



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

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



ANNEE : 2021

THESE N°:231

**NEUROFIBROMATOSE CHEZ L'ENFANT :
CLASSIFICATION ET MANIFESTATIONS CUTANÉES**

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :

PAR

Mlle KAOUTAR TALEB

Née le 21.01.1995 à RABAT

**Pour l'Obtention du diplôme de
Docteur en Médecine**

MOTS CLÉS : Enfant- étiopathogénie- manifestations cutanées- neurofibromatose -
traitement .

JURY

Monsieur Abdelali BENTAHILA

PRESIDENT

Professeur de Pédiatrie

Monsieur Fatima JABOUIRIK

RAPPORTEUR

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

JUGE

Professeur de Biochimie

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سُبْحَانَكَ لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا مَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّا أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

سورة البقرة: الآية: 32

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمُ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
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 ALAOUI
1997 – 2003: Professeur AbdelmajidBELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

*** Enseignants Militaires**

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz

Médecine Interne – Clinique Royale

Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi

Anesthésie -Réanimation

Pr. SETTAF Abdellatif

Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed

Médecine Interne –Doyen de la FMPR

Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha

Gynécologie -Obstétrique

Pr. TAZI Saoud Anas

Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO

Pr. BAYAHIA Rabéa

Néphrologie

Pr. BELKOUCHI Abdelkader

Chirurgie Générale

Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif

Chirurgie Générale

Pr. BENSOUDA Yahia

Pharmacie galénique

Pr. BERRAHO Amina

Ophtalmologie

Pr. BEZAD Rachid

Gynécologie Obstétrique

Méd.Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia

Pharmacologie

Pr. CHOKAIRI Omar

Histologie Embryologie

Pr. KHATTAB Mohamed

Pédiatrie

Pr. SOULAYMANI Rachida

Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat

Pr. TAOUFIK Jamal

Chimie thérapeutique ___

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed

Chirurgie Générale Doyen de FMPT

Pr. BENSOUDA Adil

Anesthésie Réanimation

Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza

Gastro-Entérologie

Pr. CHRAIBI Chafiq

Gynécologie Obstétrique

Pr. EL OUAHABI Abdessamad

Neurochirurgie

Pr. FELLAT Rokaya

Cardiologie

Pr. JIDDANE Mohamed

Anatomie

Pr. TAGHY Ahmed

Chirurgie Générale

Pr. ZOUHDI Mimoun

Microbiologie

* *Enseignants Militaires*

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques

Doyen de la FMPA

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN DakhamaBadr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

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. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp.Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp.Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
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. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
V-D chargé Aff Acad. Est.

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

*** Enseignants Militaires**

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
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. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
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. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

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

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *Directeur Hôp. Al Ayachi Salé*
Pédiatrie

*** Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
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. 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. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

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

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire.

Directeur Hôpital Ibn Sina Marr.

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

*** Enseignants Militaires**

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
 Pr. AMHAJJI Larbi *
 Pr. AOUI Sarra
 Pr. BAITE Abdelouahed *
 Pr. BALOUCH Lhousaine *
 Pr. BENZIANE Hamid *
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHERKAOUI Naoual *
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
 Pr. EL BEKKALI Youssef *
 Pr. EL ABSI 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. LOUZI Lhousain *
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed *
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRANI Saad *
 Pr. OUZZIF Ezzohra *
 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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
 Pr. AGADR Aomar *
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
 Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Anesthésie réanimation
 Biochimie-chimie
 Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie cardio-vasculaire
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie

*** Enseignants Militaires**

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. 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. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

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

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

*** Enseignants Militaires**

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

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahti
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSghir Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophysiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

*** Enseignants Militaires**

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

*** Enseignants Militaires**

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale*
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass*
Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

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

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENAZZOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. 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**

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

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

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie générale
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Chirurgie générale
Immunologie

Mai 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness**
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie –Réanimation
urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hyg
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*** Enseignants Militaires**

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
 Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
 Pr. ANDALOSSI SAGHIR Khalid *
 Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
 Pr. BASSIR RIDA ALLAH
 Pr. BOUATTAR TARIK
 Pr. BOUFETTAL MONSEF
 Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
 Pr. BOUZELMAT Hicham *
 Pr. BOUKHRIS Jalal *
 Pr. CHAFRY Bouchaib *
 Pr. CHAHDI Hafsa *
 Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
 Pr. DAMIRI Amal *
 Pr. DOGHMI Nawfal *
 Pr. EL LALAOUI Sidi-Yassir
 Pr. EL ANNAZ Hicham *
 Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
 Pr. EL HJOUJI Abderrahman *
 Pr. EL KAOUI Hakim *
 Pr. EL WALI Abderrahman *
 Pr. EN-NAFAA Issam *
 Pr. HAMAMA Jalal *
 Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
 Pr. HJIRA Naoufal *
 Pr. JIRA Mohamed *
 Pr. JNIENE Asmaa
 Pr. LARAQUI Hicham *
 Pr. MAHFOUD Tarik *
 Pr. MEZIANE Mohammed *
 Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
 Pr. MOUZARI Yassine *
 Pr. NAOUI Hafida *
 Pr. OBTEL Majdouline
 Pr. OURRAI Abdelhakim *
 Pr. SAOUAB Rachida *
 Pr. SBITTI Yassir *
 Pr. ZADDOUG Omar *
 Pr. ZIDOUH Saad *

Néphrologie
 Chirurgie Réparatrice et Plastique
 Radiothérapie
 Gynécologie-obstétrique
 Anatomie
 Néphrologie
 Anatomie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Traumatologie-orthopédie
 Traumatologie-orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Neurochirurgie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie-réanimation
 Pharmacie Galénique
 Virologie
 Gynécologie-obstétrique
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-réanimation
 Radiologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 O.R.L
 Dermatologie
 Médecine Interne
 Physiologie
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Anesthésie-réanimation
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Ophtalmologie
 Parasitologie-Mycologie
 Médecine préventive, santé publique et Hyg.
 Pédiatrie
 Radiologie
 Oncologie Médicale
 Traumatologie Orthopédie
 Anesthésie-réanimation

*** Enseignants Militaires**

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr .BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES

Pr BENZID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUAZZANI LallaChadia	Biochimie-chimie
Pr DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr RAMLI Youssef	Chimie
Pr SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr TAZI Ahnini	Génétique
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

Mise à jour le 05/03/2021

KHALED Abdellah

***Chef du Service des Ressources Humaines
FMPR***

Dédicaces



Je dédie ce travail à :

Mes chères parents :

Aucune dédicace ne peut décrire ou exprimer ma reconnaissance, mes profonds respect et amour, vous étiez pour moi une source de force de patience de soutien et de sacrifices .vous m'avez appris à affronter toutes les difficultés et à surmonter toutes les peines.

Vos bénédictions et prière m'ont été un vrai secours durant toute ma vie

Que le bon dieu vous accorde la santé le bonheur et la longue vie.

Ma chère sœur :

Ces lignes ne suffisent certainement pas pour exprimer mes sentiments fraternelles ;d'amour, d'attachement et de reconnaissance .

Merci d'être à mes côtés dans le meilleur comme le pire .

Que le bon dieu t'accorde la santé la réussite et le bonheur .

A la mémoire de mes grands-parents

A ma grande familles ;mes tantes et oncles ,mes cousins et cousines :

Je vous dédie ce travail qui témoigne de mon grand respect et estime envers vous .

A tous mes amis et collègues, à toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail :

Merci pour votre soutien qui m'a procuré tant de confiance et de stabilité.

Remerciements



À Notre Maître et Président de Thèse

Monsieur Abdelali BENTAHILIA

Professeur de pédiatrie

Professeur de Pédiatrie, et chef de service de pédiatrie IV.

C'est pour moi un honneur de vous voir Présider le jury de ma thèse. Ce travail m'as permis d'apprécier vos qualités professionnelles et pédagogiques qui sont bien connues. Veuillez accepter cher maître l'expression de ma haute estime et profond respect et gratitude.

À Notre Maître et Rapporteur de Thèse

Madame Fatima LABOUIRIK

Professeur de pédiatrie

J'ai été touché par la bienveillance et sympathie avec lesquelles vous avez accepté de diriger ce travail, permettez-moi de vous remercier pour votre directive, conseils et suggestions .

Veillez acceptez ma profonde gratitude et mon haut respect pour l'aide que vous m'avez apporté.

Que le bon dieu vous accorde le bonheur, la santé et la prospérité.

À Notre Maitre et Juge de Thèse

Notre Maitre et Juge de Thèse

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez avec amabilité et spontanéité de siéger parmi notre honorable jury et de juger ce travail.

Vous être un exemple à suivre par vos qualités professionnelles dans l'exercice de notre profession.

Veillez trouver dans ce travail, cher maitre le témoignage mes remerciements les plus sincères ,et de mon respect le plus profond.



Liste des illustrations

LISTE DES FIGURES :

Figure 1 :Evolution de l'ectoblaste, formation des crêtes neurales	8
Figure 2: Coupe transversale de la peau montrant l'épiderme, le derme et l'hypoderme.	12
Figure 3: Coupe transversale de l'épiderme montrant ses différentes couches et formations.....	14
Figure 4: La jonction dermo épidermique observé en ME	18
Figure 5: Image résumant la structure histologique de la peau	21
Figure 6:Coupe transversale de la peau montrant sa vascularisation	22
Figure 7: Classification des NF proposé en 1986 par Riccardi et Eichner.	33
Figure 8: taches café au lait.....	41
Figure 9:Lentigines ou éphélide axillaire.....	42
Figure 10:Neurofibromes cutanés	43
Figure 11:Neurofibromes sous cutanés -NF1-	44
Figure 12:Neurofibromes plexiforme diffus	46
Figure 13:Nodules de lisch.....	47
Figure 14:Gliomes des deux voies optiques chez un patient atteint de la NF1	48
Figure 15:Déformation de la courbure de la jambe chez un malade NF1	50
Figure 16:Pseudarthrose de l'extrémité inférieur de la jambe -NF1-	50
Figure 17:scoliose thoracique chez un patient atteint de la NF1	51
Figure 18:Dysplasie des sphénoïdes	52
Figure 19: IRM montrant un schwannome vestibulaire bilatéral,ainsi que de multiples méningiomes chez un patient atteint de la NF2	55
Figure 20: Lésion cutanée caractéristique de la NF2.....	56

LISTE DES TABLEAUX

Tableau N° 1: Critères diagnostiques de la NF1 selon la Conférence de consensus sur les neurofibromatoses(NIH – Bethesda, 1988).....	39
Tableau N° 2: Fréquence des différents signes clinique de la neurofibromatose de type 1 en fonction de l'âge d'apparition.....	40
Tableau N° 3: critères diagnostiques de la NF2 de Manchester (Evans, 1992)..	53
Tableau N° 4: Les différentes complications de la NF1 étudié sue une série de 100 enfants	58
Tableau N° 5: L'évaluation initiale d'un patient atteint de la NF1	65
Tableau N° 6: évaluation d'un patient atteint de la NF2	68

LISTE DES ABREVIATIONS

APUD : Amine precursor uptake décarboxylation

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

CPNFI : Carcinoïde of the duodenum pheochromocytoma and NF1

HTA: Hypertension artérielle

HTIC :Hypertension intracrânienne

IRM: Imagerie par résonance magnétique

JDE : jonction dermo- épidermique

ME : Microscope électronique

NF :Neurofibromatose

NIH :National institute of health

PAS : Periodic acid schiff

Sd :Syndrome

TCL :Tache café au lait

VEGF : Vascular endothelial growth factor

TABLE DES MATIERES

I-INTRODUCTION : GENERALITES ET DEFINITION	2
II-HISTORIQUE	5
III-RAPPEL EMBRYOLOGIQUE.....	7
1-Origin embryologique de l'épiderme	9
2-Origin embryologique du derme et de l'hypoderme	10
3- Annexes	10
IV-RAPPEL HISTOLOGIQUE	12
1-Histologie de l'épiderme	13
1.1-Kératinocytes	14
a)Couche cornée.....	15
b)Couche clair.....	15
c)Couche granuleuse	15
d)Couche épineuse.....	16
e)Couche basale	16
f)Membrane basale	16
1.2-Mélanocytes	16
1.3-Cellules de Langerhans	17
1.4-Cellules de Merkel.....	17
2-Histologie de la jonction dermo-épidermique	17
3-Histologie du derme	19
4-Histologie de l'hyoderme.....	20
5-Annexes de la peau	20
6-Vasularisation de la peau	22
7-Innervation de la peau	23
8-Fonctions de la peau	23
8-1 Barrière cutané de protection	23
8-2 Thermorégulation	24
8-3 Organe sensoriel.....	25
8-4 Organe immunitaire	25
8-5 Organe de vascularisation	26

8-6 Organe Métabolique de synthèse	26
8-7 Autres fonctions	26
V-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE.....	28
a)Fréquence	28
b)Age	28
c)Sexe	28
d)Race et Géographie	28
VI-ETIOPATHOGENIE	30
a) Gènes	30
b) Mutations	30
c) Protéines	31
VII-CLASSIFICATION	33
a)Neurofibromatose de type 1	34
b)Neurofibromatose de type 2	34
c) Neurofibromatose de type 4	35
d) Neurofibromatose de type 5	35
e) Neurofibromatose de type 6	35
f) Autres types de neurofibromatoses.....	35
VIII- CLINIQUE : Type de description :la NF1 et la NF2.	38
A-Neurofibromatose de type 1	38
a) diagnostique positif	38
b) Signes cliniques	40
1-Signes Cutanés	40
1-1 Taches cafés au lait	40
1-2 Lentigines ou pseudo éphélides.....	41
1-3 Neurofibromes	42
1-4 Autres manifestations cutanés	46
2-Signes ophtalmologiques	47
2-1 Nodules de lisch	47
2-2 Gliome des voies optiques	48
2-3 Autres signes ophtalmologiques	49

3-Manifestations osseuses	49
3-1 Dysplasie des os long	49
3-2 Scoliose ou cyphoscoliose	51
3-3-Dysplasie des sphénoïdes	52
B-Neurofibromatose de type 2	52
a) Critères diagnostiques	53
b) Signes cliniques	53
1-Signes tumoraux.....	54
2-Signes cutanés.....	55
3-Signes ophtalmologiques	56
IX-COMPLICATIONS/EVOLUTION	58
1-Complications de la neurofibromatoses type 1	58
a) Complications neurologiques	59
b) Complications cardiovasculaires	60
c) Complications digestives	60
d) Complications endocriniennes	60
e) Complications pulmonaires	61
f) Complications urinaires	61
g) Complications tumoral	61
h) Autres Complications	62
2-Complications de la neurofibromatoses type 2	62
X-CONDUITE THERAPEUTIQUE	64
1-Neurofibromatoses type 1	64
a) Suivi clinique et radiologique	64
b) Traitement symptomatique	66
c)Conseil génétique	67
2-Neurofibromatoses type 2	68
a) Suivi clinique et radiologique	68
b) Traitement de la NF2	69
c)Conseil génétique	71
3-Autres types de la NF	71

CONCLUSION.....	73
RESUMES.....	73
REFERENCES : Bibliographie et webographie	80

Introduction

I-INTRODUCTION : GENERALITES ET DEFINITION

Les neurofibromatoses appartiennent au groupe des affections génétiques à transmission autosomiques dominantes qui ont un impact sur le système nerveux et prédisposent à la formation des tumeurs.

Ce groupe de maladies génétiques hétérogènes comporte

la neurofibromatose de type 1 ; la plus fréquente appelée également la neurofibromatose périphérique ou maladie de von Recklinghausen et la neurofibromatose de type 2 dix fois plus rare, ainsi que d'autres types qui sont de plus en plus rares avec des différences sur le plan génétique et clinique .

la neurofibromatose de type 1 est d'une incidence de 1/3500 naissances, et d'une espérance de vie réduite par rapport à la population générale , la cause est accordée à des mutations du gène NF1 polymorphe porté sur le chromosome 17 , la protéine responsable c'est la neurofibromine; il s'agit d'une protéine qui a un rôle suppresseur de tumeurs tout en contrôlant négativement les protéines de RAS.

Sur le plan embryologique c'est les dérivés de la crête neurale qui sont touchés par la maladie ; c'est des structures embryonnaires pluripotentes qui génèrent des dérivés variés comme des neurones, des cellules Gliales ,périvasculaires , squelettiques et pigmentaires. elle favorise ainsi le risque de néoplasies ;les cancers bronchiques, les hypertension pulmonaire et les pneumopathies interstitiels d'où l'intérêt d'un suivi régulier et d'un dépistage précoce des complications pulmonaires pour améliorer le pronostic vital des patients[1].

La neurofibromatose de type 2 appelée également la neurofibromatose centrale ou neurinome acoustique bilatéral anciennement, est caractérisée par des manifestations cliniques beaucoup moins variables ,les signes de cette maladie apparaissent généralement au moment de l'adolescence ou au début de l'âge adulte, incluant le développement de schwannomes , surtout sur la branche

vestibulaire du huitième nerfs crânien (neurinome acoustiques),de méningiomes et d'épendymomes d'où l'intérêt d'une exploration de tout le système nerveux central ;la moelle épinière et les racines de la queue de cheval, les angles ponto cérébelleux et le parenchyme cérébral .on peut également noté la présence d'une cataracte juvénile chez 40% des malades, qui représente la seule manifestation non tumorale de la NF2, la présence de schwannomes bilatéraux est l'une des caractéristiques principale et suffisante pour poser le diagnostic de la maladie[2] ,le gène responsable de cette affection est porté sur le chromosome 22 .

Historique



II-HISTORIQUE : [3], [4],[5]

- ❖ En 1849, le professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School » Robert Smith décrit pour la première fois deux cas de neurofibromes multiples et a soupçonné son origine neurogénique .
- ❖ En 1863 Rudolph Virchow a proposé la classification histologique de la maladie
- ❖ En 1882, Friedrich Von Recklinghausen, au cours d'une conférence dédiée à son maître Rudolf Virchow, décrira le cas de tumeurs cutané et sous cutané dérivé de la crête neurale , désormais , la maladie porte le nom de la maladie de von recklinghausen ou neurofibromatose de type 1.
- ❖ En 1918 ,le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante est démontré par Preiser et davenport .
- ❖ En 1981 riccardi a mis en évidence l'existence de deux entité, la neurofibromatose de type 1 et la neurofibromatose de type2.
- ❖ Dès 1987 le gène est distingué sur le chromosome 17 et locus 17q 11.2 .
- ❖ En 1991 La protéine issue de ce gène est nommée la neurofibromine .
- ❖ En 1993 ,le gène de la neurofibromatose de type 2 est identifié sur le chromosome 22.



*Rappel
embryologique*

III-RAPPEL EMBRYOLOGIQUE:

La peau constitue un véritable intervalle entre le corps humain et le monde extérieur ; elle permet une homéostasie en cas de variation environnementale, et une protection de l'organisme en cas d'agression extérieure, chez l'être humain elle présente un des organes les plus importants, elle occupe 2m² pour 5kg de poids et représente 16% du poids corporel, elle est associée à de nombreux annexes : poils ; ongles ; glandes exocrines .

L'origine embryologique de la peau est à la fois ectoblastique et mésoblastique : le cycle cellulaire débute par la segmentation, suivi directement par la gastrulation qui débute entre le 14 -ème et le 15-ème jour , puis par la neurulation.

La différenciation cellulaire débute après la fécondation par la segmentation de l'œuf fécondé en 2,4,16 blastomères au stade morula qui est atteint au bout du 4-ème jour après fécondation puis se creuse d'une cavité ; blastocyte avant de s'implanter vers le 6-ème jour .

Vers le 7 -ème jour du cycle cellulaire se différencie successivement ; l'entoblaste destiné à la formation de l'épithélium urinaire , digestif, et respiratoire , suivi le 8-ème jour de l'ectoblaste destiné à la formation de l'épiderme et du tissu nerveux, vers le 15 -ème 16 -ème jour qui correspond au stade morula , le mésoblaste se met en place qui donne le mésoblaste latéral ; à l'origine du squelette , des muscles et des organes internes , et la corde dorsale .



les 3 feuillets embryonnaires au stade de gastrulation

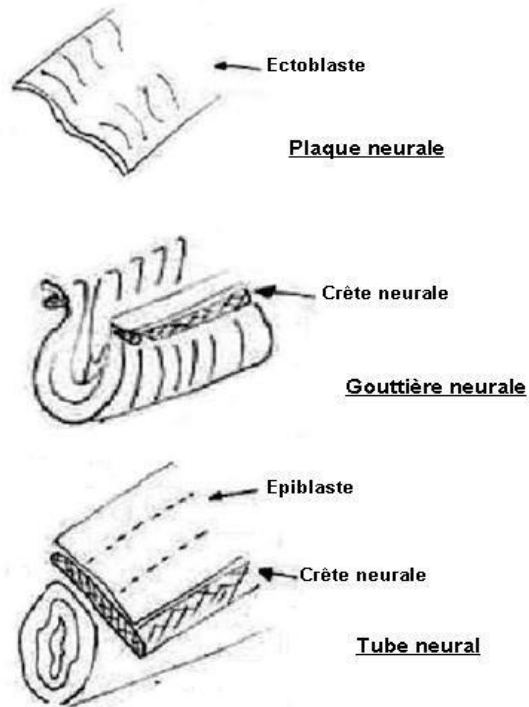


Figure 1 :Evolution de l'ectoblaste, formation des crêtes neurales [6].

Ainsi la plaque neurale se forme vers le 17 -ème jours grâce à l'induction du mésoderme sur l'ectoderme la plaque neurale s'épaissit de façon non homogène: la partie fine deviendra la moelle épinière et la partie renflée donnera l'encéphale. Les bords latéraux de la plaque neurale se soulèvent formant ainsi une gouttière neurale, L'embryon prend globalement la forme du futur nouveau-né et les deux bords de la gouttière neurale se réunissent sur la ligne médiane pour former le tube neural, qui deviendra le système nerveux central. Au moment où la gouttière neurale se ferme, une bandelette longitudinale se détache de

chacun de ses deux bords, formant les crêtes neurales, qui donneront le système nerveux périphérique [7] .

La compréhension de cet origine double, permet l'explication de l'atteinte nerveuse et cutané dans la neurofibromatose .

Les dérivés de la crête neurale sont nombreux :

- * Des cellules mésenchymateuses : les odontoblastes et structures osseuses et cartilagineuses de la tête et du cou .

- *Des cellules ectodermiques : la plupart des structures du système nerveux , ainsi que les cellules sécrétrices (cellules nerveuses ganglionnaires, cellules limitantes et nourricières).

- * Des cellules ectomésenchymateuses ayant colonisé l'endoderme et ses dérivées : cellules argentaffines [6].

Dès la fin de la neurulation et la délimitation de l'embryon, l'ectoderme se sépare du tube neural et des crêtes neurales, délimite l'ensemble de l'embryon et donne naissance à l'épiderme ,tandis que les autres structures ,le derme et l'hypoderme se différencient à partir des structures mésenchymateuses provenant du mésoblaste .

1-Origine embryologique de l'épiderme :

L'ectoderme ou ectoblaste primitif, fait initialement d'une couche unique de cellules cubique ,est le siège d'activité mitotique au début du 2-ème mois aboutissant à la formation d'une seconde couche de cellules épithéliales aplaties formant le périoderme .

Le 3-ème mois est marqué par l'apparition d'une couche intermédiaire à partir de la couche germinatives dite profonde, entre les deux couche superficielle et profonde , faite de cellules polygonales , et par la colonisation de l'épiderme par ; des cellules provenant de la crête neurales, les mélanoblastes à l'origine des

mélanocytes ,et par les cellules de Langerhans provenant de la moelle osseuse et qui jouent un rôle immunitaire .

Dés le quatrième mois l'épithélium malpighien kératinisé est mis en place ,et à la fin du 5 -ème mois la stratification de l'épiderme définitive est acquise .

2-Origine embryologique du derme et de l'hypoderme :

Le derme et l'hypoderme, constituent des tissus conjonctifs vascularisés et innervés riche en fibres élastiques et collagènes qui se forment à partir des somites du mésoblaste et la plaque cutanée à partir du 3 -ème et 4 -ème mois .

3- Annexes :

L'appareil pilosébacé se forme à partir du 3 -ème mois du développement ,des invaginations de l'épiderme dans le derme forment des bourgeons pileux qui sont à l'origine des follicules pileux ,et la glande sébacée se développe à partir de la gaine épithéliale du follicule pileux sous la forme d'un bourgeon qui se ramifie et se canalise.

Les glandes sudorales se développent à partir du 4 -ème mois du développement d'abord dans la région palmoplantaire puis tardivement les autres régions, à partir d'un bourgeons ectoblastique ,puis se canalisent par la suite ,la partie supérieur excrété la sueur tandis que la partie profonde l'élabore [8].



Rappel histologique

IV-RAPPEL HISTOLOGIQUE: [9]

La peau qui occupe une place privilégié et stratégique à l'interface entre l'extérieur et l'intérieur de l'organisme, est le tégument le plus lourd et le plus étendu de l'organisme, permet de remplir de nombreuses fonctions notamment :la thermorégulation, la protection contre les agression extérieur, une fonction sensorielle et immunitaire, et une participation à la synthèse de la vitamine D par les kératinocytes .

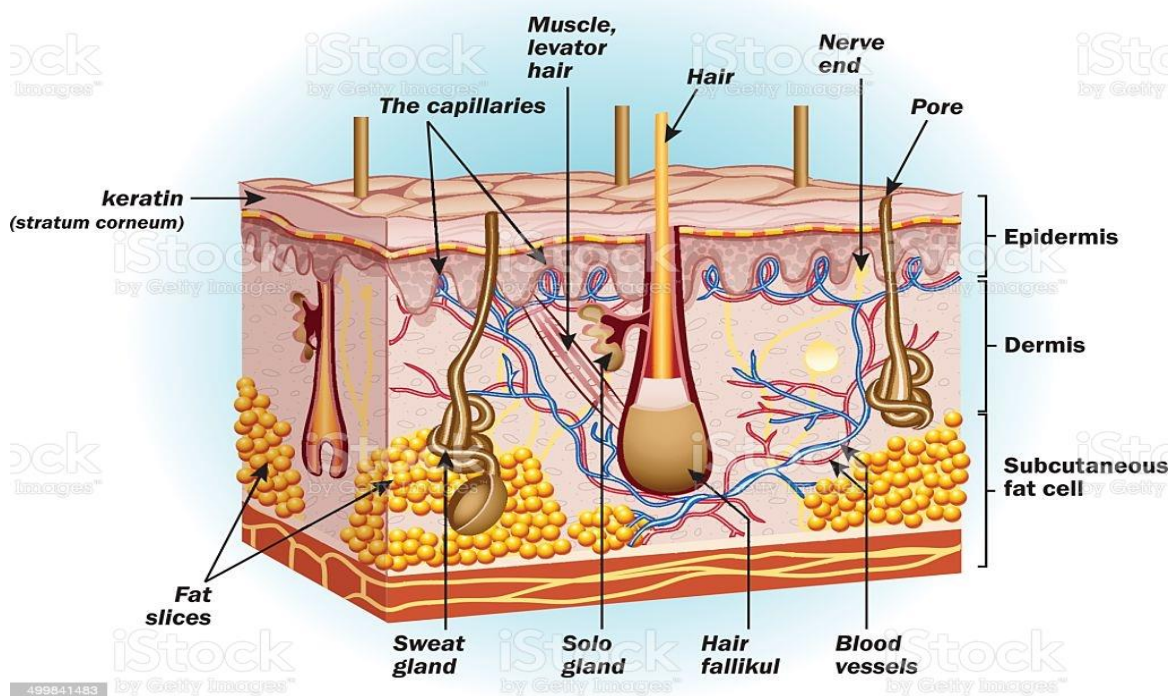


Figure 2: Coupe transversale de la peau montrant l'épiderme, le derme et l'hypoderme.

Sur le plan anatomique, la peau est subdivisée en quatre régions superposées : l'épiderme qui est la partie externe superficielle, la jonction dermo-épidermique, le derme et l'hypoderme qui sont les 2 parties internes profondes plus épaisses. Son organisation en 4 régions est le résultat de son origine embryonnaire

1-Histologie de l'épiderme :

L'épiderme représente la couche la plus superficielle de la peau mesurant entre 1 à 4 millimètre , il s'agit d'un épithélium pavimenteux pluristratifié kératinisé en renouvellement continue , et non vascularisé ;l'apport des nutriments est assuré par le derme sous jacent ,formé de quatre types cellulaires :**les kératinocytes** qui représentent 80% des cellules de l'épiderme et qui joue le rôle d'une barrière cutanée , les kératinocytes souches de la couche basale (*stratum basale*) reposent en profondeur sur la jonction dermo-épidermique (JDE) et ont la capacité de proliférer pour ensuite former successivement les couches ; épineuse (*stratum spinosum*), granuleuse (*stratum granulosum*) et cornée (*stratum corneum*) ; les cellules de la couche cornée, qui est la plus externe, sont mortes et éliminées par desquamation ,**les mélanocytes** qui ont comme fonction la production de la mélanine et la protection contre les UV, **les cellules de Merkel** elles sont situé au niveau de couche basal et lié au terminaisons nerveuses sensibles ,**les cellules de**

Langerhans se sont des cellules dendritiques qui jouent un rôle immunitaire[10].

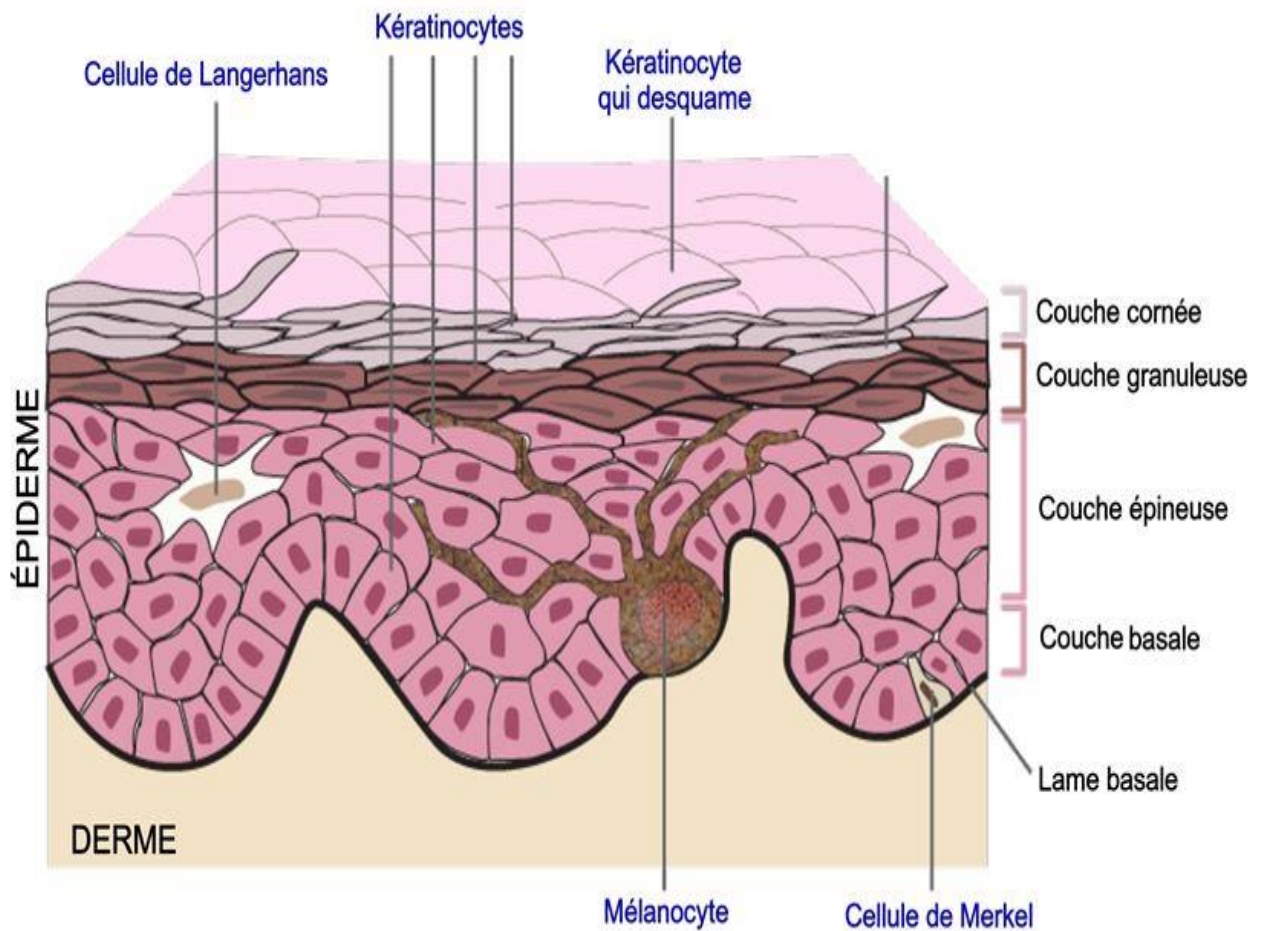


Figure 3: Coupe transversale de l'épiderme montrant ses différentes couches et formations.

1.1-Kératinocytes :

Les kératinocytes représentent les cellules épidermiques essentielles qui sont capable de changer leur morphologie selon leur maturation et leur position dans les couches de l'épiderme ,dans l'épiderme elles se répartissent en 5couches qui sont de la superficie vers la profondeur : couche cornée, couche clair, couche granuleuse, couche épineuse, couche basale, leur principale fonction c'est la production d'une couche semipermeable et protectrice qui est la couche cornée par l'intervention d'une kératine riche en lipides ,molle, pauvre en cystine et en

souffre ,synthétisé par les kératinocytes . L'épiderme contient les kératines K5 et K14, ainsi que K1, K2, K10 et K11 dans les couches épineuse et granuleuse, et K9 dans les régions des paumes des mains et des plantes des pieds. Les kératinocytes jouent aussi un rôle dans la protection de la peau des ultraviolets par l'accumulation de la mélanine provenant des mélanocytes.

a)Couche cornée :

La couche cornée ;est la couche la plus superficielle constitué de 4 à 20 couches de cellules lamelleuses annuclées ,elle comprend deux sous couches ;une couche compacte et une couche desquamant ; La couche compacte :c'est une barrière de l'épiderme qui fait suite à la couche granuleuse ,elle est formée des cellules kératinisées étroitement soudées et la couche desquamant : c'est à son niveau ou se reproduit la desquamation des cellules cornées.

b)Couche clair :

S'observe juste dans la peau épaisse nettement dans les zones palmoplantaires , c'est une zone de transition entre les cellules granuleuses et cornéocytes ,se situe au-dessus de la couche granuleuse ,et elle est constitué de 2 à 5 assises de cellules plats et clair d'aspect homogène .

c)Couche granuleuse :

Les kératinocytes s'organisent en 5 couches deviennent aplaties avec un diamètre horizontal de 25 μm , et un noyau ovale et dense ,on note la présence de granulation dense et basophile ; c'est les grain de kératohyaline dispersé dans tout le cytoplasme , on note également la présence de kératinosomes ou corps lamellaires d'Odland, plus petites, et prennent naissance dans l'appareil de Golgi.

d)Couche épineuse :

Appelé également couche muqueuse de Malpighi, les kératinocytes sont plus volumineuse ,avec un noyau vésiculeux qui renferme deux nucléoles, elles s'organisent en 5 a 6 assises cellulaires de forme polyédrique, ces cellules sont doués d'une résistance mécanique qui leur est accordé par des attaches desmosomales entre elles .Dans les espaces intercellulaires se trouvent les expansions cytoplasmiques des cellules de Langerhans et des mélanocytes.

e)Couche basale :

Appelé également couche germinatives ,leur principale fonction c'est d'assurer le renouvellement de l'épiderme, grâce à de nombreuse mitoses, les kératinocytes de cette couche ont une forme cubique ou cylindro-cubique,s'organisent en une unique assise et sont reliées entre elle par des gap jonctions ,elles se posent perpendiculairement à la membrane basale , dans cette couche outre les kératinocytes on note la présence des mélanocytes et des cellules de Merkel .

f)Membrane basale :

La membrane basale joue un rôle important dans l'intégrité de l'épiderme. Il s'agit d'une lame continue interposé entre les cellules de la couche basale et le derme. Elle est bien visible à la coloration au PAS, en raison de sa richesse en mucopolysaccharides neutres. Son épaisseur normale est de 1 à 2µm.

1.2-Mélanocytes :

Les mélanocytes constituent la deuxième population cellulaire la plus importante de l'épiderme, et représente de 5 à 10 % de ses cellules, leur fonction est la synthèse de la mélanine, et ils assurent deux principaux rôles ; la protection de l'épiderme contre les rayons ultraviolets nocifs ainsi que la pigmentation de la peau, les cheveux, et les poils .Elles sont situé initialement dans la couche basale

entre le kératinocytes ou ils ont un aspect étoilé avec des prolongements cytoplasmiques elles sont identifiables au microscope optique avec des colorations argentiques ou des techniques immunocytologique . le pigment élaboré ;la mélanine est stocké dans les mélanosomes et déverser dans les kératinocytes .

1.3-Cellules de Langerhans :

Les cellules de Langerhans proviennent des précurseurs hématopoïétiques de la moelle osseuse, ils appartient aux cellules dendritiques et représentent 3 à 5 % des cellules épidermiques ,situé dans la couche épineuse de l'épiderme mais aussi dans le derme, se sont des cellules présentatrice d'antigène en le captant à la surface de la peau et en le présentant au lymphocytes , ils possèdent aussi des récepteurs pour le fragment Fc des immunoglobulines et pour la fraction C3b du complément , ils ne sont identifiable que sur microscopie électronique et les immunomarquages. En microscopie électronique: des image en« raquette» permet de les identifier avec certitude, ils s'agit les granules de Birbeck .

1.4-Cellules de Merkel:

Elles sont situé dans la couche basale et sont visible uniquement dans la peau épaisse (palmoplantaire), leur rôle est essentiellement sensoriel et non sécrétoire , ce sont des cellules neuro-endocrines faisant partie du système APUD,et ayant contact avec les fibres nerveuses amyéliniques .

2-Histologie de la jonction dermo-épidermique :

La jonction dermo- épidermique est une structure reliant deux couches de teneur et de densité différente, cette structure joue un rôle de soutien en solidarissant l'épiderme et le derme, elle forme des replis qui correspondent à la crête

épidermique. Elle est constituée sur le plan biochimique de structure non collagénique : laminine, nidogène, intégrine et de structure collagénique : collagène 4 et collagène 7 . Sur le plan structural, elle est formée des hémidesmosomes, membrane basale qui contient la lame basale et la lame réticulée .

En microscopie électronique on lui distingue :

la lamina lucida traversée par les filaments d'ancrage

la lamina densa

zone fibro réticulaire riche en fibronectine .

les hémidesmosomes.

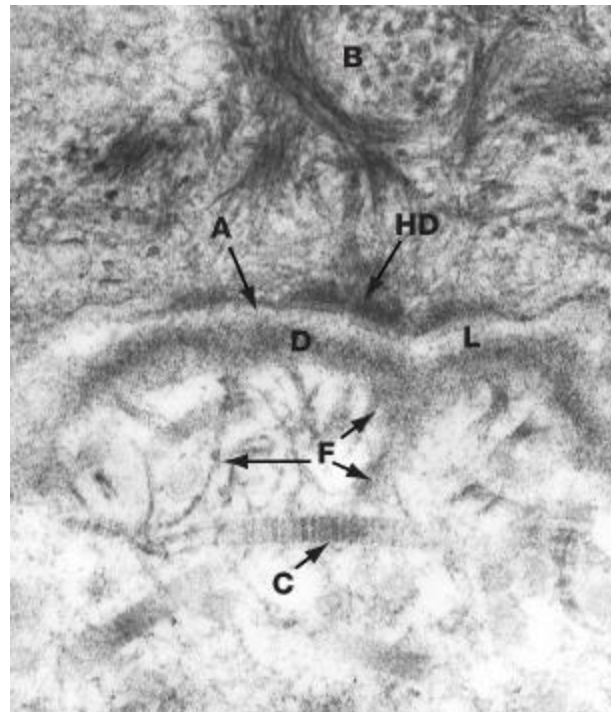


Figure 4: La jonction dermo épidermique observée en ME [11] .

Lamina lucida L

Lamina densa D

Lamina fibroreticularis :

-F collagène VII

-Collagène C

-Fibrilline

Cellule basale B

Hemidesmosome HD

3-Histologie du derme:

Le derme est un tissu conjonctif de soutien assurant l'intégrité cutanée et la nutrition de l'épiderme grâce à sa richesse en réseau vasculaire et lymphatique[9]. Il est également riche en filets nerveux (terminaisons nerveuse et sensoriel), contient des glandes annexielles de la peau ,follicules pileux, glande sébacé ,glande sudoripare ; corpuscule tactile, ainsi que des cellules résidentes dermiques :les fibroblastes, les dendrocytes ,les mastocytes, les fibres de collagène, et fibres élastique ,les macrophages et mastocytes.

On distingue :

Le derme papillaire :

-Correspond à la partie supérieure du derme formant des papilles dermiques primaire et secondaire avec la JDE .

-Riche en fibres de collagène surtout de type 1 qui forment un réseau lâche ;et en fibre élastique fine et perpendiculaire à la JDE.

-Constitué également de fibroblastes, de capillaires sanguins et de terminaisons sensibles.

Le derme réticulaire:

-Correspond à la partie la plus profonde du derme .

-Elle est plus dense avec la présence de fibres de collagène de type 1 et 2 .

Cette couche est moins cellularisé que la couche précédente.

4-Histologie de l'hypoderme:

L'hypoderme est la couche la plus profonde de la peau situé en dessous du derme, il a pour rôles :

la thermorégulation grâce à son caractère isolant de la graisse ,l'amortissement des chocs , le métabolisme énergétique et la mobilité de la peau sur les plans sous jacents.

C'est un tissu conjonctif lâche formé d'un réseau vascularisé dense et d'un tissu graisseux qui contient essentiellement des volumineuses cellules arrondie organisé en lobules primaire et secondaires ,ce sont les adipocytes ,et un septum interlobulaire séparant ces lobules qui est sous forme d'une lame conjonctivale riche en fibrocytes et qui livre passage au vaisseaux destiné à vascularisation de la peau (artères, veines, nerfs)

5-Annexes de la peau :

Les annexes cutanées sont d'origine ectoblastique comme précédemment décrit , ils comportent l'appareil pilosébacé ,et les glandes sudoripares .

-l'appareil pilo-sébacé : comporte le poil avec la tige pileaire et la glande sébacé qui est enchâssé dans le derme et secrète le sébum disposant de propriétés bactéricides, antifongique et protégeant l'épiderme de la déshydratation et des frottement, ce sébum est constitué essentiellement de triglycérides, de cholestérol, d'acides gras, de débris cellulaires et de phospholipides.

-Les glandes sudorales : sont de deux types ; apocrines et eccrines .

les glandes apocrine sont présente au niveau de la région pubienne et axillaire ,ne s'activent qu'à partir de la puberté en s'abouchant au follicules pileux.

Les glandes eccrines sont présentes sur toutes la surface corporelle permet de secréter la sueur et donc d'assurer la thermorégulation , elles s'abouchent au canal

pileux .

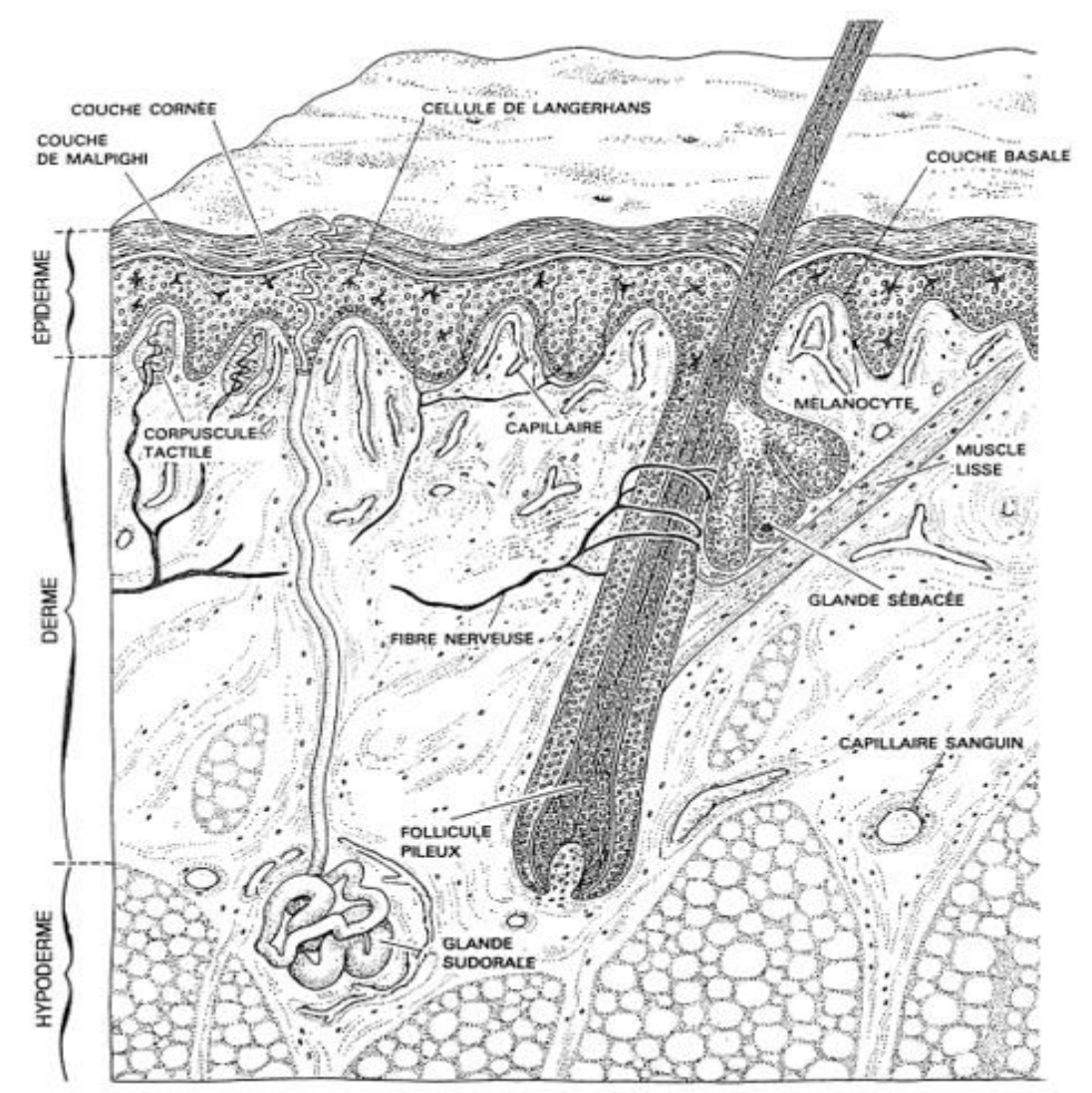


Figure 5: Image résumant la structure histologique de la peau [12].

6-Vascularisation de la peau :

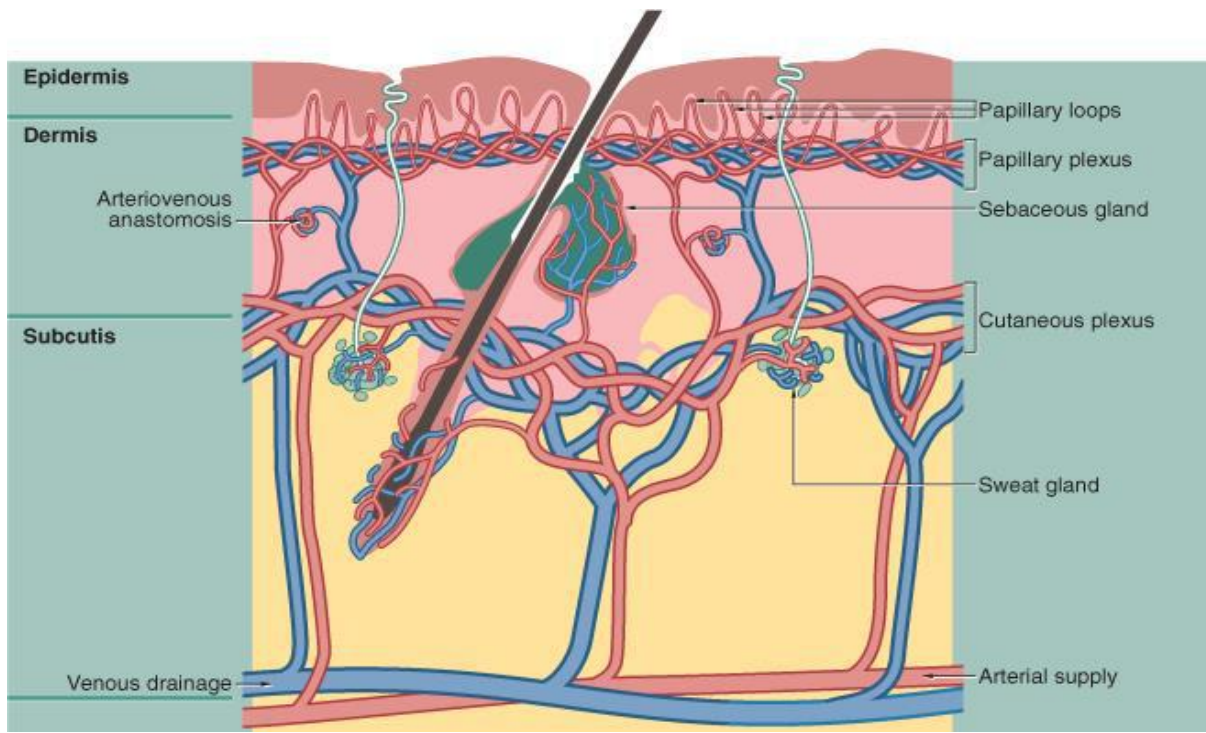


Figure 6: Coupe transversale de la peau montrant sa vascularisation [11].

Comme précédemment décrit ,au niveau de la peau, le derme et l'hypoderme sont richement vascularisé par un réseaux d'artérioles, de capillaires ,et de veinules ,tandis que l'épiderme se nourrit principalement des structures sous-jacente .

La vascularisation de la peau s'élabore à partir de la 4 -ème semaine du développement et continu à se développer après la naissance ;une couche vasculaire se forme sous le derme donne des ramifications qui gagnent leur localisations dans le derme vers la 8 -ème semaine du développement où elles forment deux couches parallèle à l'origine des vaisseaux Ils existent trois réseaux anastomotiques; un réseau hypodermique, un réseau dermique et un troisième réseau à la jonction derme réticulaire et derme papillaire .

Au niveau de la partie profonde de l'hypoderme ,les artères forment le premier réseau anastomotique parallèle à la surface cutané d'où partent des branches ascendante et perpendiculaire à ce dernier qui traversent l'hypoderme et donnent des collatérales destiné à la vascularisation des lobules graisseux et des annexes , ses branches se réunissent au niveaux de la partie profonde du derme réticulaire pour former le deuxième réseau anastomotique parallèle au premier, de se deuxième réseau partent également des branches perpendiculaire qui émettent des collatérales pour les annexes ;l'appareil pilo-sébacé et follicule pileux ,les branches de ce réseau se réunissent ainsi au niveau de la jonction entre le derme réticulaire et le derme papillaire pour former le troisième réseau qui donne des capillaires destiné aux papilles dermiques .

Dans le derme existent plusieurs anastomoses artérioveineuses avec des shunts appelé (glomus) situés principalement au niveau des pulpes des doigts. Ainsi les vaisseaux lymphatiques prennent naissance au niveau des papilles dermiques et se drainent dans le plexus lymphatiques sous papillaires.

7-Innervation de la peau :

La peau est connue comme un organe sensoriel très puissant par la présence dans le derme de. nombreux nerfs sensitifs qui se terminent soit par une terminaison encapsulé ou par un rameau ou par une terminaison complexe appelé le corpuscule de Vater Pacini .

8-Fonctions de la peau :

La peau assurent de multiples fonctions qui sont indispensable à la vie :

8-1 Barrière cutané de protection : [13],[14].

La peau constitue une barrière protégeant le milieu intérieur des différentes agressions extérieurs provenant des microorganismes , elle permet également une

protection mécanique assuré par les kératinocytes présente au niveau de la couche cornée qui grâce à leur hydrophobicité ,ils donnent une solidité ,une résistance et une extensibilité à la peau. Le derme assure l'élasticité et l'extensibilité de la peau grâce à sa richesse en fibre d'élastine et de collagène ,et l'hypoderme grâce à son tissu conjonctif joue le rôle d'amortisseur des chocs mécaniques.la peau joue aussi un rôle protecteur contre les UV par l'intervention de la couche cornée qui absorbe jusqu'à 70% des UVB et la mélanine qui absorbe jusqu'à 90% des UV qui échappent à la couche cornée, les agressions chimiques grâce à son imperméabilité et les agressions infectieuses fongiques et bactériennes grâce à la flore résidentiel qui élimine les bactéries indésirables et assurent un certain équilibre à la peau .

8-2 Thermorégulation :

La peau intervient dans l'homéothermie ,qui permet de maintenir la température interne constante à 37°C ,qui représente la température optimale pour les différentes activités physiologiques et enzymatiques , cette température varie entre le matin et le soir ,elle est plus élevé le soir et se situe aux alentours de 37°C \pm 0,5°C .la thermorégulation est contrôlé par L'hypothalamus qui régule la température corporelle par la voie nerveuse lors des différentes variations thermiques, la réaction face à la chaleur consiste en la production de la sueur qui a un effet rafraichisseur par l'évaporation de cette température en surface, et par la vasodilatation de la surface cutanée qui permet d'accentuer la déperdition de la chaleur , la réactions face au froid se résument en trois mécanismes ; la vasoconstriction artériolaire cutané et la vasodilation veineuse qui permettent de diminuer les pertes de la chaleur et qui dans le cas d'une vasoconstriction prolongé et extrême peut conduire à la diminution de l'apport d'oxygène à la peau ce qui entrainera la nécrose cutanée ,le deuxième mécanisme est l'augmentation

du métabolisme corporel stimulé par les catécholamines et qui conduit à la production de la chaleur, et le troisième mécanisme est la production de la chaleur suite à la contraction musculaire touchant les muscles des arrecteurs des poils responsable de l'aspect « la chair de poule » ainsi que les muscles antagonistes responsable de frisson .

8-3 Organe sensoriel :

La peau est un organe de communication qui permet à notre organisme d'avoir une sensation pour la douleur ,la chaleur, la pression, et le tact grâce à l'innervation du derme et l'épiderme par les terminaisons nerveuses et des récepteurs .

8-4 Organe immunitaire :

La peau possède un système immunitaire lui accordant une protection contre les agressions extérieures ; ce système est constitué principalement de cellules présentatrice d'antigènes CPA,les kératinocytes ,les lymphocytes T ,les macrophage ,et les autres cellules de la réponse immunitaire cellulaire comme les Natural killer et les mastocytes .

Lors d'une agression cutanée , les CPA qui sont les cellules de Langerhans dans l'épiderme et les cellules dendritiques dans le derme, captent l'antigènes ,et migrent à travers l'épiderme, pour le présenter aux lymphocytes T CD4 afin de les activer et de sécréter ensuite les cytokines , d'où vient leur nom de cellules présentatrices d'antigènes, les lymphocytes T jouent aussi un rôle dans la mémorisation de l'antigène pour les prochains contacts .

Le rôle des kératinocytes consiste aussi en l'activation des lymphocytes T et le déclenchement d'une réaction inflammatoire en sécrétant les cytokines pro inflammatoire, qui intervient dans la réaction inflammatoire cutanée.

Les macrophages interviennent aussi dans cette réaction inflammatoire en éliminant les corps étrangers ayant traversé l'épiderme.

8-5 Organe de vascularisation :

Le derme et l'hypoderme sont richement vascularisés et traversés par un réseau d'artérioles, de capillaires et de veinules, tandis que l'épiderme n'est pas vascularisé, il se nourrit des structures sous-jacentes, le sang du derme est un réservoir qui représente plus de 10 % du sang de l'adulte, et les vaisseaux sanguins du derme se contractent au maximum pour assurer un apport sanguin adéquat aux muscles.

8-6 Organe Métabolique de synthèse :

La peau intervient dans la synthèse de la vitamine D3 ; les kératinocytes sous l'action des UV participent à la synthèse d'une vitamine liposoluble appelée cholécalférol, qui est nécessaire pour l'absorption intestinale du calcium et à la minéralisation osseuse.

Elle joue aussi un rôle dans la synthèse des lipides grâce à la présence des adipocytes dans l'hypoderme qui contrôlent la lipogénèse au moment de la digestion, par le stockage des lipides sous forme de triglycérides, qui seront ensuite hydrolysés en acides gras et glycérol durant la lipolyse en dehors de la digestion.

8-7 Autres fonctions : [13]

La peau joue d'autres rôles notamment ; elle possède un système de réparation d'ADN lors des agressions et une capacité de cicatrisation lui permettant l'auto-réparation, elle possède une fonction sudorale et sébacée, et une hydratation importante par la présence de 70 % d'eau, ainsi qu'une fonction d'absorption des différentes substances et médicaments.



*Profil
épidémiologique*

V-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE :[15],[16],[17]

a)Fréquence :

La neurofibromatose de type 1 est la plus fréquente des neurofibromatoses, avec une prévalence allant de 1/2000 à 1/5000, et une incidence d'une naissance sur 3000 à 3500 ,la NF1 touche environ un million de personne dans le monde, et représente 95 % des neurofibromatoses. La neurofibromatose de type 2 est moins fréquente, elle affecte une personne sur 50000 aux état unis .

Aux Maroc il n'existe pas encore une estimation concernant la fréquence de la maladie .

b)Age :

La neurofibromatose de type 1 est une maladie congénitale qui apparait dès la naissance, les manifestations initiales apparaissent dès la naissance ou au plus tard les deux premières années de la vie ;qui sont les taches cafés aux lait , les autres manifestations tel que les neurofibromes et les nodules ,apparaissent avec l'âge. la NF est une maladie qui peut co-exister avec d'autres malformations et pathologie diverses.

c)Sexe :

Dans la neurofibromatose les deux sexes sont touchés de façon égale sans l'atteinte préférentielle de l'un des deux sexes .

d)Race et Géographie :

Pas de prédilection ethnique ni de répartition géographique .

Etiopathogénie

VI-ETIOPATHOGENIE: [17],[2]

a) Gènes :

Dans la neurofibromatose de type 1 :

les loci du gène responsable se localise au niveau de la région péri-centromérique du bras long du chromosome 17 :17q 11.2,c'est un gène codant pour la neurofibromine,qui agit comme suppresseur de tumeurs, ce gène est formé de 60 exons et englobe trois autre gène dont :NF1A ,NF1B,NF13 .

Pour qu'une tumeur se développe et que le cycle cellulaire se dérègle, une mutation produite sur les deux allèles est nécessaire , car les mutations affectant ce gène sont récessif sur le plan cellulaire, et c'est ce qui se produit dans les tumeurs bénigne ou maligne au cours de la NF1.

Dans la neurofibromatose de type 2 :

les loci du gène responsable se localise au niveau de la portion médiane du bras long du chromosome 22,ce gène code pour la protéine appelé schwannomine ou merline , analogue de séquence aux protéines de la famille ezrine-radixine-moésine (ERM) ,cette protéine joue le rôle de suppresseur de tumeur ,et les mutations inactivant l'un des deux allèles de ce gène sont responsable de la maladie .

b) Mutations :

Les différentes mutations des gènes impliqué dans les NF sont difficilement identifiables ,on distingue les mutations à l'origine de mosaïque germinale qui sont rare , ainsi que des mutations qui surviennent précocement dans le développement, et qui sont à l'origine de mosaïque somatique.

Ses mutations peuvent être due soit à l'introduction d'un codons stop , délétion d'un gène ou d'un exon, ou d'une substitution...

c) Protéines :

La neurofibromine est la protéine pour laquelle code le gène de la NF1, elle appartient à la famille des protéine GAP (GTPase activating protein) qui ont pour rôle l'augmentation de l'hydrolyse de GTP et agissent comme modulateurs négatif de RAS qui intervient dans la croissance et la différenciation cellulaire[18] , Le principal rôle de cette protéine est d'inactiver la p21ras en la liant au uanosine diphosphatase activating protein(GDP),ainsi que le contrôle de la prolifération cellulaire . La mutation des deux allèles du gène codant pour cet anti-oncogène entraine la prolifération cellulaire excessif et donc le développement des tumeurs.

Pour la NF2 le gène SCH code pour une protéine appelé schwannomine appelé également merline, la mutation de ce gène considéré comme surpresseur de tumeurs, entraine la formation d'une protéine non fonctionnelle et donc la prolifération tumrale [2].



Classification

VII-CLASSIFICATION :

La classification de la NF est basé initialement sur les aspects cliniques ,Riccardi a proposé en 1982 une classification qui a été modifier en 1986 par Riccardi et Eichner, et ils ont proposé une classification qui comporte sept catégories et une huitième appelé « neurofibromatosis not otherwise specified » :

- NFI—von Recklinghausen neurofibromatosis, peripheral NF**
 - NFII—bilateral acoustic neurofibromatosis, central NF**
 - NFIII—mixed neurofibromatosis**
 - NF-IV—atypical neurofibromatosis**
 - NF-V—segmental neurofibromatosis**
 - NF-VI—familial café-au-lait spots**
 - NF-VII—late onset neurofibromatosis**
 - NF-NOS—neurofibromatosis not otherwise specified**
 - OTHER NF TYPES—GI NF, familial brain Tumors, Overlap syndromes**
-

Figure 7: Classification des NF proposé en 1986 par Riccardi et Eichner [19].

A cette classification s'est ajouté ensuite :la neurofibromatose type VIII appelé aussi gastro-intestinal et la NF de type IX appelé sd de Noonan .Actuellement ,la classification la plus utilisé est celle recommandé en 1987 par la conférence de consensus du National Institut of Heath(NIH) qui remplace la NF1 par

neurofibromatose périphérique ou maladie de von Recklinghausen ,et la NF2 par la neurofibromatose centrale ou schwannome acoustique bilatérale, ils existent aussi d'autres types de la neurofibromatose mais qui sont peu fréquentes .(19)

a)Neurofibromatose de type1:[20],[21],[22]

La NF1 également appelé maladie de von Recklinghausen ou neurofibromatose périphérique ,est la plus fréquente des neurofibromatoses ,et la plus répandue des troubles autosomiques dominants chez l'Homme, la pénétrance de son gène est de 100 % à l'âge de 5ans ,et 50 % des cas représente des nouvelles mutations (cas sporadiques).

les manifestations cliniques de la maladie sont variable et peuvent toucher n'importe quel organe ,et sont aussi variable au sein d'une même familles, parmi ses manifestations cliniques on retrouve : les taches café au lait, les nodules de lisch,les lésions osseuses spécifiques, les neurofibromes cutanés et plexiforme, et le gliome optique [19].

Devant cette variabilité clinique on peut classer les manifestations en mineurs responsable de formes mineurs qui peuvent passer inaperçue ,et les manifestations majeurs responsable de formes sévères ,et de complications .

b)Neurofibromatose de type 2 :

la NF2 est également appelé la neurofibromatose centrale ,elle est moins fréquente que la NF1 ,dans 50 % des cas ils s'agit de nouvelles mutations sans aucune histoire familiale de la maladie La NF2 représente une morbidité et mortalité beaucoup plus importante que les autres types de neurofibromatoses ,pour les manifestations cliniques, ils sont prédominé par les signes neurologiques qui occupe le premier plan ,en rapport avec le développement de neurofibromes

dans la régions para-spinal et des schwannomes vestibulaires ,d'autres manifestations peuvent être visible ,notamment les signes cutanés inconstants (les taches cafés au lait et les tumeurs cutanés) [23].

c) Neurofibromatose de type 4:

Sa principale fonction est de classer les formes variantes.

d) Neurofibromatose de type 5: [21]

Appelé également neurofibromatose segmentaire, nommé ainsi à cause de la possibilité de son existence sur un seul hémicorps, ou sur plusieurs segments corporels bilatéraux, c'est une NF rare ayant une prévalence inférieur à 0.001% .

Pour les manifestations cliniques caractéristiques ,on distingue des manifestations cutanés ;neurofibromes cutanés et sous cutanés, des lentigines, des taches cafés au lait rarement ,et des nodules de lisch exceptionnellement .

e) Neurofibromatose de type 6: [20]

La NF 6 est caractérisé par la présence isolé des taches café au lait sans aucune autre manifestations .

f) Autres types de neurofibromatoses :[19]

-La NF de type 3 de la classification de Riccardi et Eichner est une forme mixte de la NF le type 1 et 2, les principaux signes sont l'association d'une atteinte dermatologique typique de la NF1 et d'un développement intra crânien de tumeur agressives spécialement le neurinomes acoustique .

-La NF gastro-intestinale est une affection autosomique dominante avec pénétrance incomplète ,caractérisé par une atteinte intestinale isolé sans autres signes de la NF1 ou2 .

-Dans certaines familles on peut avoir l'association de la NF1 et du Sd de noonan, l'incidence de cette association est de 1/3,5 million d'individu, parmi les signes cliniques évoquant ce diagnostic ; cou court avec ptérigium colli ,ptosis ,pectus excavatum, petite taille ,oreilles basses implantées ,anomalie cardiaque congénitale notamment la sténose de l'artère pulmonaire.

-Syndrome de Watson associe la sténose valvulaire pulmonaire ,trouble de pigmentation ; de multiples taches café au lait et lentigines ,et un faible niveau d'intelligence , ce syndrome est considéré comme une forme allélique de la NF1.

-CPNFI (Carcinoid of the duodenum, Pheochromocytoma

And Neurofibromatosis type 1), il associe le développement de tumeur duodénale carcinoïde, phéochromocytome, et les signes cliniques de la NF1 .

-Syndrome de McCune-Albright S, qui associe les anomalies de pigmentation ; taches café au lait, dysfonctionnement endocrinien ; puberté précoce ,et la dysplasie fibreuse polyostéotique.

-Syndrome de léopard ,associant des lentigines multiples, anomalies génitales, une sténose pulmonaire, surdité et retard de croissance.

-On peut également avoir des neurofibromes isolés multiples dans certaines familles qui apparaissent à un âge plus avancé, ainsi que des taches café au lait isolés dans d'autres .

-On peut également noter des variations alléliques de la NF2 associant les neurilemmomes et schwannomes multiples cutanés et sous cutanés sans l'association de schwannomes vestibulaires.



VIII- CLINIQUE : TYPE DE DESCRIPTION :LA NF1 ET LA NF2.

A-Neurofibromatose de type 1:

La NF1 est une affection autosomique dominante dont la pénétrance est complète à l'âge de huit ans ,elle est caractériser par un polymorphisme clinique inter-et intra- familiale avec de multiples présentations clinique ;dermatologique, neurologique, orthopédique et oculaire, cette diversification clinique est associé au risque tumoraux ainsi qu'au risque de développer des complications à la maladie , impose un suivie régulier et mutidisciplinaire du patient .

a) Diagnostique positif :

Le diagnostique positif de la NF1 repose sur plusieurs éléments cliniques et paracliniques, regroupant sept critères cardinaux précisé par la Conférence de Consensus du National Institute of Health (NIH) de Bethesda (Etats unis),le diagnostique de la NF1 est posé lorsque deux de ces critères parmi les sept sont présent chez un même patient (Tableau 1). Le diagnostique de la NF1 est le plus souvent facile chez un adulte en se basant sur les données cliniques alors que chez l'enfant ,il est toujours pas évident, du fait de l'absence d'antécédents familiaux de NF1 et de la présence isolé des taches café au lait qui peuvent demeurer longtemps avant l'apparition des autres symptômes ,du fait que la pénétrance de la maladie n'est complète qu'à l'âge de huit ans[24].

Tableau N° 1: Critères diagnostiques de la NF1 selon la Conférence de consensus sur les neurofibromatoses(NIH – Bethesda, 1988)[25].

Critères diagnostiques de NF1 : Diagnostic retenu en présence au moins de deux critères cliniques :
1-Présence d'au moins six taches café au lait : > 5 mm chez l'enfant prépubère > 15 mm après la puberté
2-Au moins deux neurofibromes quel que soit le type ou au moins un neurofibrome plexiforme
3- gliome des voies optiques
4-Lentigines axillaires ou inguinales
5-Au moins deux hémartome irien (nodules de Lisch)
6-Au moins une lésion osseuse caractéristique : dysplasie sphénoïde pseudarthrose amincissement de la corticale des os longs
7-Un apparenté premier degré atteint de la NF1 selon les critères précédents (parent, enfant, ou fratrie)

La NF1 est une maladie congénitale dont les signes cliniques apparaissent initialement pendant l'enfance et augmentent avec l'âge,çi joint les différents signes cliniques et leurs fréquence selon l'âge d'apparition (tableau2)[24] :

Tableau N° 2: Fréquence des différents signes cliniques de la neurofibromatose de type 1 en fonction de l'âge d'apparition [24].

	Fréquence (en %)	Âge
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

b) Signes cliniques :

1-Signes Cutanés :

1-1 Taches cafés au lait : [18],[24].

Les TCL représente l'un des meilleurs signes cliniques, d'apparition précoce chez l'enfant, c'est une manifestation congénitale qui apparaît rarement après l'âge de deux ans, sa répartition est aléatoire avec une prédominance au niveau du tronc, mais ils peuvent également toucher les extrémités, les paumes des mains et les plantes des pieds sont épargnés. Ils ont une couleur marron plus au moins foncé à

la limite de visibilité parfois(figure7) ,leur reconnaissance est facile sans avoir recours à la lumière de wood,et leur contours sont clairement tracés, ils ont un diamètre variable, en moyenne ne dépassant pas 10cm mais il peut aller de 0,5 à 50cm .c'est le signe le plus souvent présent avant l'âge de cinq ans ,à l'adolescence ce signe est présent dans 90 % des cas ,par la suite en arrivant à l'âge adulte leur nombre semble se stabiliser .

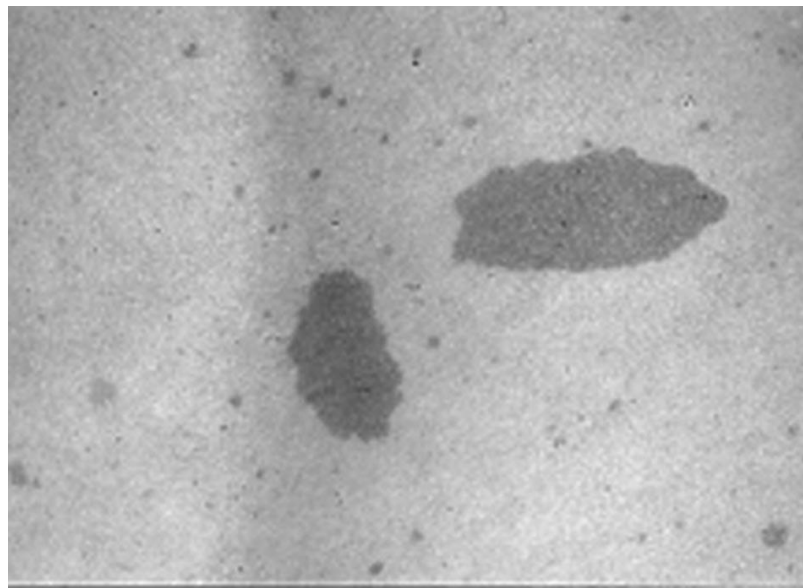


Figure 8: taches café au lait [17] .

1-2 Lentigines ou pseudo éphélides :

Ce sont des taches café au lait de petite taille, leur diamètre varie de 1 à 3mm,et leur couleur est semblable à celle des TCL ,ils occupent les régions non exposé au soleil, notamment, les espaces sous axillaire, sous mammaires, et le pli inguinale, la chronologie de leur apparition est après les TCL ,rarement avant l'âge de deux ans ,et à l'âge adulte ils sont présent chez 80% des cas . l'association des taches cafés au lait et des lentigines doit faire suspecter la neurofibromatose de type1.



Figure 9: Lentiginous ou éphélide axillaire[18].

1-3 Neurofibromes :

Les neurofibromes sont des tumeurs le plus souvent bénignes, qui se développent n'importe où dans le système nerveux ,généralement dans la peau ,mais qui peuvent se développer au niveau de n'importe quel autre organe ,ils sont issue des cellules de Schwann ,leur couleur est chair violacée ou rosée ,on distingue les neurofibromes cutanés ou superficiels neurofibromes sous cutanés ou nodulaires, et les neurofibromes plexiformes.

Les neurofibromes cutanés : [24]

Les neurofibromes cutanés , appelé également naevus molluscum,sont le signe clinique le plus visible de la maladie, et le plus inquiétant et préoccupant pour les patients, ils apparaissent durant la période pré-pubertaire, et continuent à croitre avec l'âge .

Les neurofibromes cutanés sont de taille et de répartition variable ; tout les organes peuvent être touché avec une prédominance au niveau du tronc ,de consistance élastique ou légèrement ferme, mobile à la peau , indolore, et de couleur violacés ou rosés. (figure9)



Figure 10: Neurofibromes cutanés [24].

Ce sont des tumeurs bénignes histologiquement, sans risque de dégénérescence maligne.

Les neurofibromes sous cutanés :

Les neurofibromes sous cutanés ,appelé également neurofibromes nodulaires, apparaissent à partir de la puberté, et touche environ 20% des malades atteint de la NF1 à l'âge adulte, ce sont des neurofibromes de taille variable qui touche des troncs nerveux plus profond que les neurofibromes cutanés, identifié par la palpation plus que l'inspection, de taille sphérique ou ovoïde ,et de consistance ferme, avec une sensibilité à la palpation, la compression des nerfs et de structures

sous-jacente est possible avec risque de développer des paresthésie sur le trajet du nerf comprimé [24].



Figure 11: Neurofibromes sous cutanés -NF1-[26] .

Les neurofibromes plexiformes:

Les neurofibromes plexiformes est un signe congénital qui se développe précocement dans l'enfance ; dès les premières années de la vie entre 2à5 ans,il est considéré comme une complication de la NF1,il est constitué d'une prolifération importante de cellules de Schwann dans un tissu myxoïde ,constitué de fibroblastes et de fibres de collagène ,il touche selon l'ordre de fréquence ;le tronc, la tête ,les membres, et le cou, à l'âge adulte, il est présent chez 30% des patients .

Cliniquement, il se présente comme des tumeurs groupés en plaque ou en amas , accompagné d'une hypertrophie externe localisé, la peau en regard est de couleur normale ou pigmenté avec un aspect angiomateux,à la palpation les

neurofibromes ne sont pas sensible, de consistance molle avec la présence de cordons durs fibreux au palper. Le diagnostic de neurofibrome plexiforme est principalement anatomopathologique. On distingue les neurofibromes plexiformes nodulaires, et diffus.

-les neurofibromes plexiforme nodulaire : ces neurofibromes peuvent être superficiels ou profonds et comportent le risque de compression des structures sous jacentes, ils ont le même aspect des neurofibrome sous cutanés regroupés en amas et posé le long du tronc nerveux ils ,sont sensible à la palpation, et de consistance ferme .

-Les neurofibromes plexiforme diffus, appelé également tumeur royale ou névrome plexiforme, ce sont des tumeurs congénitale, présente chez 20 à 25% des patients atteints de la NF1 ,ils sont présent à l'enfance ,et leurs taille croissances augmente avec l'évolution dans l'âge,cliniquement ils ont l'aspect de tumeurs de taille variable allant de quelques centimètre à l'envahissement de tout un segment du corps ,de consistance molle, et de limites irrégulières,la peau en regard est pigmenté ;marron ou rosé,cette pigmentation est accompagnée d'une hypertrophie, et d'une hypertrichose.

Ces neurofibromes présente le risque de dégénérescence maligne ; transformation en tumeurs malignes de la gaine nerveuse chez 20 à 25 % des malades [24],[18].



Figure 12: Neurofibromes plexiforme diffus [18].

1-4 Autres manifestations cutanés :

La neurofibromatose de type 1 peut également s'accompagner de :

- Angiomes cutanés
 - Xanthogranulomes juvéniles
 - Lipomes
 - Alopécie en regard d'une tumeur locale ou hypertrichose
 - Naevus achromiques
 - Cutis laxa ;qui est une affection héréditaire caractérisé par une peau ayant perdu son élasticité, associé à une atteinte systémique sévère ,des anomalies squelettique, et des anomalie de développement
- Prurit [23] .

2-Signes ophtalmologiques :

L'atteinte ophtalmologique est quasi fréquente au cours de la neurofibromatose de type 1, d'où l'intérêt d'un examen ophtalmologique qui peut être révélateur de la maladie dans certaines situations .

2-1 Nodules de lisch :

C'est un signe pathognomonique et spécifique de la NF1 rarement retrouvé dans d'autres pathologies, c'est des hématomas iriens identifiés grâce à l'examen de la lampe à fente, et peuvent être vus à l'œil nu parfois, ces hématomas n'ont pas de retentissement fonctionnel sur la vision, ils apparaissent à partir de deux ans et demi, ils sont présents chez 10% des enfants avant l'âge de 6 ans, et 90% à l'âge adulte, leur volume et leur nombre peuvent augmenter au fil des années.

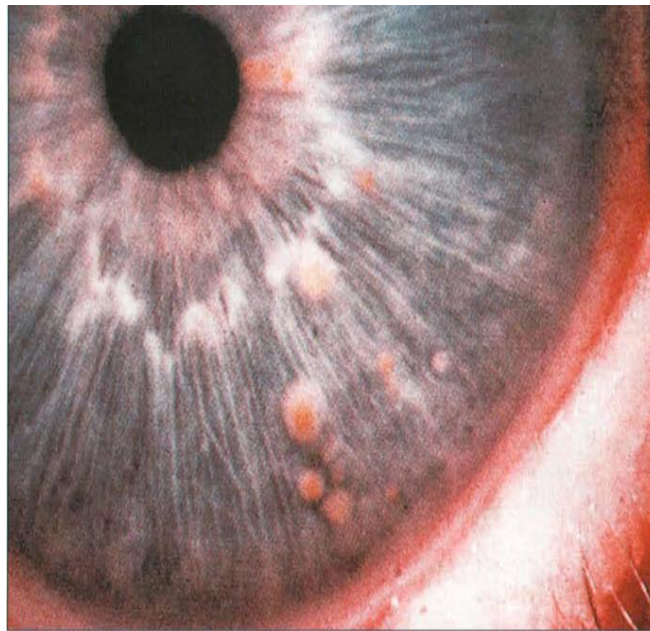


Figure 13: Nodules de lisch[18].

2-2 Gliome des voies optiques :

C'est la tumeur intra-cérébrale la plus fréquente, et non spécifique de la NF1 , elle touche 15 % des patients NF1,et apparait en moyenne à l'âge de 5ans ,elle se localise au niveau des nerfs et du chiasma optique, et peut toucher également les voies optiques retro-chiasmatiques .

Le gliome des voies optiques peut être soit symptomatique ou asymptomatique, lorsqu'il est symptomatique, il se manifeste par une baisse de l'acuité visuelle ,un strabisme, un nystagmus, voire une cécité chez l'enfant le plus jeune, et il peut entrainer également :une hydrocéphalie, une protrusion oculaire, une puberté précoce, et une perturbation de l'axe hypothalamo-hypophysaire. Sur le plan histologique il s'agit d'astrocytome pilocytaire évoluant de manière bénigne, l'évolution après la puberté est rare [27].

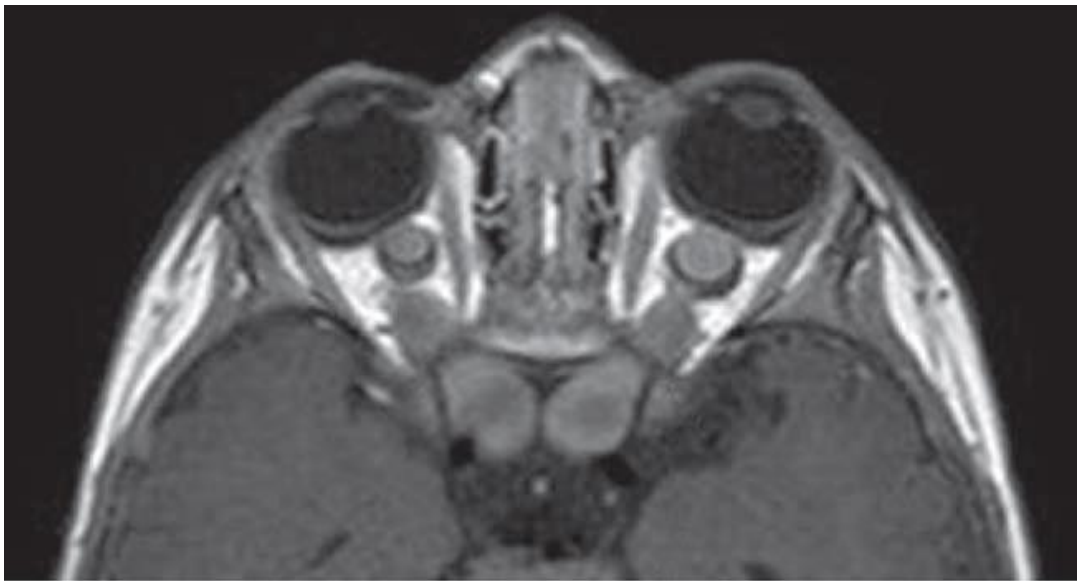


Figure 14: Gliomes des deux voies optiques chez un patient atteint de la NF1 [26].

2-3 Autres signes ophtalmologiques :

Des malformations cranio faciale peuvent s'associer à la NF1 notamment ; neurofibrome de l'orbite primitifs à l'origine d'une exophtalmie qui se manifeste les premières années de la vie ,et neurofibrome plexiforme de la paupière supérieur .

3-Manifestations osseuses :

Ces manifestations touchent environs 30 à 50 % des patients atteint de la NF1 ,les principale atteintes osseuses sont ;la dysplasies des os long, scoliose et cyphoscoliose, et la dysplasie du sphénoïde.

3-1 Dysplasie des os long :

C'est une atteinte congénitale évocatrice de la maladie, elle touche principalement le tibia mais également le fémur, la clavicule, le radius et l'ulnaire .Cliniquement,elle se manifeste soit précocement par des déformations de la courbure locale, soit tardivement par des complications comme la

pseudarthrose , et les fractures spontanées avec mauvaise consolidation [28].

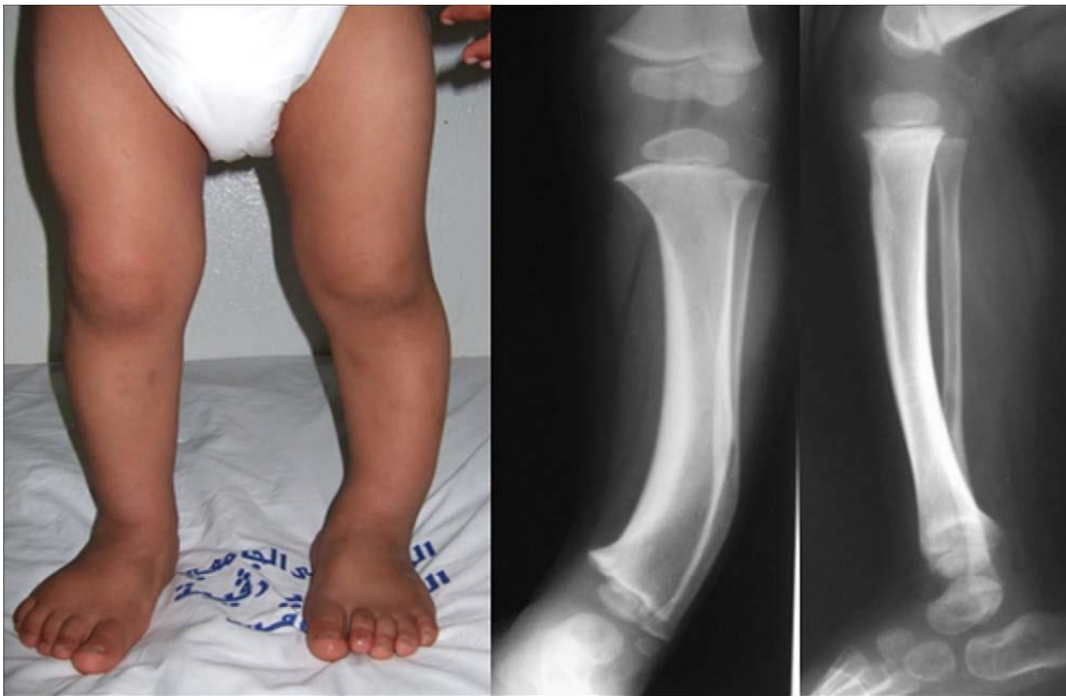


Figure 15: Déformation de la courbure de la jambe chez un malade NF1 [28].



Figure 16: Pseudarthrose de l'extrémité inférieure de la jambe -NF1-[28].

3-Scoliose ou cyphoscoliose :

Les scolioses ou cypho-scolioses sont fréquente durant l'enfance,touche environs de 10% 30% des patients ,on distingue les scolioses non dystrophiques peu évolutifs qui nécessite un traitement orthopédiques, et les scolioses dystrophiques évolutif qui comportent un risque important de déformation, caractérisé cliniquement par une courbure courte de la région thoracique le plus souvent, et des lésions dystrophique touchant les cotes, les corps vertébraux ,et les vertèbres [28].

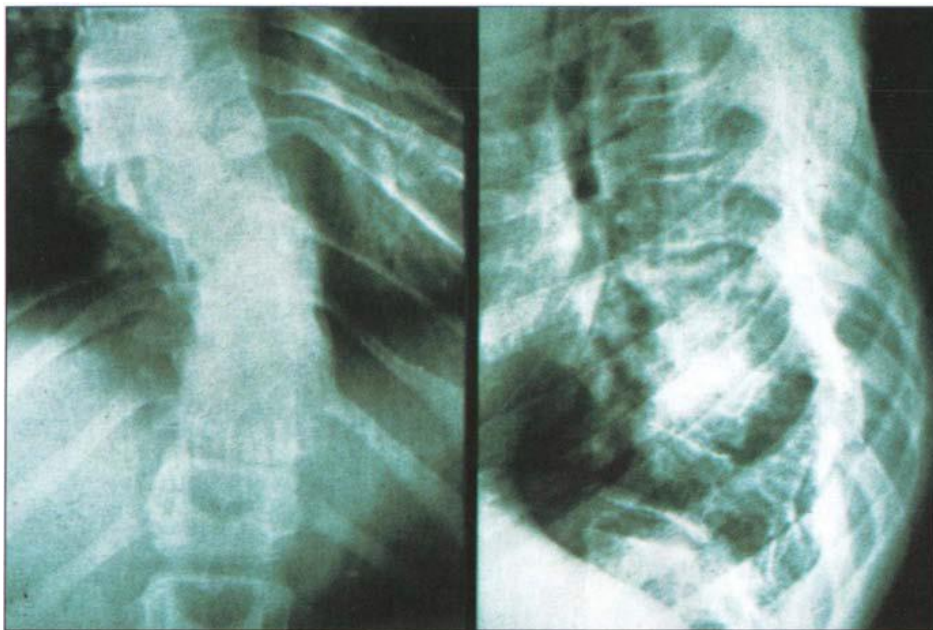


Figure 17: scoliose thoracique chez un patient atteint de la NF1[18].

4-Dysplasie des sphénoïdes :

La dysplasie des sphénoïdes, est une manifestation congénitale et rare ,très évocatrice de la NF1,il est le plus souvent unilatéral et associé à un neurofibrome plexiforme orbitaire, il peut être à l'origine d'une exophtalmie .



Figure 18: Dysplasie des sphénoïdes [27].

B) Neurofibromatose de type 2:

La NF2 est appelé également neurofibromatose centrale ou acoustique , elle est dix fois moins fréquente que la NF1,la connaissance de sa présentation clinique semble nécessaire pour la différencier de la NF1 , le diagnostique positif repose sur des critères bien définie ; appelé les critères de Manchester

a) Critères diagnostiques :

Tableau N° 3: critères diagnostiques de la NF2 de Manchester (Evans, 1992) [29].

Diagnostic confirmé de NF2	Schwannomes vestibulaires bilatéraux
Diagnostic confirmé de NF2	Parent du 1 ^{er} degré atteint de NF2 ET schwannome unilatéral apparu avant 30 ans OU présence de 2 tumeurs parmi les suivantes : méningiome, gliome, schwannome, cataracte juvénile (subcapsulaire ou corticale)
Diagnostic probable de NF2	Schwannome vestibulaire unilatéral apparu avant 30 ans ET présence de 2 tumeurs parmi les suivantes : méningiome, gliome, schwannome, cataracte juvénile (subcapsulaire ou corticale)
Diagnostic probable de NF2	Multiples méningiomes (≥ 2) ET schwannome vestibulaire unilatéral apparu avant 30 ans
Diagnostic probable de NF2	Multiples méningiomes (≥ 2) ET présence de 2 tumeurs parmi les suivantes : méningiome, gliome, schwannome, cataracte juvénile (subcapsulaire ou corticale)

b) Signes cliniques : [30]

La neurofibromatose de type 2 peut être découverte dans la petite enfance, l'âge moyen de découverte de la maladie est de 13 ans, le tableau clinique est prédominé par des signes neurologiques, liés au développement de schwannomes vestibulaires notamment ;le vertige,acouphéne,surdité cataracte,méningiome,et schwannomes des autres nerfs crâniens . On peut également avoir des manifestations cutanées ;des taches café au lait moins nombreuse que dans la NF1,des schwannomes cutanés, et parfois des neurofibromes cutanés et sous cutanés.

1-Signes tumoraux:

-Schwannomes vestibulaires bilatéraux :

Il s'agit du signe le plus caractéristique de la NF2, il se manifeste par l'apparition d'un acouphène qui précède la survenue de la surdité, hypoacousie, et trouble de l'équilibre.

Sur le plan anatomopathologique, c'est des tumeurs bénignes encapsulé, constitué de cellule de schwann fusiforme qui entourent le nerfs atteint .

Le risque que présente ses tumeurs, c'est en rapport avec leur localisation, et l'augmentation de leur volume, qui peut conduire à la compression des nerfs adjacents, ainsi qu'à un sd cérébelleux, voire une hydrocéphalie et une HTIC qui engagent le pronostic vital.

-Autres Schwannomes :

Les schwannomes peuvent toucher n'importe quel autres nerfs formés de cellules de schwann ;ils peuvent toucher le nerf trijumeaux en intracrânien, donner des tumeurs cutanés ;les schwannomes sous cutané qui sont multiples et sensible à la palpation ,dont le principale diagnostique différentiel est les neurofibromes sous cutanés spécifiques de la NF1 .

-Méningiomes :

C'est un signe assez fréquent dans la NF2, il peut être symptomatique ou asymptomatique, lorsque son volume est important il est symptomatique et prend le tableau clinique d'une HTIC avec des crises épileptiques généralisés ou partielles, et des signe de localisation en rapport avec la compression tumorale du parenchyme cérébrale.

-Ependymomes et tumeurs rachidiennes :

L'ependymome est le plus souvent asymptomatique, la localisation la plus fréquente est la moelle cervicale, et le tronc cérébral.

Les tumeurs rachidiennes sont aussi fréquente ,peuvent être asymptomatique ou de découverte fortuite,trois localisations sont possible : en intramédullaire, en extra médullaire, et au niveau de la queue de cheval.

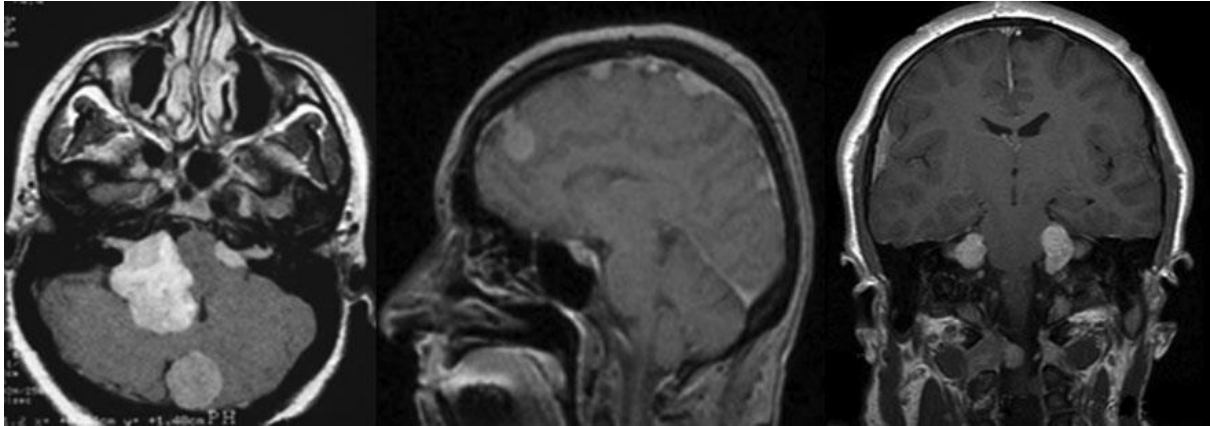


Figure 19: IRM montrant un schwannome vestibulaire bilatéral, ainsi que de multiples méningiomes chez un patient atteint de la NF2[31]

2-Signes cutanés:

De nombreuses manifestations cutanés sont retrouvés dans la NF2 ,on cite : la présence de nodule sous cutanés profond retrouvé sur le trajet des troncs nerveux, qui correspond à des schwannomes des nerfs périphériques, ainsi que des lésions plus superficielles intra cutanée ;tumeurs en plaque hyperpigmenté avec pilosité en regard



Figure 20: Lésion cutanée caractéristique de la NF2.[30].

3-Signes ophtalmologiques:

La NF2 est associé à plusieurs signes ophtalmologiques, on peut retrouvé des hématomes iriens, des méningiomes du nerfs optique, des gliomes du disque optique, mais ce sont des manifestations rare, la manifestations la plus fréquente et d'apparition précoce est la cataracte retrouvé chez 80 pour cent des patients, généralement asymptomatique et de découverte fortuite à l'examen ophtalmologique.



*Complications/
Evolution*

IX-COMPLICATIONS/EVOLUTION :

1-Complications de la neurofibromatoses type 1 : [24]

Tableau N° 4: Les différentes complications de la NF1 étudié sue une série de 100 enfants[32].

Complications survenues au cours de la NF1 dans une série de 100 enfants

Complications	Fréquence dans notre série (%)	Fréquence dans la littérature [6-8,10] (%)
Troubles d'apprentissage	46	20 à 30
Neurofibrome	21	20 à 30
Céphalée	19	40 chez l'adulte
Scoliose	16	10 à 20
Épilepsie	11	4 à 7
Gliome des voies optiques	5	15 à 20 dont 2 à 5 symptomatique
Hydrocéphalie	6	1,5 à 2,6
par sténose de l'aqueduc de Sylvius	4	
Tumeur	4	1 à 2
dont cérébrale	3	
Pseudarthrose	1	1 à 3
Puberté précoce	1	2 à 3
Sténose de l'artère rénale	1	1

Dans la NF1, le risque de complication est aussi fréquent, du fait qu'il s'agit d'une affection évolutive avec l'âge ;chaque tranche d'âge est caractérisé par l'apparition de nouveaux symptômes caractéristiques.

Riccardi a proposé une classification de gravité de la NF1 en quatre grades selon le degré de gravité [33] :

- *Grade 1 : seulement les TCL et les nodules de Lisch dans cette forme.
- *Grade 2 : quelques neurofibromes cutanés peu géants et TCL.
- *Grade 3 : TLC qui font préjudice esthétique
- *Grade 4 : une complication difficile ou impossible à traiter est présente ou diminuant l'espérance de vie.

a) Complications neurologiques :

Les troubles neurologiques sont des rares et sérieuses complications, ils apparaissent plus tardivement que le reste des signes de la NF1 ,on distingue :

-Les difficultés d'apprentissage : retrouvé chez 30 à 40 % des patients, il s'agit d'un trouble de l'attention avec ou sans trouble de réactivité, il se traduit cliniquement par un faible rendement scolaire ,parfois associé à des difficultés d'élocution.

Ce trouble est capable de gêner l'insertion scolaire de l'enfant et son insertion socioprofessionnelle dans le future .

-Neurofibromes compressifs avec une compression médullaire ou radiculaire .

Céphalée ,le plus souvent isolé ;sans autres signes associés, présente chez 25% des patients, d'intensité variable,et il peut être secondaire à la présence de tumeurs cérébrales.

-Epilepsie ;le plus souvent bénigne ,le sd de west est exceptionnel ,cette manifestation n'est présente que chez 1% des patients.

- Des astrocytomes non ou peu évolutif qui se développe sur la moelle épinière, les hémisphères cérébraux, et la ligne médiane.

-lésions du SNC, sont assez fréquente, peuvent toucher :l'encéphale,les voies optiques,et périaqueducales ;provoquant un hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius [23].

b) Complications cardiovasculaires :

-Hypertension artérielle HTA, trouvé chez 6 % ,qui peut être essentielle ou secondaire à des troubles vasculaires ;coarctation de l'aorte, sténose de l'artère rénale, ou à un phéochromocytome qui est très rare et asymptomatique.

-La dysplasie vasculaire : peut toucher tout les artères de l'organisme quelque soit leur calibre, depuis l'aorte au tout petits artérioles, secondaire soit à la compression extrinsèque des vaisseaux par les neurofibromes, ou par la modification de la paroi vasculaire .

Les différentes lésions sont :des anévrismes vasculaires, des sténoses, et des fistules artério-veineuses.

Ces diverses lésions peuvent toucher les artères coronaires, les artères gastrointestinales, les artères rénales (les sténoses et anévrismes de ses artères sont révéleé principalement par l'HTA),ainsi que les artères cérébrales :les artères du polygone de wilis ;les artères cérébrales antérieurs et moyennes, l'atteinte des artères cérébrales postérieurs sont moins fréquentes ,et les artères du syphon carotidien [26].

c) Complications digestives:

-Plusieurs symptômes tel que la dyspepsie, douleur, constipation, hématurie et méléna, peuvent être révélateur de la présence de tumeurs du tractus digestifs, de neurofibromes, ou de tumeurs carcinoïdes.

La fréquence de ces tumeurs est estimé à 2 %,et leur localisation la plus fréquente est le jéjunum .

d) Complications endocriniennes :

Toutes les glandes endocriniennes peuvent être touchées, principalement la glande surrénalienne, parmi les troubles endocriniens les plus fréquent on note :

- Puberté précoce ou retard pubertaire, ou une maturation sexuelle incomplète .
- Le phéochromocytome ,il peut être asymptomatique ou révélé par l'association de :HTA, transpiration excessif, et palpitation voire une anxiété.

Neuroblastome ainsi que le ganglioneurome et le ganglioneuroblastome.

e) Complications pulmonaires :

C'est la conséquence des autre manifestations de la NF1 :

Une toux et des difficultés respiratoires secondaire au développement en intra-thoracique de neurofibromes de taille importantes .

-Une insuffisance respiratoire sévère, et diminution du volume respiratoire pulmonaire secondaire à la scoliose.

-Malformation et fibrose pulmonaire [34] .

f) Complications urinaires :

La compression du tractus urinaire par des neurofibromes et les troubles vasculaires tel que; la dysplasie vasculaire et les compressions extrinsèques, peuvent causé des troubles vasculaire, et l'hydronéphrose.

g) Complications tumoral :[24]

Ils existe de variables tumeurs maligne rare qui s'associe à la NF1 :

-les tumeurs maligne de la gaine nerveuse ;qui se développe sur un neurofibrome plexiforme ou cutané préexistant,c'est une complications majeur et grave à l'âge adulte, avec un risque de survenue de 3 à 4% chez les malades atteint de la NF1 .

-les astrocytomes à haut grade de malignité .

-les gliomes agressifs des voies optique .

- les tumeurs carcinoïdes .

- la survenue de leucémie, de rhabdomyosarcomes et de xanthogranulome sont exceptionnel .

h) Autres Complications :

Les complications cutanés, les complications ophtalmologiques et osseuses .(précédemment décrite dans le chapitre SIGNES CLINIQUES de la neurofibromatose type 1)

2-Complications de la neurofibromatoses type 2 :

Les principales complications de la NF2 sont : des tumeurs sous cutanés et cérébrales, cataracte, une surdité bilatérales, et une paralysie faciale.

(ils sont précédemment traité dans le chapitre SIGNES CLINIQUES de la NF2)

La neurofibromatose est une maladie évolutive, ces signes cliniques apparaissent progressivement au fil des années, chaque tranches d'âge risque de développer des complications, d'où l'intérêt d'un suivie quotidien et d'une prise en charge adaptés.



*Conduite
thérapeutique*

X-CONDUITE THERAPEUTIQUE :

1-Neurofibromatoses type 1 :

- La NF1 est une maladie évolutive qui nécessite un suivi et une prise en charge multidisciplinaire à vie.
- En dehors du conseil génétique, il n'existe pas de traitement étiologique adapté à la maladie .
- Un traitement symptomatique peut intéresser les manifestations dermatologiques préoccupant le malade et sa famille.
- Un suivi régulier permet la détection précoce des différentes complications, et leur prise en charge adapté .(tableau 4)

a) Suivi clinique et radiologique :

La surveillance d'un malade atteint de la NF1 est essentiellement clinique ,l'examen clinique permet de dépister les différentes complications et leur prise en charge précoce ;le gliome des voies optiques, la scoliose, pseudarthrose, et les troubles d'apprentissage, le rythme de cette surveillance est différent d'un enfant à un autre selon l'âge ; la surveillance doit être généralement annuelle. L'examen clinique pédiatrique doit être complet, comportant une évaluation des paramètres généraux :le poids, la taille, et le périmètre crânien, une prise de la TA, évaluation du développement psychomoteur, et la recherche d'apparition des signes pubertaires, un examen orthopédique (rechercher un cyphoscoliose et la dysplasie des os long),un examen cutané ;recherche les TCL et les neurofibromes, un examen cardiovasculaires ,abdominale ,neurologique ,ainsi qu'un examen ophtalmologique, avec une mesure de l'acuité visuelle, champs visuel, et fond d'œil ,permettant de dépister un gliome des voies optiques. (tableau5)

Tableau N°5: L'évaluation initiale d'un patient atteint de la NF1 [36].

Évaluation initiale

Interrogatoire et examen de la famille (arbre généalogique, recherche de sujets atteints)

Examen clinique complet :

poids, taille, périmètre crânien, pression artérielle

examen neurologique (mouvements anormaux)

examen dermatologique: taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous-cutanés, neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité)

examen orthopédique : cypho-scoliose

examen endocrinien : recherche d'anomalies pubertaires

examen abdominal

Examen ophtalmologique (acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel)

Évaluation des troubles de l'apprentissage

IRM cérébrale systématique avant six ans (dépistage du gliome optique)

Examens complémentaires si anomalie clinique

Information de la famille (pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires)

Évaluation annuelle systématique

Examen clinique complet (cf. supra)

Recherche de signes de complications selon l'âge du patient

Examen ophtalmologique.

Évaluation des troubles de l'apprentissage

Les examens complémentaires ne sont pas systématiques, ils sont réservés aux patients ayant des signes d'appels cliniques. La seule exception où ils seront utiles, c'est pour le dépistage d'un gliome des voies optiques ; qui représente la complication tumorale la plus fréquente chez l'enfant, et environ 15% des patients sont atteints, pour la détection de cette complication : un examen ophtalmologique complet est nécessaire chez l'enfant qui peut parfois être irréalisable ou difficilement réalisable si l'enfant est non coopérant ou présentant des troubles neuropsychiques, surtout chez l'enfant de moins de six ans, dans ce cas, et pour

garantir un diagnostic et une prise en charge précoce de cette complication, une IRM cérébrale est systématique, selon le protocole suivant : une première IRM est réalisée, s'il ne présente aucune anomalie, une deuxième IRM sera réalisée au bout de deux ans si l'enfant ne permet pas toujours un examen ophtalmologique complet, au-delà de l'âge de six ans et dès que l'enfant permet un examen ophtalmologique ; un fond d'œil, une mesure de l'acuité visuelle, et un champ visuel seront indispensables annuellement . [37]

b) Traitement symptomatique :

La neurofibromatose NF1 présente des manifestations cliniques diverses et complications variables même au sein de la même famille, la prise en charge de ses complications, nécessite une décision multidisciplinaire ;

-Les manifestations cutanées comme les neurofibromes plexiformes font appel aux techniques chirurgicales : la chirurgie conservatrice, le laser CO₂, et la chirurgie plastique et de reconstruction qui reste le traitement quasi exclusif de ses manifestations. L'apparition de douleur ou l'augmentation de volume d'un neurofibrome plexiforme ou nodulaire, doit faire suspecter une malignité et orienter systématiquement vers la réalisation de biopsie chirurgicale et vers une prise en charge selon une décision pluridisciplinaire.

-La présence d'épilepsie, et de céphalée, doit faire administrer les antiépileptiques et réaliser une IRM cérébrale à la recherche d'une tumeur maligne .

-La présence d'une hypertension artérielle doit faire administrer les anti-hypertenseurs et rechercher une sténose de l'artère rénale et un phéochromocytome.

-Le diagnostic d'un gliome des voies optiques à évolution agressive et incontrôlable , doit justifier une action thérapeutique, qui va viser la diminution du volume tumoral et à préserver la fonction visuelle.

- Un traitement adjuvant radio chimiothérapie peut être également proposé.
- En cas de leucémie, de phéochromocytome, de cancers digestifs, le traitement est réservé à chaque cas ;
- la chirurgie carcinologique d'exérèse et s la radiothérapie et/ou la chimiothérapie .
- Une nouvelle approche pour le traitement de la NF1 est en cours d'évaluation ,c'est les thérapie génique.[38],[36].

c)Conseil génétique :

Le conseil génétique dans la NF1 est difficile, du fait de la diversité de l'expression clinique ;en relation avec les altérations hétérogène du gène de la NF1,et l'interaction du matériel génétique de chaque malade , de l'évolution de la maladie, et la difficulté du diagnostiquer les formes frustes.

-Le conseil génétique une fois que le diagnostique de la NF 1 est retenu :le risque de récurrence est de 50 % chez les deux sexes, avec une pénétrance à 100%,et un risque d'avoir une forme modéré à sévère est de 25 à30 %.

-Chez un individu 1^{er} degré, qui ne représente aucun critère diagnostique de la maladieNF1, en âge post pubère, il est peu probable qu'il possède un gène de la NF1 hérité de l'un des parents, et le risque de développer la maladie, est celui de la population générale.

- Chez les personnes avec parents présentant une ou deux TCL ou autre lésions spécifiques de la maladie, au très faible nombre, le conseil génétique doit être individualisé à travers une évaluation clinique . Ce qui est également valable pour les cas isolés, comme les schwannomes isolés, mais sans aucune lésions qui définissent la Maladie de Von Recklinghausen à l'exception des TCL.

2-Neurofibromatoses type 2 :

a) Suivi clinique et radiologique :

La surveillance de la neurofibromatose est principalement Clinique avec un rythme annuel au minimum et prolongé à vie, ce qui permet de détecter les différentes complications et de les prendre en charge.

Tableau 6 : évaluation d'un patient atteint de la NF2[39].

Fréquence de suivi	
Examen clinique	
Examen neurologique	Annuel
Examen de la peau	Annuel
Examen ophtalmologique	Annuel
Examen ORL	6 à 12 mois Audiométrie
Reconnaissance de la parole	
BAER	
Neuro-imagerie - IRM avec contraste amélioré	
Cerveau avec IAC	6-12 mois
Colonne vertébrale	6 à 12 mois
Soutien psychosocial	
Évaluer l'emploi / l'école / la famille	
Fonctionnement	Annuel
Conseil génétique	Au diagnostic puis à tout stade

b) Traitement de la NF2 :[30],[40]

Le traitement de la NF2 a pour objectif de maintenir la qualité de vie des malades, actuellement, seul les lésions symptomatiques et d'évolution rapide et inquiétantes sont à traiter.

-Le traitement des schwannome vestibulaire bitatéraux fait appel à plusieurs options thérapeutiques, compte tenu de la grande variabilité clinique , et les différentes tailles tumorales .

L'association des autres symptômes comme l'hydrocéphalie, la compression du tronc cérébral, la surdité et les autres tumeurs doit être prise en compte avant la décision de l'option thérapeutique adéquate.

-Le schwannome vestibulaire constitue la principale complication de la NF2,caractérisé par une augmentation importante du volume tumoral d'une part, et d'autre part par l'atteinte multifocales du nerfs vestibulaire :

- *lorsque la tumeur est de petite taille, une surveillance clinique et radiologique s'impose, avec une tentation de préserver l'audition.

- * lorsque la tumeur atteint un volume supérieur à 3cm dans l'angle ponto cérébelleux,et quand elle est bilatérale, il peut entraîner une surdité rétro-cochléaire, avec risque de compression du tronc cérébrale ;dans ce cas ,une chirurgie d'exérèse peut être pratiquer quel que soit le statut auditif.

- *L'attitude de la prise en charge est encore discuté, certaines équipes proposent l'opération du malade et l'exérèse de la tumeur après que cette dernière atteint un taille importante, sans tentative de préserver l'audition, et d'autres optent pour l'exérèse de la toute petite tumeurs afin d'avoir des chance plus importante pour la préservation de la fonction auditive ;deux situations sont donc possible ;l'audition est conservé après la première opération, dans ce cas l'exérèse du second schwannome n'est envisagé que six mois après .

La deuxième situation c'est lorsque l'audition n'est pas conservée après la première opération, dans ce cas, une surveillance s'avère nécessaire du schwannome jusqu'à ce que le volume tumoral augmente rapidement, l'apparition d'une compression du tronc cérébral, ou la perte de l'audition.

-La chirurgie d'exérèse tumorale représente plusieurs enjeux ; la préservation de la fonction faciale car il y a un risque de paralysie faciale post opératoire , et la préservation de la fonction auditive .

-D'autres traitements sont discutés pour les patients ayant un risque chirurgical, une tumeur très agressive ,et un pronostic défavorable :c'est la radiochirurgie et la radiothérapie fractionnée ,qui constitue un traitement moins invasif que la microchirurgie.

-La surdité induite peut être prise en charge par la mise en place d'un implant auditif du tronc cérébral qui permet une stimulation électrique du noyau cochléaire après la chirurgie, ainsi qu'un implant cochléaire qui permet la réhabilitation de l'audition chez les malades NF2 .

- Les recherches actuelles sur les thérapies médicamenteuses pour la NF2 visent à cibler plusieurs voies de signalisation intracellulaires qui interagissent avec la protéine NF2, y compris le phosphatidylinositol, les 3 voies kinases et les voies du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF).

Les médicaments tels que l'erlotinib, le lapatinib et le bevacizumab continuent d'évaluer leur efficacité dans le traitement des tumeurs liées à la NF. Une grande attention a été portée récemment sur thérapies anti-VEGF, y compris le bevacizumab et Avastin, et des essais cliniques sont actuellement ouverts et étudient le bevacizumab, lapatinib et rapamycine pour arrêter la croissance des schwannomes vestibulaires NF2.

La pharmacothérapie est donc une option thérapeutique qui peut devenir un traitement standard, mais des études à long terme bien contrôlées sont nécessaires avant qu'il ne soit être systématiquement recommandé.

c)Conseil génétique :

La descendance des patients atteint de la NF2 ont un risque de 50 pour cent de développer la maladie, un dépistage précoce est donc nécessaire et souhaitable des premières manifestations cliniques ;comme la cataracte, et les anomalies oculaire qui risquent d'affecter la vision, les méningiomes intra crânien qui sont dépister chez les enfant ayant un parent premier degré atteint de la NF2 vers l'âge de 10-12ans par une IRM cérébrale ,et les schwannome vestibulaires qui sont dépister chez les individus à risque tous les deux ans avant l'âge de 20 ans ,et tout les trois ans au delà .

- L'identification du gène NF2 sur le chromosome 22 a rendu possible les tests génétiques. Il est recommandé aux patients atteints de NF2 de consulter un conseiller en génétique pour discuter de les conséquences héréditaires de cette maladie.

3-Autres types de la NF :

Chaque type de la neurofibromatoses, s'avère d'un suivi clinique quotidien à la recherche de manifestations cliniques témoignant de l'évolution de la maladie, et qui seront par la suite objectif d'un traitement adéquat .

Conclusion

XI-CONCLUSION:

-Les neurofibromatoses sont un groupe d'affections génétiques Autosomique dominante, caractérisé par le développement incontrôlable de tumeurs .- Plusieurs types sont décrit dans la classification de RICCARDI et de EICHNER , dont le plus fréquent c'est la neurofibromatose de type 1 appelé maladie de von Recklinghausen ou neurofibromatose périphérique, suivie de la neurofibromatose de type 2 ou neurofibromatose centrale .

-La NF1 est une affection autosomique dominante dont le gène responsable est porté sur le chromosome 11, résultant d'une mutation génétique familiale ou sporadique ,et sa pénétrance est complète vers l'âge de cinq ans .

-la NF1 est caractérisé par un grand polymorphisme clinique, dominé par des signes neurologiques, et par un risque accru et imprévisible de développer des complications avec l'âge , le diagnostic de la maladie repose sur l'association de plusieurs critères diagnostiques .

-la gravité de la maladie est faite du risque de développement tumorale et de transformation maligne secondaire .

-le suivi des enfants atteint de la NF1 est primordial, il est essentiellement clinique comportant un examen de tous les appareils, les examens complémentaires ne représente aucun bénéfice pour le malade, la seule exception c'est l'IRM cérébral pour le dépistage du gliome des voies optiques chez les enfants de moins de six ans ou présentant un trouble cognitif où l'examen ophtalmologique complet est difficile à se réaliser.

-le traitement est réservé aux cas symptomatiques, il y a pas de traitement étiologique de la maladie ,et il repose sur une décision multidisciplinaires .

-La NF2 est une affection génétique rare et sévère , autosomique dominante, le gène responsable de la maladie est porté sur le chromosome 22 ,caractérisé par le

développement d'un schwannome vestibulaire bilatéral, ainsi que d'autres manifestations ophtalmologique, cutané, méningiomes, ependymomes.

-La NF2 représente plusieurs en jeu : lors de la chirurgie du schwannome vestibulaire, le risque de la surdité, et de la diplégie faciale .

-Une nouvelle approche thérapeutique se basant sur le traitement pharmacologique est en cours d'élaboration .



Résumés

RESUME :

Titre : Neurofibromatose chez l'enfant : classification et manifestations cutanées.

Auteur : TALEB KAOUTAR

Rapporteur : PR. JABOUIRIK FATIMA

Mots-clés : Enfant ; étiopathogénie ; manifestations cutanées ; neurofibromatose ; traitement.

La neurofibromatose est une affection génétique à transmission autosomique dominante qui a un impact sur le système nerveux et prédispose à la formation des tumeurs .

La plus fréquente de cette pathologie est la NF1 ou maladie de von Recklinghausen suivie de la NF2 appelé anciennement neurinome acoustique bilatéral, d'autres types de neurofibromatoses existe mais sont beaucoup plus rare selon classification de RICCARDI et de EICHNER .

Le gène de NF1 est porté sur le chromosome 11, tandis que celui de la NF2 est porté sur le chromosome 22.

Le diagnostic de la NF1 comme la NF2 repose sur l'association de plusieurs critères diagnostiques, du fait du grand polymorphisme clinique.

Toutes les neurofibromatoses sont associées à un risque accru de complications dont la plus redoutable est la transformation maligne secondaire des tumeurs.

Le suivi des enfants atteint de la neurofibromatose est Primordial, il est essentiellement clinique et doit être fait de façon annuelle en absence de complications .

Le traitement qui repose sur une décision multidisciplinaire est réservé aux cas symptomatiques, il y a pas de traitement étiologique de la maladie.

Une nouvelle approche thérapeutique se basant sur la pharmacothérapie est en cours d'élaboration, qui nécessite des études cliniques à long cours avant sa recommandation définitive.

ABSTRACT:

Title: Neurofibromatosis in children: Classification and skin manifestations.

Author: TALEB KAOUTAR

Reporter : PR. JABOUIRIK FATIMA

Keywords: Child; etiopathogenesis; skin manifestations; neurofibromatosis; treatment.

Neurofibromatosis is an autosomal dominant genetic disorder that impacts the nervous system and predisposes to tumor formation.

The most common of this pathology is NF1 or von Recklinghausen's disease followed by NF2 formerly called bilateral acoustic neuroma, other types of neurofibromatosis exist but are much rarer according to the classification of RICCARDI and EICHNER.

The NF1 gene is carried on chromosome 11, while that of NF2 is carried on chromosome 22. The diagnosis of both NF1 and NF2 is based on the combination of several diagnostic criteria, due to the high clinical polymorphism. All neurofibromatosis are associated with an increased risk of complications, the most important one is secondary malignant transformation of tumors.

The follow-up of children with neurofibromatosis is essential, it is essentially clinical and must be done in a annual in the absence of complications.

treatment is based on a multidisciplinary decision and reserved for symptomatic cases, there is no treatment etiological of the disease.

A new therapeutic approach based on pharmacotherapy is being developed, which requires long-term clinical studies before its final recommendation.

ملخص :

العنوان: الورم العصبي الليفي عند الأطفال: التصنيف والمظاهر الجلدية.

المؤلف: الطالب كوثر

المشرفة: الأستاذة. جابوريك فاطمة

الكلمات: الأساسية الطفل; المسببات المرضية; المظاهر الجلدية; الورم العصبي الليفي; العلاج.

الورم العصبي الليفي هو اضطراب وراثي جسدي سائد يؤثر على الجهاز العصبي ويؤدي إلى تكوين الورم.

أكثر هذه الأمراض شيوعاً هو مرض الورم العصبي الليفي من النوع الأول NF1 أو مرض ركلنغهاوزن يليه الورم العصبي الليفي من النوع الثاني NF2 الذي كان يُسمى سابقاً ورم العصب السمعي الثنائي ، وهناك أنواع أخرى من الورم العصبي الليفي ولكنها نادرة جداً وفقاً لتصنيف RICCARDI و EICHNER.

يُحمل جين الورم العصبي الليفي من النوع الأول على الكروموسوم 11 ، بينما يحمل جين الورم العصبي الليفي من النوع الثاني على الكروموسوم 22. ويستند تشخيص كل من المرضين على مجموعة من معايير التشخيص ، نظراً لتعدد الشكل الإكلينيكي.

يرتبط كل ورم عصبي ليفي بزيادة خطر حدوث مضاعفات وأكثرها خطورة هو التحول الخبيث الثانوي للأورام.

متابعة الأطفال المصابين بالورم الليفي العصبي

ضرورية ، فهي سريرية أساسية ,ويجب أن تتم بشكل سنوي في حالة عدم وجود مضاعفات. يعتمد العلاج على قرار متعدد التخصصات ومحجوز للحالات ذات الأعراض ، لا يوجد علاج لمسببات المرض.

يجري تطوير نهج علاجي جديد قائم على العلاج الدوائي ، الأمر الذي يتطلب دراسات إكلينيكية طويلة الأمد قبل التوصية النهائية.



Références

LES REFERENCES : BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE

1. Roos Karen L, Dunn David W. Neurofibromatose. CA-A Cancer Journal for clinicians. July/August 1992 ;42(4):241
2. Marineau C, Mérel P, Rouleau G, Thomas G. Le gène de la neurofibromatose de type 2. Médecine/Sciences. 1995;11(1):35.
3. Lepage C. Evolutions des techniques chirurgicales dans la prise en charge des manifestations faciales de la NF type 1. Université Pierre et Marie Curie Paris VI : Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie Section. 2005
4. Muralet JM. Maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1 (NF1) <http://www.Snof.org/maladies/Recklinghausen.ml.2003>. 29/02/2009 .
5. Wolkenstein P. La neurofibromatose 1 .Médecine/Sciences .2001 ; 17(11) : 1158-67
6. Andre JM ,Jacquier A, Picard L. La neurofibromatose de Recklinghausen: phacomatose et neurocristopathie. Sem.hôp.Paris.1985 ;61 : 2679-2686.
7. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP2.html>
8. Lugo LM, Lei P, Andreadis ST. Vascularization of the dermal support enhances wound re epithelialization by in situ delivery of epidermal keratinocytes. Tissue Eng Part A. 2011;17(5-6):665-75.
9. Prost-Squarcioni C, Heller M, Fraitag S. Histologie et histophysiologie de la peau et de ses annexes. Ann Dermatol venereol. 2005;132:8S5-48.
10. Laverdet B, Girard D, Desmoulière A. Physiology of the skin, cutaneous repair and stromal reaction. Actual Pharm. 2018;57(581):20–3.
11. Grosshans E. Histologie De La Peau Noire. Med Trop. 1994;54(4 SUPPL.):390–2.
12. Méliissopoulos A, Levacher C. La peau Structure et physiologie. Available from: <http://www.lavoisier.fr>. 2012;205–52.

13. Cribier B, Richard-Lallemant M, Petit A. Les grandes fonctions de la peau. *Ann Dermatol Venereol.* 2005;132:8S49-68.
14. Dréno B. Anatomy and physiology of skin and cutaneous annexes. *Ann Dermatol Venereol.* 2009;136(10):247–51.
15. Wolkenstein P. La neurofibromatose 1 .*Médecine/Sciences .* 2001 ; 17(11) : 1158-67
16. Wolkenstein P, Zeller J , Ismaili N .*Neurofibromatoses.* Elsevier Paris. 2002 ; 98-755-A-10
17. Kevin P. Boyd, Bruce R. Korf, AMY Theos. Neurofibromatosis type 1. *J. Am Acad Dermatol.* 2009; 61(1): 1-14.
18. Wolkenstein P. La neurofibromatose 1. 2001;17.
19. Viskochil D, Carey JC. Nosological considerations of the neurofibromatoses. *J Dermatol.*1992;19(11):873–80.
20. Zeller J, Wolkenstein P. *Neurofibromatoses Dermatologie et infections sexuellement transmissibles.* Masson, 4ème édition. Mai 2004; 488-491
21. Wolkenstein P, Zeller J. *Neurofibromatoses La pathologie dermatologique en médecine interne*
22. Encyclopédie orphanet Grand Public. La neurofibromatose 1 [http://WWW.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose 1-FRfr Pub 185vO1.pdf/Novembre 2006](http://WWW.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose%201-FRfr%20Pub%20185vO1.pdf/Novembre%202006) .Edition Arnette. 1999;321-326.
23. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Child’s Nerv Syst.* 1999;15(67):295–308.
24. Pinson S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen’s disease. *Rev Med Interne.* 2005;26(3):196–215.
25. National Institutes of Health Consensus Development Conference .Neurofibromatosis Conference statement. *Arch Neurol.* 1988;45 (5):575–8

26. Ferner RE. The neurofibromatoses. *Pract Neurol*. 2010;10(2):82–93.
27. Roos Karen L, Dunn David W. Neurofibromatoses. *CA-A Cancer Journal for clinicians*. July/August 1992 ;42(4):241
28. Trigui M, Ayadi K, Sakka M, Zribi W, Frikha F, Gdoura F, et al. Manifestations orthopédiques de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. *Press Medicale*. 2011;40(3).
29. Hérissé AL, Poirée M, Boyer C, Soler C, Leloutre B, Geoffray A. Neurofibromatose de type 2 précoce et hamartome rétinien congénital. *Arch Pediatr*. 2015;22(7):729–32.
30. Fain O. Neurofibromatose de type 1. *Rev du Prat*. 2006;56(7):709.
31. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro Oncol*. 2016;18(5):624–38.
32. Bonnemaïson E, *al*. Complications de la neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : à propos d'une série de 100 cas. *Arch. Pediatr*. 2006; 13(7): 1009–1014.
33. Roth, Rudolf R, Martines, Richard, James, William D. Segmental neurofibromatosis. *Archives of dermatology*. 1987; 123(7):917-920.
34. Reviron-Rabec L, Girerd B, Seferian A, Campbell K, Brosseau S, Bergot E, *al*. Les complications pulmonaires de la neurofibromatose de type 1. *Revue des Maladies Respiratoires Elsevier Masson SAS*. 2016;33:460–73.
35. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder J, Chaix Y, Rodriguez D, et *al*. Neurofibromatose 1 : recommandations de prise en charge. *Arch Pédiatrie*. 2002;9(1):49–60.
36. Rodriguez D. Global management of children with neurofibromatosis. *Arch Pediatr*. 2004;11(6):545–7.

37. Landrieu P. Comment surveiller un enfant atteint de neurofibromatose de recklinghausen? .Arch Pediatr. 2002;9(8):771–3.
38. Ardern-Holmes S, Fisher G, North K. Neurofibromatosis Type 2: Presentation, Major Complications, and Management, with a Focus on the Pediatric Age Group. J Child Neurol. 2017;32(1):9–22.
39. Slattery WH. Neurofibromatosis Type 2. Otolaryngol Clin North Am . 2015;48(3):443–60.

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 عضوة في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- < بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- < وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- < وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلتنا صحة مريض هدي 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 ومقسمتا بالله.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



أطروحة رقم: 231

سنة: 2021

الورم العصبي الليفي عند الأطفال:
التصنيف والمظاهر الجلدية.
أطروحة

قدمت ونوقشت يوم:

من طرف
الآنسة: كوثر الطالب
المزادة في 21.01.1995 بالرباط
لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية: الأساسية الطفل - المسببات المرضية - المظاهر الجلدية - الورم العصبي الليفي العلاج.

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد: عبد العالي بنتهيلا أستاذ في طب الأطفال
مشرفة	السيدة: فاطمة جابويريك أستاذة في طب الأطفال
عضوة	السيدة: سعيدة طلال أستاذة في علم الكيمياء الحيوية