 203]. L'HTA est présente dans 9 cas sur 10 [200,201] ; L'association maladie de Von Recklinghausen et phéochromocytome malin est rare. Elle se voit dans 11,5% des cas [194,198]. Hirofumi et coll. ont retrouvé dans la littérature 17 cas de phéochromocytome malin, et leur cas était le dixhuitième.

❖ **Le neuroblastome :**

Il apparaît avec une fréquence excessive dans la NF1, de même que les ganglioneuroblastomes, les ganglioneuromes. Quelques unes de ces tumeurs peuvent sécréter des quantités excessives de catécholamines [189, 190].

***Les anomalies pubertaires** rencontrées au cours de la NF1 sont rares. Il s'agit soit d'une puberté précoce associée à un gliome du chiasma optique, soit d'un retard pubertaire retrouvé dans 1,5% des cas [205].

*Certaines équipes préconisent la recherche systématique de **néoplasies endocriniennes multiples (NEM)** devant une NF1. Cette association pathologique fut décrite en 1910 par Suzuki ; sa fréquence varie selon les séries et elle se voit généralement chez le sujet jeune [204].

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces complications digestifs, ni pulmonaires, ni uro-génitales, ni endocriniennes.

B.8 Les complications carcinologiques : [70, 72, 99]

Chez les sujets atteints de NF1, le risque relatif (RR) de tumeurs cérébrales et de cancers est de 16,3. Ce RR varie largement selon le type de tumeur. Les deux sexes sont également touchés et l'âge conditionne le type de tumeur : les GVO, les leucémies et les tumeurs embryonnaires étant l'apanage de l'enfant. Les registres de cancer de l'enfant indiquent une incidence de NF1 multipliée par 6 par rapport à la population générale et on dénombrerait 3 à 5% de lésions malignes chez l'enfant et jusqu'à 20% chez l'adulte [116].

La survenue de cancer ne paraît pas corrélée avec la sévérité du phénotype, le caractère familial ou sporadique de la NF1 ou bien la notion de traumatisme chirurgical.

B.8.1 Tumeurs malignes des gaines nerveuses (MPNST) ou neurofibrosarcomes :

Très rares avant l'âge de 10 ans, les tumeurs malignes des gaines nerveuses (appelées également neurofibrosarcomes) constituent la principale complication de la NF1 à l'âge adulte [206].

Ce sont des sarcomes des tissus mous hautement invasifs qui croissent à partir des nerfs périphériques et qui sont très fréquemment métastatiques. Ils sont très agressifs et d'un pronostic très délétère pour les patients [207] (Figure 35).

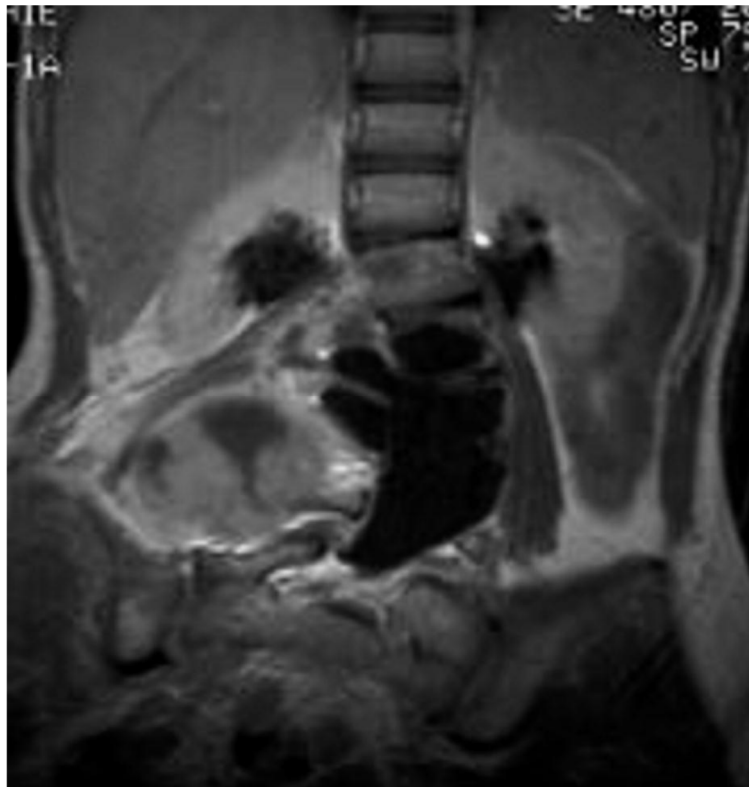


Figure 35 : fille de 14 ans. IRM coronale pondérée en T1 après injection de produit de contraste : dysplasie du canal rachidien avec méningocèles lombaires droites, masse arrondie hétérogène développée dans le muscle psoas droit : neurofibrosarcome [87]

Le risque de développer un neurofibrosarcome dans la population générale est de 0,001% ; ce risque atteint 5% chez les patients atteints de NF1 [207,208, 209] témoignant ainsi d'une grande spécificité pour cette maladie. Le neurofibrosarcome survient dans 60% des cas au sein d'un neurofibrome plexiforme préexistant. Les facteurs qui entrent en jeu dans la transformation maligne de ces neurofibromes ne sont pas connus et leur analyse histologique ne révèle aucun caractère prédictif.

La surveillance des patients atteints de NF1 et porteurs de neurofibromes plexiformes doit donc être très attentive, encore plus s'ils sont nombreux, ou étendus. L'apparition de douleurs chez un patient atteint de NF1 et porteur de neurofibromes plexiformes doit faire suspecter une transformation en neurofibrosarcome [212].

Il en est de même pour l'augmentation rapide de la taille de la tumeur, le durcissement de sa consistance ou l'apparition d'un déficit neurologique.

La tumeur touche surtout le tronc (50%), les extrémités (30%) et la région cervico-faciale (20%). Le taux de survie à 5 ans des patients NF1 ayant un MPNST est de 21%, alors que celui des MPNST sporadiques est de 42% [210].

Les taux de récurrence varient de 38 à 45% selon les études, et on observe des métastases, dans 50 à 80% des cas, localisées le plus souvent au niveau pulmonaire, hépatique, osseux, ganglionnaire ou cérébral [209].

Sur le plan histologique, le neurofibrosarcome est caractérisé par la présence de cellules fusiformes, probablement dérivées des cellules de Schwann. Les fibres de collagène sont rares. Il existe un arrangement grossier de fibrilles de réticuline, en rangs parallèles entre les cellules fusiformes. Cet arrangement est très caractéristique de la lésion.

Les signes de malignité sont représentés par des zones de cellules pleïomorphes, géantes, mono ou polynucléaires, un excès de mitoses, une invasion des tissus environnants et une invasion vasculaire.

B.8.2 Tumeurs du système nerveux central :

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 (tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1) avec lesquels ils sont associés dans 20 à 40%.

Il s'agit soit d'un élargissement diffus du tronc, soit de lésions focales. Les règles pronostiques classiques ne sont pas applicables en cas de NF1, car ces gliomes en règle de bas grade évoluent lentement et peuvent même régresser.

Seules les tumeurs symptomatiques et évolutives doivent être traitées : dérivation, exérèse d'un bourgeon exophytique, radiothérapie.

Le thalamus, les hémisphères cérébraux, le cervelet, la moelle épinière et les méninges peuvent, eux aussi, être le siège d'astrocytomes, épendymomes, médulloblastomes, tumeurs neurectodermiques dysembryoplasiques ou méningiomes [211].

B.8.3 Les hémopathies malignes :

Le risque global des hémopathies malignes associées à la NF1 n'excède pas 1%. Il s'agit de leucémies aiguës myéloblastiques, de leucémies myéloïdes chroniques juvéniles (LMCJ) et de myélodysplasies avec monosomie 7 du nourrisson (10% liées à la NF1) [213]. Leur présentation clinique et leur pronostic ne diffèrent pas des formes non associées à la NF1, en dehors de la présence possible de xanthogranulomes cutanés.

En effet, le risque de leucémie myéloïde est extrêmement faible au cours de la NF1 (0,004% des cas), mais semble augmenter en cas d'association avec des xanthogranulomes juvéniles [66]. Ainsi, la présence de XG et de NF1 chez un jeune enfant devrait avertir le médecin de la possibilité d'apparition d'une LMCJ, en particulier chez les patients ayant des antécédents familiaux de NF1.

B.8.4 Tumeurs malignes secondaires :

La NF1 expose à un *risque de second cancer et de cancers multiples*, favorisés par la radiothérapie et des anomalies génétiques constitutionnelles associées (cancer familial du côlon, syndrome de Li-Fraumeni, sclérose tubéreuse de Bourneville...).

Des études concernant les enfants NF1 traités pour une complication tumorale ont montré une augmentation significative du nombre de tumeurs malignes secondaires au traitement (ostéosarcome, syndrome myélodysplasique...) [66].

Dans notre série, aucun des patients ne présentait ces complications carcinologiques.

Tableau 7: répartition et incidence des principales complications tumorales de la neurofibromatose type 1 (enfants et adultes) [99].

Type	Incidence
Neurofibromes cutanés et sous-cutanés	20–90 %
Neurofibromes plexiformes	30 %
Xanthogranulomes	1–2 %
Gliome des voies optiques	15–20 %
Autres tumeurs cérébrospinales	5 %
Tumeurs malignes des gaines nerveuses	5–15 %
Leucémies et myélodysplasies	≤1 %
Wilms, neuroblastomes, rhabdomyosarcomes	1–2 %
Phéochromocytomes	≤1 %
Tumeurs carcinoïdes	0,6–1,5 %
Divers (kystes et fibromes osseux, léiomyomes, ganglioneuromes, cancers coliques, lymphomes, mélanomes de la choroïde, tumeurs stromales du tube digestif, seconds cancers et cancers multiples)	<1 %

VI. PRISE EN CHARGE :

1. Critères du diagnostic :

Le diagnostic de NF1 est un diagnostic clinique que l'on peut porter chez un individu si au moins deux des sept critères sont présents (tableau 8) [80, 81]. Ces derniers ont fait l'objet d'une conférence de consensus du National Institute of Health de Bethesda en 1988. Ces critères cliniques sont suffisants pour poser le diagnostic compte tenu de leur excellente sensibilité et spécificité. Le diagnostic moléculaire peut être proposé dans des indications bien définies : diagnostic précoce de forme sporadique ou de formes atypiques, mais également dans le cadre du diagnostic anténatal et préimplantatoire [19,82].

Tableau 8 : Critères diagnostiques de la NF1 - Conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH – Bethesda, 1988) [83].

- 1. Un apparenté du premier degré atteint suivant ces critères (parent, fratrie ou enfant).**
- 2. Au moins 6 tâches café au lait (TCLs) dont le plus grand diamètre est :**
 - Supérieur à 5 mm avant la puberté.**
 - Supérieur à 15 mm après la puberté.**
- 3. Des lentigines axillaires ou inguinales.**
- 4. Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.**
- 5. Un gliome des voies optiques (nerfs et/ou chiasma).**
- 6. Au moins 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens)**
- 7. Une lésion osseuse caractéristique :**
 - Dysplasie sphénoïdale.**
 - Un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans Pseudarthrose.**

2. Démarche diagnostique :

* **Chez l'adulte**, le diagnostic de la NF1 est habituellement facile sur les données de l'examen clinique.

* **Par contre dans la petite enfance**, où les taches café au lait peuvent rester longtemps le seul signe, en l'absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens [66]. En effet, les nodules de Lisch ne sont retrouvés que chez 10% des enfants de moins de deux ans et les neurofibromes n'apparaissent que tardivement au moment de la préadolescence. Ainsi, le recours à l'IRM cérébrale chez l'enfant est parfois utile pour poser un diagnostic positif. Elle peut révéler un gliome des voies optiques asymptomatique ou mettre en évidence des hypersignaux sur les images pondérées en T2 (objets brillants non identifiés ou OBNI) qui ont également une grande valeur diagnostique.

Les radiographies des os longs peuvent constituer également un argument complémentaire utile au diagnostic [25].

Le diagnostic moléculaire, parfois possible, n'est nécessaire qu'exceptionnellement (lorsque certains critères diagnostiques manquent), et n'est pas utilisé en pratique courante. Il peut être utilisé dans les formes familiales à l'aide de méthodes de diagnostic indirect utilisant des marqueurs polymorphes intra-géniques [132].

Le diagnostic de la NF1 doit être précoce pour prévenir les complications et notamment chez l'enfant pour dépister les obstacles à la maturation psychologique et à une scolarité normale. Une estimation du quotient intellectuel et des tests psychologiques sont nécessaires.

Quelque soit l'âge, lorsque le diagnostic de NF1 est suspecté, il est nécessaire de pratiquer un premier bilan de santé minutieux du patient, afin de faire une évaluation complète de la maladie [83].

A. Par l'interrogatoire : il faut s'enquérir des antécédents personnels du patient, ainsi que des antécédents familiaux et établir un arbre généalogique. A l'anamnèse, il faut également retracer l'évolution de la maladie et rechercher les signes fonctionnels.

Pour nos patients il n'y a pas d'antécédents familiaux ni de consanguinité, il a semblé obsolète de faire un arbre généalogique.

B. Par l'examen clinique général : il faut rechercher les signes cutanés de la maladie et évaluer leur préjudice esthétique et/ou fonctionnel et les signes de gravité de la maladie notamment l'HTA, les neurofibromes plexiformes, les atteintes squelettiques et les déficits neurologiques et visuels [214].

C. Par les examens cliniques spécifiques :

C.1. Examen ophtalmologique :

Il doit faire partie du bilan systématique de la maladie car la préservation de la vision et la détection précoce des tumeurs du système nerveux central constituent deux des objectifs principaux de ce bilan.

Le bilan ophtalmologique comprend :

❖ **L'examen du segment antérieur à la lampe à fente :**

Il permet de déceler les nodules iriens de Lisch et il a à ce titre un double intérêt diagnostique : d'un côté, il permet de confirmer le diagnostic clinique de la maladie, de l'autre, il permet de distinguer la NF1 des autres formes de neurofibromatoses (notamment acoustique et segmentaire) où ils seraient absents [130].

Cet examen a été réalisé chez tous nos patients et n'a pas révélé de nodules de lisch.

❖ **Le fond d'œil :**

C'est un examen important compte tenu de la fréquence des tumeurs du SNC et de leur gravité potentielle. Le fond d'œil recherchera différentes anomalies : atrophie optique à bords nets ou flous, œdème papillaire, hémorragies et exsudats, dilatation ou occlusion veineuses, plis rétiens évoquant la possibilité d'un gliome optique ou chiasmatique, un neurofibrome orbitaire profond, un méningiome orbitaire ou une autre tumeur du SNC; il aboutira donc à pratiquer des examens complémentaires (scanner cérébral et orbitaire ou IRM).

Le fond d'œil réalisé a montré dans un seul cas un œdème papillaire bilatéral.

❖ **Le champ visuel :**

Il est indispensable pour les mêmes raisons que le fond d'œil ; et devra être bilatéral et comparatif.

Il n'a pas été demandé chez nos patients.

❖ **Mesure de l'acuité visuelle :**

Elle doit être effectuée lors du premier examen car elle constitue un élément de référence. De plus, le premier signe d'un gliome optique est souvent une baisse de l'acuité visuelle. Elle s'accompagne de la recherche d'un strabisme amblyopique qui peut être soit la conséquence d'un gliome optique, soit la conséquence d'une altération des fonctions oculomotrices en rapport avec des neurofibromes développés à l'intérieur de l'orbite [102].

Aucun de nos patients n'a bénéficié de la mesure de l'acuité visuelle, celle-ci a sursis par la neuroimagerie.

C.2. L'examen ORL :

La consultation ORL fait également partie du bilan systématique de tout patient atteint de NF1. Chez l'enfant, le dépistage d'une déficience auditive est particulièrement important car celle-ci peut venir se surajouter au retard de développement fréquemment noté chez les enfants et aggraver les troubles de l'apprentissage (lecture en particulier). Ce dépistage devra être renouvelé périodiquement. L'examen de l'enfant comporte la recherche de signes d'alerte (jouets sonores), la recherche de réactions d'orientation de l'enfant (examen pratiqué à partir de l'âge de 4 mois).

On pratique un audiogramme si l'âge de l'enfant le permet et éventuellement des méthodes objectives s'il persiste un doute après les épreuves cliniques.

En cas de perturbation, on peut ensuite étudier les potentiels évoqués du tronc cérébral qui permettent l'étude de la fonction cochléaire et des voies auditives. L'étude de ces potentiels peut se faire dès la naissance pendant le sommeil. Les résultats permettent de différencier surdités de transmission, de perception et atteinte centrale [102].

De manière implicite nos patients n'auraient pas de troubles auditifs (non signalés par les parents).

C.3. examen orthopédique :

Il doit faire partie des examens de première consultation d'un malade atteint de la neurofibromatose surtout à la recherche des complications notamment des dysplasies osseuses, une érosion des os, une ostéoporose ou des scolioses.

Cet examen a objectivé chez un seul de nos patients une hyperlordose lombaire.

C.4. Les tests psychométriques de référence préscolaire :

Compte tenu de la fréquence importante des troubles d'ordre intellectuel chez les enfants atteints de NF1, il est important d'évaluer le retard scolaire éventuel, l'importance des difficultés d'apprentissage et des troubles du langage afin de pouvoir aider ces enfants.

A titre d'exemple, on peut les diriger vers des structures spécialisées qui leur permettront une insertion scolaire plus facile [83].

Ces tests n'ont pas été réalisés pour nos patients. Cependant le patient d'observation n°3 avait un déficit intellectuel sévère avec difficulté relationnelle, et n'était pas scolarisé, et le patient d'observation n°4 n'avait présenté cliniquement de trouble cognitifs et suivie une scolarité normale.

D.Par les examens complémentaires :

La place des examens complémentaires systématiques est mineure au cours de la NF1 par rapport au suivi clinique du fait de la rareté des complications, et surtout de leur caractère symptomatique. Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. Les investigations systématiques peuvent être utiles à des fins de recherche clinique, mais malades et médecins doivent être conscients que ces investigations ne peuvent s'inscrire que dans le cadre de protocoles [19].

D.1. Le dosage des métanéphrines urinaires :

La recherche d'un phéochromocytome se justifie en dépit de sa rareté pour plusieurs raisons :

- il n'est pas toujours symptomatique.
- il peut avoir des conséquences dramatiques pour le patient s'il n'est pas reconnu à temps.
- Il est important de savoir que le patient est porteur d'une telle tumeur car les patients atteints de NF1 ont fréquemment recours à la chirurgie et donc à l'anesthésie avec toutes les conséquences redoutables si le phéochromocytome n'est pas reconnu au préalable.

Ce dosage n'a pas été réalisé chez nos patients.

D.2. L'échographie abdominale et pelvienne :

Sa pratique systématique dans le bilan initial de la NF1 est controversée. Cependant, elle peut être utile à la recherche de neurofibromes profonds (et éventuellement au dépistage d'un phéochromocytome de taille importante).

Tous nos patients ont bénéficié d'une échographie abdominale qui s'est révélée normale.

D.3. Les radiographies :

❖ Du crâne et du rachis :

Les clichés radiographiques du crâne peuvent retrouver une hypertrophie osseuse de l'orbite ou une dilatation d'un canal optique [83, 214]. Les radiographies du rachis devraient faire partie du bilan initial de la NF1 chez l'enfant en particulier car l'étude du rachis (clinique et radiologique) a un intérêt diagnostique, puisqu'il constitue un des sites privilégiés de la maladie.

Les anomalies à dépister sont [215] :

- Les scolioses et les cyphoscolioses (évolution rapide).
- Le scalloping vertébral.
- La dysplasie vertébrale.
- Le ramollissement diffus du squelette.

❖ Radiographies osseuses :

Elles sont orientées par la clinique : courbure tibiale ou antébrachiale (petite enfance), cyphoscoliose, anomalie osseuse faciale, neurofibrome plexiforme de la tête ou des membres.

Aucun patient n'a bénéficié de ces examens, une macrocranie a été mentionnée chez qu'un seul malade dont le scanner s'est révélé normal.

D.4. La tomodensitométrie ou mieux l'IRM cérébrale :

Elles sont proposées de façon systématique par certains auteurs comme Riccardi [216]. Pour d'autres, la neuro-imagerie n'est indispensable que s'il existe des signes neurologiques et/ou ophtalmologiques évocateurs d'anomalie cérébrale [217].

Dans la petite enfance, le risque de retentissement d'un gliome optique est plus grand et souvent d'appréciation clinique difficile à cet âge. Le recours systématique à la neuro-imagerie semble nécessaire.

Nos quatre patients ont bénéficié d'une neuro-imagerie.

E. La description des principaux signes radiologiques :

E.1. Les lésions crânio-encéphaliques :

E.1.1. La macrocéphalie : est présente chez environ 70% des enfants. Elle peut être symétrique ou asymétrique et ne s'accompagne pas de signes radiologiques d'hypertension intracrânienne. Elle est due à une augmentation du volume cérébral [218,219].

Aucun de nos patients ne présentait cette lésion, par contre il y a un qui présente une macrocranie décelé cliniquement.

E.1.2. La dysplasie osseuse du crâne comprend :

➤ Les lacunes de la voûte :

Elles sont situées le long des sutures et concernent les deux tables, réalisant des déhiscences pures à bords nets, sans condensation péri-lacunaire. La plus évocatrice est la lacune du lambda siégeant à la partie terminale de la suture lambdoïde (Figure 36). Elle est tout à fait spécifique de la maladie et peut s'accompagner d'une hypoplasie mastoïdienne homolatérale. D'autres lacunes peuvent se voir, notamment à la partie postéro-inférieure de la suture sagittale.

➤ **La dysplasie sphénoïdale :**

L'hypoplasie de la grande aile du sphénoïde est une lésion très caractéristique de la NF1. Elle cause un défaut dans le mur orbitaire postérieur avec possibilité d'une hernie du lobe temporal dans l'orbite [220].

En tomodensitométrie, le défaut de la grande aile du sphénoïde s'associe à un élargissement antéro-postérieur de la fosse crânienne moyenne (Figure 37).

On retrouve parfois une hémihypertrophie du crâne homolatérale alors que les cellules ethmoïdales et le sinus maxillaire homolatéraux sont hypoplasiques. La selle turcique peut être élargie et inclinée du côté de la dysplasie sphénoïdale, sans pathologie hypophysaire associée [221].

Aucun de nos patients ne présentait ces dysplasies osseuses, ni de la voûte ni de l'aile sphénoïde.

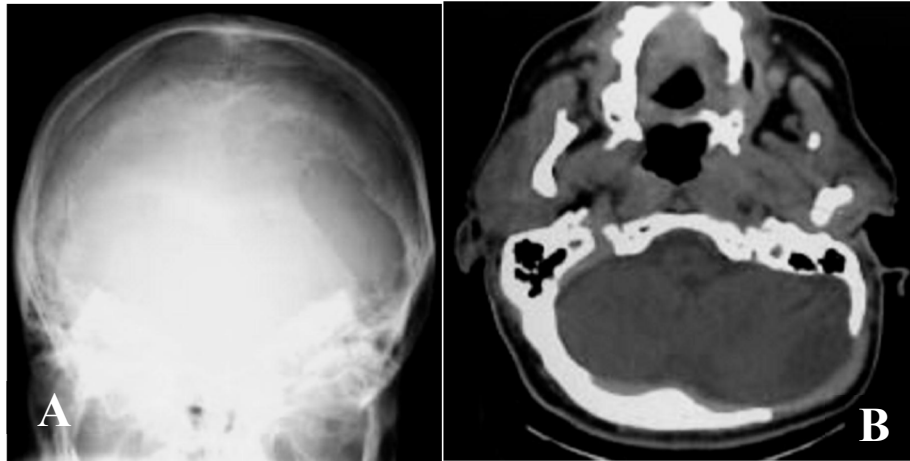


Figure 36 :

- A. Radiographie simple du crâne : présence d'une lacune régulière de la suture lambdoïde gauche.
- B. Tomodensitométrie : confirmation du defect osseux [87].

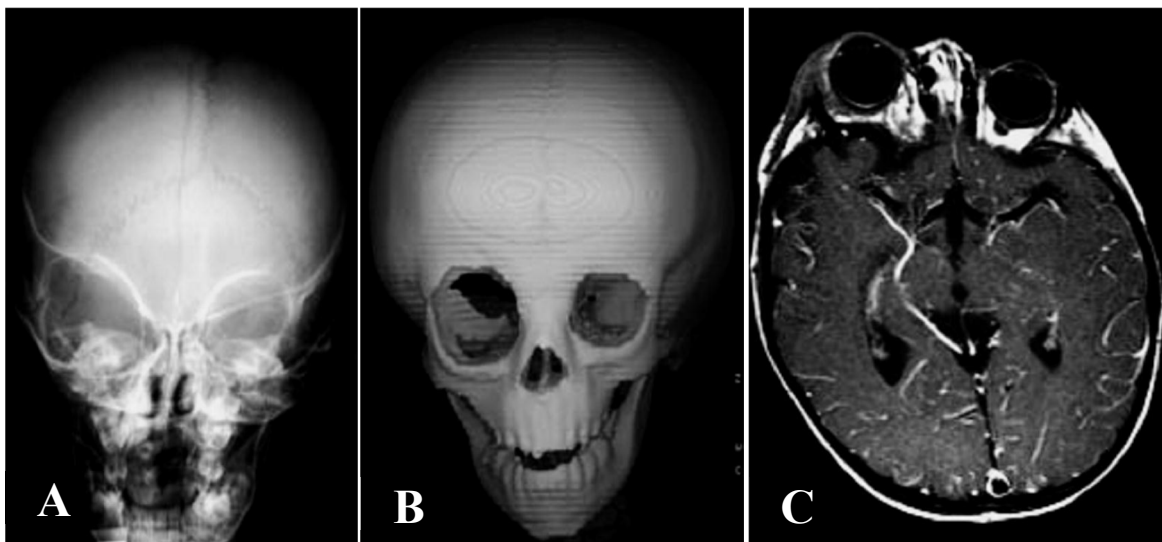


Figure 37 :Garçon, 2 ans : dysplasie sphéno-orbitaire droite [87].

- A. Cliché simple du crâne de face : présence d'une déformation de l'orbite droite.
- B. Reconstruction tomodensitométrique 3D confirmant la dysplasie, avec élargissement de la fente sphénoïdale.
- C. Imagerie par résonance magnétique, séquence pondérée T1 après injection : exophtalmie avec defect de l'aile du sphénoïde et hernie antérieure du lobe temporal, agrandissement de la fosse temporale droite.

E.1.3. Le gliome des voies optiques (GVO) :

La définition radiologique du GVO comporte un épaississement du nerf optique et du chiasma (Figure 38). La prise de contraste est variable et peut être absente [222]. L'atteinte bilatérale des nerfs optiques, quelle que soit la portion concernée, est un signe neuroradiologique reconnu comme spécifique de la NF1. L'atteinte des nerfs optiques consiste soit en un élargissement tubulaire et tortueux du nerf, de taille supérieure à 3mm [223], soit en une masse fusiforme. Il existe une infiltration tumorale périneurale circonférentielle, s'étendant à l'espace sous-arachnoïdien et respectant le plus souvent les fibres nerveuses centrales. Cette infiltration périneurale se traduit en IRM par un élargissement fusiforme du nerf, iso-intense au parenchyme cérébral en séquence pondérée T1, avec un hypersignal en séquence pondérée T2. Ces tumeurs peuvent également concerner le chiasma, les radiations optiques et l'hypothalamus.

La classification établie par Dodge et al. Comprend 3 stades [224] :

dans le stade 1, la tumeur concerne uniquement le nerf optique ;

dans le stade 2, la tumeur atteint le chiasma, avec ou sans atteinte du nerf optique ;

dans le stade 3, il existe une atteinte des radiations optiques ou de l'hypothalamus.

Ces gliomes non sont pas présents chez aucun de nos patients.

E.1.4. Autres tumeurs :

La constatation d'un élargissement du conduit auditif interne sur l'IRM est fréquente, mais ne signifie pas obligatoirement qu'il existe un neurinome de l'acoustique. Elle est généralement en rapport avec une dysplasie osseuse du rocher ou une ectasie durale.

D'autres tumeurs cérébrales peuvent être retrouvées : des gliomes de bas grade, des méningiomes, des épendymomes.

Aucun de ces tumeurs n'a été présent chez aucun de nos malades.

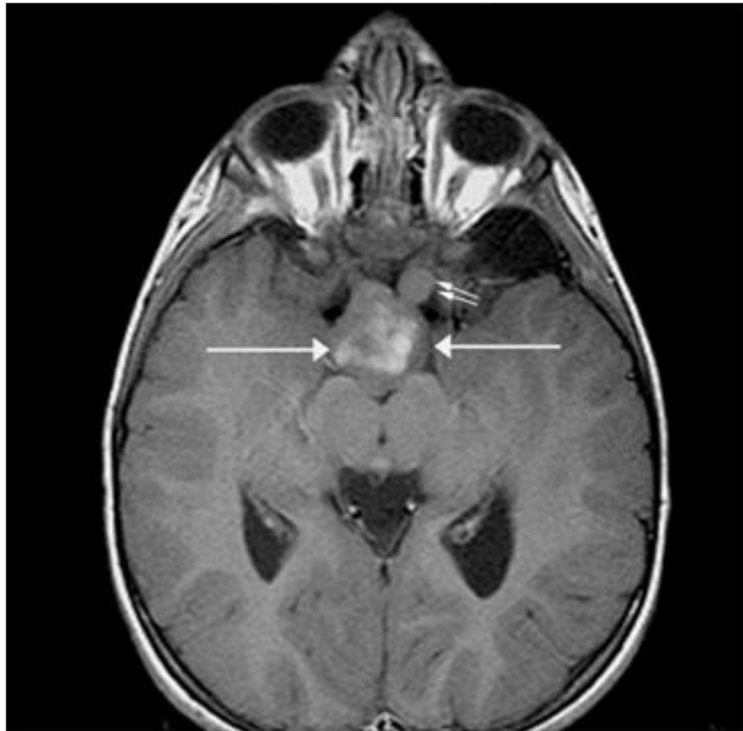


Figure 38 : IRM cérébrale: Coupe axiale montrant un gliome du chiasma et du nerf optique gauche. [225].

E.1.5. Les lésions dysplasiques intra-parenchymateuses :

Les OBNI ou objets brillants non identifiés correspondent à des zones focales d'intensité de signal élevée en séquence T2 à l'IRM [226] (Figure 39).

Ces hyperintensités se manifestent par des zones anormalement brillantes au niveau du cerveau et de la moelle épinière [227]. Elles sont considérées comme pathognomoniques de la NF1 et pourraient à l'avenir constituer un critère diagnostique [228].

Invisibles au scanner, les OBNI surviennent sans effet de masse significatif et en dehors de tout signe neurologique focal ou de macrocéphalie [229]. Leur prévalence est estimée entre 43 et 79% [230], de manière accrue chez les garçons selon certaines études [227], et ils impliquent chez la grande majorité des patients en étant porteurs des sites cérébraux multiples. Plusieurs études ont ainsi rapporté que plus de 60% des enfants étaient concernés par 2 régions ou plus [227, 228, 231].

Par ailleurs, les OBNI sont systématiquement localisés dans les ganglions de la base, mais ils sont également souvent observés dans le cervelet, le tronc cérébral, le thalamus, et parfois dans d'autres structures de la substance blanche ou de la substance grise [70, 232, 233].

Comme l'indique leur nom, la signification clinique des OBNI reste inconnue pour le moment [234,235]. Plusieurs hypothèses spéculent sur l'histoire naturelle de ces hyperintensités : tumeurs de faible grade, hétérotopies, hamartomes, myéline chimiquement anormale, fluide accru de myéline associé à une prolifération gliale hyperplasique ou dysplasique.

L'hypothèse explicative la plus aboutie est celle de North et al, supposant que les OBNI sont liés à la mutation initiale du gène NF1 [228]. Cette mutation entraînerait un contrôle anormal de la croissance et de la différenciation cellulaire dans le cerveau de certains patients, provoquant des aires de gliose dysplasique et de myélinisation aberrante à l'intérieur du parenchyme cérébral. Ces phénomènes seraient assimilables à des lésions, sources de perturbation des circuits neuronaux, lesquelles apparaîtraient en retour comme des zones d'intensité de signal augmentée à l'IRM.

Ces OBNI sont objectivé sur IRM cérébral chez un seul de nos patients (cas n°3).

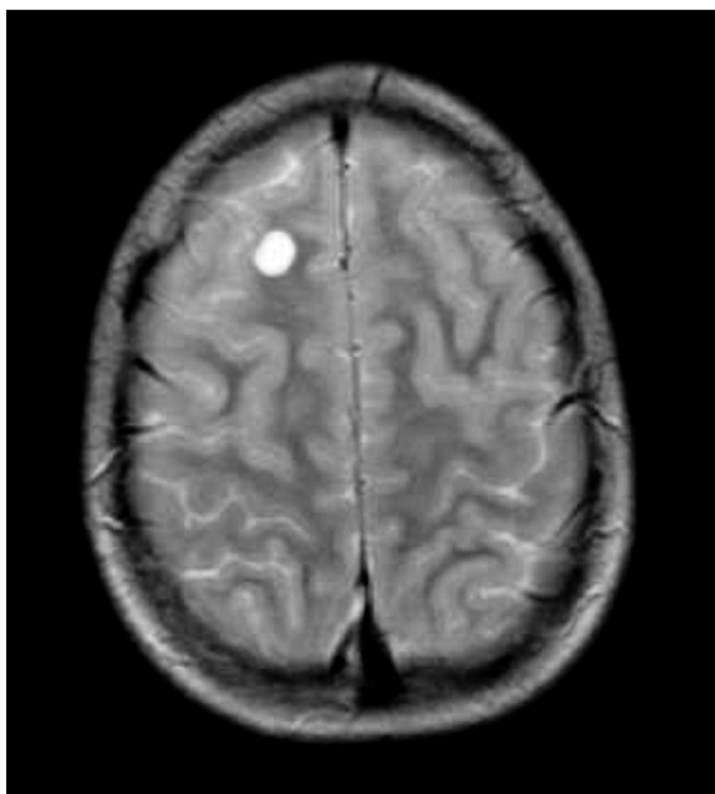


Figure 39 : Objet Brillant Non Identifié à l'IRM en T2, de 10 mm de diamètre, localisé dans la substance blanche du lobe frontal droit en coupe axiale chez un enfant NF1 âgé de 11 ans [236].

E.2. L'atteinte rachidienne et pararachidienne :

E.2.1. La dysplasie osseuse concerne également les vertèbres avec une déformation concave de la corticale osseuse, encore appelée « **scalloping** » ou Festonnement vertébral [237] (Figure 40). Il s'agit d'une hyperconcavité d'une des faces non discales, d'un ou plusieurs corps vertébraux, plus fréquemment observée à la face postérieure des vertèbres lombaires.

Tout à fait spécifique, le festonnement est attribué à la dysplasie mésodermique qui fragilise l'os postérieur, il s'accompagne en règle, d'une ectasie durale et les rapports de cause à effet entre ces deux anomalies ne sont pas démontrés.

Le « scalloping » s'observe parfois également en avant et les vertèbres ainsi touchées sur leurs deux faces antérieure et postérieure présentent alors un aspect en diabololo. Plus rarement, on observe un festonnement latéral.

E.2.2. Les anomalies de la statique sont retrouvées dans 40% des cas :

La cyphose cervicale est très évocatrice de la NF1. C'est une cyphose pure évolutive, sans scoliose associée, à court rayon, en règle centrée sur les vertèbres cervicales moyennes. Il existe un tassement cunéiforme des vertèbres qui présentent également des signes de dysplasie ectodermique.

La gravité potentielle de cette atteinte justifie un examen systématique du rachis cervical avant toute anesthésie ou geste thérapeutique sur le reste du rachis [238].

Parfois on retrouve une lordose cervicale exagérée, une lordose dorsale ou une cyphoscoliose dorsolombaire (Figure 40), par contre dans notre série on a une patiente qui présente une hyperlordose lombaire.

Les scolioses sont souvent évolutives (5° par an en moyenne) et justifient parfois un traitement actif [239].



Figure 40:

A. Dystrophie osseuse caractéristique de la NF1 : scalloping vertébral [66].

B. Garçon, 3 ans ; Face du rachis dorsolombaire: scoliose dorsolombaire, amincissement des pédicules gauches lombaires [87].

E.2.3. Les lésions intracanales comprennent des tumeurs médullaires, des ectasies dures et des neurofibromes (Figure 41).

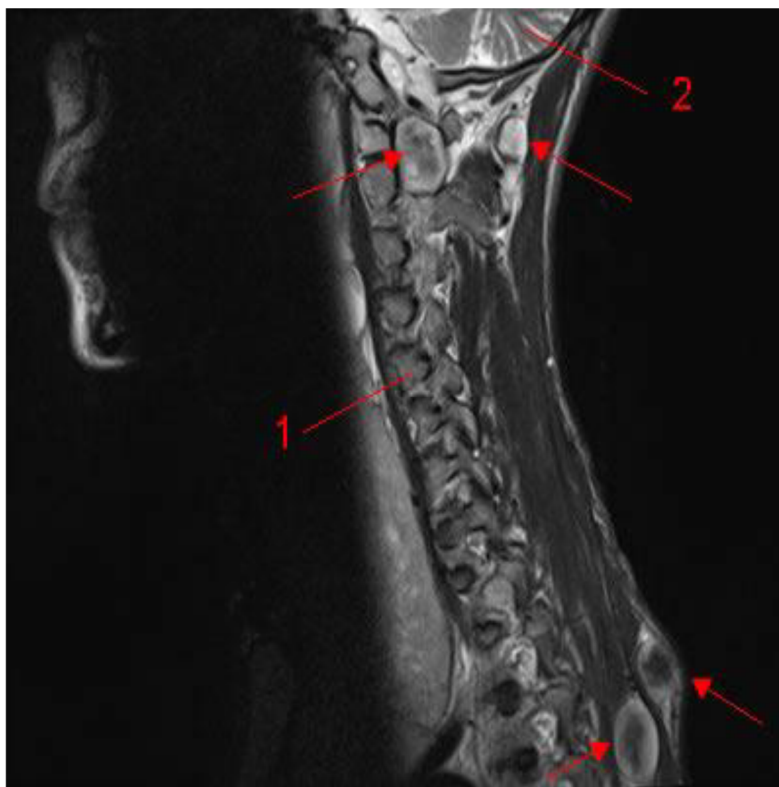


Figure 41 : IRM du rachis cervical ; coupe sagittale(T2) : multiples neurofibromes au niveau des régions cervicales superficielles et profondes. [240,241].

E.3. Autres atteintes squelettiques :

E.3.1. La lésion costale consiste en un trouble du modelage avec ondulation des bords, rétrécissements et zones hypoplasiques, donnant à la côte un aspect torsadé très évocateur. L'atteinte peut concerner une ou plusieurs côtes. Un élargissement de certains espaces intra-costaux peut s'observer en rapport ou non avec un neurofibrome.

Non sont pas présentaient chez aucun patients de notre série.

E.3.2. Une asymétrie de croissance peut toucher n'importe quel segment corporel, responsable d'un gigantisme localisé. Ces hypertrophies osseuses sont souvent localisées aux membres inférieurs et doivent faire rechercher un neurofibrome plexiforme associé.

Le patient d'observation n°4 présentait une inégalité des membres inférieurs, et qui peut être secondaire à une asymétrie de croissance.

E.3.3. Les anomalies périostées sont secondaires à la dysplasie mésodermique: des traumatismes modérés sont ainsi responsables d'hématomes sous-périostés avec ossification secondaire (Figure 42).

Au décours de l'épisode initial marqué par les douleurs, apparaît un liséré calcifié plus ou moins ondulé entourant l'os à distance comme un manchon (autour de l'hématome).

L'évolution est variable : stabilisation ou involution lente laissant place à une hypertrophie en largeur de l'os, avec parfois une corticale festonnée. Ces anomalies non décrite chez aucun de nos malades.



Figure 42 : Garçon, 8 ans : hématome sous-périosté ossifié du tiers moyen du tibia [87].

E.3.4. Les incurvations et pseudarthroses congénitales sont tout à fait spécifiques. L'incurvation touche en règle le tibia, parfois le péroné. Il s'agit d'une courbure antéro-latérale centrée au 1/3 inférieur et 1/3 moyen. La corticale est épaissie dans la concavité. Il peut exister une petite lacune au sommet. Le tibia est nettement allongé par rapport à son homologue.

La courbure peut se stabiliser ou évoluer vers une fracture et une pseudarthrose secondaire.

La pseudarthrose « congénitale » peut toucher également les deux os de l'avant-bras et être présente dès la naissance, ou se développer pendant la première décennie. Les aspects varient d'une bande claire transversale au sommet de l'incurvation à la véritable solution de continuité avec désalignement

des fragments dessinant une angulation nette. Le fragment supérieur présente une extrémité évasée, concave avec une obturation du canal médullaire. Le fragment inférieur est pointu et s'invagine dans la concavité du fragment sus-jacent (aspect dit « en sucre d'orge sucé »).

Cette anomalie, difficilement curable a un très mauvais pronostic fonctionnel (Figure 43).

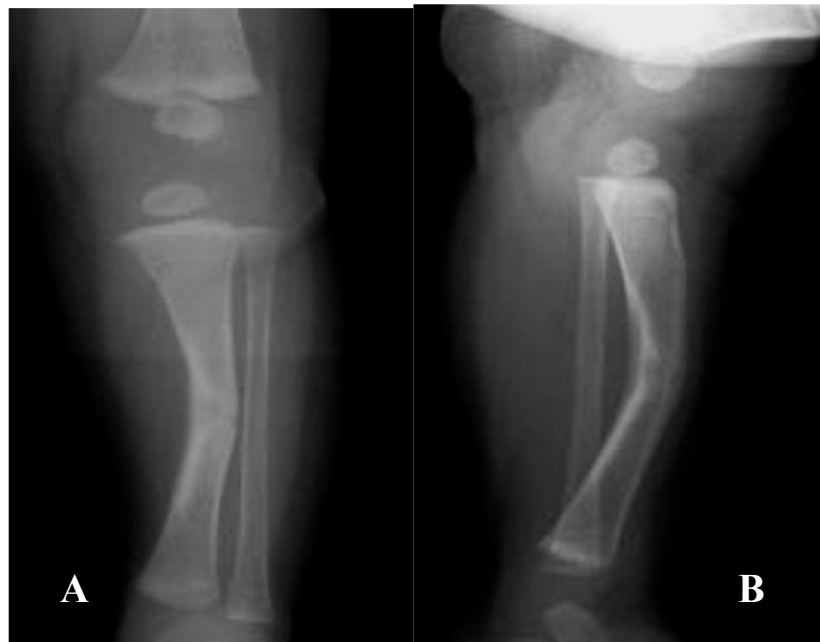


Figure 43 :

A, B : Garçon, 5 mois. Radio standard de la jambe gauche face et profil. Incurvation de la jambe gauche : courbure congénitale du tibia avec angulation postéro-interne [87].

E.3.5. Les fibromes osseux bénins ont un aspect semblable à celui observé en dehors de la NF1. Aucun de nos patients ne présentait ces fibromes.

E.4. Atteintes vasculaires :

E.4.1. Atteintes cérébrovasculaires :

Les altérations vasculaires cérébrales sont mises en évidence par l'artériographie. Il s'agit surtout de sténoses artérielles [242] portant essentiellement, mais non exclusivement, sur le système carotidien. Il semble s'agir de sténoses stables non évolutives.

Parfois révélées par un épisode ischémique brutal, elles sont souvent totalement latentes.

L'aspect réalisé rappelle beaucoup celui du moya-moya avec interruption plus ou moins totale de la portion supra-clinoïdienne de la carotide interne et développement d'un riche réseau télangiectasique de suppléance pseudoangiomateux de la base (Figure 44).

Une autre variété d'altération est la dilatation pseudo-anévrysmale de la carotide interne, véritable dysplasie artérielle.



Figure 44 : image angiographique montrant une sténose de l'artère carotide interne avec développement d'un réseau de néovascularisation collatérale de suppléance donnant un aspect en volute de fumée «Moya-Moya» [243].

E.4.2. Atteinte rénovasculaire :

Un écho doppler des artères rénales peut être réalisé en première intention devant une HTA chez un enfant atteint de NF1, à la recherche d'une lésion sténosante. Cependant, le diagnostic d'HTA rénovasculaire dans le cadre de la NF1 est établi par angio-artériographie rénale. En effet, il s'agit de l'examen complémentaire essentiel pour explorer les patients atteints de NF1 présentant une HTA.

L'artériographie rénale est nécessaire pour déterminer précisément les lésions des artères rénales [244].

Les aspects angiographiques des lésions des artères rénales que l'on peut rencontrer sont :

- Une ou plusieurs sténoses uni- ou bilatérales des artères rénales (Figure 45).
- Un ou plusieurs anévrysmes sur le tronc des artères rénales ou sur ses branches intra-rénales, isolés sans sténose (Figure 46).
- Une dilatation tronculaire post sténotique progressivement croissante.

L'angioscanner spiralé est un examen non invasif, qui permet d'étudier la lumière et la paroi artérielle, mais nécessite une injection intraveineuse de produit de contraste iodé en quantité bien plus importante que pour l'artériographie (120ml). Le couplage de l'angioscanner et de l'écho doppler améliorerait la sensibilité à près de 100% [245].

Aucun de nos patients ne présentait ces lésions vasculaires.



Figure 45 : image angiographique montrant une sténose unifocale tronculaire de l'artère rénale droite [246].

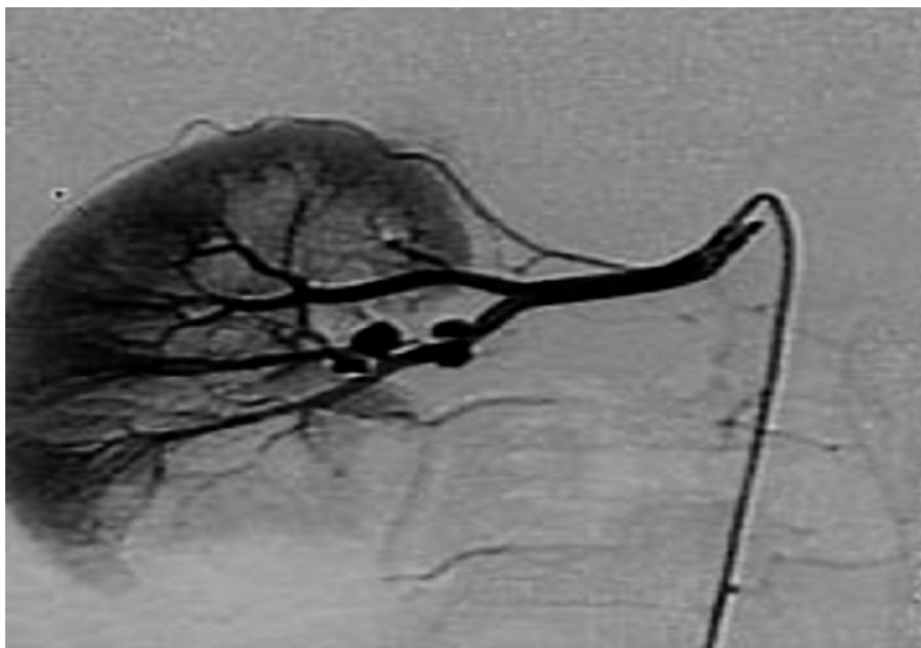


Figure 46 : Fille, 9 ans, artériographie sélective de l'artère rénale droite : Anévrysmes dysplasiques de l'artère rénale droite [87].

3. Diagnostic positif et bases moléculaires :

A. Le diagnostic indirect :

Il est actuellement proposé devant les formes familiales (au moins deux personnes atteintes) lorsque la collaboration familiale est possible (prélèvement des malades et personnes non atteintes).

Il repose sur l'analyse de ségrégation de polymorphismes intragéniques de l'ADN de type STR (*simple– sequence tandem repeat*) localisés dans les introns, permettant ainsi de caractériser le chromosome 17 porteur de la mutation délétère, en déterminant l'haplotype à risque dans la famille analysée [57].

Cette analyse permet de confirmer ou d'exclure le diagnostic de NF1 chez les apparentés de sujets atteints, de rassurer les sujets potentiellement à risque mais pour lesquels le diagnostic clinique n'est pas posé (moins de deux critères diagnostiques chez un enfant), et de proposer une surveillance adaptée et régulière aux individus porteurs de l'haplotype à risque, en particulier lorsque le diagnostic clinique est incertain.

B. Le diagnostic direct :

Dans les cas sporadiques, qui représentent environ la moitié des cas de NF1, l'utilisation des polymorphismes de l'ADN, à l'exception des cas de délétion intragénique, est inopérante. Seule l'identification de la mutation germinale permet d'apporter une aide équivalente à ces patients.

Le test direct correspond à la caractérisation précise cette mutation délétère.

La recherche de mutation dans le gène *NF1* est difficile et n'est entreprise, actuellement, que pour les patients avec un diagnostic clinique précis.

Selon la méthode utilisée, il n'est possible de détecter qu'entre 30 et 80% des mutations, ce qui oblige les laboratoires à utiliser plusieurs méthodes complémentaires pour accroître le taux de détection.

En pratique clinique, il n'y a pas d'indication pour le test direct dans l'état actuel des connaissances. La recherche de mutation germinale à partir de sang périphérique est difficile et longue. Elle reste encore du domaine de la recherche, et les patients qui acceptent d'être prélevés doivent être prévenus des difficultés de ces recherches.

Devant une personne cliniquement asymptomatique dans un contexte familial, il n'y a pas d'indication formelle au test génétique mais la demande pourra être examinée au cas par cas. La découverte d'une mutation délétère chez un patient est, en général, confirmée sur un deuxième prélèvement et permet de proposer une recherche ciblée de la mutation familiale aux autres membres de la famille [19].

Chez nos patients pas d'accès à la biologie moléculaire.

4. Le diagnostic prénatal :

Le diagnostic prénatal désigne des pratiques médicales ayant pour but de détecter in utero, chez l'embryon ou le fœtus, une affection d'une « particulière gravité ». Il permet de transformer la notion de risque en certitude : l'enfant à naître est atteint ou indemne [19].

Le diagnostic prénatal est difficile à envisager face à l'extrême variabilité de l'expression clinique de la NF1, y compris au sein d'une même famille, et vue notre incapacité actuelle pour prédire la gravité de la maladie chez un individu.

Cette réflexion est discutée au cas par cas avec les couples demandeurs, dans le cadre de la consultation de conseil génétique. Elle ne concerne qu'un petit nombre de couple à risque.

En effet, le diagnostic prénatal n'est à envisager dans les formes familiales que si l'analyse de ségrégation des polymorphismes de l'ADN est informative sur la mutation incriminée, et dans les formes sporadiques, si et seulement si la mutation a été identifiée (ce qui est rare). Il intéresse surtout ceux qui ont eu, dans leur expérience personnelle ou familiale, une ou plusieurs complications de la NF1.

Quand le diagnostic prénatal est envisagé, le généticien en précise les conditions de réalisation : type de prélèvements, fiabilité, avantages et inconvénients des examens à effectuer. Il organise la prise en charge du couple auprès des différents spécialistes (psychiatres, psychologues, biologistes moléculaires, obstétriciens) et accompagne le couple tout au long de la démarche [19].

Ce test génétique anténatal consiste en la réalisation de biopsies des villosités choriales trophoblastiques entre la 10ème et la 11ème semaine de gestation, ou de prélèvements de cellules amniotiques par amniocentèse à partir de la 16ème semaine d'aménorrhée. Ces examens comportent un faible risque d'avortement et ne sont réalisés que si les parents envisagent d'interrompre la grossesse si l'embryon est porteur du gène NF1 muté [103].

5. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) :

Le DPI peut être une alternative au diagnostic prénatal. Il consiste à réaliser un diagnostic biologique sur un embryon obtenu par fécondation *in vitro* avant son implantation dans l'utérus maternel. Les analyses de biologie moléculaire ou de cytogénétique sont réalisées à partir d'une ou de deux cellules prélevées sur les embryons de trois jours.

Seuls les embryons ne présentant pas l'anomalie recherchée (mutation NF1) seront alors réimplantés.

Cette technique nécessite, elle aussi, une consultation génétique préalable [25].

6. Principaux diagnostic différentiels :

A. La neurofibromatose type 2 :

L'évolution de nos connaissances a permis de différencier sans ambiguïté la neurofibromatose 1 (ou la neurofibromatose périphérique, caractérisé par la présence des neurofibromes cutanés, sous cutanés, et plexiformes, son incidence est de 1/ 3500 naissances, localisée sur le chromosome 17) et la neurofibromatose de type 2 (appelée aussi neurofibromatose centrale, elle se caractérise par des schwannomes vestibulaires bilatéraux (encore appelés neurinomes de l'acoustique) [59, 248]. dix fois moins fréquente que la NF1 (1 /33000 à 1/40000 naissances, localisée sur le chromosome 22) [117],

Les critères diagnostiques de la NF2 définis par la conférence de consensus du National Institut of health (NIH) de Bethesda en 1988 sont les suivants [76]:

I	Présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux à l'IRM
II	Un des parents du premier degré est atteint de NF2 et possède une tumeur Vestibulaire
III	Un des parents est atteint de NF2 et de deux manifestations suivantes : - o Neurofibrome - o Méningiome - o Gliome - o Schwannome - o Cataracte juvénile

Pour porter le diagnostic de la neurofibromatose de type 2, il faut que le patient présente une des trois situations sus-citées.

Cependant la présence de neurofibromes et de taches café au lait dans la NF2 (exceptionnellement en nombre supérieur à six) peut être à l'origine d'une confusion qui persiste encore parfois aujourd'hui entre ces deux pathologies totalement indépendantes [247].

B. Syndrome de Watson :

Watson a décrit trois familles présentant un syndrome ségrégant sur un mode autosomique dominant et associant une sténose pulmonaire, de multiples taches café au lait et un retard mental. La présence d'une sténose pulmonaire et d'un retard mental chez tous les patients est inhabituelle dans les familles NF1.

L'analyse de ces familles a montré la présence de nodules de Lisch et de neurofibromes chez certains des patients mais avec une fréquence diminuée par rapport aux patients NF1.

Les autres signes de NF1 sont absents. L'utilisation de marqueurs polymorphes du gène NF1 a permis de démontrer une relation entre le locus du gène NF1 et le syndrome de Watson, et deux mutations du gène NF1 ont été trouvées dans deux familles avec un syndrome de Watson : délétion de 80 kb – duplication de 42pb dans l'exon 28.

Le syndrome de Watson peut être actuellement considéré comme une forme allélique de NF1. Mais malgré ces éléments qui semblent l'associer à la NF1, la pathogénie du syndrome de Watson reste encore à découvrir [249, 250, 251].

C. Maladie des taches café au lait isolées :

L'existence de plus de six TCL est un des critères les plus fréquemment retrouvés chez les patients et doit faire rechercher un deuxième critère pour permettre de poser le diagnostic de NF1 avec certitude.

Dans un petit nombre de familles, les patients ne présentent que six taches café au lait ou plus avec une transmission de ce trait clinique suivant un mode autosomique dominant. Chez ces patients, l'examen ne trouve pas de neurofibrome ni de nodule de Lisch.

Comme il s'agit d'un diagnostic différentiel de la NF1, cette entité clinique a été nommée NF6 ou maladie des taches café au lait isolées multiples. La cause moléculaire de la NF6 reste encore incertaine.

L'étude de deux familles a permis de distinguer la ségrégation de ce trait clinique de celle de marqueurs moléculaires liés au gène NF1 sur le chromosome 17 et d'affirmer la non responsabilité du gène NF1.

Une autre étude a trouvé une liaison étroite entre le locus NF1 et la présence des TCL dans une famille (trois générations) avec une pénétrance complète, mais aucune mutation du gène NF1 n'a été décrite, à ce jour, dans ces familles. Il pourrait donc exister deux types différents de NF6 dont l'un serait lié au locus NF1.

En pratique, le diagnostic de NF6 reste un diagnostic d'exclusion et la découverte de plus de six TCL ou plus doit faire chercher des signes cliniques de NF1, en particulier chez les enfants [252, 253, 254].

D. Syndrome de Noonan :

Les signes cliniques d'un syndrome de Noonan comprennent une dysmorphie faciale caractérisée par une ptôse palpébrale, une hypoplasie de l'étage moyen de la face, un cou court et pterygium colli, des cheveux implantés bas et tournés en arrière, une petite taille, un pectus excavatus, un lymphoedème, une faiblesse musculaire, un retard pubertaire, des troubles cognitifs et une malformation cardiaque surtout à type de sténose de l'artère pulmonaire congénitale. Le syndrome de Noonan est dû à une mutation du chromosome 12 en 12q24.3 [255].

E. Syndrome LEOPARD :

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante [256]. Le syndrome LEOPARD est un acronyme anglais pour : **L**entigines, **E**CG conduction abnormalities, **O**cular hypertelorism, **P**ulmonic stenosis, **A**bnormal 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) [257].

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 [258].

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 [257]. 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 [259].

F. Le syndrome Protée :

Dysembryoplasie complexe d'évolution progressive, ce syndrome associe de façon variable une hémi hypertrophie corporelle segmentaire, une macrodactylie et des hamartomes conjonctifs et/ou épidermiques.

L'épaississement en masse cérébriforme des paumes et des plantes est particulièrement évocateur. L'histologie des masses sous-cutanées correspond à des tumeurs lipomateuses, hamartomateuses et/ou angiomateuses. La plupart des cas sont sporadiques (non dus à une transmission héréditaire), probablement liés à une mutation non létale, uniquement sous forme mosa ique [260].

G. La maladie de Von Hippel-Lindau :

La maladie de Von Hippel-Lindau est une affection génétique autosomique dominante. Le gène de la maladie, est situé sur le bras court du chromosome 3 en (3p25-26). Ce gène est suppresseur de tumeurs.

Dans cette maladie, le revêtement cutané est le plus souvent respecté, l'hémangioblastome de cervelet est le chef de file des atteintes nerveuses et parmi les anomalies ophtalmologiques, on retrouve l'angiomatose rétinienne. Les atteintes viscérales sont représentées par des kystes, angiomes, tumeurs du rein et du pancréas et le phéochromocytome.

Les critères diagnostiques sont alors basés sur [261, 262]:

La présence soit d'au moins 2 hémangiomes quelle que soit leur localisation soit d'un hémangioblastome accompagné d'une autre lésion majeure.

Ou, en présence d'une histoire familiale démonstrative (80% des cas), une seule lésion majeure suffit à affirmer le diagnostic.

H. 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.

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 nevus bleus, 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. [263]

G. 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. [264]

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 [265, 266]. 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).

K. Le syndrome NEM IIb ou III :

Les signes cutanés apparaissent dans le premier âge. Les nodules de la langue correspondent à des neurofibromes et ils intéressent aussi les lèvres et la face interne des joues [25].

L. Autres affections :

- Le syndrome du naevus épidermique
- Les lipomatoses
- Le syndrome de Bannayan-Riley-Rulvalcaba
- Le syndrome de Klippel-Trenaunay (hémangiome et hemihypertrophie)
- Schwannomatoses [267].

VII. EVOLUTION-PRONOSTIC :

A. Evolution :

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 9).

Pour 15 à 20% des sujets atteints de NF1, la morbidité est ou sera importante [268].

TABLEAU 9 : Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose de type 1 en fonction de l'âge [66].			
Complications	Notre série (%)	Séries de littérature (%)	Âge
Peau			
Neurofibromes plexiformes	0	30 à 39	<5ans
Xanthogranulome juvénile	0	1 à 2	Enfance
Œil			
Gliome des voies optiques	0	15	petite enfance
Symptomatiques	0	2 à 4	
Squelette			
Pseudarthrose	0	3 à 4	Enfance
Scoliose	0		Enfance
nécessitant chirurgie	0	2 à 4,4	Adolescence
Système nerveux			
Difficultés d'apprentissage	25	33 à 70	Enfance
Épilepsie	25	6 à 7	Enfance
Hydrocéphalie	25	1,5 à 2,6	Enfance
Cancers			
Neurofibrosarcome	0	3 à 4	Adolescence, adulte
Leucémie	0	<0,1	
Tumeur stromale digestif	0	5	
Hypertension artérielle			
HTA	0	5	Adulte
Phéochromocytome	0	<1	Adulte
Sténose de l'artère rénale	0	1	Enfance, Adolescence

La NF1 est une pathologie variable en terme de sévérité clinique, eu égard à son caractère « multisystème » : seulement 20% des enfants atteints ont des complications physiques significatives [269]. 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) [268].

À ce jour, aucun argument impliquant l'action de l'environnement n'a été proposé pour expliquer la grande variabilité phénotypique de la NF1 [19, 79].

La plupart des patients ne présentent que des symptômes légers avec très peu de complications, indétectables pour des personnes non familiarisées [270].

Dans d'autres cas, la maladie se manifeste par des atteintes cognitives sévères, des déformations physiques pouvant se caractériser par des défigurations ou des complications médicales sérieuses pouvant engager le pronostic vital [234, 241].

En 1987, Riccardi a proposé de graduer la sévérité de la maladie en 4 grades [271], de « sévérité minime » à « très sévère », en passant par « sévérité moyenne » et « sévère ». Ces grades sont déterminés par une augmentation du nombre de symptômes, mais aussi par leur retentissement sur le plan physique, scolaire et comportemental :

- ❖ **Grade 1** : TCL seules ou avec un petit nombre de neurofibromes cutanés sans conséquences cosmétiques ou fonctionnelles.
- ❖ **Grade 2** : neurofibromes cutanés en grand nombre et/ou entraînant des conséquences cosmétiques ou fonctionnelles limitées.

- ❖ **Grade 3** : neurofibromes cutanés en grand nombre, neurofibromes viscéraux, manifestations orthopédiques (pseudarthroses, scolioses), hypertrophie osseuse locale modérée, épilepsie bien contrôlée.
- ❖ **Grade 4** : atteinte sévère avec retentissement majeur incluant : tumeurs intracrâniennes et spinales, schwannomes malins, neurofibrosarcomes, phéochromocytomes, épilepsies non contrôlées, retard mental, hydrocéphalie et hypertrophie osseuse progressive ou diffuse.

Si la pénétrance de la NF1 est quasi-complète à l'âge de 5 ans, les symptômes peuvent évoluer avec le temps. Il reste cependant difficile de prédire cette évolution à long terme, même si les stades de Riccardi permettent de suivre les principaux changements au cours de la vie. En effet, certains des symptômes (notamment dermatologiques) peuvent être observés dès la naissance ou dans la petite enfance mais une apparition progressive plus tardive est aussi possible. En plus, certains signes cliniques tendent à s'exacerber à la puberté et pendant la grossesse, possiblement à cause de l'influence de certaines hormones [234].

Les complications comme l'hypertension, la défiguration, les tumeurs cérébrales et la malignité seraient plus communes et sévères à l'âge adulte [233]. Ceci étant, les risques de complications diffèrent selon la tranche d'âge [57].

Enfin, si la guérison n'est actuellement pas possible, la prise en charge thérapeutique permet un contrôle *à minima* des symptômes.

Dans notre série l'évolution a été marquée par la survenue d'un certain nombre de complications justifiant et soulignant la nécessité d'une surveillance de ces patients (voir Tableau 9).

Il est important de signaler que le fait de rassurer en plus d'un défaut de moyen conduit sans doute nos patients à négliger l'utilité du suivi et de ne pas consulter qu'à un stade tardif des complications.

Nos patients n'ont pas présenté de complications majeures, les deux nourrissons ont eu une évolution favorable sur le plan cognitif et moteur, cependant les deux enfants ont exprimé leur maladie par une sémilogie neurologique (cas n°3), et déformation rachidienne (cas n°4), seul leur suivi à long terme permet de les inclure dans la classification par grade plus valable à l'âge adulte.

B.Pronostic :

Il est difficile d'établir des généralités sur le pronostic, étant donné l'expressivité extrêmement variable de la maladie d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille. La NF1 est en général bien tolérée et ses manifestations neurologiques sévères représentent malheureusement plus souvent un motif de consultation plutôt qu'une découverte effectuée à l'occasion d'un bilan. (cas n°3 accusant une épilepsie pharmaco-résistante).

Les tumeurs observées lors d'une neurofibromatose constituent un élément péjoratif.

Selon les études rétrospectives, elles surviennent très précocement (avant 38 ans) et sont souvent multiples et de nature agressive [272]. La NF1 présente un risque certain de survenue de neurinomes rachidiens.

Les complications les plus sévères (neurologiques et dégénérescence maligne) surviennent dans un tiers des cas. Un gliome des voies optiques est présent dans 15% des cas de NF1 dont un tiers des cas avec un risque visuel ou d'autres complications secondaires au gliome. Le suivi à long terme de ces gliomes suggère que la survie à long terme est indépendante de leur présence. La plupart décède d'une seconde lésion intracrânienne, alors que le gliome optique reste stable [272]. La transformation sarcomateuse pour tous les patients atteints de NF1 est estimée entre 2 et 30% selon les auteurs. Il s'agit généralement d'un sarcome : neurofibrosarcome ou rhabdomyosarcome [273].

Le traitement de choix est l'exérèse chirurgicale la plus précoce et la plus large possible avec une radiothérapie complémentaire [274].

IX. TRAITEMENT DE NF1 :

La NF1 nécessite une prise en charge à vie et adaptée à l'âge des patients. Les structures multidisciplinaires sont particulièrement adaptées à la diversité de cette prise en charge.

Actuellement, il n'existe aucun traitement spécifique de la neurofibromatose de type 1[19].

La prise en charge des patients NF1 correspond donc à une surveillance régulière, essentiellement clinique, et au traitement des complications lorsqu'elles apparaissent [66].

Cependant, les avancées significatives de la recherche permettent raisonnablement d'ouvrir des perspectives thérapeutiques à moyen terme [2].

A. Traitement des manifestations cliniques de la NF1 :

A.1. Manifestations cutanées :

Les manifestations dermatologiques sont quasiment constantes au cours de la neurofibromatose de type 1 [70, 71]. Elles peuvent être gênantes esthétiquement et font souvent l'objet d'une demande thérapeutique de la part des malades.

A.1.1. Traitement des TCL et des éphélides :

Elles sont le plus souvent peu gênantes esthétiquement. Mais en cas de demande, l'excision chirurgicale des zones hyperpigmentées avec greffes ou lambeaux représente la solution la moins mauvaise tout en laissant une cicatrice souvent plus visible que la lésion initiale.

Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec l'utilisation des lasers YAG, Q-switched ruby et pulsés (figure 47). Cependant, les résultats semblent temporaires et des aggravations ont été rapportées. Ce traitement ne peut donc être recommandé actuellement [267, 276, 277].



Fig.47 : Traitement par laser de quelques Taches café au lait [278].

A.1.2. Neurofibromes cutanées :

❖ Traitement médical :

L'objectif d'un traitement médical serait de freiner la croissance en volume et en nombre des neurofibromes.

Deux études menées par Riccardi en 1990 ont montré une certaine efficacité du kétotifène (ZADITEN®) sur le prurit, les douleurs, la sensibilité, la croissance des neurofibromes, les hémorragies et la sensation du bien être des malades.

Les résultats des autres études sont beaucoup moins concluants, à l'exception de l'amélioration de la sensation prurigineuse.

❖ **Traitement chirurgical :**

L'excision chirurgicale est le traitement de référence des neurofibromes ; elle est cependant limitée par le nombre souvent important de lésions à retirer.

Des traitements par dermabrasion ont été rapportés. Néanmoins, la profondeur des neurofibromes dermiques rend cette technique peu applicable dans la majorité des cas [279].

Pour les lésions de moins de 1 centimètre, la destruction au laser CO2 constitue la solution pratique et esthétique la plus satisfaisante. Plusieurs centaines de neurofibromes peuvent être détruits en une heure et la cicatrisation se fait en trois semaines.

Un test au laser est systématiquement effectué avant d'envisager une destruction plus importante ; le malade doit être conscient des limites de cette procédure.

A.1.3. Neurofibromes périphériques nodulaires :

La chirurgie d'exérèse de ces neurofibromes doit se faire sous microscope pour éviter des séquelles fonctionnelles neurologiques [79].

A.1.4. Neurofibromes plexiformes :

La chirurgie constitue le traitement de choix des neurofibromes plexiformes. Le principal problème opératoire est la tendance de ces lésions à des hémorragies, nécessitant des transfusions massives de dérivés sanguins et des gestes hémostatiques complexes. Les suites opératoires peuvent être difficiles, à type de lymphorragie et/ou d'hématomes.

Les résultats sont souvent incomplets ; la structure histologique des neurofibromes plexiformes rend leur extirpabilité très délicate voire impossible et les limites de résection sont quasi systématiquement envahies par la lésion [280]. Toutefois, la réduction de la masse permet une amélioration fonctionnelle et esthétique très satisfaisante pour le malade.

Certains auteurs pensent que l'excision complète de la tumeur est préférable, pour éliminer le risque secondaire de la transformation maligne qui survient dans près de 10 à 15% des cas [281]. Cependant Il est aujourd'hui assuré que les destructions de neurofibromes n'entraînent aucun risque d'accélération de croissance des neurofibromes restants, ni de cancérisation. Le bénéfice psychologique de telles destructions est souvent considérable, pouvant permettre d'espérer le maintien ou la reconquête d'une vie affective, sociale, psychologique, normale ou quasi normale [79, 276].

Si la taille de la tumeur est trop importante pour permettre une fermeture directe, toutes les techniques de chirurgie réparatrice peuvent être utilisées : greffes de peau, lambeaux, microchirurgie reconstructrice, ou expansion cutanée [25].

A.1.5. Tumeurs malignes des gaines nerveuses :

Quel que soit le grade histologique, le traitement consiste en une exérèse large, complétée d'une radiothérapie en cas de résidu macro- ou microscopique.

Une chimiothérapie de première ligne peut être testée pour faciliter l'exérèse, le taux de réponse étant seulement de 25 à 30%. La survie globale à dix ans ne dépasse pas 20 à 40% [25, 79].

A.2. Manifestations orthopédiques :

A.2.1. Lésions rachidiennes :

En cas de dystrophie ostéoarticulaire vertébrale caractéristique, il est souhaitable de stabiliser le plus rapidement possible la zone dystrophique par une arthrodèse vertébrale [282]. Si les arthrodèses mettent à l'abri des complications médullaires et respiratoires, elles ne modifient en rien l'évolution de la maladie.

Le traitement des scolioses est différent en fonction de la nature dystrophique ou non de la scoliose [283] :

❖ **Pour les scolioses non dystrophiques :** Le traitement est identique à celui de la scoliose idiopathique. Un traitement orthopédique par corset est proposé en cas de scoliose évolutive. Un traitement chirurgical est effectué en cas d'échec du corset avec un risque de pseudarthrose plus important que dans la scoliose idiopathique probablement en rapport avec une composante dystrophique associée.

❖ **Pour les scolioses dystrophiques :** Le traitement par corset est inefficace. Elles nécessitent un traitement chirurgical rapide quel que soit l'âge de l'enfant. Une greffe osseuse doit être proposée même chez le jeune enfant. L'intervention consiste à réaliser une arthrodèse antérieure et postérieure pontant la zone dystrophique. Le risque de complications est important avec un taux de pseudarthrose d'environ 20 %, Une révision de greffe est parfois nécessaire.

Avant l'intervention, un bilan IRM à la recherche d'anomalies intracanales est indispensable [25], car Les complications neurologiques sont plus fréquentes en cas de cyphoscoliose angulaire ou d'anomalie intracanales [283].

A.2.2. Pseudarthroses des os longs :

-Elles sont dominées par la pseudarthrose du tibia dont le traitement reste toujours difficile.

Initialement, c'est la prévention d'une fracture ; une orthèse est proposée dès que l'enfant marche.

Au stade de la courbure, on peut essayer de favoriser la consolidation de l'os par une intervention de pontage d'un greffon prélevé du côté opposé, mis en pont dans la concavité, en prenant garde de ne pas redresser ces courbures par ostéotomie qui créerait à coup sûr une pseudarthrose. C'est l'opération de Mac Farlane qui, dans un certain nombre de cas, a pu donner des améliorations et même des guérisons.

Si après la consolidation osseuse une égalité de longueur persiste, un allongement progressif de l'os malade selon la méthode d'Ilizarov peut être effectué [282].

En fait, quelle que soit la technique chirurgicale utilisée face à une pseudarthrose congénitale (clou centromédullaire [284], péroné vascularisé [285], fixateur externe de type Ilizarov [286]..), les échecs et les récurrences de pseudarthrose sont fréquents.

Dans certains cas, l'amputation peut être proposée comme alternative. Ses avantages sont une procédure chirurgicale unique et l'obtention d'une fonction correcte avec un appareillage. L'amputation est réalisée en général au niveau de la cheville pour prévenir les complications liées à la croissance du moignon. La zone de pseudarthrose est maintenue par la prothèse.

Depuis quelques années, l'échec des traitements classiques de la pseudarthrose congénitale du tibia au cours de la NF1 a été transformé par l'introduction de greffons vascularisés par microchirurgie.

Le traitement consiste en l'excision des tissus pathologiques (zone dystrophique et tissus mous qui l'entourent) et la mise en place d'un greffon vascularisé associée à une ostéosynthèse, la plus rigide possible.

-La pseudarthrose congénitale de l'avant-bras est associée à la neurofibromatose dans 73 % des cas. La consolidation osseuse est difficile à obtenir par greffe conventionnelle. La reconstruction par transfert fibulaire vascularisé a l'avantage de pouvoir rétablir l'équilibre entre le radius et l'ulna au cours de la croissance et de préserver la pronation et la supination. Cette technique permet de ponter de longs segments, et la présence d'os vascularisé favorise la consolidation dans un milieu fibreux. Néanmoins, elle n'est pas indiquée lorsque la tête radiale est luxée. Cette complication apparaît souvent dans les déformations progressives du radius en cas de pseudarthrose de l'ulna, d'où l'intérêt d'opérer tôt afin d'éviter cette situation. L'avant-bras à un os peut alors être une solution satisfaisante pour créer un avant-bras normoaxé avec une fonction stable du poignet et du coude, bien qu'elle sacrifie la pronation et la supination et qu'elle raccourcit le membre [287].

A.3. Gliome des voies optiques :

La plupart des gliomes sont asymptomatiques et ne nécessitent qu'une surveillance clinique et ophtalmologique annuelle. En outre, les études confirment le bon pronostic du GVO associé à la NF1, l'évolution étant marquée par une stabilité du gliome dans la majorité des cas, avec possibilité de régression spontanée.

Un traitement n'est donc indiqué qu'en cas de retentissement visuel s'accroissant au cours du temps : chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie [288].

La décision et le choix des méthodes de traitement reposent sur les éléments suivants :

- Les risques opératoires de l'exérèse d'un gliome localisé sont non négligeables,
- la radiothérapie (45–55 Gy), d'efficacité démontrée, expose à des complications aggravées par le terrain et le jeune âge : vasculopathies (30%), dégradation psycho-intellectuelle (70%), déficit en hormone de croissance (50%), seconde tumeur ;
- l'efficacité de la chimiothérapie séquentielle et continue a été rapportée dans une série de 85 GVO progressifs (dont 23 avec NF1) avec un taux de réponse supérieur à 50% permettant de supprimer ou de différer la radiothérapie [128, 211].

En effet, La chimiothérapie est proposée comme traitement de première intention chez l'enfant [289]. L'utilisation de carboplatine associée à la vincristine a montré son efficacité sur les gliomes de bas grade chez l'enfant de moins de 5 ans [290]. La tolérance du traitement est bonne.

A.4. Manifestations neuropsychologiques :

Avoir une NF1 représente pour l'enfant un facteur de risque accru de survenue de troubles d'apprentissage[291] nécessitant une prise en charge multidisciplinaire précoce, adaptée et bien organisée en fonction des moyens disponibles localement.

Vu que les moyens pédagogiques sont malheureusement souvent limités dans le circuit scolaire classique, la scolarisation en section d'enseignement général et préapprentissage ou en classe d'intégration spécialisée sont souvent nécessaires.

Un apprentissage au rythme de l'enfant, en reprenant plusieurs fois les notions à acquérir, avec des petites périodes d'apprentissage répétées, ainsi qu'une relation personnelle avec l'enseignant sont fortement recommandés.

Enfin, des rééducations plus spécialisées (orthophonique, psychomotricité) doivent être entreprises le plus tôt possible en collaboration avec l'école et doivent être réévaluées régulièrement.

A.5. Manifestations artérielles :

A.5.1. Sténose :

L'angioplastie endoluminale et la chirurgie (pontage prothétique ou veineux), doivent être discutées selon les cas et la symptomatologie.

Chez l'enfant, en cas d'atteinte des artères rénales, l'angioplastie transluminale percutanée (ATP) constitue une alternative raisonnable à la chirurgie et elle peut être répétée si besoin [226, 292]. En effet, elle est moins invasive, de faible coût et s'accompagne d'une durée d'hospitalisation plus courte [293].

Le traitement chirurgical (chirurgie vasculaire reconstructrice, autotransplantation, néphrectomie totale ou partielle) qui doit être réservé aux cas les plus complexes, ou aux échecs et complications de l'ATP [294,295].

A.5.2. Anévrysmes :

Rien ne justifie une chirurgie préventive. Dès qu'il existe un retentissement clinique important et/ou un risque de rupture, un geste curatif doit être envisagé.

Une surveillance régulière suffira le cas échéant.

S'il s'agit d'une rupture d'anévrysme, l'utilisation de stents couverts semble être la meilleure option thérapeutique plutôt qu'une intervention vasculaire classique sur des vaisseaux souvent inaccessibles [296].

Toutefois, il ne faut pas oublier que la nature progressive de la vasculopathie peut limiter le bénéfice de la reconstruction chirurgicale. En effet, une anastomose chirurgicale peut se compliquer de faux anévrysmes [297].

A.5.3.Malformations artério-veineuses :

La réalisation d'une chirurgie endovasculaire par embolisation aux coils et l'utilisation de colle (ENTRAGID*) doit être considérée comme le traitement le plus efficace [248].

A.5.4. Prise en charge de l'HTA :

Comme nous l'avons vu précédemment, la sténose de l'artère rénale représente la cause la plus fréquente d'HTA chez les enfants atteints de NF1.

Dans ce contexte, le maniement du traitement antihypertenseur est difficile car :

- D'une part, on souhaite normaliser la pression artérielle afin d'éviter les complications immédiates de l'HTA et son retentissement viscéral,
- D'autre part, un bon contrôle tensionnel (par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou toute autre molécule) peut aggraver l'ischémie du rein en aval de la sténose et conduire à son atrophie progressive [204].

Le traitement médicamenteux doit être utilisé soit en alternative au traitement curatif (si celui-ci est contre indiqué ou dans l'attente de sa réalisation), soit dans les suites du traitement curatif si une HTA persiste (le risque ischémique est alors moindre).

Dans les atteintes rénales de la maladie de Von Recklinghausen, toutes les classes d'antihypertenseurs peuvent être utilisées : bêta bloquants, diurétiques thiazidiques, diurétiques de l'anse, diurétiques épargneurs de potassium, antihypertenseurs centraux, alpha bloquants, inhibiteurs classiques.

Le contrôle de pression artérielle en péri-opératoire fera appel à des molécules maniabiles dont l'effet est prédictible et de courte durée (nicardipine, esmolol, labetalol...) [298,299].

A.6. Phéochromocytome :

La prise en charge thérapeutique du phéochromocytome chez les patients NF1 ne diffère pas de celle indiquée dans la population générale ; elle impose sa cure chirurgicale [200, 300]. Et vu que la tumeur est potentiellement létale, du fait des accès hypertensifs brutaux durant l'intervention ou au cours de la manipulation de la tumeur, une préparation péri-opératoire à base d'inhibiteurs calciques s'impose [201,301].

L'exérèse peut être réalisée aussi bien par une chirurgie à ciel ouvert que par voie laparoscopique [300]. Cette dernière est devenue la voie d'abord de référence qu'elle soit trans- ou rétropéritonéale [302]. Ses limites sont essentiellement représentées par les lésions volumineuses, la récurrence tumorale et la fibrose surrénalienne [200,302]. Ailleurs, la voie conventionnelle reste de mise pour les lésions volumineuses.

En effet, l'exérèse coelioscopique des phéochromocytomes, à priori bénins, apparaît chirurgicalement, oncologiquement et hémodynamiquement sûre (mortalité 0,95% et morbidité globale 5%). Elle permet de diminuer la douleur postopératoire et de réduire la durée d'hospitalisation [300].

Dans les formes malignes disséminées, certaines équipes préconisent une irradiation in situ par du MIBG (méta-iodo-benzyl guanidine) marqué à l'iode 131.

Les métastases peuvent survenir plusieurs années après l'intervention. Une surveillance clinique et biologique est donc nécessaire au moins cinq ans après la résection, a fortiori dans la maladie de Von Recklinghausen.

A.7. soutien psychologique :

Le soutien médical :

L'aspect inesthétique de la NF1, ses complications, son pronostic, l'absence de traitement et surtout sa transmission héréditaire dominante ne peuvent laisser indifférents les sujets atteints [303]. La prise en charge médicale doit comprendre un soutien psychologique dont l'objectif est d'aider le patient à vivre avec ses symptômes et leurs répercussions sur sa vie familiale ou professionnelle.

Ainsi, le psychologue clinicien ou le pédopsychiatre a parfois un rôle capital dans la prise en charge, surtout dans les familles où toute l'économie familiale tourne autour de la maladie (parents porteurs, plusieurs enfants atteints).

Pour nos patients ont bénéficié généralement par des sciences de rééducation orthopédique (cas n°1 et 3), rééducation orthophonique (cas n°3), traitement médical d'une épilepsie (cas n°3), dérivation d'une éventuelle hydrocéphalie pour le cas n°4, et soutien psychologique pour tous les malades.

B. Perspectives thérapeutiques de l'avenir :

Les recherches se poursuivent sur le plan génétique afin d'étudier les relations entre les différents types de mutations et la grande variabilité d'expression de la maladie. Par conséquent, le génotype pourra, probablement dans l'avenir, prédire un certain pronostic évolutif de la maladie [304].

L'étude génétique ouvre le champ à de nouvelles thérapeutiques. Les substances inhibant l'activité GAP de la neurofibromine ou activant l'activité GAP de la protéine p21ras suscitent un grand intérêt dans le contrôle de la croissance des neurofibromes. La connaissance du gène permettra peut-être à long terme d'envisager une thérapie génique [307].

Récemment, une signature moléculaire de 5 gènes (*MMP9*, *VEGFR3*, *TRAILR2*, *SHH* et *GLII*) a permis, à l'intérieur d'une petite série, de parfaitement discriminer les neurofibromes plexiformes non évolutifs des neurofibromes plexiformes évolutifs, alors qu'il n'existe, à ce jour, aucun marqueur clinique, biologique, ou histologique distinguant ces deux entités [305,

306]. Cependant, pour avoir une pleine confirmation de la valeur pronostique de cette signature moléculaire, il faudrait renforcer la puissance statistique de cette analyse en augmentant la taille de la population des échantillons analysés par un recrutement prospectif.

La confirmation de cette signature est fondamentale car elle peut constituer un outil essentiel dans le choix de la stratégie à adopter face à la présence d'un neurofibrome plexiforme estimé « à risque ».

La découverte du gène NF1 et de la neurofibromine a permis aussi de déterminer un début d'explication sur les complications notamment hémorragiques. La réalisation d'un bilan de coagulabilité approfondi avec mesure du temps de saignement chez tous les patients NF1 pourrait constituer une base de données en vue d'études ultérieures afin d'approfondir la pathogénèse exacte de la coagulopathie existante au cours de l'évolution de la maladie de Von Recklinghausen.

Plus récemment, des inhibiteurs de l'angiogenèse ou des produits modifiant l'action hormonale, ont été envisagés dans le traitement des neurofibromes plexiformes, et actuellement tous les espoirs sont tournés vers les inhibiteurs de la farnesyl-protein-transferase qui ont permis *in vitro*, d'obtenir la transformation phénotypique des cellules de Schwann de souris porteuses de la mutation NF1 [307].

X. SUIVI DES ENFANTS NF1 :

Il importe que le patient soit revu et examiné à intervalles réguliers (annuels voire semestriels pour un enfant, plus souvent en cas de trouble). Ainsi, peuvent être prises en compte précocement des complications potentiellement graves, ou à lourd retentissement psychologique ou social [102].

Même devant les formes de NF1 qui paraissent bénignes, une surveillance régulière des malades doit être instaurée.

Le suivi des enfants NF1 est justifié par le risque de survenue de complications très variées, imprévisibles et parfois très graves (Figure48).

Cependant, il doit être « raisonnable », en sachant que la grande majorité de ces jeunes patients n'auront aucune complication pendant l'enfance.

En effet, le suivi de ces enfants est essentiellement clinique ; les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques [205, 308]. La seule exception controversée reste l'IRM des voies optiques.

Aussi, chez l'enfant, lorsqu'une coopération insuffisante rend l'examen ophtalmologique difficile, soit en raison de l'âge (moins de 6 ans), soit en raison de troubles cognitifs, un premier examen d'IRM cérébrale est réalisé systématiquement. Si aucune anomalie n'est détectée à l'IRM, un contrôle doit être prescrit au bout de 2 ans.

Dès que l'âge de l'enfant le permet, une simple surveillance ophtalmologique annuelle incluant une mesure de l'acuité visuelle et un champ visuel est conseillée. L'IRM est alors réalisée en cas de détection d'anomalies à l'examen clinique [232, 267].

Le potentiel agressif de la tumeur détectée doit être également évalué ; la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an 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 jeunes enfants atteints de NF1 [66].

Seuls les gliomes des voies optiques à évolution agressive justifieront une action thérapeutique.

Par ailleurs, Ces enfants doivent bénéficier d'un examen clinique pédiatrique complet, comprenant en particulier une surveillance de la croissance (poids, taille, périmètre crânien) et de l'installation des signes pubertaires, une prise de la tension artérielle, un examen cutané (avec recherche d'éventuels neurofibromes plexiformes), orthopédique (recherche de dysplasie des os longs, du rachis, du sphénoïde), neurologique, abdominal, et une évaluation du développement psychomoteur et de la scolarité (avec prescription d'une évaluation cognitive au moindre doute) [309].

Quant à l'atteinte artérielle ; un dépistage vasculaire annuel est indispensable, surtout en présence d'hypertension artérielle [310]. Il consiste, d'après Kurien et al [311], en un écho doppler pour l'aorte abdominale, particulièrement centré sur les artères rénales et éventuellement associé à une angio-IRM ou ARM pour les artères de l'étage thoraco-abdominal ou de la région encéphalique.

La surveillance de l'évolution des anomalies et le suivi sont, par la suite, adaptés pour chaque patient en fonction des résultats des examens, et les décisions médicales sont pris de façon collégiale au sein des structures multidisciplinaires [7, 312].

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 très souhaitable.

Dans notre série 3 patients ont eu un suivi régulier, une patiente a été perdue de vue (cas n°4).

<u>Évaluation initiale</u> Interrogatoire et examen de la famille (arbre généalogique, recherche de sujets atteints) Examen clinique complet : Poids, taille, périmètre crânien, TA Examen neurologique (mouvements anormaux) Examen dermatologique : taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité). Examen orthopédique : cypho-scoliose Examen endocrinologique : anomalies pubertaires, Examen abdominal Examen ophtalmologique (acuité visuelle, lampe à fente, fond d'oeil, champ visuel) Évaluation des troubles de l'apprentissage IRM cérébrale systématique avant 6 ans (dépistage du gliome optique). Examens complémentaires si anomalie clinique Information de la famille (pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires)
<u>Évaluation annuelle systématique</u> Examen clinique complet Recherche de signes de complications selon l'âge du patient Examen ophtalmologique. Évaluation des troubles de l'apprentissage

Figure 48: Evaluation d'un enfant atteint de NF1 [66].

XI. CONSEIL GENETIQUE ET ENQUETE FAMILIALE :

Une grande prudence doit présider à l'orientation du conseil génétique dans la maladie de Von Recklinghausen, toujours fondé sur le caractère incontestable du diagnostic [313].

Il est important de souligner les difficultés du conseil génétique, liées à :
[19, 78, 79]

- L'expressivité variable de la maladie.
- son évolution imprévisible.
- difficultés diagnostiques des formes frustres en l'absence de marqueur biologique.

Le conseil génétique est simple une fois que le diagnostic classique de NF1 est établi.

On applique toujours dans ce domaine les règles préconisées par Crowe :

- ❖ Une fois le diagnostic de NF classique établi, on évalue le risque de récurrence dans la descendance du patient à 50%, pour les deux sexes, avec une pénétrance virtuellement de 100% et une expressivité variable. [314]
- ❖ Le risque d'avoir une forme grave ou sévère est statistiquement estimée à au moins 25 à 30%.

Le conseil génétique pour un parent au premier degré (parent, frère ou sœur, enfant) d'âge post-pubère et ne présentant aucun signe de définition de la NF1 est également simple : il est extrêmement peu probable que l'individu possède un gène NF1 hérité du parent malade, et par conséquent le risque pour lui de développer une NF1 est celui de la population générale.

❖ Le conseil génétique pour des personnes apparaissant comme des cas marginaux (parent au premier degré porteur d'une ou de deux TCL) passe par l'intermédiaire d'une évaluation clinique extensive individuelle (en particulier dermatologique et ophtalmologique). Cela est également vrai pour les cas sporadiques se manifestant par des signes caractéristiques de NF1, mais chez lesquels elle n'existe aucune lésion définitive, à l'exception peut être des TCL [73, 78, 79].

Soulignons que ces considérations exigent impérativement des diagnostics précis, l'élimination des autres formes de neurofibromatoses, et l'absence d'autres affections génétiques.

Le conseil génétique restera imprécis tant que des tests diagnostiques précis ne sont pas disponibles. Il ne faut pas oublier qu'il doit représenter pour le patient un soutien familial, social et psychologique et non une charge supplémentaire.

En conclusion, les réponses apportées par la génétique moléculaire permettent de comprendre le caractère protéiforme des signes de la maladie et la variabilité d'expression en relation probable avec l'hétérogénéité des altérations du gène NF1 et l'influence du matériel génétique qui interagit chez chaque sujet (épigénétique).



Recommandation



CONDUITE A TERNIR DEVANT DES TACHES CAFE AU LAIT CHEZ L'ENFANT

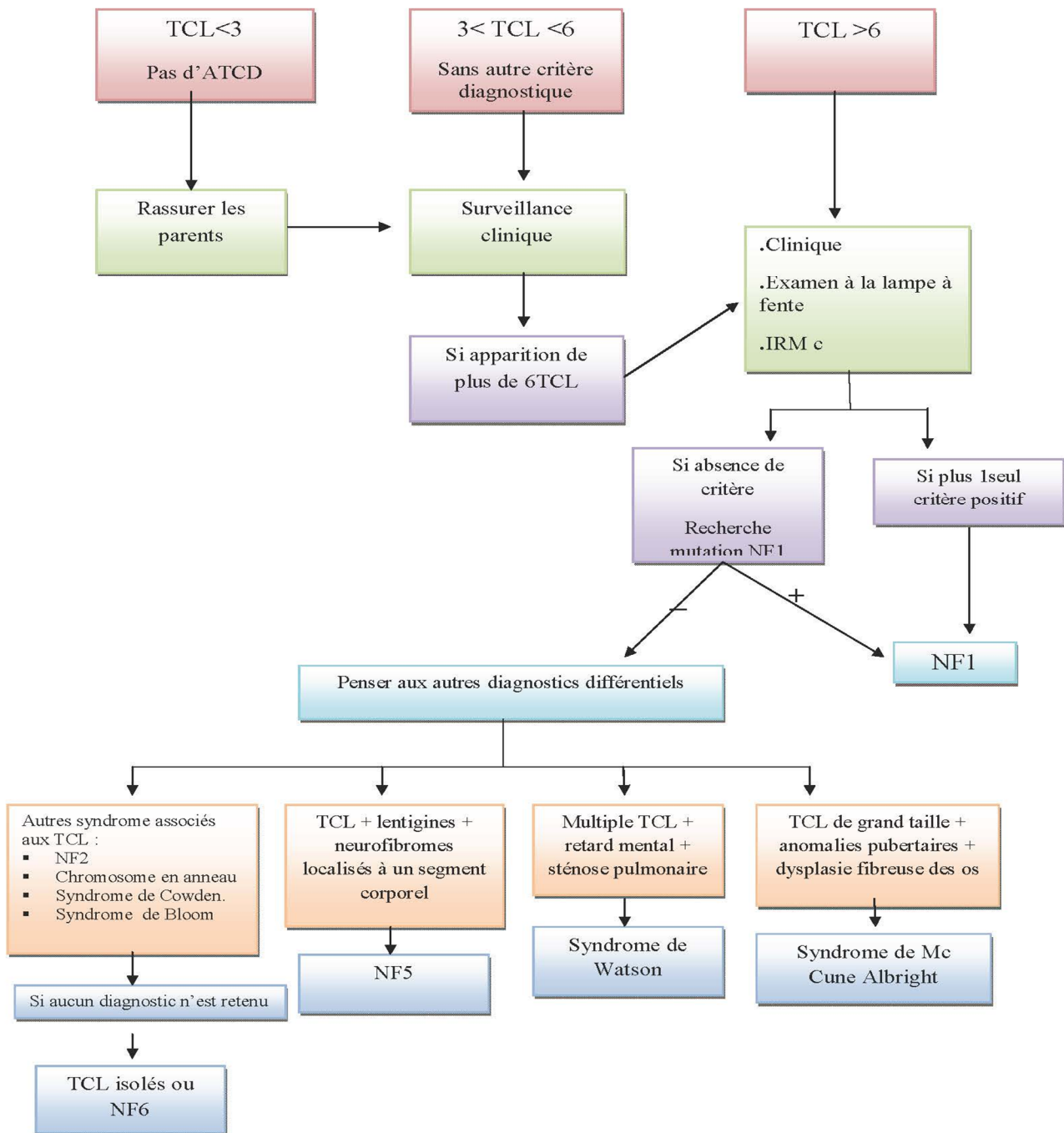


Tableau 10 : Critères diagnostiques de la NF1 - Conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH – Bethesda, 1988) [83].

- 1. Un apparenté du premier degré atteint suivant ces critères (parent, fratrie ou enfant).**
- 2. Au moins 6 tâches café au lait (TCLs) dont le plus grand diamètre est :**
 - Supérieur à 5 mm avant la puberté.**
 - Supérieur à 15 mm après la puberté.**
- 3. Des lentigines axillaires ou inguinales.**
- 4. Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.**
- 5. Un gliome des voies optiques (nerfs et/ou chiasma).**
- 6. Au moins 2 nodules de Lisch (hamartomes iriens)**
- 7. Une lésion osseuse caractéristique :**
 - Dysplasie sphénoïdale.**
 - Un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans Pseudarthrose.**



Conclusion



La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une des maladies génétiques les plus fréquentes : elle représente 95% des neurofibromatoses, son incidence est de 1/3500 individus, sa prévalence est de 1/4000 naissances, le sexe ratio est de 1, et sa répartition mondiale est homogène.

C'est une neurocristopathie autosomique dominante. Sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de 8 ans.

Le gène NF1, responsable de la maladie, est situé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. C'est un gène de grande taille, qualifié de suppresseur de tumeurs.

La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des cas sont sporadiques.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique, y compris au sein d'une même famille. Son diagnostic repose sur des critères cliniques internationaux définis en 1988.

Le polymorphisme clinique de cette affection, ses risques tumoraux et son évolution totalement imprévisible imposent une prise en charge précoce avec un suivi régulier des sujets atteints. Cette surveillance est principalement clinique et doit s'adapter à l'âge du patient afin de prendre en charge précocement les complications.

Chez l'enfant, les complications sont dominées par le gliome des voies optiques (15%), imposant un suivi ophtalmologique et faisant discuter l'indication de l'IRM chez les enfants les plus jeunes et/ou ayant des troubles neuropsychologiques, les difficultés cognitives (30 à 65%) et les complications

orthopédiques (30%). A l'âge adulte, les complications esthétiques et le risque de dégénérescence tumorale sont au premier plan.

La morbidité et la mortalité liées à la maladie résultent également des autres complications systémiques : vasculaires, endocriniennes, gastrointestinales, pulmonaires...

Malheureusement, la stratégie thérapeutique demeure encore limitée au traitement des différentes manifestations. Cependant, avec la thérapie génique, il sera possible dans un futur proche d'intervenir à l'origine même des perturbations et de pallier à toutes les conséquences pathologiques.

Le développement de centres pluridisciplinaires de prise en charge des patients atteints de NF1 va permettre d'améliorer le niveau de connaissance des professionnels et de la population, d'homogénéiser les procédures de surveillance et de traitement, et d'établir des corrélations phénotype-génotype facilitant la prévention, la surveillance et l'accompagnement des patients.



Résumés



RÉSUMÉ

TITRE : Neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : à propos de quatre cas et revue de la littérature.

AUTEUR: ZAHID Hind

RAPORTEUR : Pr. BS. Benjeloun DAKHAMA

MOTS CLÉS: taches café au lait, lentigines, neurofibromes, gliome des voies optiques, nodules de lisch

La neurofibromatose de type 1 (NF1 ou maladie de Von Recklinghausen) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante dont l'incidence est de 1/3500 individus. Sa pénétrance est proche de 100% à l'âge de 8 ans et les mutations de novo représentent environ la moitié des cas. Elle est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent, de multiples taches café au lait, des lentigines axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules de Lisch.

Notre travail porte sur l'exploitation de quatre dossiers de patients atteints de neurofibromatose type 1 colligés à la consultation de neurologie pédiatrique d'hôpital d'enfant de Rabat entre mars 2011 et février 2016. Ce travail a permis de faire le point sur le profil épidémiologique, et clinique de la maladie de Von Recklinghausen, en particulier chez l'enfant à travers une étude rétrospective et revue de la littérature.

Il s'agit de deux nourrissons et deux enfants. Ce diagnostic a été porté chez les quatre patients devant l'existence de taches café au lait et lentigines chez deux garçons, l'existence de taches café au lait et des anomalies à l'imagerie cérébrale chez deux filles. L'évolution a été marquée par une évolution favorable pour trois patients et des séquelles neurologiques chez un patient.

Le gène NF1, responsable de la maladie, a été identifié comme étant un gène suppresseur de tumeur. Il est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2.

La morbidité et la mortalité liées à la NF1 résultent de la survenue de complications multisystémiques : les troubles cognitifs et neurologiques, les gliomes intracérébraux (en particulier le gliome des voies optiques), les dysplasies osseuses, les tumeurs malignes des gaines nerveuses, les anomalies vasculaires ainsi que d'autres atteintes viscérales.

La prise en charge thérapeutique des patients se réduit toujours au traitement des complications et nécessite une surveillance régulière dans des structures multidisciplinaires.

ABSTRACT

Title: Neurofibromatosis type 1 in children: about four cases and review of the literature.

Author: ZAHID Hind

Supervisor: Pr. BS. Benjeloun DAKHAMA

Keywords: café au lait spots, freckling, neurofibromas, optic gliomas, lisch nodules

Neurofibromatosis type 1 (NF1 or von Recklinghausen's disease) is a dominant genetic disease whose incidence is 1 in 3500 individuals. Its penetrance is almost complete at the age of 8 years and half of all cases are spontaneous mutations. The disease manifestations are extremely variable, even within a family. NF1 is characterized by multiple café au lait spots, axillary and inguinal freckling, multiple discrete dermal neurofibromas, and iris Lisch nodules.

Our work has focused on exploitation of four cases of patients with neurofibromatosis type 1 collected in consultation Pediatric Neurology in Rabat of child hospital between march 2011 and february 2016. This work has helped to make the point on the profile epidemiological and clinical of Von Recklinghausen disease, especially in children through a retrospective and review of the literature study.

It's two infants and two children. This diagnosis was brought in four patients before the existence off café au lait spots and lentigines in two boys, the existence of café au lait spots and abnormalities in brain imaging in two girls. The evolution has been marked by a favourable development for three patients and with neurological damage in a patient.

The NF1 gene, responsible for the disease, has been identified as a tumor suppressor gene. It is located on the long arm of chromosome 17 in 17q11.2.

Morbidity and mortality in NF1 are the result of the occurrence of multisystem complications: cognitive and neurological disorders, optic and other central nervous system gliomas, osseous lesions, malignant peripheral nerve sheath tumors, vascular abnormalities and other visceral involvement.

The therapeutic management of patients still reduced to complications treatment; it requires regular monitoring in multidisciplinary structures.

ملخص

العنوان: النمط 1 من الورم الليفي العصبي عند الطفل: بصدد أربع حالات , مع مراجعة للأدبيات

المؤلف: هند زاهد

المشرفة: الأستاذة بدر السعود بنجلون الضخامة

الكلمات الأساسية: بقع قهوة بحليب, تصبغات, تورمات, الورم الدبقي للمسارات البصرية, عقيدات "ليش"

النمط 1 من الورم الليفي العصبي (أو داء فون غكلينغهاوزن) هو اضطراب وراثي ينتقل كصفة جسمية مسيطرة, مع نسبة حدوث تبلغ 1 في كل 3500 فرد. تصل نسبة نفاذية المرض إلى حوالي 100 ٪ في سن 8 سنوات, وتمثل الطفرات الجديدة حوالي نصف الحالات. ويتميز هذا المرض بتنوع المظاهر السريرية حتى ضمن العائلة الواحدة, حيث نجد في معظم الأحيان, عدة بقع قهوة بحليب مع تصبغات إبطينية وإربية وتورمات ليفية عصبية جلدية بالإضافة إلى عقيدات "ليش"

يتعلق عملنا بدراسة أربع ملفات مرضى النمط 1 من الورم الليفي العصبي المعانين في قاعات الفحوصات للأمراض العصبية لدى الأطفال في مستشفى الأطفال بالرباط, في الفترة الممتدة ما بين مارس 2011 و فبراير 2016. وقد مكن هذا العمل من إلقاء نظرة على الجانب الوبائي و السريري لمرض فون غكلينغهاوزن خاصة عند الأطفال من خلال دراسة استيعادية و مراجعة الأدبيات.

يتعلق الأمر برضيعين و طفلين, حيث تم التشخيص عند هؤلاء المرضى الأربعة بوجود بقع قهوة بحليب وتصبغات عند الذكرين, ووجود بقع قهوة بحليب مع تشوهات في تصوير الدماغ عند البنات. وقد تميز تطور المرض نحو الإيجاب عند ثلاثة مرضى, ونحو عقابيل عصبية عند مريض واحد.

تم تحديد المورثة المسؤولة عن داء النمط 1 من الورم الليفي العصبي كمورثة كابثة للورم, وهي تقع على الذراع الطويلة للصبغي 17 في 17ك 2.11.

وتعزى معدلات الإعتلال و الوفيات المرتبطة بداء فون غكلينغهاوزن لعدة مضاعفات: الإضطرابات الإدراكية والعصبية, الأورام المخية الدبقية (خاصة الورم الدبقي للمسارات البصرية), النمو الشاذ للهيكل العظمي, الأورام الغمدية العصبية الخبيثة, و الأوعية الدموية الشاذة بالإضافة إلى إصابات عضوية أخرى.

حاليا لا يزال التكفل العلاجي الملائم بالمرضى المصابين بداء النمط 1 من الورم الليفي العصبي مرتبطا بعلاج المضاعفات المرضية, و التي تتطلب مراقبة منتظمة ضمن هياكل متعددة الاختصاصات.



Annexes



ANNEXE 1 : FICHE D'EXPLOITATION

❖ Identité + données épidémiologiques :

- nom, prénom :
- age
- sexe
- origine
- issu de mariage consanguin
- parent atteint
si oui, préciser
- autre membre de la famille atteint
si oui, préciser :

❖ Données cliniques :

- TCL
- Lentigines
- Neurofibromes
- Nodules de Lisch
- Atteinte osseuse
- Gliomes des voies optiques

❖ **Données paracliniques :**

- IRM cérébrale
- Examen ophtalmologique
- Echo-coeur
- Echographie abdominale
- Radiographies osseuses
- Autres

❖ **Evolution :**

- lésions cutanées
- dégénérescence maligne
- nodules de Lisch

❖ **Prise en charge :**

- suivi régulier
- fréquence des consultations
- traitement symptomatique
- prise en charge psychosocial



Bibliographie



- [1] **M.KOOB J-L.Dietemann** Imagerie de la neurofibromatose type 1 .EMC-Radiologie et imagerie médicale-musculosqueletique-neurologique-maxillofaciale 2014 ;9(1) :1-13
- [2] **L.Valeyrie-Allanore,P.Wolkenstein** Neurofibromatose 1 et formes variantes.EMC (Elsevier Masson SAS,paris) Neurologie,17-170-A-65,2009.
- [3] **Jett K et Friedman JM**, « Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. », *Genet Med*, vol. 12, 2010, p. 1–11
- [4] **D. Vidaud*, P. Lévy, I. Laurendeau, B. Parfait, I. Bièche, M. Vidaud**
Approche moléculaire des MPNSTs dans la neurofibromatose de type 1 : vers l'identification de marqueurs diagnostiques et pronostiques (Elsevier Masson SAS) Archives de Pédiatrie 2008 ; 15 : p809-p811
- [5] **Odier L.** Manuel de médecine pratique. Genève, 1811.
- [6] **Smith RW.** A treatise on the pathology, diagnosis, and treatment of neuroma.Dublin, 1849.
- [7] **Crump T.** Translation of case reports in Ueber die multiplenFibrome der Haut und ihre Beziehungzu den multiplenNeuromen by F. v. Recklinghausen. Adv.Neurol 1981;29:259-75.
- [8] **Garabédian EN, Bobin S, Monteil JP, Triglia JM.** ORL de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996.
- [9] **Beylot CL., Doutre MS., Bioulac P.** Phacomatoses neurofibromatosis. Encyclmedchir Paris Dermatologie ; 12720 A10: 2 1981.
- [10] **Riccardi V.M. Von Recklinghausen Neurofibromatosis.** The new England journal of medicine 1981;305(27): 1617-27.

- [11] **Li Y, O'Connell P, Huntsman Breidenbach H, Cawthon R, Stevens J, Xu G, al.** Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 1995;25:9-18.
- [12] **Riccardi VM, Mulvihill JJ.** Neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). *AdvNeurol* 1981;29:1-282..
- [13] **Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D et al.**
Gene for Von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987;236:1100-2.
- [14] **Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J et al.**
A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. *Cell* 1990 13; 62:193-201.
- [15] **Viskochil D, BuchbergAM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK et al.** Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type locus. *Cell* 1990 13;62:187-92.
- [16] **Viskochil D.** Neurofibromatosis 1.Introduction. *Am J Med Genet* 1999;89:5-8.
- [17] **Illustration originale de von Recklinghausen (1882) ;** site du Syndicat National des Ophtalmologistes de France : <http://www.snof.org>.
- [18] **Henry** Neurofibromatose de type 1ou maladie de von Recklinghausen :de nombreuses questions restent posées ; *médecine/sciences* 1 995 ; 1 1 : 93-8
- [19] **Pinson, S. & Wolkenstein, P. (2005).** Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. *Rev Med Interne.* **26**(2005)196- 215.

- [20] **Schmidt MA, Michels W, Dewald GW.** Cases of neurofibromatosis with rearrangements of 17 involving band 17q 11 .2. *Am J Med Genet* 1987 ; 28 : 771 -7.
- [21] **Marchuk DA, Saulino AM, Tavakkol R, et al.** cDNA cloning of the type 1 neurofibromatosis gene : complete sequence of the NF1 gene product. *Genomics* 1991 ; 11 : 931-40.
- [22] **Gottfried ON, Viskochil DH, Fults DW, Couldwell WT.** Molecular, genetic, and cellular pathogenesis of neurofibromas and surgical implications. *Neurosurgery* 2006;58:1–16.
- [23] **Emilie Sbidian.** Evolution et facteurs pronostiques de la Neuro_bromatose 1. *Sant_e publiqueet _epidemiologie. Universit_e Paris Sud - Paris XI*, 2012. Fran_çais. <NNT : 2012PA11T064>.
- [24] **Gutmann, D. H., Geist, R. T., Wright, D. E. & Snider, W. D. (1995).**
Expression of the neurofibromatosis 1 (NF1) isoforms in developing and adult rat tissues. *Cell Growth Differ.* 6, 315-323.
- [25] **Mr Hatim LACHHAB.** these en medecine : Neurofibromatose de type1 chez l'enfant :Mise au point clinique et genetique, RABAT ANNEE:2010, THESE N°: 105
- [26] **Ferner RE.** The neurofibromatoses. *Pract Neurol* 2010;10:82–93.
- [27] **Hamilton SJ, Friedman JM.** Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet* 2000;58:341–4.
- [28] **Ponder, B. A. (1992).** Neurofibromatosis: from gene to phenotype. *Semin Cancer Biol.* 3, 115-120.

- [29] **Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM.** Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001;68(5):1110-8.
- [30] **Li, C., Cheng, Y., Gutmann, D. A. & Mangoura, D. (2001).** Differential localization of the neurofibromatosis 1 (NF1) gene product, neurofibromin, with the F-actin or microtubule cytoskeleton during differentiation of telencephalic neurons. *Brain Res Dev Brain Res.* **130**, 231-248.
- [31] **Wang W, Nyman JS, Ono K, Stevenson DA, Yang X, Elefteriou F.** Mice lacking Nf1 in osteochondroprogenitor cells display skeletal dysplasia similar to patients with neurofibromatosis type I. *Hum Mol Genet* 2011;20:3910–24.
- [32] **Trovo-Marqui AB, Tajara EH.** Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet* 2006;70:1–13.
- [33] **Stevenson DA, Zhou H, Ashrafi S, Messiaen LM, Carey JC, D'Astous JL, et al.** Double inactivation of NF1 in tibial pseudarthrosis. *Am J Hum Genet* 2006;79:143–8.
- [34] **Jouhilahti EM, Peltonen S, Heape AM, Peltonen J.** The pathoetiology of neurofibromatosis 1. *Am J Pathol* 2011;178:1932–9.
- [35] **Friedman JM, Birch PH.** Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138–43.
- [36] **Zoller ME, Rembeck B, Akesson HO, et al.** Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow- up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995;75:136–40.

- [37] **E. Bonnemaison et al.** Mémoire original :Complications de la neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : à propos d'une série de 100 cas, Archives de pédiatrie 13 (2006) 1009–1014
- [38] **Daston, M. M. & Ratner, N. (1992).** Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development. DevDyn. **195**,216-226.
- [39] **Daston, M. M., Scrable, H., Nordlund, M., Sturbaum, A. K., Nissen, L. M. & Ratner, N. (1992).**
The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. Neuron. **8**, 415-428.
- [40] **Nordlund, M., Gu, X., Shipley, M. T. & Ratner, N. (1993).** Neurofibromin is enriched in the endoplasmic reticulum of CNS neurons. J Neurosci. **13**, 1588-1600.
- [41] **Zou, M. X., Butcher, D. T., Sadikovic, B., Groves, T. C., Yee, S. P. & Rodenhiser, D. I. (2004).** Characterization of functional elements in the neurofibromatosis (NF1) proximal promoter region. Oncogene.**23**, 330-339.
- [42] **Fishbein, L., Eady, B., Sanek, N., Muir, D. & Wallace, M. R. (2005).** Analysis of somatic NF1 promoter methylation in plexiform neurofibromas and Schwann cells. Cancer Genet Cytogenet.**157**, 181-186
- [43] **Bonaiti-Pellié C, Feingold J** Rétinoblastome : de l'épidémiologie génétique à la biologie moléculaire. Medecine/sciences 1 990 ;6 . 972-9.
- [44] **Xu W, Mulligan LM, Ponder MA, et al.** Loss of NF1 alleles in phaeochromocytomas from patients with type 1 neurofibromatosis. Genes Chromosome Cancer 1 992 ; 4 : 337-42.

- [45] **Menon AG, Anderson KM, Riccardi VM, et al.** Chromosome 17p deletions and p53 gene mutations associated with the formation of malignant neurofibrosarcomas in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990 ; 87 : 5435-9.
- [46] **Legius E, Marchuk DA, Collins FS, Glover TW.** Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis. *Nature Genet* 1993 ; 3 : 122-6.
- [47] **Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Oison K, Dinndorf P, McCormick F.** Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and . malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 597-601 .
- [48] **Dasgupta, B., Dugan, L. L. & Gutmann, D. H. (2003).** The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. *J Neurosci.* **23**, 8949-8954.
- [49] **Jadayel D et al.** Paternal origin of new mutations in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Nature* 1990 ;343 :558-9.
- [50] **Shen MH, Harper PS & Upadhyaya M.** Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet* 1996 ;33 :2-17.
- [51] **Ars E et al.** Mutations affecting mRNA splicing are the most common molecular defects in patients with neurofibromatosis type 1. *Hum Mol Genet* 2000 ;9 :237-47.
- [52] **DeClue, J. E., Cohen, B. D. & Lowy, D. R. (1991).** Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **88**, 9914-9918.

- [53] **Gregory, P. E., Gutmann, D. H., Mitchell, A., Park, S., Boguski, M., Jacks, T. Wood, D. L., Jove, R. & Collins, F. S. (1993).** Neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) associates with microtubules. *Somat Cell Mol Genet.* **19**, 265-274.
- [54] **Hood, J. K. & Silver, P. A. (2000).** Diverse nuclear transport pathways regulate cell proliferation and oncogenesis. *Biochim Biophys Acta.* **1471**, M31-41.
- [55] **Vandenbroucke, I., Van Oostveldt, P., Coene, E., De Paepe, A. & Messiaen, L.(2004).**
Neurofibromin is actively transported to the nucleus. *FEBS Lett.* **560**, 98-102.
- [56] **Gutmann, D. H., Zhang, Y. & Hirbe, A. (1999).** Developmental regulation of a neuronspecific neurofibromatosis 1 isoform. *Ann Neurol.* **46**, 777-782.
- [57] **Pinson, S.** La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen. *Encyclopédie Orphanet.* Retrieved July 20, 2006, from <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr NF1.pdf>.
- [58] **Soussi T, Vidaud D** NF1, Gène suppresseur de la tumeur . *Bull cancer*, 1999, 86, 6 :515-8
- [59] **wolkenstein P, ZELLER.J.** Neurofibromatoses.
Encycl. Méd. Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-720-A-10, 1998, 7pp.
- [60] **Plauchu H** Maladie de Von Recklinghausen : les enseignements de la génétique et dela biologie moléculaire *Pédiatrie*, 1992, 47 :423-425

- [61] **Atit RP, Crowe MJ, greenhalgh DG, Wenstrup RJ and Ratner N** The NF1 Tumor suppressor regulates mouse skin wound healing, fibroblast proliferation, and collagen deposited by fibroblasts
The journal of investigative dermatology, june 1999, 112, 6:835-842
- [62] **Gutmann DH, Collins FS** Neurofibromatosis type 1
Beyond positional cloning Arch neurol, 1993, 59:1185-1193
- [63] **Dereure O, Augias D, Guilhou JJ, Basset-seguin N** Biologie et génétique moléculaire Encycl.méd.chir,Dermatologie, 98-110-A-10, 1999, 21P
- [64] **Ballester R., Marchuk D., Boguski M., Saulino A., Wigler M., Collins F.**The NF1 locus encodes a protein functionally to mammalian GAP and yeast IRA proteins. Cell 1990; 63(4): 851-9.
- [65] **Martin GA., Viskochil D., Bollag G., McCabe PC., Crosier WJ., Haubruck H., et al.** The GAP-related domain of the neurofibromatosis type 1 gene product interacts with ras p21. Cell. 1990; 63(4): 843-9.
- [66] **Pinson S., Créange A., Barbot S., Stalder JF., Chaix Y., Rodriguez D., et al.** Neurofibromatosis type 1 : recommandations for management. Arch Pediat. 2002;9(1): 46-60.
- [67] **Jensen CH, schroder HD, Teisner B, et AL** Felal antigen 1, a member of the epidermal growth factor superfamily, in neurofibromas and serum from patients with neurofibromatosis type 1 British journal of dermatology, 1999, 140:1054-1059
- [68] **Le, L. Q. & Parada, L. F. (2007).** Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. Oncogene. **26**, 4609-4616. Epub 2007 Feb 4612.

- [69] **J. Sales de Gauzy, O. Lemaire, F. Accadbled, L. Zabraniecki.** Manifestations orthopédiques des phacomatoses, 2008 Elsevier Masson SAS, 14-023-T-10.
- [70] **Huson SM, Hughes RAC.** The Neurofibromatoses: A Pathogenetic and Clinical Overview. London: Chapman and Hall; 1994.
- [71] **Rubenstein AE, Korf BR.** Neurofibromatoses: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York : Thieme Medical Publishers, 1990
- [72] **Riccardi VM.** Neurofibromatosis : phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore : Johns. Hopkins University Press 1982.
- [73] **WOLKENSTEIN P** La neurofibromatose 1 Médecine/Sciences ; 2001 ; 17(11) : 1158-67
- [74] **Mlle. Asmae SARHANI .** Schwannome malin rétropéritonéal dans le cadre de la maladie de Von Recklinghausen :à propos d'un cas avec revue de la littérature ;these en medecine nemuro 304 , annee : 2015, FMPR.
- [75] **Korf BR.** The NF1 genetic analysis consortium. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. Bios scientific publishers 1998; 57-63.
- [76] **Bethesda MD.** National Institute Of Health Consensus Development Conference Statement: Neurofibromatosis. Neurofibromatosis 1988; 1: 172-8.
- [77] **Gontier Mf, Piussanch, Ribourg B, Petit J, Regnet C, Boudailliez B** Histopathogénie des phacomatoses, La Médecine Infantile, 1977 ;1 :231-245.
- [78] **Kevin P. Boyd, Bruce R. Korf, Amy Theos** Neurofibromatosis type 1, J. Am Acad Dermatol, 2009; 61(1): 1-14

- [79] **Wolkenstein P, Zeller J Et Ismaili N** Neurofibromatoses
Elsevier Paris 2002 ; 98-755-A-10.
- [80] **Riccardi VM** (1992) Neurofibromatosis: Phenotype, natural history and pathogenesis. 2nd rev. Johns Hopkins University Press, Baltimore
- [81] **NIH Consensus Development Conference Statement** (1998) Neurofibromatosis. Arch Neurol 45: 575-8
- [82] **Rieubland C, Vidaud D, Jacquemeont S** (2007) NF : molecular testing in clinical practice. Ann Dermatol Venereol 134: 678-81
- [83] **D. Rodriguez.** Diagnostic et prise en charge globale des enfants atteints de neurofibromatose de type 1. Archives de pédiatrie 11(2004) 545-547.
- [84] **Kopf AW, Levine LJ, Rigel DS, Friedman RJ, Levenstein M.** Prevalence of congenital- nevus-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. Arch Dermatol, 1985;121: 766-9.
- [85] **Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL.** Management of massive head and neck neurofibromas in children. Am J Otolaryngol 1996;17:136-42.
- [86] **Heuze Y, Piot B, Mercier J.** Difficultés de la prise en charge chirurgicale des manifestations faciales de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen chez l'enfant. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2002;103:105-13.
- [87] **Chateil Jf, Brun M, Le Manh C, Diard F Et Labreze C.** Phacomatoses chez l'enfant, Ency Méd Chir 2000; 4-092-B-10.
- [88] **Wolkenstein P** Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville 7ème congrès de Médecine Foetale 2002.

- [89] **Loic Guilevin** La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen Ency Orphanet, 2001; 1-11.
- [90] **Sabine Bailleul.** THESE Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE(2005) : L'AUDITION CHEZ LES PATIENTS PORTEURS D'UNE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 : à propos d'une étude cas-témoins.
- [91] **D. Sommelet, J. Clavel, B. Lacour** Épidémiologie des cancers de l'enfant : Neurofibromatose type 1, © Springer-Verlag France, 2009.
- [92] **Riccardi VM.** Neurofibromatosis, phenotype, natural history, pathogenesis. Baltimore :The Johns Hopkins University Press, 1986 :1-305.
- [93] **Jennifer Jung Schaeffer .** Anévrismes artériels multiples au cours de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. A propos d'un cas. Thèse de médecine 1998. Faculté de médecine de Strasbourg.
- [94] **Cichowski, K., Santiago, S., Jardim, M., Johnson, B. W. & Jacks, T.**
Dynamic regulation of the Ras pathway via proteolysis of the NF1 tumor suppressor. Genes Dev. 2003 ; 17, 449-454.
- [95] **Goujon JM, Bataille B, Menet E & Lapierre F.** Neurinomas-neurofibromas. Neurochirurgie 1997 ;43 :35-8.
- [96] **Zeller J., Hovnanian A.**La maladie de Von Recklinghausen. Ann Dermatol Vénéréol 1992 ; 119 : 405-410.
- [97] **P. Wolkenstein.** Neurofibromatoses et sclérose tubéreuse de Bourneville. Journal de Neuroradiologie. 2005, 32, 174-179
- [98] **Wolkenstein P, Decq P.**Neurofibromatoses. Neurochirurgie 1998;44:267-72.

- [99] **D.Sommelet.** la spécificité des complications tumorales bénignes et malignes de la neurofibromatose de type 1. Archives de pédiatrie 11 (2004) 550-552.
- [100] **Andre J.M, Jacquier A, Picard L:** La neurofibromatose de Von Recklinghausen, phacomatose et neurocristopathie. Sem Hôp Paris 1985 ; 61 : 2679-2686.
- [101] **Bobollier C.** La neurofibromatose de Von Recklinghausen : des données cliniques et génétiques aux répercussions psychologiques : à propos d'un cas. Thèse Doct Méd, Strasbourg, 1994.
- [102] **Mlle Asma ALLALI** LA MALADIE DE VON RECKLINGHAUSEN: A PROPOS DE 6 CAS, thèse en medecine némuo : 35, année : 2010, FMPM.
- [103] **Wolkenstein P., Zeller J .** Bilan de La neurofibromatose de type 1. Presse méd .1999 ; 28 (39) : 2174-80.
- [104] **Villette A, Brun M, Le Manh C, Lacombe D, Chateil J.F** Imagerie des phacomatoses chez l'enfant. Ency Méd, 2009 ; 31-625-A-10.
- [105] **Goula M, Marvaki C** Von Recklinghausen's disease during childhood, ICUS NURS WEB J, 2005;128(4): 1-5.
- [106] **[106] lopes ferraz filho jr, munis mp, soares souza a, sanches ra, goloni-bertollo em, pavarino-bertelli EC** Unidentified bright objects on brain MRI in children as a diagnostic criterion for neurofibromatosis type 1, Ped Radiol 2008; 38(3): 305-10.
- [107] **Van Engelen Sj, Krab Lc, Moll Ha, De Goede-Bolder A, Pluijm Sm, Catsmanberrevoets Ce, et al.** Quantitative differentiation between healthy and disordered brain matter in patients with neurofibromatosis type I using diffusion tensor imaging Am J Neuroradiol 2008; 29(4), 816-22.

- [108] **Crawford AH Jr, Bagamery N.** Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop* 1986;6:72
- [109] **Crossett LS, Beaty JH, Betz RR, Warner W, Clancy M, Steel HH.** Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow-up study. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(245):16-8.
- [110] **Hannu-ville I, kuorilehto t, risteli j, koivunen j, nissinen m, peltonen et al.** Congenital pseudarthrosis of neurofibromatosis type 1: Impaired osteoblast differentiation and function and altered NF1 gene expression, *Bone*, 2009, 44(2): 243-250.
- [111] **Stevenson Da, Moyer-Mileur Lj, Murray M, Slater H, Sheng X, Carey JC, et al.** Bone mineral density in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2007; 150(1), 83-8.
- [112] **Dehen L.** Les neurofibromatoses. *Rev Eur Dermatol MST*.1990; 2: 187-99.
- [113] **Muecke M, Amedee RG.** Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *J L State Med Soc* 1994;146:1836.
- [114] **S. Lezar, A. Ouchen, N. El ghazouili, A. Adil, R. Kadiri,** Manifestations osseuses de la neurofibromatose de Von Recklinghausen (à propos de 30 cas). *Rev Maroc Chir Orthop Traumato* 2006 ; 29 : 24-26.
- [115] **Linda Piersall, David H. Gutmann** Neurofibromatosis 1 Neurobiology of Disease, 2007;13(9): 413-423.
- [116] **Perlman R., Pereman S. Ponsot G.** Syndromes neuro-cutanés. Phacomatoses. In: Perelman R. Pédiatrie pratique. Tome1 : Pathologies du système nerveux et des muscles. Psychiatre. 2ème éd. Paris : Maloine, 1990: 74 4-789

- [117] **Bonneau D.** Aspects cliniques et génétiques des neurofibromatoses. Le concours médical 1981; 120(21): 1487-91.
- [118] **Ruggieri M.** The different forms of neurofibromatosis. Childs Nerv Syst 1999;15:295-308.
- [119] **Bencheikroun O., Lamari H., Moutawakkil A ., Laoussi N., Zaghloul K., Amraoui A.** Manifestations ophtalmologiques de la maladie de Von Recklinghausen. J Fr Ophtalmol 1997 ; 20 : 753-757.
- [120] **Huson S, Jones D, Beck L.** Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1987;71:235-8.158
- [121] **Ragge NK, Falk RE, Cohen WE, Murphee AL.** Images of Lisch nodules across the spectrum. Eye 1993;7:95-101.
- [122] **Perry HD, Font RL.** Iris nodules in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. Arch Ophthalmol 1982;100:1635-40.
- [123] **Williamson TH, Garner A, Moore AT.** Structure of Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. Ophthalmic Paediat Genet 1991;12:11- 7.
- [124] **Ragge NK, Acheson J, Murphree AL.** Iris mammillations: significance and associations. Eye 1996;10:86-91.
- [125] **Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M, Dhellemes P, Pruvo JP.** Neuro-imagerie des phacomatoses. Feuillet de radiologie 2004;44:241-263.
- [126] **De Kerviler E., Zagdanski A.M., Guermazi A., Frija J .** Aspect neuro-radiologique de la NF1. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 603-606.
- [127] **Leche J.** La maladie de Von Recklinghausen. Le recrutement des services parisiens de neurologie d'adultes. Sem Hôp Paris 1985 ; 61 ; 2697-2700.

- [128] **Pollack IF, Mulvihill JJ.**Neurofibromatosis 1 and 2. Brain Pathol 1997;7:823-36.
- [129] **Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J.**Optic pathway tumors in children : the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. J Pediatr, 1995;127:718-22.
- [130] **Dolfus H, Richard S, Flament J**Phacomatoses et œil Ency Med Chir 2000; 21-470-D-20.
- [131] **De Kerviler E., Zagdanski A.M., Guermazi A., Frija J.**Aspect neuro-radiologique de la NF1. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 603-606.
- [132] **Mlle Manal BENLAHBIB**Manifestations artérielles de la maladie de von recklinghausen (a propos d'un cas et revue de la littérature), thèse numéro : 58, année : 2010.
- [133] **Vivarelli R, Grosso S, Calabresse F, et al.**Epilepsy in neurofibromatosis 1, J child neurol 2003; 18(5): 338-42.
- [134] **Steen RG, Taylor JS, Langston JW, Glass JO, Brewer VR, Reddick WE et al.**Prospective evaluation of the brain in asymptomatic children with neurofibromatosis type 1: relationship of macrocephaly to T1 relaxation changes and structural brain abnormalities.AJNR 2001; 22: 810-7.
- [135] **Cissé A, Touré A, Souaré I.S, Bah H, Kourouma S, Cissé B et al.** aspects clinique et scannographique de 29 observations de phacomatoses EN GUINÉE
Med Trop 2006; 66(3) : 247-251.
- [136] **[Orcel P, Chapurlat P**Dysplasie fibreuse des os Orphanet, 2008 (www.orpha.net/data/patho/Pro/fr/DysplasieFibreuseOs-FRfrPro743v01.pdf).

- [137] **Son Jm, Ahn Mi, Cho Kd, Yoo J, Park Yh.** Varying degrees of FDG uptake in multiple benign neurofibromas on PET/CT Br J Radiol 2007; 80(957) : 222-226.
- [138] **Schauvliege J, Gondry-Jouet C, M'bayo D** NRP-WS-8 Neuro-pediatrie et IRM 3T J Radiol, 2007; 88(10) :1559.
- [139] **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].
- [140] **Riccardi, V. M., Womack, J. E. & Jacks, T. (1994).** Neurofibromatosis and related tumors. Natural occurrence and animal models. Am J Pathol. 145, 994-1000.
- [141] **Gilbert, A. & Brockman, R. (1995).** Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term followup of 29 cases treated by microvascular bone transfer. Clin Orthop Relat Res., 37-44.
- [142] **Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F.** Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis: an analysis of seventyone patients who had curves associated with dystrophic changes. J Bone Joint Surg 1994;76A:692–700.
- [143] **Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ.** Scoliosis in neurofibromatosis: the natural history with and without operation. J Bone Joint Surg 1989; 71B:246–51.
- [144] **Crawford AH.** Neurofibromatosis in the pediatric patient. Orthop Clin North Am 1978;9:11–23.

- [145] **Trigui M et al.** Manifestations orthopédiques de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. Presse Médicale (2010).
- [146] **Hirsch NP., Murphy A., Radcliffe JJ.** Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. British Journal of anaesthesia 2001; 86(4): 555-564.
- [147] **Fitzpatrick A.P., Emanuel R.W.** Familial neurofibromatosis and hypertrophic cardiomyopathy. Br Heart J 1988 ; 60 : 247-51.
- [148] **Pung S., Hirsch E.F.** Plexiform neurofibromatosis of the heart and neck .Arch Pathol 1955 ; 59 : 341-6.
- [149] **Monsuez JJ.** Absence of enhancement of spontaneous echocardiographic contrast by thrombocytosis in a patient with left ventricular aneurysm and Von Recklinghausen neurofibromatosis. Angiology 1993 ; 44 :651-654.
- [150] **Pistorius M.A., Enginger V., Mussini.J.M., Planchon B.** Atrophie cérébrale d'origine vasculaire au cours de la neurofibromatose J Mal Vasc 1994; 19: 315-319.
- [151] **Gibbons J.R.P., Brookes J.M.** Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and aneurysm of the circle of willis. Brit J Clin Practice 1967; 21: 360-362.
- [152] **Mitsui Y., Nakasaka Y., Akamatsu M., Ueda H., Kihara M., Takahashi M.** Neurofibromatosis type 1 with basilar artery fusiform aneurysm manifesting Wallenberg's syndrome Intern Med 2001 ; 40 (9) : 948-951
- [153] **Benatar M.G.** Intracranial fusiform aneurysms in von Recklinghausen's disease: case report and literature review J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994 ; 57 (10) : 1279-1280

- [154] **Frank E., Brown B.M., Wilson D.F.** Asymptomatic fusiform aneurysm of the petrous carotid artery in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis *Surg Neurol* 1989 ; 32 (1) : 75-78
- [155] **Kirchhof K., Vogt-Schaden M., Forsting M.** Fusiform aneurysm of the basilar artery in Recklinghausen's disease *Rofo* 1996 ; 165 (4) : 412-414
- [156] **Erickson R.P., Woolliscroft J., Allen R.J.** Familial occurrence of intracranial occlusive disease (Moya Moya) in neurofibromatosis. *Clin Genet* 1980 ;18 : 191-6.
- [157] **Levisohn P.M., Mikhael M.A., Rothmann S.M.** Cerebrovascular changes in neurofibromatosis. Incidence of optic glioma. *Ophthalmology* 1984 ;91: 929-935
- [158] **Mitsubishi T., Hashimoto R., Nagahama S., Nagata Y.** Intra sellar cavernous angioma in neurofibromatosis. *Hum Pathol* 1991; 22: 623-4.
- [159] **Reubi F.** Neurofibromatose et lésions vasculaires. *Schweiz Med Wochenschr.*1945 ;75 :463 465.
- [160] **George B, Laurian C, eds.** The vertebral artery : pathology and surgery. Wien : Springer Verlag, 1987.
- [161] **Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB.** Treatment of vertebral arteriovenous fistulas. *AM J Roentgenol* 1988 ;150 :405-412.
- [162] **Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al.** Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 : an update. *Ann Intern Med* 1990 ;113 :39-52.
- [163] **Reddy SVR, Karnes WE, Earnest FIV et al.** Spontaneous extracranial vertebral arteriovenous fistula with fibromuscular dysplasia :case report. *J Neurosur* 1981 ;54 :399-402.

- [164] **Paolini S., Colonnese C., Galasso V., Morace R., Tola S., Esposito V.**
Extradural arteriovenous fistulas involving the vertebral artery in neurofibromatosis type 1 : Case report. Journal of neurosurgery 2008 ; 8(2) : 181-185.
- [165] **Grill J, Couanet D, Cappelli C, Habrand JL, Rodriguez D, Sainte-Rose C, Kalifa.** Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. Ann Neurol, 1999;45:393-6.164
- [166] **Casta non Garcia-Alix, Berga Fauria C., Ninot Sugra-res S., Mortera Perez C., Mulet meli J.** Neurofibromatosis as a cause of arterial hypertension in children. An Esp Pediatr 1992; 37: 228-232.
- [167] **Hirayama K., Kobayashi M., Yamaguchi N., Iwabuchi S., Gotoh M., Inoue C., et al.** A case of renovascular hypertension associated with neurofibromatosis. Nephron 1996; 72: 699-704.
- [168] **Strauss S., Bistritzer T., Azizi E., Peer A., Morag B.** Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children : detection by Doppler ultrasound. Pediatr Nephrol 1993; 7: 32-34.
- [169] **Dewailly A., Yazdanpanah Y., Renou C.** Urgences abdominales et neurofibromatose de Von Recklinghausen. Gastroenterol Clin Biol 1997 ; 21 :227-238.
- [170] **Rajul Rastogi,** Intra-abdominal manifestations of von Recklinghausen's neurofibromatosis. Saudi Journal of Gastroenterology 2008;14 (2): 80-82.
From <http://www.saudijgastro.com/showbackissue.asp?issn=1319-3767>

- [171] **Bobollier C.** La neurofibromatose de Von Recklinghausen : des données cliniques et génétiques aux répercussions psychologiques : à propos d'un cas. Thèse Doct Méd, Starabourg 1994.
- [172] **Baden E., Pierce H.E., Jackson W.F.** Multiple neurofibromatosis with oral lesions; review of the literature and report of a case Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. 1955 ; 8 : 263-280.
- [173] **Sharma S.C., Srinivasan S.** Isolated plexiform neurofibroma of tongue and oropharynx: a rare manifestation of von Recklinghausen's disease J. Otolaryngol. 1998 ; 27 : 81-84
- [174] **Chang-Lo M.** Laryngeal involvement in Von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature Laryngoscope 1977 ; 87 : 435-442
- [175] **Marty-Ane C., Abelanet S., Alauzen M., Desplan J., Mary H.** Tracheal neurofibroma and Recklinghausen's disease Ann. Chir. 1992 ; 46 : 180-182
- [176] **Lossos I.S., Breuer R., Lafair J.S.** Endotracheal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease Eur. Respir. J. 1988 ; 1 : 464-465.
- [177] **El Oakley R., Grotte G.J.** Progressive tracheal and superior vena caval compression caused by benign neurofibromatosis Thorax 1994 ; 49 : 380-381
- [178] **Burkhalter J.L., Morano J.U., McCay M.B.** Diffuse interstitial lung disease in neurofibromatosis South. Med. J. 1986 ; 79 : 944 946.
- [179] **Massaro D., Katz S.** Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis Am. Rev. Respir. Dis. 1966 ; 93 : 934-942

- [180] **Brun J., Perrin-Fayolle M., Michel F., Ribeyre M.** Diffuse interstitial fibrosis and sclero-emphysema in phakomatosis. Apropos of 2 cases of Burneville's tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis Lyon Med. 1967 ; 218 : 655-680
- [181] **Sagel S.S., Forrest J.V., Askin F.B.** Interstitial lung disease in neurofibromatosis South. Med. J. 1975 ; 68 : 647-649
- [182] **The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults.** Introduction Thorax 1999 ; 54 (suppl1) : S1-S14
- [183] **Aoki Y., Kodama M., Mezaki T., Ogawa R., Sato M., Okabe M. , et al.** Von Recklinghausen disease complicated by pulmonary hypertension Chest 2001 ; 119: 1606-1608
- [184] **Samuels N., Berkman N., Milgalter E., Bar-Ziv J., Amir G., Kramer M.R.** Pulmonary hypertension secondary to neurofibromatosis: intimal fibrosis versus thromboembolism Thorax 1999 ; 54 : 858-859
- [185] **Blum M.D., Bahnson R.R., Carter M.F.** Urologic manifestations of VonRecklinghausen neurofibromatosis. Urology 1985 ; 26: 209-17.
- [186] **Rink R.C., Mitchell M.E.** Genitourinary neurofibromatosis in childhood.J Urol 1983 ; 130 : 1176-9.
- [187] **Miller W.B., Boal D.K., Teele R.** Neurofibromatosis of the Bladder: sonographic findings. JCU 1983 ; 11 : 460-2.
- [188] **Rober P.E., Smith J.B., Sakr W., Pierce J.M.** Malignant peripheralnerve sheath tumor (malignant Schwannoma) of the urinary bladder in VonRecklinghausen neurofibromatosis. Urology 1991 ; 38 : 473-6.

- [189] **Caiazzo R, Mariette C, Piesson G, Jany T, Carnaille B, Triboulet J.P**
Association neurofibromatose de type 1, phéochromocytome et somatostatine de l'ampoule de Vater. Revue de la littérature Ann Chir, 2006; 131(6-7): 393-397.
- [190] **Drouet A, Wolkenstein P, Lefanchem Jp, Pinson S, Lombemale P, Gherardi Rk et al.** Neurofibromatosis 1 associated neuropathies: a reappraisal Brain 2004; 127(9) :1993-2009.
- [191] **Ameur A., Touiti D., Jira H., Alami M.E., Ouahbi Y., Abbar M.**
Urinary and nephrological appearances in Von Recklinghausen's disease. Two case reports and literature review. Annales d'urologie ; 1 August 2003 ;37 (4): 150-154(5).
- [192] **Dean Lisewski,Simon Ryan,Ee Mun Lim,Felicity Frost, Hieu Nguyen.**
Concomitant composite adrenal pheochromocytoma, multiple gastric stromal tumours and pseudohermaphroditism in a patient with Von Recklinghausen's disease.international seminars in surgical Oncology 2006; 3.
- [193] **Noriko Kimura, Toshiya Watanabe, Masayuki Fukase et all.**
Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von recklinghouse's disease. Mod Pathol 2002; 15: 183-188.
- [194] **McClellan. Walther, Judi Herring, Erik Enquist, Harry R. Keiser and W.Marston linehan.**The journal of urology. 1999; 162: 1582-1586.
- [195] **R.M Reynolds, CG P Browning, I Nawroz, I N Campbell.**Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. The lancet 2003; 361:1552-1554 .

- [196] **Hirfumi Satake, Keiji Inoue, Masayuki Kamada and all.** Malignant composite pheochromocytoma of the adrenal gland in a patient with Von Recklinghausen's disease. The journal of urology 2001; 166: 1199- 1220.
- [197] **Tison .E, Marchand.X, Kacet.S, Proye.C, Lekieffre.** Phéochromocytome malin associé à une maladie de Recklinghausen. Ann. Cardiol.angéiol 1986 ; 35 : 551-555.
- [198] **Emmanuel Sokol.** Tests génétiques des syndromes des phéochromocytomes. annales d'endocrinologie 2006 ; 67 : 100- 101.
- [199] **Zili.J, Maatouk.F, Monastiri.F, Ayari M, Mhalla .S,Gamra.H. Betbout.F, Benfarhat.M.H.**
Pheochromocytome au cours de la maladie de Recklinghausen. La Tunisie médicale, Janvier 1995 ; 73 : 69-73
- [200] **Ait Laamim.S, Rhazal. F, El Mejdoubi.S, Soufi, Benzabri.O, Benamr. E.** Phéochromocytome bilatéral. Maroc médical 2005 ; 27 : 258- 261.
- [201] **Plouin PF. ,Gimenez-RoqueploA P,La batide A A.** Progrès récents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes. Rev. Med. Interne 2000 ; 21 : 1075-1085.
- [202] **Miladi.M, Harji.M, Bacha.K, Salami.S, Ben Hassine.L,Ayed.M.** Les localisations extrasurréniennes du phéochromocytome : à propos de quatre cas Annales d'urologie 2003 ; 37 : 13-16.
- [203] **Mignon. F, Mesurolle.B, Laplanche.A.** Phéochromocytome et tomodensitométrie : la taille est –elle un élément prédictif de malignité? journal de radiologie 2002 ; 83 : 1765-1768.

- [204] **PLouin P.F., Raynaud A., Elkohn M., Pannier-Moreau I., Battaglia C.** Traitements non chirurgicaux des sténoses de l'artère rénale. Press Méd 1996 ; 25 : 725-730.
- [205] **Wolkenstein P., Freche B., Zeller J., Revus J.** Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol.1996; 132 (11): 1333-6
- [206] **Matsui I, Tanimura M, Kobayashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuda J-I.** Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. Cancer, 1993;72:2746-54.
- [207] **Ferner RE, Gutmann DH.** International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. Cancer Res 2002;62:1573-7.
- [208] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM & Ilstrup DM.** Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. Cancer 1986;57:2006-21.
- [209] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH & Mehdorn HM.** Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. Acta Neurochir (Wien) 2001 ;143 :357-63; discussion 363-4.
- [210] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al.** Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002;39:311-4.
- [211] **Pollack IF, Schultz B, Mulvihill JJ.** The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. Neurology 1996;41:1652-1660.
- [212] **Karnes P.S.** Neurofibromatosis : a common neurocutaneous disorder. Mayo Clin Proc 1998 ; 73 :1071-1076.

- [213] **Luria D., Avigad S., Cohen I.J., Stark B., Weitz R., Zaizov R.,**P53 mutation as the second event in JCML in a patient with neurofibromatosis type1.Cancer 1997; 80: 2013-2018.
- [214] **Lamoril J, Bogard M, Ameziane N, Deybach J-C, Bouizgarene P** Les maladies rares (ou orphelines) : organisation générale de leur prise en charge en 2007 Immun-anal Biol Spec, 2007 ; 22(5): 282-297.
- [215] **Tisirikos Ai, Ramachandran M, Lee J, Saifuddin A** Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI, Clin Radiol 2004; 59(11): 1009-17.
- [216] **Blanchard G, Pinson S, Rousselle C, Lorthois S, Combemale P, Bernard M, Lion Francois L** La réalisation systématique de l'imagerie par résonance magnétique cérébrale a-t-elle un intérêt chez l'enfant atteint de neurofibromatose de type 1 ? Arch Péd., 2009 ; 16(12) :1527-1532.
- [217] **Dietemenn J.L, Correia R, Bogorin A, Koob M, Gyss A, Zollner G, et al.** Imagerie moderne des principales phacomatoses, J Radiol, 2005; 86(12): 1224.
- [218] **Diard F, Guibert F, Cadier L, Garel L.** Manifestations radiologiques de la neurofibromatose chez l'enfant. Med inf 1980;87:717-32.
- [219] **Jacoby CG, Go RT, Beren RA.** Cranial CT of neurofibromatosis. AJR 1980;135:553-7.
- [220] **Abbassi-Bakir D, Graiess-Tlili K, Turkey A.** Les anomalies osseuses crânio-faciales dans la neurofibromatose de Von Recklinghausen. Ann Radiol 1995 ; 38 (3) : 139-44.
- [221] **Muecke M, Amedee RG.** Head and neck manifestations of neurofibromatosis.J L State Med Soc 1994;146:1836.

- [222] **Godde'-Jolly D, Dufier JL, editors.**Ophtalmologie pédiatrique. Paris: Masson; 1992.
- [223] **Barkovitch AJ.** Pediatric Neuroimaging, 4th ed. Radiology 2007;242:56–7.
- [224] **Dodge HJ, Love J, Craig W, et al.** Gliomas of the optic nerves. Arch Neurol Psychiatry 1958;79:607–21.
- [225] **Anne d'Andon, Chantal Kalifa, Jacques Grill, Christelle Dufour, Catherine Patte, Dominique Couanet et Olivier Hartmann,** Tumeurs cérébrales : gliome des voies optiques. Institut de cancérologie Gustave Roussy. 2006.from www.igr.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=2790.
- [226] **Pont, M.S., & Elster, A.D. (1992).** Lesions of skin and brain: Modern imaging of the neurocutaneous syndromes.
American Journal of Roentgenology, 158, 1193-1203.
- [227] **Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003).** Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology, 61, 1725- 1728.
- [228] **North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K., & de Silva, M. (1994).** Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. Neurology, 44, 878-883.
- [229] **North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E et al.** Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. Neurology 1997;48:1121-7.
- [230] **North, K. (2000).** Neurofibromatosis type I. American Journal of Medical Genetics, 97, 119-127.

- [231] **Joy, P., Roberts, C., North, K., & de Silva, M. (1995).** Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type I. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 37, 906- 914.
- [232] **Aurélie Gombault,** Etude de la régulation d'une protéine GAP de Ras de la levure à l'Homme. Thèse de médecine 2008. Université d'Orléans.
- [233] **Cutting, L.E., Clements, A.M., Lightman, A.D., Yerby-Hammack, P.D., & Denckla M.B. (2004).** Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. *Learning Disabilities Research & Practice*, 19, 155-165.
- [234] **Levine, T.M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L.E. (2006).** Cognitive profile of Neurofibromatosis type 1. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13, 8 20.
- [235] **Ozonoff, S. (1999).** Cognitive impairment in neurofibromatosis type I. *American Journal of Medical Genetics*, 89, 45-52.
- [236] **Arnaud Roy,** Fonctions executives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de type1 :Approche clinique et critique. Thèse de psychologie 2007. Université d'Angers
- [237] **Craig JB, Govender S.** Neurofibromatosis of the cervical spine. A report of eight cases. *J Bone Joint Surg Br* 1992 ; 74 : 575-8.
- [238] **Yong-Hing K., Kalamchi A., Macewen GD.** Cervical spine abnormalities in neurofibromatosis. *J. Bone Jt Surg.* 1979 ; 61-A (5): 695-699
- [239] **Winter RB., Moe JH., Bredford DS. Et coll.** Spine deformity in neurofibromatosis. A review of one hundred and two patients. *J. Bone Jt Surg.* 1979 ; 61-A (5) : 677-694

- [240] **Khong PL, Goh WH, Wong VC, Fung CW, Oi GC.,** MRI of spinal tumors in children with neurofibromatosis 1. AJR Am J Roentgenol. 2003 Feb; 180 (2): 413-7.
- [241] **Shu HH., Mirowitz SA., Wippold FJ.,** Neurofibromatosis: MRI findings involving the head and spine. AJR Am J Roentgenol. 1993 Jan; 160 (1): 159-64
- [242] **Tomisck TA., Lukin RR, Chambers AA, Benton C.** Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease. Neuroradiology 1976 ; 11 : 229-234
- [243] **Karen R. Sevigny B., Loren G., Yamamoto MD.,** Moya-moya Disease Radiology Cases in Pediatric Emergency Medicine. Volume 3,Case 9; from <http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pemxray/v3c09.html>
- [244] **Cormier J.M., Cormier F., Mayade F., Fichelle J.M.** Arterial complications of neurofibromatosis. J Mal Vasc 1999 Oct ;24 (4): 281-6.
- [245] **Elkohen M., Beregi J.P, Deklunder G., Artaud D., Mounier-Vehier C.I., Carre A.** Evaluation du scanner Spirale des artères rénales seul ou couplé à l'écho- doppler dans le dépistage des sténoses des artères rénales . Arch Mal Coeur 1995; 88 : 1159-1164.
- [246] **Pierre-François P., Jérôme P., Agnès La BA., Pierre B., Anne P., Gimenez R. And Xavier J.,** Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:28. from <http://www.maladiesvasculairesrares.com/spip.php?article6>

- [247] **Evans DGR, Huson SM, Donnai D** A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom : prevalence, mutation rate, and confirmation of maternal transmission effect on severity
J Med Genet 1992;29:841-6
- [248] **Teillac-Hamel D.** Aspects dermatologiques des phacomatoses. L'officiel des dermatologues 1995 ; n°55
- [249] **Allanson JE, Upadhyaya M, Watson GH, et AL** Watson syndrome : is it a subtype of type 1 neurofibromatosis ? J Med Genet 1991;28:752-6
- [250] **Upadhyaya M, Shen M, Cherryson A, Farnham J, Maynard J, Maynard J, Huson SM et Al** Analysis of mutations at the neurofibromatosis 1 locus. Hum Molec Genet, 1992;1:735-40
- [251] **Tassabehji M, Straschan T, Sharland M, Colley A, Donnai D, Harris R, et AL** Tandem duplication within a neurofibromatosis type 1 gene exon in a family with features of watson syndrome and Noonan syndrome Am J Hum Genet 1993;53:90-5
- [252] **Charrow J, Listerick R, Ward K** Autosomal dominant multiple café au lait spots and neurofibromatosis type 1: evidence of non-linkage. Am J Med Genet 1993 ; 45 : 606-8
- [253] **Brunner HG, Hulsebos T, Stiejen PM, Kinderen DJ, Steen A, Hannel BCJ** Exclusion of the neurofibromatosis 1 locus in a family with inherited café au lait spots Am J Med Genet 1993; 46: 472-4
- [254] **Abeliovich D, Gelman-Kohan Z, Silverstein S, Lerer I, Chemke J, Merin S, et Al** Familial café au lait spots: a variant of neurofibromatosis type 1
J Med Genet 1995 ; 32 :985-6

- [255] **Ahlbom B.E., Dahl N ., Zetterqvist P., Anneren G.** Noonan syndrome with café-au-lait spots and multiple lentigines syndrome are not linked to the neurofibromatosis type 1 locus. Clin Genet. 1995 ;48 : 85-9.
- [256] **Wu R, Legius E, Robberecht W, Dumoulin M, Cassiman JJ, Frns JP**
Neurofibromatosis type 1 gene mutation in a patient with features of leopard syndrome Hum Mutat 1996; 8:51-6
- [257] **Gelb BD, Tartaglia M. Gene Reviews : LEOPARD syndrome.** University of Washington, Seattle; 1993. 2007 Nov 30 [updated 2010 Nov 16]. PMID: 20301557 [PubMed]
- [258] **Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R et al.** Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene. American Journal of Human Genetics. 2002; 71:389–94. [PubMed: 12058348].
- [259] **Digilio MC, Sarkozy A, De Zorzi et al.** LEOPARD syndrome: clinical diagnosis in the first year of life.American Journal of Medical Genetics. 2006; 140:740–6.
- [260] **Biesecker L.G., Happle R., Mulliken J.B., Weksberg R., Graham J.M., Viljoen D.L., et al.** Proteus syndrome : diagnostic criteria, différentiel diagnosis, and patient evaluation. Am J Med Genet. 1999 ; 84(5) : 389-95.
- [261] **Chateil J.F., Brun M., Le Manh C., Diard F.** Imagerie des phacomatoses chez l'enfant. Société francophone d'imagerie pédiatrique. Fev 2000.
- [262] **Kamoun M.R., Kharfi M.** Manifestations cutanées des phacomatoses. Société Tunisienne de médecine interne. Conférence octobre 2004 Tunis.
- [263] **Vezzosi, O. Vignaux, N. Dupin, J. Bertherat.** Clinical and genetic 2010 update.Annales d'Endocrinologie. 2010 ; 71 : 486–493. Carney complex:

- [264] **Saussine, L. Valeyrie-Allanore, D. Vidaud, A. Rahmouni, P. Wolkenstein.** Clinical and genetic 2010 update. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. 2011, 138, 163—165
- [265] **Dumitrescu CE, Collins MT.** McCune-Albright syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2008;3:12.
- [266] **Weinstein LS, Shenker A, Gejman PV, Merino MJ et al.** Activating mutations of the stimulatory G protein in the McCune-Albright syndrome. *The New England Journal of Medicine*. 1991; 325:1688—95.
- [267] **Eichenfield F.L., Levy M.L., Paller A.S., Riccardi V.M.** Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. *Journal of the academy of dermatology* 1997 ; 37 : 625-30.
- [268] **Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A.** Long-term follow-up of Von Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms. *The New England Journal of Medicine*. 1986; 314: 1010-5.
- [269] **Huson, S.** Recent developments in the diagnosis and management of neurofibromatosis. *Archives of Neurology*, 1989; 64, 745-749.
- [270] **Eliason, M.J.** Neurofibromatosis: Implications for learning and behavior. *Developmental and Behavioral Pediatrics*, 1986 ; 7(3), 175-179.
- [271] **Barbarot S.** Quel pronostic pour la neurofibromatose de type 1 ? Evaluation de la gravité d'une série de 72 enfants atteints . *Ann Dermatol* 1997 ; Supl. 2 Congrès Neurofibromatoses p.160.
- [272] **Opocher E, Kremer L, Dalt L, Van De Wetering M, Viscardi E, Caron H, et al.** Prognostic factors for progression of childhood optic pathway glioma: A systematic review *Eur J Cancer*, 2006; 42: 1807-1816.

- [273] **Oguzkan S, Terzi Y, Guler E, Derbent M, Agras P, Saatci U, Ayter S**
Two neurofibromatosis type 1 cases associated with rhabdomyosarcoma of bladder, one with a large deletion in the NF1 gene *Cancer Genet Cytogenet*, 2006; 164(12): 159-163.
- [274] **Wentxorth S, Pinn M, Bourland J, Allan F. Ekstrand D et al.** Clinical Experience With Radiation Therapy in the Management of Neurofibromatosis- Associated Central Nervous System Tumors, *Inter J Radiation Onco Biol Physic*, 2009; 73(1): 208-213.
- [275] **P. Combemale, L. Képénékian, J.-C. Lifante , C. Houzard, S. Pinson, A.-L. Girodet, T. Mognetti , F. Borson-Chazot** Intérêt d'un dépistage systématique du phéochromocytome chez les patients porteurs d'une neurofibromatose de type 1 **(2015)** *Oncodermatologie*, centre anticancéreux Léon-Bérard, Lyon, France, Endocrinologie, hôpital neuro-cardio, Lyon, France, Chirurgie endocrinienne, hôpital Lyon Sud, Oullins, France, Laboratoire de génétique et biologie moléculaire, hôpital Édouard-Herriot, Lyon, France, Imagerie médicale, centre anticancéreux Léon-Bernard, Lyon, France.
- [276] **Wolkenstein P, Zeller J, Mathoret C, Lantieri L.** Neurofibromatose.Traitement des manifestations cutanées de la neurofibromatose 1. *Méd/Thér* 1997 ; 3 : 609-613.
- [277] **Lantiéri L., Wolkenstein P.** Les manifestations cutanées de la neurofibromatose de type 1 et leur traitement.*Ann chir plast Esthet.* 1998 ;54 : 445-54.
- [278] **Crossman M, Anderson R, Farinelli W. et al.** Treatment of café au lait macules with lasers.A clinical pathologic correlation.*Arch Dermatol*, 1995, 131, 1416-1420.

- [279] **Alt T.H.** Therapeutic facial dermabrasion. In : Epstein E., ed. Skin surgery. Philadelphie : W.B. Saunders, 1987.327.
- [280] **Weir RM, Blair PA.** Neurofibromatosis of the head and neck. J La State Med Soc 1987;139:15-7.
- [281] **Sawada Y.** Hemorrhage into a Plexiform neurofibroman induced by Trauma: A rare Complication of Von Recklinghausen's disease. The journal of dermatology 1987; 14: 378-81
- [282] **Dubousset J.** Pathologie orthopédique de la NF1 : diagnostic et traitement. Médecine Thérapeutique 1997 3 : 615-622.
- [283] **J. Sales de Gauzy, A. Abid, J. Knorr.** Complications orthopédiques de la neurofibromatose. Archives de pédiatrie 11 (2004) 553–555.
- [284] **Anderson DJ, Schoenecker PL, Sheridan JJ, Rich MM.** Use of an intramedullary rod for the treatment of congenital pseudarthrosis of the tibia. J Bone Joint Surg 1992;74A:161–8.
- [285] **Coleman SS, Coleman DA.** Congenital pseudarthrosis of the tibia: treatment by transfer of the ipsilateral fibula with vascular pedicle. J Pediatr Orthop 1994;14:156–60.
- [286] **Paley D, Catagni M, Argnani F, Prevot J, Bell D, Armstrong P.** Treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia using the Ilizarov technique.
Clin Orthop 1992;280:81–93.
- [287] **Y.-P. Charles, A. Diméglio, M. Chammas.** Pseudarthrose congénitale de l'avant-bras. À propos de deux cas et revue de la littérature, 10.1016/j.main.2008.11.003.

- [288] **Rodriguez D., Wolkenstein P., Zeller J., Aubourg P.** Revue neurofibromatose : Prise en charge multidisciplinaire de l'enfant à l'adulte; Médecine thérapeutique 1997 ; 114 : 743-748.
- [289] **Mahoney Jr DH, Cohen ME, Friedman HS, et al.** Carboplatin is effective therapy for young children with progressive optic pathway tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. Neuro Oncol 2000;2:213–20.
- [290] **Packer RJ, Ater J, Allen J, et al.** Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg 1997;86:747–54.
- [291] **Nguyen S., Mahé J.Y., Coutant X ., Gloanec Y., Peuvrel E.** Troubles de l'apprentissage : dépistage et prise en charge des enfants NF1. Médecine Thérapeutique 1997 ; 3 : 636-639.
- [292] **Fossali E., Minoja M., Intermite R., Spreafico C., Casalini E., Sereni F.** Percutaneous renal angioplasty in neurofibromatosis. Pediatr nephrol 1995 ;9: 623-225.
- [293] **Tyagi., Kaul U.A., Satsangi D.K., Arora R.** Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: Initial and long term results. Pediatrics 1997; 99: 44-49.
- [294] **Deal J.E., Snell M.F., Barratt T.M., Dillon M.J.** Renovascular disease in childhood. J Pediatr 1992 Sep ; 32(3) : 378-84.
- [295] **Dillon M.J.** Renovascular hypertension. J Hum Hypertens 1994 ; 8 : 367-369.
- [296] **Munschauer C.E., Smith B.L., Diamond N., Rivera F.** Ruptured internal carotid aneurysm resulting from neurofibromatosis : treatment with intraluminal stent graft. J Vasc Surg. 2000 ;32(4) : 824-8.

- [297] **Zochodne D., Cordy PE., Campdell EJ., Hudson AJ., Proksa B.** Von Recklinghausen vasculopathy. The American Journal of the medical sciences 1984; 287(1): 64-5.
- [298] **Fournier A., Tribout B., Makdassi C., Tribouilloy C., Moriniere B., Westeel P.F., et al.** Hypertension artérielle : diagnostic et traitement. In : Godeau P. Traité de Médecine. 3^{ed}. Paris : Flammarion médecine-science.1996 :1-72.
- [299] **André J.L., Boudaillez B.** Hypertension de l'enfant et de l'adolescent. In : Fournier A. Hypertension artérielle. Paris : Herman, 1992 :397-409.
- [300] **Rabii.R, Fekak.H, Moufid.K, Joual.A, Bennani.S,El Mrini .M, Benjelloun.S.** Phéochromocytome et maladie de Von Recklinghausen. Ann.Urol 2002 ; 36 : 254-256.
- [301] **Marie-Edith petitJean, Thibaul Riant, Eric Tentiller, Guy Simonnet, Gerard Janvier, Philipe Erny.** Rupture spontanée de rate révélant un phéochromocytome. Can J anaesth 1992 ; 93 :495-498.
- [302] **Cherki S, Causeret S, Lifante J C, Mabrut J Y, Sin S, Berger N, Peix J L .** Traitement actuel des phéochromocytomes, à propos de 50 cas. Annales de chirurgie 2003, 128 : 232-236
- [303] **Mauger D., Zeller J., Revuzz P., Wolkenstein P.** Retentissement psychologique de la neurofibromatose de type 1: Analyse d'entretiens avec 12 malades en vue d' une évaluation de la qualité de vie. Ann Dermatol Venerol. 1999 ;126 : 619-20.
- [304] **Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al.** Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofi bromatosis 1. J Med Genet 2007;44:81-8.

- [305] **Levy P, Bieche I, Leroy K, et al.** Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: identification of a gene expression signature of poor prognosis. *Clin Cancer Res* 2004; 10 : 3763–71.
- [306] **Virginia C. Williams, John L., Michael A., David H. Gutmann, Bernard L.** Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123: 124-133.
- [307] **Kraiss L., Clowes A.** Reponse of the arterial wall to the injury and intimal hyperplasia. In Sidway AN., Sumpio BE., Depalma RG. Eds. *The Basic science of vascular disease*, Futura, publ. Co. NY 1997 ; 289-317.
- [308] **Huson SM.** What level of care for the neurofibromatoses ? *Lancet*, 1999; 353: 1114-6.
- [309] **Rodriguez D.** Diagnosis and global management of children with neurofibromatosis 1. *Arch pediatri* 2004 ;11(6) : 545-7.
- [310] **Lassmann G.** Dysplasie vasculaire de neurocristopathie des rtères: Une leçon pour la neurofibromatose. *Neurofibromatosis* 1998 ;1 :281-93
- [311] **Kurien A., John P.R., Milford D.V.** Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. *Arch Dis Child* 1997; 76: 454-455.
- [312] **Huson SM, Compston DA, Harper PS.** A genetic study of Von Recklinghausen neurofibromatosis in South EastWales. II: Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;26:712-21.
- [313] **GROSSHANS E** La génétique a-t-elle fait progresser la thérapeutique des génodermatoses ? *Ann Dermatol Venerol* , 2004; 131(5): 433-435.
- [314] **François J** Les difficultés du conseil génétique dans les phacomatoses
*Ann.ocul.*1975/I, 208/4, 267-273

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- Les médecins seront mes frères.*
- Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- ◀ وأن أمارس مهنتي بوانزع من ضميري وشرعي في جاعلا صحة مريض هدي في الأول.
- ◀ وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- ◀ وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- ◀ وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- ◀ وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- ◀ وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشري في.

النمط 1 من الورم الليفي العصبي عند الطفل:
بصدد أربع حالات مع مراجعة الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: هند زاهد

المزودة في: 29 يوليوز 1990

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: بقع قهوة بحليب - تورمات - الورم الدبقي للمسارات البصرية .

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العزيز السفياني

أستاذ في علم الوراثة الطبية

مشرفة

السيدة: بدر السعود بنجلون الضخامة

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: لمياء كربوبي

أستاذة في طب الأطفال