

ANNEE: 2010

THESE N°: 105

Neurofibromatose de type 1

chez l'enfant :

Mise au point clinique et genetique

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

**Mr Hatim LACHHAB**

Né le 19 Février 1984 à Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

**MOTS CLES:** Neurofibromatose de type 1 – Enfant – Aspects cliniques et génétiques –  
Traitement.

JURY

**Mr. A. BENTAHILA**

Professeur de Pédiatrie

**Mme. F. Z. JABOURIK**

Professeur de Pédiatrie

**Mr. T. BENOUACHANE**

Professeur de Pédiatrie

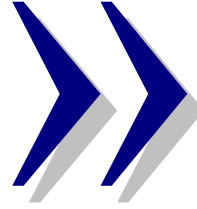
**Mme. B. CHKIRATE**

Professeur de Pédiatrie

**PRESIDENT**

**RAPPORTEUR**

**JUGES**



يا أيها الإنسان ما غرك بربك  
الكريم الذي خلقك فسواك  
فعدلك في أي صورة ما شاء  
ركبك

و

الآيات 6، 7، 8. من سورة الإنفطار

**DOYENS HONORAIRES :**

1962 – 1969	: Docteur Ahdelmalek 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 Abdelmajid BELMAHI

**ADMINISTRATION :**

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Naima LAHBABI-AMRANI
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur Mohammed BENABDELLAH

**PROFESSEURS :**

**Décembre 1967**

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

**Février, Septembre, Décembre 1973**

2. Pr. ARCHANE My Idriss\* Pathologie Médicale  
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie  
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique  
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

**Janvier et Décembre 1976**

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

**Février 1977**

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie  
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie  
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

**Février Mars et Novembre 1978**

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie  
11. Pr. SLAOUI Ahdelmalek Anesthésie Réanimation

**Mars 1979**

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

**Mars, Avril et Septembre 1980**

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie  
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed\*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid\*

#### Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali\*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib\*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

#### Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir\*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

#### Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed\*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek \*
39. Pr. SETTAF Abdellatif

#### Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENS Aid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain \*
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

#### Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép. TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah\*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Anatomie Pathologique  
Cardiologie  
Traumatologie-Orthopédie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Thoracique

Oto-Rhino-Laryngologie  
Chirurgie-Cardio-Vasculaire  
Anatomie  
Chirurgie Thoracique  
Biophysique  
Chirurgie Maxillo-faciale  
Physiologie

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Rhumatologie  
Cardiologie

Neurochirurgie  
Radiothérapie  
Médecine Interne  
Anesthésie -Réanimation  
Immuno-Hématologie  
Chirurgie

Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Neurologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale  
Pneumo-phtisiologie  
Oto-Rhino-laryngologie

Radiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Gastro-Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Cardiologie  
Chimie-Toxicologie Expertise  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne

**Décembre 1988**

- 57. Pr. BENHAMMOUCH Mohamed Najib
- 58. Pr. DAFIRI Rachida
- 59. Pr. FAIK Mohamed
- 60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
- 61. Pr. HERMAS Mohamed
- 62. Pr. TOULOUNE Farida\*

**Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990**

- 63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
- 64. Pr. ACHOUR Ahmed\*
- 65. Pr. ADNAOUI Mohamed
- 66. Pr. AOUNI Mohamed
- 67. Pr. AZENDOUR BENACEUR\*
- 68. Pr. BENAMEUR Mohamed\*
- 69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
- 70. Pr. CHAD Bouziane
- 71. Pr. CHKOFF Rachid
- 72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH Pédiatrique
- 73. Pr. HACHIM Mohammed\*
- 74. Pr. HACHIMI Mohamed
- 75. Pr. KHARBACH Aïcha
- 76. Pr. MANSOURI Fatima
- 77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
- 78. Pr. SEDRATI Omar\*
- 79. Pr. TAZI Saoud Anas
- 80. Pr. TERHZAZ Abdellah\*

**Février Avril Juillet et Décembre 1991**

- 81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
- 82. Pr. ATMANI Mohamed\*
- 83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
- 84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
- 85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
- 86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
- 87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
- 88. Pr. BENSOUDA Yahia
- 89. Pr. BERRAHO Amina
- 90. Pr. BEZZAD Rachid
- 91. Pr. CHABRAOUI Layachi
- 92. Pr. CHANA El Houssaine\*
- 93. Pr. CHERRAH Yahia
- 94. Pr. CHOKAIRI Omar
- 95. Pr. FAJRI Ahmed\*
- 96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed\*
- 97. Pr. KHATTAB Mohamed
- 98. Pr. NEJMI Maati
- 99. Pr. OUAALINE Mohammed\*

Médecine Interne  
Neurologie

Chirurgie Pédiatrique  
Radiologie  
Urologie  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Traumatologie Orthopédie  
Médecine Interne

Cardiologie  
Chirurgicale  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Radiologie  
Cardiologie  
Pathologie Chirurgicale  
Pathologie Chirurgicale  
Médecine-Interne  
Urologie  
Gynécologie -Obstétrique  
Anatomie-Pathologique  
Neurologie  
Dermatologie  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie

Anatomie-Pathologique  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Hématologie  
Chirurgie Générale  
Pharmacie galénique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Biochimie et Chimie  
Ophtalmologie  
Pharmacologie  
Histologie Embryologie  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

achida

Pharmacologie  
Chimie thérapeutique

**Décembre 1992**

- 102. Pr. AHALLAT Mohamed
- 103. Pr. BENOUDA Amina
- 104. Pr. BENSOUA Adil
- 105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
- 106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
- 107. Pr. CHAKIR Nouredine
- 108. Pr. CHRAIBI Chafiq
- 109. Pr. DAOUDI Rajae
- 110. Pr. DEHAYNI Mohamed\*
- 111. Pr. EL HADDURY Mohamed
- 112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
- 113. Pr. FELLAT Rokaya
- 114. Pr. GHAFIR Driss\*
- 115. Pr. JIDDANE Mohamed
- 116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
- 117. Pr. TAGHY Ahmed
- 118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Anesthésie Réanimation  
Radiologie  
Gastro-Entérologie  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie Réanimation  
Neurochirurgie  
Cardiologie  
Médecine Interne  
Anatomie  
Gynécologie Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie

**Mars 1994**

- 119. Pr. AGNAOU Lahcen
- 120. Pr. AL BAROUDI Saad
- 121. Pr. ARJI Moha\*
- 122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
- 123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
- 124. Pr. BENJELLOUN Samir
- 125. Pr. BENRAIS Nozha
- 126. Pr. BOUNASSE Mohammed\*
- 127. Pr. CAOUI Malika
- 128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
- 129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
- 130. Pr. EL AOUDAD Rajae
- 131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
- 132. Pr. EL HASSANI My Rachid
- 133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
- 134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid\*
- 135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
- 136. Pr. ESSAKALI Malika
- 137. Pr. ETTAYEBI Fouad
- 138. Pr. HADRI Larbi\*
- 139. Pr. HDA Ali\*
- 140. Pr. HASSAM Badredine
- 141. Pr. IFRINE Lahssan
- 142. Pr. JELTHI Ahmed
- 143. Pr. MAHFOUD Mustapha
- 144. Pr. MOUDENE Ahmed\*
- 145. Pr. MOSEDDAQ Rachid\*
- 146. Pr. OULBACHA Said
- 147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Anesthésie Réanimation  
Ophtalmologie  
Radiothérapie  
Chirurgie Générale  
Biophysique  
Pédiatrie  
Biophysique  
Endocrinologie et Maladies Métabolique  
Gynécologie Obstétrique  
Immunologie  
Traumato Orthopédie  
Radiologie  
Médecine Interne  
Chirurgie Cardio- Vasculaire  
Chirurgie Générale  
Immunologie  
Chirurgie Pédiatrique  
Médecine Interne  
Médecine Interne  
Dermatologie  
Chirurgie Générale  
Anatomie Pathologique  
Traumatologie Orthopédie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique

#### Mars 1994

- 150. Pr. ABBAR Mohamed\*
- 151. Pr. ABDELHAK M'barek
- 152. Pr. BELAIDI Halima
- 153. Pr. BARHMI Rida Slimane
- 154. Pr. BENTAHILA Abdelali
- 155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
- 156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
- 157. Pr. CHAMI Ilham
- 158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
- 159. Pr. EL ABBADI Najia
- 160. Pr. HANINE Ahmed\*
- 161. Pr. JALIL Abdelouahed
- 162. Pr. LAKHDAR Amina
- 163. Pr. MOUANE Nezha

#### Mars 1995

- 164. Pr. ABOUQUAL Redouane
- 165. Pr. AMRAOUI Mohamed
- 166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
- 167. Pr. BARGACH Samir
- 168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
- 169. Pr. BEDDOUCHE Amoqrane\*
- 170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
- 171. Pr. CHAARI Jilali\*
- 172. Pr. DIMOU M'barek\*
- 173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine\*
- 174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
- 175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
- 176. Pr. FERHATI Driss
- 177. Pr. HASSOUNI Fadil
- 178. Pr. HDA Abdelhamid\*
- 179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
- 180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
- 182. Pr. BENOMAR ALI
- 183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
- 184. Pr. ER RIHANI Hassan
- 185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
- 186. Pr. KABBAJ Najat
- 187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
- 188. Pr. OUTIFA Mohamed\*

#### Novembre 1998

- 189. Pr. BENKIRANE Majid\*
- 190. Pr. KHATOURI Ali\*
- 191. Pr. LABRAIMI Ahmed\*

#### Janvier 2000

- 192. Pr. ABID Ahmed\*
- 193. Pr. AIT OUMAR Hassan

Dermatologie  
Chirurgie Cardio-vasculaire

Urologie  
Chirurgie - Pédiatrie  
Neurologie  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie  
Gynécologie -Obstétrique  
Traumatologie -Orthopédie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Neurochirurgie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Pédiatrie

Réanimation Médicale  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Urologie  
Gastro-Entérologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie Générale  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Gynécologie Obstétrique  
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène  
Cardiologie  
Urologie  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Chirurgie Générale  
Oncologie Médicale  
Néphrologie  
Radiologie  
Traumatologie Orthopédie  
Gynécologie Obstétrique

Hématologie  
Cardiologie  
Anatomie Pathologique

Pneumo-phtisiologie  
Pédiatrie

197. Pr. CHAOUI Zineb  
198. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer  
199. Pr. ECHARRAB El Mahjoub  
200. Pr. EL FTOUH Mustapha  
201. Pr. EL MOSTARCHID Brahim\*  
202. Pr. EL OTMANYAzzedine  
203. Pr. GHANNAM Rachid  
204. Pr. HAMMANI Lahcen  
205. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim  
206. Pr. ISMAILI Hassane\*  
207. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss  
208. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim\*  
209. Pr. TACHINANTE Rajae  
210. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

#### Novembre 2000

211. Pr. AIDI Saadia  
212. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed  
213. Pr. AJANA Fatima Zohra  
214. Pr. BENAMR Said  
215. Pr. BENCHEKROUN Nabiha  
216. Pr. BOUSSELMANE Nabile\*  
217. Pr. BOUTALEB Najib\*  
218. Pr. CHERTI Mohammed  
219. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma  
220. Pr. EL HASSANI Amine  
221. Pr. EL IDGHIRI Hassan  
222. Pr. EL KHADER Khalid  
223. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah\*  
224. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan  
225. Pr. HSSAIDA Rachid\*  
226. Pr. MANSOURI Aziz  
227. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia  
228. Pr. RZIN Abdelkader\*  
229. Pr. SEFIANI Abdelaziz  
230. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

#### Décembre 1996

231. Pr. AMIL Touriya\*  
232. Pr. BELKACEM Rachid  
233. Pr. BELMAHI Amin  
234. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim  
235. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan  
236. Pr. EL MELLOUKI Ouafae\*  
237. Pr. GAMRA Lamiae  
238. Pr. GAOUZI Ahmed  
239. Pr. MAHFOUDI M'barek\*  
240. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid  
241. Pr. MOHAMMADI Mohamed  
242. Pr. MOULINE Soumaya  
243. Pr. OUADGHIRI Mohamed

Ophtalmologie  
Pédiatrie  
Pneumo-phtisiologie

Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Générale  
Pneumo-phtisiologie  
Neurochirurgie  
Chirurgie Générale  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Traumatologie Orthopédie  
Gastro-Entérologie  
Anesthésie-Réanimation  
Anesthésie-Réanimation  
Médecine Interne

Neurologie  
Dermatologie  
Gastro-Entérologie  
Chirurgie Générale  
Ophtalmologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurologie  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Pédiatrie  
Oto-Rhino-Laryngologie  
Urologie  
Rhumatologie  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Anesthésie-Réanimation  
Radiothérapie  
Ophtalmologie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale  
Génétique  
Réanimation Médicale

Radiologie  
Chirurgie Pédiatrie  
Chirurgie réparatrice et plastique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Parasitologie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Médecine Interne  
Pneumo-phtisiologie  
Traumatologie – Orthopédie

#### Novembre 1997

- 246. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
- 247. Pr. BEN AMAR Abdesselem
- 248. Pr. BEN SLIMANE Lounis
- 249. Pr. BIROUK Nazha
- 250. Pr. BOULAICH Mohamed
- 251. Pr. CHAOUIR Souad\*
- 252. Pr. DERRAZ Said
- 253. Pr. ERREIMI Naima
- 254. Pr. FELLAT Nadia
- 255. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
- 256. Pr. HAIMEUR Charki\*
- 257. Pr. KADDOURI Nouredine
- 258. Pr. KANOUNI NAWAL
- 259. Pr. KOUTANI Abdellatif
- 260. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
- 261. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
- 262. Pr. NAZZI M'barek\*
- 263. Pr. OUAHABI Hamid\*
- 264. Pr. SAFI Lahcen\*
- 265. Pr. TAOUFIQ Jallal
- 266. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

#### Novembre 1998

- 267. Pr. AFIFI RAJAA
- 268. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali\*
- 269. Pr. ALOUANE Mohammed\*
- 270. Pr. LACHKAR Azouz
- 271. Pr. LAHLOU Abdou
- 272. Pr. MAFTAH Mohamed\*
- 273. Pr. MAHASSINI Najat
- 274. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
- 275. Pr. MANSOURI Abdelaziz\*
- 276. Pr. NASSIH Mohamed\*
- 277. Pr. RIMANI Mouna
- 278. Pr. ROUIMI Abdelhadi

#### PROFESSEURS AGREGES :

##### Décembre 2001

- 279. Pr. ABABOU Adil
- 280. Pr. AOUD Aicha
- 281. Pr. BALKHI Hicham\*
- 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
- 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
- 284. Pr. BENAMAR Loubna
- 285. Pr. BENAMOR Jouha
- 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
- 287. Pr. BENNANI Rajae
- 288. Pr. BENOACHANE Thami
- 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil

Néphrologie  
Cardiologie

Gynécologie – Obstétrique  
Chirurgie Générale  
Urologie  
Neurologie  
O.RL.  
Radiologie  
Neurochirurgie  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Radiologie  
Anesthésie Réanimation  
Chirurgie – Pédiatrique  
Physiologie  
Urologie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Cardiologie  
Neurologie  
Anesthésie Réanimation  
Psychiatrie  
Gynécologie Obstétrique

Gastro - Entérologie  
Pneumo-phtisiologie  
Oto- Rhino- Laryngologie  
Urologie  
Traumatologie Orthopédie  
Neurochirurgie  
Anatomie Pathologique  
Pédiatrie  
Neurochirurgie  
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale  
Anatomie Pathologique  
Neurologie

Anesthésie-Réanimation  
Cardiologie  
Anesthésie-Réanimation  
Ophtalmologie  
Neurologie  
Néphrologie  
Pneumo-phtisiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Dermatologie

293. Pr. BOUHOUCHE Rachida  
294. Pr. BOUMDIN El Hassane\*  
295. Pr. CHAT Latifa  
296. Pr. CHELLAOUI Mounia  
297. Pr. DAALI Mustapha\*  
298. Pr. DRISSI Sidi Mourad\*  
299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira  
300. Pr. EL HIJRI Ahmed  
301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid  
302. Pr. EL MADHI Tarik  
303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid  
304. Pr. EL OUNANI Mohamed  
305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil  
306. Pr. ETTAIR Said  
307. Pr. GAZZAZ Miloudi\*  
308. Pr. GOURINDA Hassan  
309. Pr. HRORA Abdelmalek  
310. Pr. KABBAJ Saad  
311. Pr. KABIRI El Hassane\*  
312. Pr. LAMRANI Moulay Omar  
313. Pr. LEKEHAL Brahim  
314. Pr. MAHASSIN Fattouma\*  
315. Pr. MEDARHRI Jalil  
316. Pr. MIKDAME Mohammed\*  
317. Pr. MOHSINE Raouf  
318. Pr. NABIL Samira  
319. Pr. NOUINI Yassine  
320. Pr. OUALIM Zouhir\*  
321. Pr. SABBAH Farid  
322. Pr. SEFIANI Yasser  
323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia  
324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

#### Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane\*  
326. Pr. AMEUR Ahmed\*  
327. Pr. AMRI Rachida  
328. Pr. AOURARH Aziz\*  
329. Pr. BAMOU Youssef \*  
330. Pr. BELGHITI Laila  
331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene\*  
332. Pr. BENBOUAZZA Karima  
333. Pr. BENZEKRI Laila  
334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia\*  
335. Pr. BERADY Samy\*  
336. Pr. BERNOUSSI Zakiya  
337. Pr. BICHERA Mohamed Zakarya  
338. Pr. CHOHO Abdelkrim \*  
339. Pr. CHKIRATE Bouchra  
340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair  
341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed

- Gynécologie Obstétrique  
Rhumatologie  
Anatomie  
Cardiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Radiologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anesthésie-Réanimation  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Ophtalmologie  
Chirurgie Générale  
Radiologie  
Pédiatrie  
Neuro-Chirurgie  
Chirurgie-Pédiatrique  
Chirurgie Générale  
Anesthésie-Réanimation  
Chirurgie Thoracique  
Traumatologie Orthopédie  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Médecine Interne  
Chirurgie Générale  
Hématologie Clinique  
Chirurgie Générale  
Gynécologie Obstétrique  
Urologie  
Néphrologie  
Chirurgie Générale  
Chirurgie Vasculaire Périphérique  
Pédiatrie  
Urologie

- Anatomie Pathologique  
Urologie  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Biochimie-Chimie  
Gynécologie Obstétrique  
Endocrinologie et Maladies Métaboliques  
Rhumatologie  
Dermatologie  
Gastro – Entérologie  
Médecine Interne  
Anatomie Pathologique  
Psychiatrie  
Chirurgie Générale  
Pédiatrie  
Chirurgie Pédiatrique  
Urologie

- 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
- 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
- 347. Pr. HADDOUR Leila
- 348. Pr. HAJJI Zakia
- 349. Pr. IKEN Ali
- 350. Pr. ISMAEL Farid
- 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab\*
- 352. Pr. KRIOULE Yamina
- 353. Pr. LAGHMARI Mina
- 354. Pr. MABROUK Hfid\*
- 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss\*
- 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid\*
- 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
- 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid\*
- 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
- 360. Pr. RACHID Khalid \*
- 361. Pr. RAISS Mohamed
- 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha\*
- 363. Pr. RHOU Hakima
- 364. Pr. RKIOUAK Fouad\*
- 365. Pr. SIAH Samir \*
- 366. Pr. THIMOU Amal
- 367. Pr. ZENTAR Aziz\*
- 368. Pr. ZRARA Ibtisam\*

#### Janvier 2004

- 369. Pr. ABDELLAH El Hassan
- 370. Pr. AMRANI Mariam
- 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
- 372. Pr. BENKIRANE Ahmed\*
- 373. Pr. BOUGHALEM Mohamed\*
- 374. Pr. BOULAADAS Malik
- 375. Pr. BOURAZZA Ahmed\*
- 376. Pr. CHERRADI Nadia
- 377. Pr. EL FENNI Jamal\*
- 378. Pr. EL HANCI Zaki
- 379. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
- 380. Pr. EL YOUNASSI Badreddine\*
- 381. Pr. HACHI Hafid
- 382. Pr. JABOUIRIK Fatima
- 383. Pr. KARMANE Abdelouahed
- 384. Pr. KHABOUZE Samira
- 385. Pr. KHARMAZ Mohamed
- 386. Pr. LEZREK Mohammed\*
- 387. Pr. MOUGHIL Said
- 388. Pr. NAOUMI Asmae\*
- 389. Pr. SAADI Nozha
- 390. Pr. SASSENOU Ismail\*
- 391. Pr. TARIB Abdelilah\*
- 392. Pr. TIJAMI Fouad
- 393. Pr. ZARZUR Jamila

- Gynécologie Obstétrique
- Dermatologie
- Chirurgie Générale
- Chirurgie Générale
- Gynécologie Obstétrique
- Cardiologie
- Ophtalmologie
- Urologie
- Traumatologie Orthopédie
- Traumatologie Orthopédie
- Pédiatrie
- Ophtalmologie
- Traumatologie Orthopédie
- Gynécologie Obstétrique
- Cardiologie
- Traumatologie Orthopédie
- Médecine Interne
- Oto-Rhino-Laryngologie
- Traumatologie Orthopédie
- Chirurgie Générale
- Pneumo-phtisiologie
- Néphrologie
- Endocrinologie et Maladies Métaboliques
- Anesthésie Réanimation
- Pédiatrie
- Chirurgie Générale
- Anatomie Pathologique

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

396. Pr. ALAOU Ahmed Essaid  
397. Pr. ALLALI fadoua  
398. Pr. AMAR Yamama  
399. Pr. AMAZOUZI Abdellah  
400. Pr. AZIZ Nouredine\*  
401. Pr. BAHIRI Rachid  
402. Pr. BARAKAT Amina  
403. Pr. BENHALIMA Hanane  
404. Pr. BENHARBIT Mohamed  
405. Pr. BENYASS Aatif  
406. Pr. BERNOUSSI Abdelghani  
407. Pr. BOUKALATA Salwa  
408. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed  
409. Pr. DOUDOUH Abderrahim\*  
410. Pr. EL HAMZAOUI Sakina  
411. Pr. HAJJI Leila  
412. Pr. HESSISSEN Leila  
413. Pr. JIDAL Mohamed\*  
414. Pr. KARIM Abdelouahed  
415. Pr. KENDOUCI Mohamed\*  
416. Pr. LAAROUSSI Mohamed  
417. Pr. LYACOUBI Mohammed  
418. Pr. NIAMANE Radouane\*  
419. Pr. RAGALA Abdelhak  
420. Pr. REGRAGUI Asmaa  
421. Pr. SBIHI Souad  
422. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam  
423. Pr. ZERAIDI Najia

**Avril 2006**

424. Pr. ACHEMLAL Lahsen\*  
425. Pr. AFIFI Yasser  
426. Pr. AKJOUJ Said\*  
427. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra  
428. Pr. BELMEKKI Abdelkader\*  
429. Pr. BENCHEIKH Razika  
430. Pr. BIYI Abdelhamid\*  
431. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine  
432. Pr. BOULAHYA Abdellatif\*  
433. Pr. CHEIKHAOUI Younes  
434. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas  
435. Pr. DOGHMI Nawal  
436. Pr. ESSAMRI Wafaa  
437. Pr. FELLAT Ibtissam  
438. Pr. FAROUDY Mamoun  
439. Pr. GHADOUANE Mohammed\*  
440. Pr. HARMOUCHE Hicham  
441. Pr. HNAFI Sidi Mohamed\*  
442. Pr. IDRIS LAHLOU Amine  
443. Pr. JROUNDI Laila  
444. Pr. KARMOUNI Tariq

Chirurgie Réparatrice et Plastique  
Chirurgie Générale  
Microbiologie  
Rhumatologie

**Néphrologie**

Ophtalmologie  
Radiologie  
Rhumatologie  
Pédiatrie  
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Ophtalmologie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Biophysique  
Microbiologie  
Cardiologie  
Pédiatrie  
Radiologie  
Ophtalmologie  
Cardiologie  
Chirurgie Cardio Vasculaire

**Parasitologie**

Rgumatologie  
Gynécologie Obstétrique  
Anatomie Pathologique  
Histo Embryologie Cytogénétique  
Ophtalmologie  
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie  
Dermatologie  
Radiologie  
Dermatologie  
Hématologie  
O.R.L

Biophysique

Chirurgie – Pédiatrique

**Chirurgie Cardio-Vasculaire**

Chirurgie Cardio-Vasculaire  
Gynécologie Obstétrique  
Cardiologie  
Gastro-Entérologie  
Cardiologie  
Anesthésie Réanimation  
Urologie  
Médecine Interne  
Anesthésie Réanimation  
Microbiologie  
Radiologie  
Urologie

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

- 448. Pr. KHARCHAFI Aziz\*
- 449. Pr. LMIMOUNI Badreddine\*
- 450. Pr. MANSOURI Hamid\*
- 451. Pr. NAZIH Naoual
- 452. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 453. Pr. SAFI Soumaya\*
- 454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 455. Pr. SEFIANI Sana
- 456. Pr. SOUALHI Mouna
- 457. Pr. ZAHRAOUI Rachida

### **ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS**

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida\*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

\* *Enseignants Militaires*

Pédiatrie  
Psychiatrie  
Chirurgie – Pédiatrique  
Médecine Interne  
Parasitologie  
Radiothérapie  
O.R.L  
Psychiatrie  
Endocrinologie  
Psychiatrie  
Anatomie Pathologique  
Pneumo-Phtisiologie  
Pneumo-Phtisiologie

Biochimie  
Pharmacologie  
Histologie – Embryologie  
Chimie Organique et Pharmacie Chimique  
Applications Pharmaceutiques  
Microbiologie  
Chimie Analytique  
Pharmacognosie  
Zootechnie  
Pharmacologie  
Chimie Organique  
Biochimie  
Biochimie  
Pharmacognosie  
Chimie Organique



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)





Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

Toutes les lettres ne sauraient  
trouver les mots qu'il faut...  
Tous les mots ne sauraient exprimer  
la gratitude, l'amour, le respect, la  
reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que :

Je dédie cette thèse...



**PDF**  
Complete

Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**Au bon Dieu**

**Le Tout puissant**

*Qui m'a inspiré*

*Qui ma guidé dans le bon chemin*

*Je Te dois ce que je suis devenu*

*Louanges et remerciements*

*Pour Ta clémence et miséricorde.*

Et que Ta bénédiction soit sur notre

Prophète (psL),

sur ses compagnons et sur tous ceux qui

le suivent sur

le bon chemin.



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



## **le mon très cher père**

Aucune dédicace, si humble qu'elle soit,  
Aucune expression, si fidèle qu'elle  
soit,  
Aucun discours, si éloquent qu'il soit,  
Ne saurait traduire l'amour, l'estime et  
le l'énorme respect que j'ai toujours eu  
pour toi...

Aucune larme, si amère qu'elle soit,  
Aucun chagrin, si profond qu'il soit,  
Aucun être, si généreux qu'il soit,  
Ne saurait combler le vide que tu as  
laissé au fond de moi...

Rien au monde ne vaut les efforts  
fournis, les sacrifices consentis, jour  
et nuit, pour mon éducation et mon bien  
être moral, matériel et spirituel.

**Cher père,**

Source de sagesse, de courage et  
d'indulgence

ion, de dévouement et de  
probité..

*Je te dédie ce modeste travail en  
témoignage de ma reconnaissance.*

Que Dieu le tout puissant t'accepte dans  
son paradis.

**« Avec plaisir papa »**

## **mère « lalla Malika »**

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, la profondeur de mon amour, le respect, la reconnaissance.

A toi mère, l'être le plus cher sur terre, qui m'a tout donné sans compter. A la source de laquelle j'ai toujours puisé soutien, courage et persévérance. Ta bonté et ta générosité sont sans limites. Je te dédie le fruit de ton amour, de ta tendresse et de ta patience. En ce jour, j'espère réaliser l'un de tes rêves.

## **A ma tendre mère « lalla Horia »**

*Ce modeste travail parait bien dérisoire  
pour traduire  
une reconnaissance infinie envers une  
mère aussi merveilleuse, une nourrice*

ne tante aussi généreuse  
dont j'ai la fierté d'être un fils .  
je te remercie pour tout le soutien  
exemplaire et l'amour exceptionnel que tu  
me portes depuis ma naissance.  
Puisse ce jour être la récompense de tous  
tes efforts  
et l'exaucement de tes prières tant  
formulées.

**Je t'aime très fort**

**A mes adorables frères Badr, Oussama,  
Aziz et Khalid**

En témoignage de tous les sentiments  
d'attachement, d'amour et d'affection que  
je vous portes..

En souvenir de notre sincère et profonde  
fraternité et des moments agréables que  
nous avons passés ensemble.

Je vous remercie pour tout le soutien,

...i, l'affection et la  
compréhension que vous m'avez accordés  
tout le long de mon parcours personnel et  
professionnel...et

Je vous dédie ce travail avec tous mes  
vœux de bonheur, de santé et de réussite.

**A mon maître Dr Abderrahim et sa famille**

*Pour le soutien constant et inconditionné*

*Pour la profonde affection et la grande*

*hospitalité*

*Pour les blagues sucrées et les verres de*

*thé.*

*Je vous dédie ce travail que j'espère*

*être le gage de ma reconnaissance.*

**« Tâche d'embrasser ton frère »**

## **À ma future épouse**

*Que Dieu réunisse nos chemins pour un  
long parcours commun et serein.*

*Et que ce travail soit le témoignage de  
ma reconnaissance et de mon amour sincère  
et fidèle.*

## **A ma grand mère maternelle « Nanna »**

*A la grande dame qui a tant sacrifié pour  
nous tous...*

*Puisse Dieu, le tout puissant, te  
préserver et t'accorder santé, sérénité  
et prospérité.*

## **A ma grand mère paternelle Miloudia**

*Avec mes souhaits de santé, de bonheur et  
de longévité.*

## **A la mémoire de mes grands pères.**

*J'aurais bien aimé que vous soyez là pour*



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

*i les meilleurs moments  
de ma vie.*

*Que ce travail soit une prière pour le  
repos de vos âmes.*

**oncles et tantes**

**A tous mes cousins et cousines**

**A tous les membres de la famille Lachhab,**

**Bahili et Miftah, petits et grands**

Pour votre soutien et vos encouragements.

Veillez trouver dans ce modeste travail

l'expression de mon affection la plus

sincère.

Que Dieu le tout puissant, vous protège

et vous garde.

**A tous mes ami(e)s et collègues,**

Veillez tous, chacun avec son nom,

trouver dans ce travail l'expression de

ma reconnaissance, ma gratitude et mon

respect le plus profond, en réponse de

votre sympathie, votre gentillesse, votre

aide et l'amabilité avec laquelle vous

m'avez entouré.

Puisse Dieu vous garde en bonne santé, et



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

e vie pleine de bonheur  
et de succès.



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A tous ceux qui me sont très chers et que  
j'ai omis involontairement de citer.

A tous ceux qui ont contribué, de près ou  
de loin, à la réalisation de ce travail.

A tous Mes enseignants tout au long de  
mes études.

A tous les patients passés, présents et à  
venir.

A tous ceux qui ont cette pénible tâche  
de soulager les gens et diminuer leurs  
souffrances.



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

A decorative border consisting of a thin black line forming a rectangle, with stylized floral and leaf motifs in the top-left and bottom-right corners.

# Remerciements

**À notre maître et président de thèse**  
**MONSIEUR le professeur A . BENTAHILA**  
**Professeur de pédiatrie**

**Nous sommes particulièrement touchés par**  
**la spontanéité et la gentillesse avec**  
**laquelle vous avez bien accepté de**  
**présider les membres de jury de notre**  
**thèse.**

**Nous vous remercions ce grand honneur que**  
**vous nous faites.**

**Veillez accepter, cher maître, ce**  
**travail avec toute notre estime et haute**  
**vénération.**

**À notre maître et rapporteur de thèse  
Madame le professeur F. J A B O U R i K  
Professeur de pédiatrie**

*Malgré vos multiples obligations, vous  
avez accepté d'encadrer ce travail; nous  
vous en sommes profondément  
reconnaissants.*

*Vos orientations ont permis à ce travail  
de voir le jour; vos remarques  
judicieuses ont permis de l'affiner.*

*Croyez seulement à notre sincère  
reconnaissance pour votre gentillesse et  
votre disponibilité.*

*Merci pour votre compétence qui n'a  
d'égale que votre gentillesse.*



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

*re profond humanisme.*

***Merci simplement pour être le professeur***

***JABOURIK.***

**À notre maître et juge de thèse**

**Monsieur le professeur T. B E N O U A C H**

**A N E**

**Professeur de pédiatrie**

*Vous avez accepté de siéger parmi le jury de notre thèse. Ce geste dénote non seulement de votre gentillesse mais surtout de votre souci du devoir envers vos étudiants.*

*Veillez accepter Monsieur le Professeur, ma profonde reconnaissance et mes remerciements les plus sincères.*

*Soyez assuré que c'est une fierté pour nous de vous compter parmi les membres de notre jury.*



**PDF**  
Complete

*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**À notre maître et juge de thèse**

**Madame le professeur B. C H KIRATE**

**Professeur de pédiatrie**

*C'est pour nous un grand honneur que vous acceptiez de siéger parmi notre honorable jury.*

*Votre modestie, votre sérieux et votre compétence professionnelle seront pour nous un exemple dans l'exercice de notre profession.*

*Permettez-nous de vous présenter dans ce travail, le témoignage de notre grand respect.*

<b>AC</b>	: Adénylate Cyclase
<b>ADN</b>	: Acide DésoxyriboNucléique
<b>AK3</b>	: Adenylate kinase 3
<b>ARN</b>	: Acide RiboNucléique
<b>AMPc</b>	: Adénosine MonoPhosphate Cyclique
<b>APP</b>	: Amyloid Precursor Protein
<b>CCN</b>	: Cellules de la Crête Neurale
<b>cm</b>	: centimètre
<b>CSRD</b>	: Cystein/Serin Rich Domain
<b>CTD</b>	: C-Terminal Domain
<b>EGF</b>	: Epidermal Growth Factor
<b>GAP</b>	: GTPase Activating Protein
<b>GBD</b>	: Gpb Binding Domain
<b>GRD</b>	: GAP Related Domain
<b>GTP</b>	: Guanosine TriPhosphate
<b>GVO</b>	: Gliome des Voies Optiques
<b>IRM</b>	: Imagerie par Résonance Magnétique
<b>LMCJ</b>	: Leucémie Myéloide Chronique Juvénile
<b>MAP</b>	: Mitogen-Activated Protein
<b>MIBG</b>	: Méta-Iodobenzyl-Guanidine
<b>mm</b>	: millimètre
<b>MPNST</b>	: Malignant Peripheral Nerve SheathTumor
<b>N-CAM</b>	: Neuronal Cell Adhesion Molecule
<b>NEM</b>	: Néoplasies Endocriniennes Multiples
<b>NF</b>	: Neurofibromatose

<b>NF2</b>	: Neurofibromatose de type 2
<b>NIH</b>	: National Institute of Health
<b>NLS</b>	: Nuclear Localisation Signal
<b>OBNI</b>	: Objets Brillants Non Identifiés
<b>OMGP</b>	: Oligodendrocyte MyelinGlycoprotein
<b>PCR</b>	: Polymerase Chain Reaction
<b>PDGF</b>	: Platelet-Derived Growth Factor
<b>PI3K</b>	: Phospho-Inositol-3'-Kinase
<b>PKA</b>	: Protéine Kinase AMPc dependent
<b>PKC</b>	: Protéine Kinase C
<b>TCL</b>	: Tache Café au Lait
<b>TDM</b>	: Tomodensitométrie
<b>XGJ</b>	: XanthoGranulome Juvénile

<b>INTRODUCTION</b> .....	1
<b>RAPPEL EMBRYOLOGIQUE</b> .....	3
A/Ectoderme .....	4
B/les cellules de la crête neurale (CCN) .....	5
1. Ségrégation des CCN.....	7
2. Pouvoir de migration .....	7
3. Dérivés de la crête neurale .....	9
<b>HISTORIQUE DE LA NF1</b> .....	12
<b>ETUDE GENETIQUE DE LA NF1</b> .....	15
A. Le gène NF1.....	17
1. Identification du gène responsable de la NF1 .....	17
2. Organisation du gène NF1 .....	17
3. Expression du gène NF1 .....	18
4. Régulation du gène NF1.....	20
5. Fonction du gène NF1 : un gène suppresseur de tumeur.....	21
6. Mutations du gène NF1 .....	24
7. Corrélacion génotype-phénotype .....	25
B. Le produit du gène : la neurofibromine.....	26
1. Organisation de la protéine.....	26
a/ Le domaine GRD .....	26
b/ Le domaine Sec-PH .....	29
c/ Le domaine CSRD-CTD .....	30
d/ Le domaine GBD .....	31

1	31
omine	32
4. Fonctions de la neurofibromine	33
a/Rôle régulateur de RAS	33
a.1-Voie des Ras	33
a.2-Diminution de l'inhibition de Ras et tumorigénèse	35
a.3-Le domaine GRD de Nf1 est un inhibiteur de Ras	36
b/Nf1 et réarrangement du cytosquelette	38
c/Stimulation de l'Adénylate Cyclase	38
5. Régulation de la neurofibromine	39
5.1. Phosphorylation par la PKA	39
5.2. Phosphorylation par la PKC	40
5.3. Ubiquitination de la Nf1	40
<b>CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES</b>	<b>42</b>
<b>ASPECTS CLINIQUES DE LA NF1</b>	<b>48</b>
I- Les signes cardinaux	49
A/Manifestations dermatologiques	49
1. Les taches café au lait	49
2. Les Lentigines	51
3. Les neurofibromes	52
3.1. Les neurofibromes cutanés	54
3.2. Les neurofibromes nodulaires	55
3.3. Les neurofibromes plexiformes diffus	56

ues .....	57
.....	57
2. Le gliome des voies optiques .....	59
C/Manifestations osseuses .....	61
1. Dysplasies des os longs .....	61
2. Dysplasies des ailes sphénoïdes .....	62
3. Dysplasies vertébrales .....	63
II- Complications de la Neurofibromatose de type 1 .....	64
A. Les complications neuropsychologiques .....	64
a. Les troubles neurocognitifs .....	64
a.1.Troubles d'apprentissage .....	64
a.2.NF1 et fonction neuronale .....	65
b. Les autres complications neurologiques .....	66
B. Les complications cutanés .....	67
a. Neurofibromes plexiformes .....	67
b. Neurofibromes cutanés .....	68
c. Xanthogranulome juvénile .....	69
d. Autres .....	69
C. Les complications orthopédiques .....	70
1. Les cyphoscolioses .....	70
2. Les pseudarthroses .....	71
3. Autres manifestations orthopédiques .....	73
D. Les complications ophtalmologiques .....	74
E. Les complications vasculaires .....	74
a. Anomalies cardiaques .....	75
a.1.Sténose pulmonaire et anomalies associées.....	75
a.2.Myocardopathies hypertrophiques .....	75
a.3.Autres anomalies cardiaques.....	75

	75
	76
b.2. Anévrysmes .....	76
b.3. Angiodysplasie .....	77
b.4. Hypertension artérielle .....	78
F. Les complications viscérales .....	79
a. Complications digestives .....	79
b. Complications pulmonaires .....	81
c. Complications urinaires .....	84
G. Les complications endocriniennes .....	85
H. Les complications carcinologiques .....	88
a. Tumeurs malignes des gaines nerveuses ou neurofibrosarcomes .....	88
b. Tumeurs du système nerveux central .....	91
c. Les hémopathies malignes .....	91
d. Tumeurs malignes secondaires.....	92
<b>DIAGNOSTIC DE LA NF 1 .....</b>	<b>93</b>
I-Diagnostic positif .....	94
A. Critères diagnostiques .....	94
B. Démarche diagnostique .....	95
C. Les signes radiologiques dans la NF1 .....	95
1. Les lésions crânio-encéphaliques .....	96
2. L'atteinte rachidienne et pararachidienne .....	101
3. Autres atteintes squelettiques .....	104
4. Atteintes vasculaires .....	106
D. Diagnostic et bases moléculaires .....	110
II-Diagnostics différentiels .....	113



**PDF Complete**

*Your complimentary use period has ended. Thank you for using PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)

**LA NF1** ..... 116

**TRAITEMENT DE LA NF1** ..... 119

I-Traitement des manifestations cliniques de la NF1 ..... 120

A. Manifestations cutanées ..... 120

B. Manifestations orthopédiques ..... 122

C. Gliome des voies optiques ..... 124

D. Manifestations neuropsychologiques ..... 125

E. Manifestation artérielles ..... 126

F. Phéochromocytome ..... 128

G. Le soutien psychologique ..... 129

II-Perspectives thérapeutiques de l’avenir ..... 130

**SUIVI DES ENFANTS NF1** ..... 132

**CONCLUSION** ..... 136



**RESUMES** ..... 139

**BIBLIOGRAPHIE** ..... 143



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



# INTRODUCTION

neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est l'une des affections génétiques, à transmission autosomique dominante, les plus fréquentes [1,2].

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

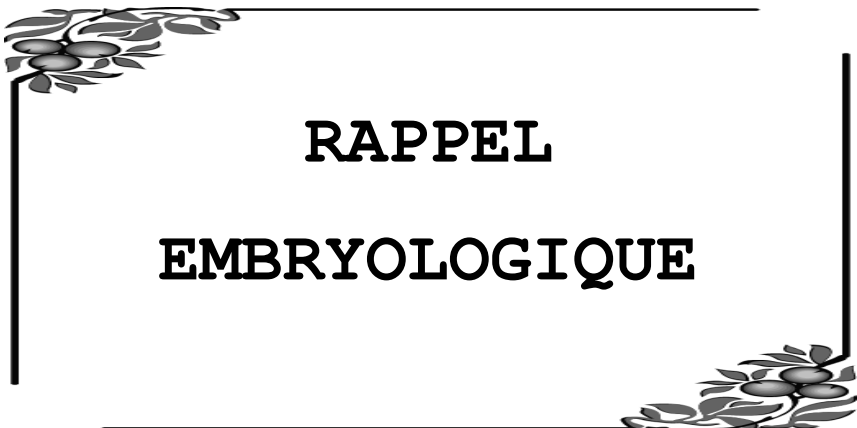
Elle représente 95% de l'ensemble des neurofibromatoses ; sa prévalence est estimée à une naissance sur 3500, sa répartition mondiale est homogène sans prédilection ethnique et sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de cinq ans [3,4,5].

La moitié des cas sont sporadiques, traduisant la fréquence des mutations spontanées [6].

La grande variabilité clinique de cette affection, ses risques tumoraux et son évolution totalement imprévisible imposent une prise en charge précoce avec un suivi régulier des sujets atteints.

Le traitement de la NF1 est essentiellement symptomatique. Cependant, les avancées significatives de la recherche permettent raisonnablement d'ouvrir des perspectives thérapeutiques à moyen et long termes [7].

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

A decorative border consisting of a black rectangular frame with ornate, leafy corner pieces in the top-left and bottom-right corners.

**RAPPEL  
EMBRYOLOGIQUE**

grande famille des neurocristopathies, la neurofibromatose de type 1 est une affection évolutive d'origine génétique, caractérisée par une prolifération aberrante des cellules de la crête neurale et de leurs dérivés [8].

Pour Beylot, au cours de la maladie de Von Recklinghausen, du fait d'un défaut d'induction précoce lié à une mutation NF1 à la fin du premier mois de la vie intra-utérine, certains groupes cellulaires ne peuvent se différencier. Mais ces cellules en état de détermination sont susceptibles, sous l'effet de facteurs divers en particulier tératogènes, de se différencier et surtout de proliférer, produisant alors des tumeurs bénignes ou malignes [9].

Riccardi quant à lui, part du postulat qu'à l'échelon cellulaire, l'origine du défaut réside au niveau de l'appareil de golgi et du réticulum endoplasmique des cellules de la crête neurale, et qu'il serait lié à des interactions cellulaires. Les signes caractéristiques de la neurofibromatose en seraient l'expression clinique [10].

## **A/ Ectoderme :**

Primitivement dérivé de l'épiblaste embryonnaire, l'ectoderme est destiné à la formation de trois principales structures : l'ectoderme de surface (qui donne naissance à l'épiderme), le tube neural (origine de

l'encéphale et de la moelle épinière) et les crêtes neurales [11] (Figure1).

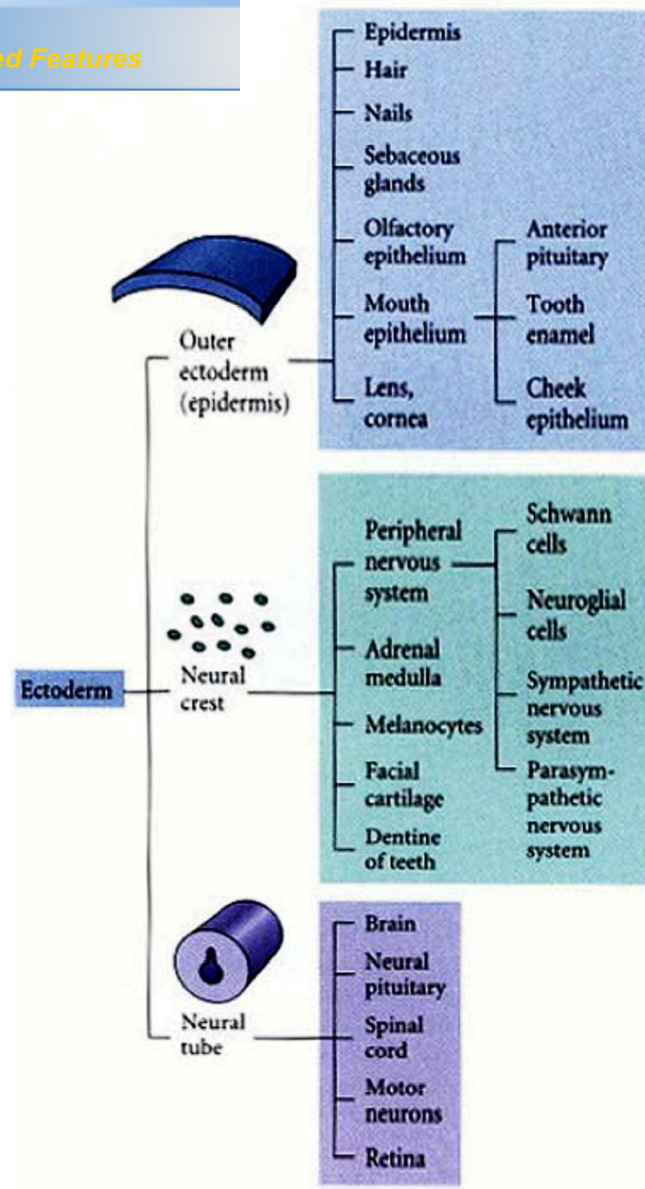


Figure 1 : Les principaux dérivés de l'ectoderme [12].

## Crête neurale (CCN) :

Les cellules de la crête neurale s'individualisent à partir des deux lèvres de la gouttière neurale, quelques heures avant sa fermeture, durant la 4<sup>ème</sup> semaine du développement embryonnaire. Elles perdent leur agencement épithélial et acquièrent des propriétés migratrices exceptionnelles assurant leur dissémination, par mouvements amiboïdes, dans tout l'embryon.

Elles se multiplient activement pendant et après leur migration et, au terme de celle-ci, se différencient en un ensemble cellulaire très hétérogène grâce à des signaux locaux, biochimiques, issus de l'environnement de chaque cellule [11] (Figure 2)

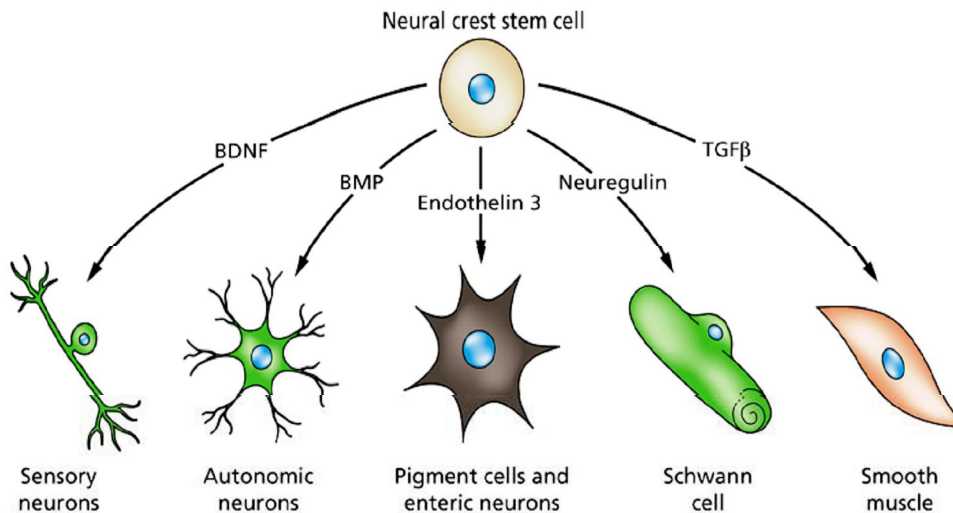


Figure 2 : pluripotentialités des cellules de la crête neurale [13].

Il s'agit d'une conversion épithélio-mésenchymateuse où les cellules dorsales de la gouttière neurale s'arrondissent, émettent des pseudopodes et cessent d'exprimer la N-cadhérine, contrairement aux autres cellules du tube neural. La N-cadhérine (N-CAM) n'est réexprimée que lorsque les CCN cessent de migrer et s'agrègent pour donner naissance aux tissus dérivés [13,14,15] (Figure 3).

## ***2. Pouvoir de migration :***

Les cellules de la crête neurale migrent en direction ventrale, dans le mésenchyme intra-embryonnaire, selon une trajectoire bien définie dans le temps et dans l'espace. Cette migration se fait dans une matrice extracellulaire riche en fibronectine, laminine et collagènes qui leur servent de substrats migratoires (trames de guidage).

La présence dans les tissus non colonisés de molécules « répulsives » (éphrine, sémaphorine) explique le caractère sélectif de cette migration [13].

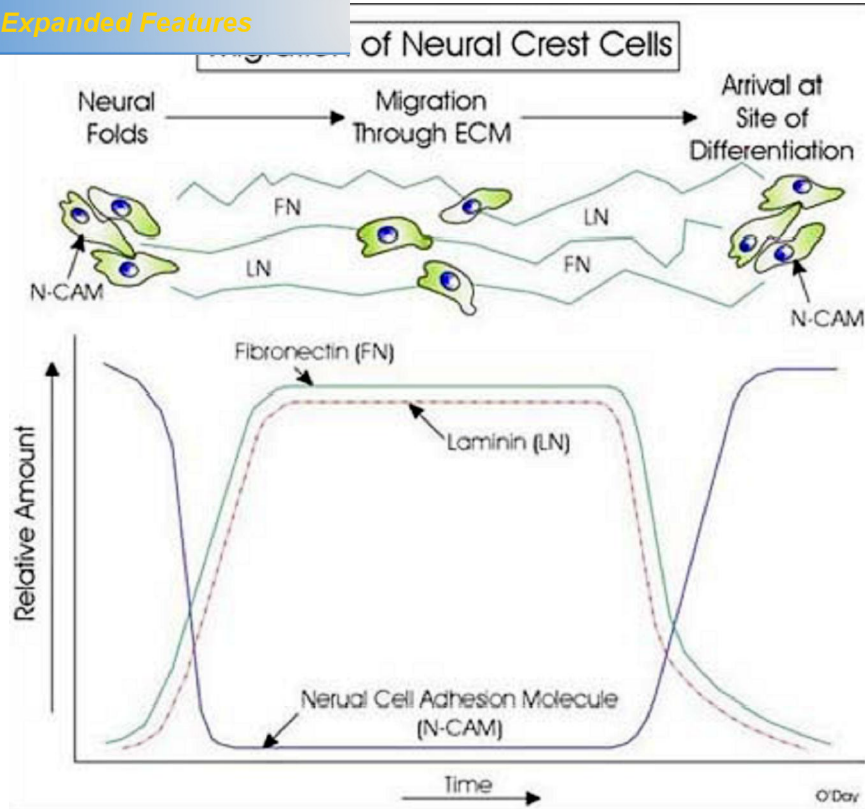


Figure 3 : Expression des N-C.A.M pendant la migration des cellules de la crête neurale [15].

le :

Selon son origine sur l'axe crânio-caudal, on distingue la crête neurale céphalique, vagale et troncale [13,16,17] (Figure 4).

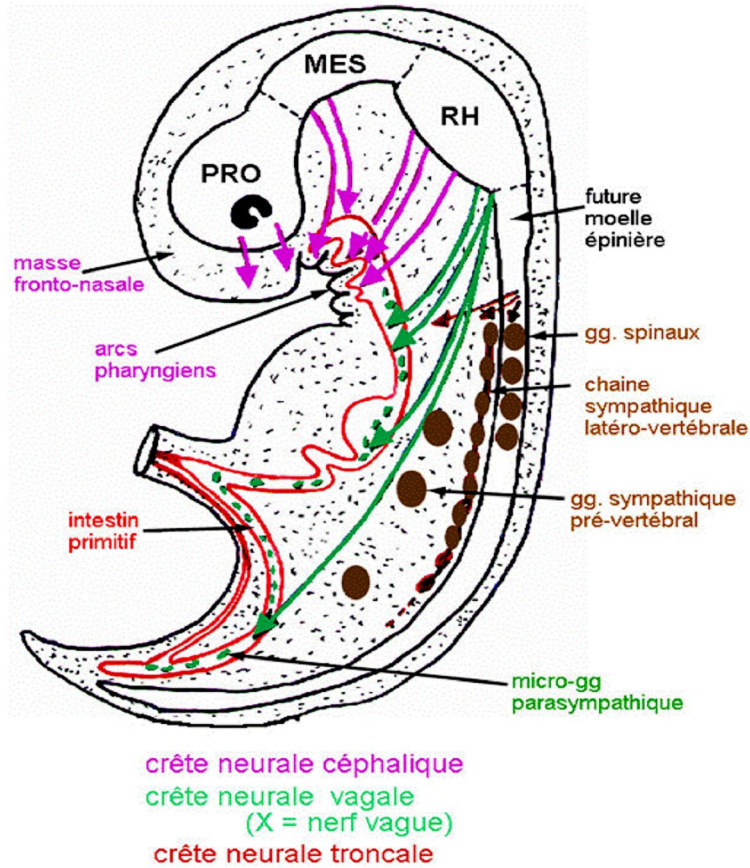


Figure 4 : Les voies de migration des cellules de la crête neurale [13].

### 3.1. La crête neurale céphalique (ou crâniale) :

Elle est originaire du neurectoderme du prosencéphale, mésencéphale et rhombencéphale.

Elle migre superficiellement, sous l'ectoderme, à l'intérieur des arcs pharyngiens et du bourgeon frontal (ou masse frontonasale). Ses potentialités sont énormes.

la crête neurale donnant des dérivés (ostéoblastes, chondroblastes, fibroblastes, cellules musculaires lisses). Ce mésenchyme dérivé des CCN et non du mésoderme comme c'est généralement le cas, est appelé *méssectoderme* ou *ectomésenchyme*.

### 3.2.La crête neurale vagale :

Elle prend son origine au niveau de la région, de la gouttière neurale, située entre le rhombencéphale et la future moelle épinière (région occipito-cervicale). Ses cellules migrent en direction postérieure à travers le méso du tube digestif primitif, parfois sur de très longues distances, puisqu'elles colonisent l'ensemble du territoire de distribution du nerf vague, de l'oesophage au rectum.

Elle forme des microganglions parasympathiques intraviscéraux inclus dans la paroi des viscères thoraciques, abdominaux et pelviens (coeur, foie, rein, vessie, tube digestif de l'oesophage au rectum) [13,17].

### 3.3.La crête neurale troncale :

Elle est dérivée de la portion de la gouttière neurale correspondant à la future moelle épinière. Ses cellules utilisent deux voies de migration :

- **La voie latérale ou superficielle**, entre l'ectoderme et les somites, empruntée par les CCN originaires des mélanocytes(Figure 5). .
- **La voie ventrale ou profonde** passant au travers des somites. Elle est utilisée par les cellules à l'origine des ganglions spinaux, des ganglions du système nerveux autonome et de la médullosurrénale.

On notera que les neurones parasympathiques périphériques des régions les plus postérieures de l'embryon ont une double origine : la crête neurale vagale et la partie postérieure de la crête neurale troncale .

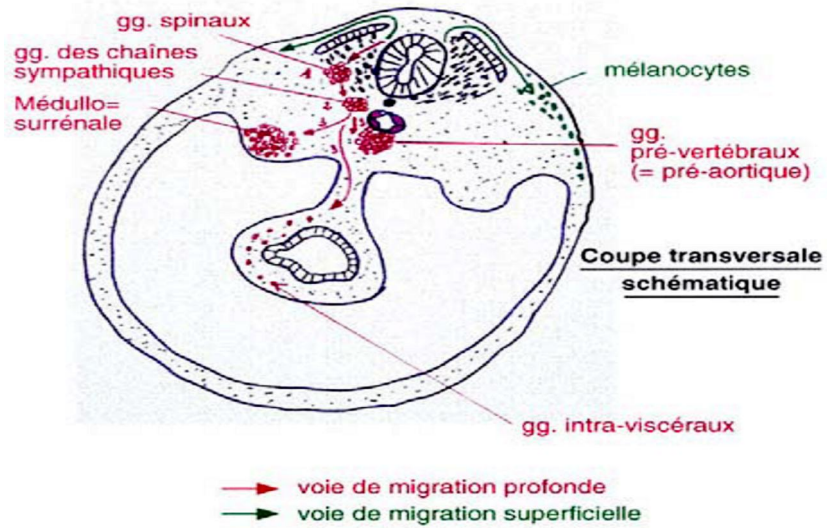


Figure 5 : Les voies de migration des cellules de la crête neurale troncale [13].



Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



# HISTORIQUE

at introduit pour la première fois en 1803 par Odier dans son « Manuel de médecine pratique » publié à Genève [18].

En 1829, William Wood, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomo-cliniques des neurofibromes chez 24 patients et c'est en 1849 que Robert Smith, professeur de chirurgie à la «Dublin Medical School», décrivit deux cas de « neurofibromes multiples» [19].

Rudolph Virchow fut le premier à proposer en 1863 une classification histologique de ces tumeurs et son élève, Friedrich Von Recklinghausen (1833-1910) décrivit en 1882 un syndrome de tumeurs cutanées et sous cutanées qu'il baptisa « neurofibromatose »[20] (Figure 6). Depuis, la NF fut plus connue sous le nom de maladie de Von Recklinghausen.

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

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918 par Preiser et Davenport [21].

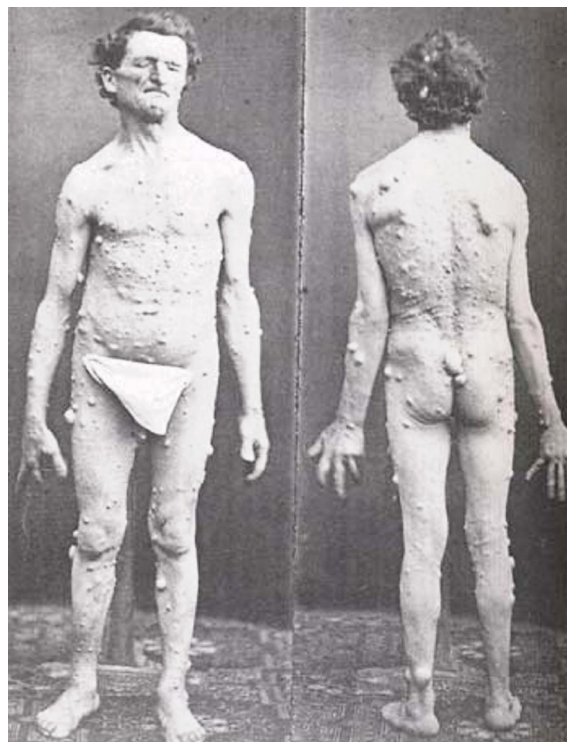
En 1921, Van Den Hoeve propose de rassembler toutes les maladies présentant des tumeurs naevoïdes extra-cutanées, sous le terme de phacomatoses, et à la suite de l'individualisation du système endocrinien diffus, Pages attribue, en 1955, à la crête neurale l'origine de ces cellules neuro-endocriniennes, et aussi de la ligne neuro-épithéliale atteintes dans la maladie de Von Recklinghausen [9].

Le terme de phacomatoses fut progressivement mis à côté au profit de celui des neurocristopathies, introduit en 1974 par Bolande [22].

existence de deux entités distinctes : la maladie de von Recklinghausen ou NF périphérique (NF 1) et la NF acoustique ou centrale (NF 2) [23,24].

Le gène de la NF1 fut identifié sur le chromosome 17 en 1987 par Barker et al [2A] et localisé sur le locus 17q11.2 en 1990 [25,26,27], alors que le gène de la NF2 fut identifié sur le chromosome 22 en 1993 [28]. Ceci mit fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de neurofibromatoses.

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



**Figure 6 : Illustration originale de von Recklinghausen (1882). Principaux symptômes physiques de la NF1 : neurofibromes cutanés [29].**

A decorative border consisting of a black L-shaped line with leafy branch illustrations at the top-left and bottom-right corners.

# ETUDE GENETIQUE

La NF1 est une maladie génétique dominante, la NF1 touche toutes les races avec un sex-ratio de 1 et une incidence de 1 sur 3500 naissances dont 50% des cas sont sporadiques, recouvrant des mutations de novo [3].

La grande variabilité phénotypique de cette maladie peut faire méconnaître la présence d'antécédents familiaux. Sa recherche se fait donc par l'intermédiaire d'un interrogatoire rigoureux et par un examen clinique des parents, en particulier dermatologique et ophtalmologique. Les informations sont ensuite reportées sur un arbre généalogique (Figure 7) qui résumera ainsi l'enquête génétique familiale.

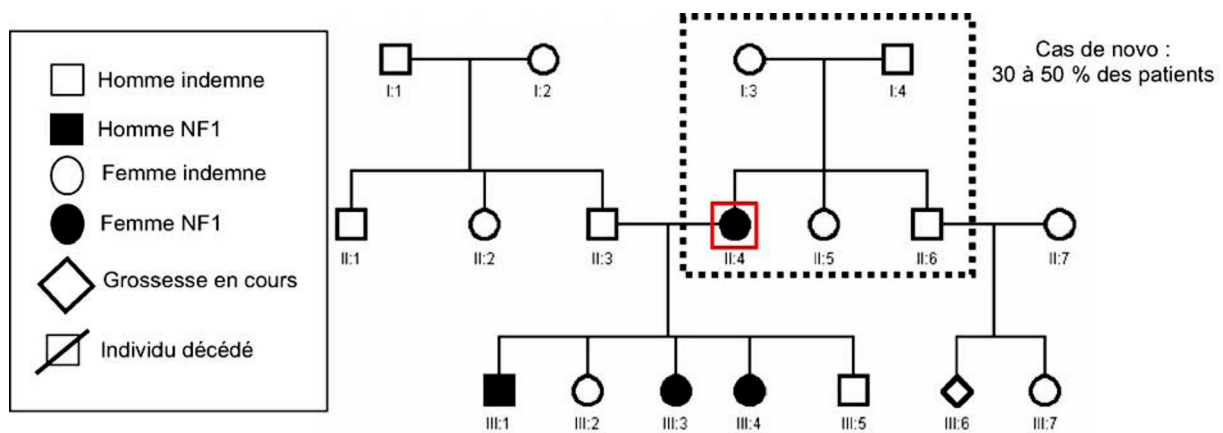


Figure 6. Arbre généalogique [30].

Dans cette forme familiale de NF1, par exemple, quatre individus sont atteints sur deux générations. L'individu II:4, porteur d'une néomutation, est le premier patient atteint de NF1 dans cette famille. Le risque pour ses deux parents indemnes, I:3 et I:4, d'avoir un autre enfant atteint de NF1 est très faible et identique à celui d'un couple issu de la population générale en absence de mosaïque germinale.

En revanche, un individu atteint de NF1 a potentiellement la moitié de ses cellules germinales avec la copie mutée du gène NF1. Le risque de transmettre le gène muté à la génération suivante est alors de 50%. C'est le cas de l'individu II:4 qui a transmis la maladie à trois de ses cinq enfants (un garçon et deux filles).

## **1. Identification du gène responsable de la NF1 :**

La description d'une translocation t(1;17) par Schmidt en 1987 et d'une translocation t(17;22) par Ledbetter en 1989 chez des patients atteints de NF1, fut cruciale pour l'établissement de la carte physique du gène. En effet, il était raisonnable d'admettre que la maladie était induite par ces réarrangements chromosomiques probablement localisés dans ou à proximité du gène responsable [31].

En 1990, les équipes dirigées respectivement par F. Collins et R. White [32,33] isolèrent simultanément deux ADN complémentaires et localisèrent précisément le gène responsable de la maladie dans la région péricentromérique du chromosome 17 [34,27].

L'assignation du locus morbide, le clonage du gène et son étude moléculaire ont permis d'affirmer l'homogénéité génétique de la NF1.

## **2. Organisation du gène NF1 :**

Formé d'une soixantaine d'exons et étendu sur 350 kilobases, le gène NF1 est localisé dans la région péricentromérique du bras long du chromosome 17 (17q11.2) [35,36,37,31]. Il est exprimé de manière ubiquitaire, formant un ARN messager de 11 à 13kb avec de nombreux épissages alternatifs [38,39].

Ce grand gène a la particularité d'englober trois autres gènes localisés dans l'intron 27b et transcrits en direction inverse : les gènes EV12A [40] et EV12B [41], homologues humains de deux proto-oncogènes murins impliqués dans certains processus leucémogènes et le gène OMGP (oligodendrocyte-myelin glycoprotein) qui code pour une protéine de la myéline [42]. Cependant ils ne semblent pas intervenir dans la physiopathologie de la maladie (Figure 8).

la kinase (AK3) a également été identifié dans

### 3.Expression du gène NF1 :

En 1992 Daston et al. ont identifié la neurofibromine, protéine codée par le gène NF1, comme étant produite de manière plus abondante dans les neurones, les astrocytes, les cellules de Schwann, les oligodendrocytes et les leucocytes, mais on la trouve également produite dans les mélanocytes et les kératinocytes [44,45].

Trois ans plus tard Gutmann et al. se sont focalisés sur la détermination du profil d'expression du gène NF1. Ils démontrent ainsi l'expression du NF1 dans le cerveau, les testicules et les glandes adrénégiques [38] (Figure 9).

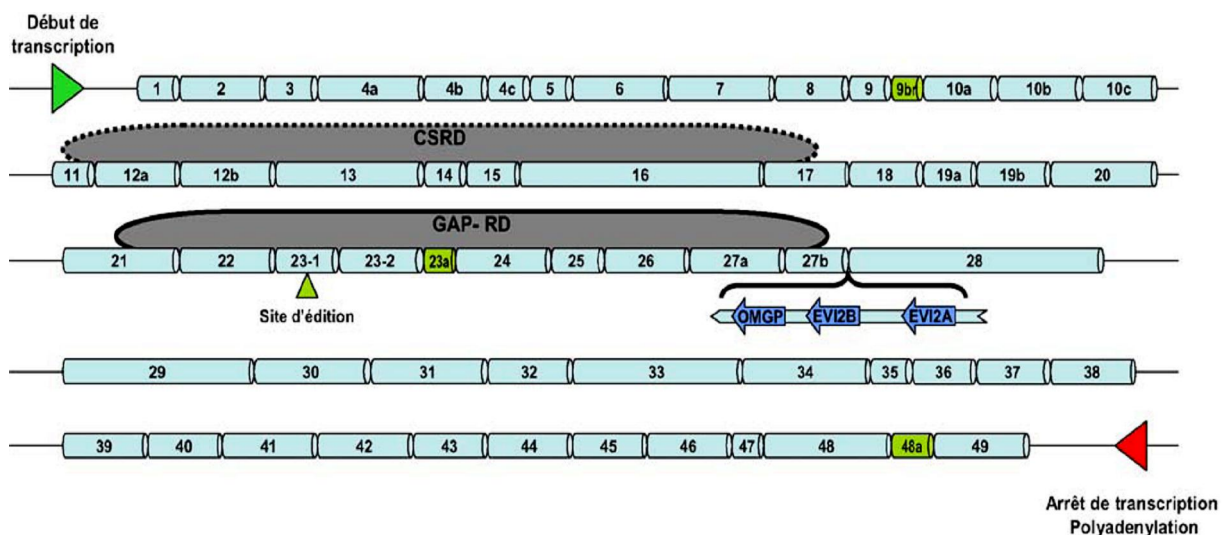
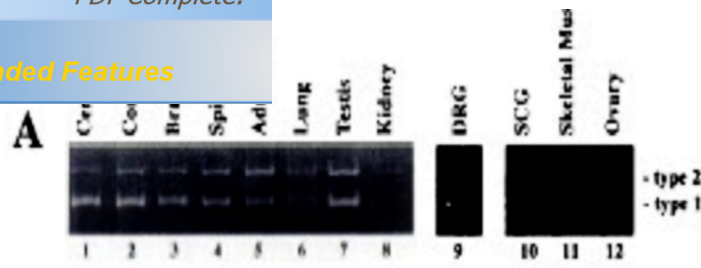


Figure 8 : Représentation schématique du gène NF1 [30]

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



**Figure 9 : Expression de l'ARN messager du gène NF1 [38].**

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

Toutefois, Certaines régions du système nerveux central semblent exprimer plus fortement le gène NF1 : le bulbe olfactif, le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme, les neurones « moteurs », l'hippocampe, la substance noire, les cellules de Purkinje et plus faiblement dans les cellules des ganglions des racines dorsales et de la région frontale corticale [38,44,45,46].

De plus, il a été noté une différence d'expression au cours du développement embryonnaire [38,47]. L'expression du gène NF1 augmente progressivement des stades E6 à E9 de façon uniforme dans le cerveau (Figure 10). Puis après stabilisation, l'expression augmente de nouveau des stades E14 à E18 ; l'expression est alors enrichie dans les neurones et les ganglions périphériques du système nerveux central et périphérique en développement.

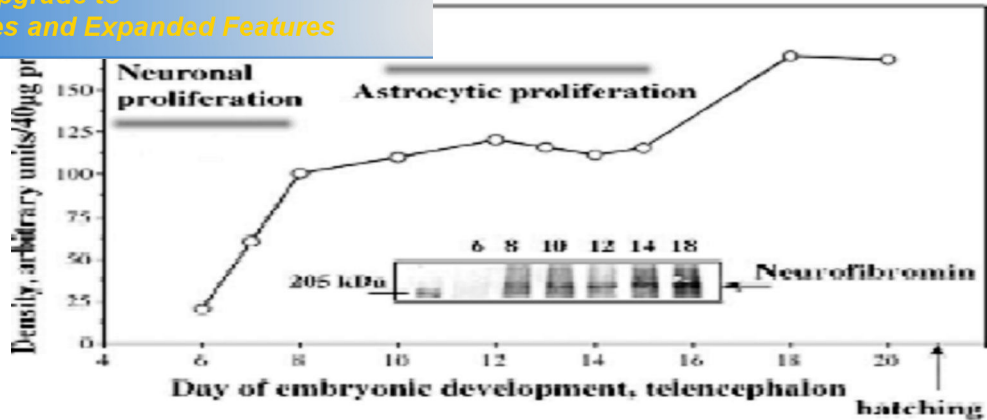


Figure 10 : Expression du gène NF1 dans le cerveau [47].

L'expression de NF1 dans le temps dans le cerveau (tencéphalon) est détectée par western blot. Les hémisphères cérébraux de 4 embryons sont rassemblés, lysés et homogénéisés dans du tampon RIPA au jour de développement embryonnaire indiqué. 40µg de protéine de chaque échantillon sont séparés sur gel SDS-PAGE 6% et un anticorps polyclonal dirigé contre Nf1 est utilisé et les résultats sont visualisés par chimioluminescence. Les données de 4 séries indépendantes sont quantifiées par densitométrie et notées sur le graphe ci-dessus.

En ce qui concerne la relation gène-espèce, le gène NF1 est hautement conservé : il y a environ 90% d'identité entre l'homme et la souris et environ 60% d'identité entre l'homme et la drosophile [48].

#### 4.Régulation du gène NF1 :

En 2004, les chercheurs Zou et al., ont émis l'hypothèse d'un rôle potentiel de la méthylation de l'ADN dans la régulation de l'expression du gène [49]. Ils ont montré qu'une modification de l'état de méthylation dans le promoteur du gène NF1 pouvait modifier l'activité du gène rapporteur. Cela suggère ainsi que la méthylation aberrante de ces sites *in vivo* pourrait jouer un rôle complémentaire dans l'inactivation épigénétique du gène NF1 en relation avec les tumeurs liés à la neurofibromatose de type 1.

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

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

### **5.Fonction du gène NF1 : un gène suppresseur de tumeurs :**

La transformation d'une cellule normale en une cellule tumorale apparaît comme la conséquence d'une succession de mutations génétiques responsables de l'activation de proto-oncogènes ou de l'inactivation d'anti-oncogènes.

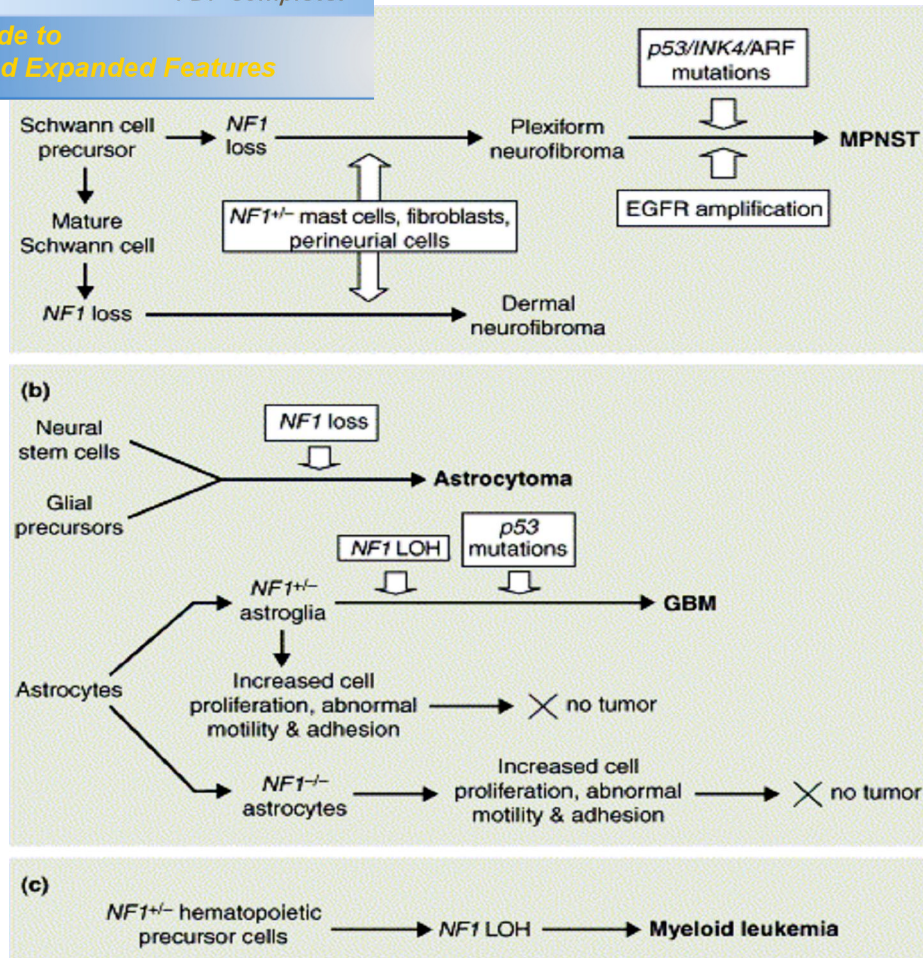
Le gène NF1 est considéré comme un anti-oncogène, c'est-à-dire un régulateur négatif de la prolifération cellulaire.

En effet, un ensemble de données plaide pour attribuer au gène NF1 la fonction de gène suppresseur de tumeur [51], intervenant dans le processus de tumorigénèse selon le modèle de Knudson [52]. Ce modèle considère que deux mutations sont nécessaires à l'apparition de tumeurs malignes :

•une mutation germinale, présente dès la conception des cellules et résultant soit de la transmission d'un parent atteint, soit d'une mutation de novo survenue dans un des gamètes parentaux ou très tôt au cours de l'embryogenèse, et •une mutation, dite somatique, qui survient secondairement au sein de la cellule à partir de laquelle se développera la tumeur.

malignes survenant chez des patients atteints de NF1, le second allèle du gène NF1 est muté, voire délété conduisant à une perte de l'hétérozygotie. Ces pertes plus ou moins importantes du matériel génétique ont été rapportées dans de nombreuses tumeurs : phéochromocytomes, glioblastomes, tumeurs malignes des gaines nerveuses, schwannomes et quelques syndromes myélodysplasiques.

Par ailleurs, le développement de tumeurs malignes chez les patients atteints de NF1 nécessite la survenue d'autres mutations dans p53, Cdkn2A, Ink4, Arf ou PTEN ou bien l'amplification du récepteur au PDGF ou à l'EGF (Figure 11).



Current Opinion in Genetics & Development

Figure 11: Modèle de tumorigénèse associée à la NF1 [53].

(a) La perte totale du gène NF1 dans les précurseurs des cellules de Schwann, dans un contexte où les cellules environnantes (fibroblastes, cellules périneurales et mastocytes) sont hétérozygotes pour NF1, provoque la formation de neurofibromes plexiformes. L'accumulation d'autres mutations dans p53, p16 ou p27 ou dans le contexte d'une amplification du récepteur à l'EGF favorise la transformation de ces neurofibromes en tumeurs hautement malignes. La perte de NF1 dans les cellules de Schwann matures et dans un contexte de cellules  $nf1^{+/-}$  est responsable de la formation de neurofibromes cutanés.

(b) La perte de NF1 dans les précurseurs des cellules gliales et les cellules souches neurales provoque des astrocytomes. La perte d'hétérozygotie de NF1 dans les astrocytes associés à des mutations dans p53 provoque la formation de glioblastomes multiformes (GBM). Cependant, la perte de NF1 dans les astrocytes est probablement insuffisante pour la formation tumorale.

(c) La perte d'hétérozygotie de NF1 dans les précurseurs des cellules myéloïdes provoque une hypersensibilité aux cytokines, une augmentation de la prolifération cellulaire et l'apparition de leucémies myéloïdes.

LOH : perte d'hétérozygotie ; MPNST : Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors NF1: gène de la NF1 ;  $nf1$  : allèle de NF1.

Vue la grande taille du gène NF1, la présence de nombreux pseudo-gènes homologues au niveau des chromosomes 2, 12, 14, 15, 18, 20-22 et l'absence de véritable « région chaude » où les mutations seraient fréquentes (en dehors des exons 10 et 37 identifiés comme ayant le taux de mutations le plus élevé), l'étude des remaniements du locus NF1 s'est toujours avérée difficile [30,54,55].

En effet, la plupart des lésions moléculaires sont des mutations ponctuelles de type non-sens (modification d'un acide aminé entraînant l'arrêt de la synthèse protéique), microdélétion, micro-insertion ou anomalies de l'épissage responsables d'une instabilité du transcrit et/ou de la synthèse d'une protéine tronquée dont l'existence reste encore à démontrer. Les mutations faux-sens (modification d'un acide aminé entraînant une protéine non fonctionnelle) sont relativement rares et leur caractère délétère pourrait résulter d'une altération de la structure tertiaire de la protéine ou d'une modification de l'activité catalytique.

Quant à l'origine parentale des mutations, la recherche a fait apparaître que les mutations de type grande délétion auraient une origine maternelle prédominante et semblent être la conséquence d'un crossing-over inégal entre séquences de type REP encadrant le gène NF1. En revanche, les mutations ponctuelles et les petites délétions ou insertions sont quasi exclusivement d'origine paternelle, laissant penser que la cause de l'hypermutableté du gène NF1 est liée à la gamétogenèse mâle.

Actuellement plus de 500 mutations sont référencées dans la base de données du consortium NF1 international. Il s'agit pour la plupart de mutations

mutations R1947X et R816X furent associées

à un réel phénomène de récurrence.

Enfin, il convient de souligner que le taux de néomutations du gène NF1 a été estimé à 1/10000 par gamète et par génération, ce qui est 100 fois supérieur au taux classiquement décrit chez les mammifères.

### **7.Corrélation génotype-phénotype :**

A ce jour, peu de relations entre le phénotype et les mutations du gène NF1 ont été décrites. Cette absence de corrélation peut s'expliquer en partie, par l'absence, jusqu'à une période récente, d'une recherche systématique des mutations chez les malades et par le manque d'informations cliniques fiables et complètes pour une partie des patients.

Actuellement, seules les délétions touchant l'ensemble du gène NF1 et la région adjacente du génome semblent être corrélées avec un tableau clinique sévère comprenant des retards mentaux et/ou des troubles de l'apprentissage, une dysmorphie faciale et de nombreux neurofibromes cutanés [56].

A l'exception de ces grandes délétions, il n'existe aucun élément moléculaire, clinique ou familial pour prédire la gravité de la maladie. Néanmoins, l'existence de gènes modificateurs modulant l'expression du gène NF1 pourrait expliquer l'extrême variabilité de la maladie pour des patients issus d'une même famille. Ces gènes modificateurs ne sont pas situés sur le locus NF1, mais leur activation ou leur répression conduirait à cette variation de l'expression phénotypique.

## neurofibromine

### 1. Organisation de la protéine :

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

On peut identifier clairement plusieurs régions importantes dans l'organisation de la protéine Nf1, notamment deux domaines structuraux bien définis : GRD et SecPH [57] (schéma).

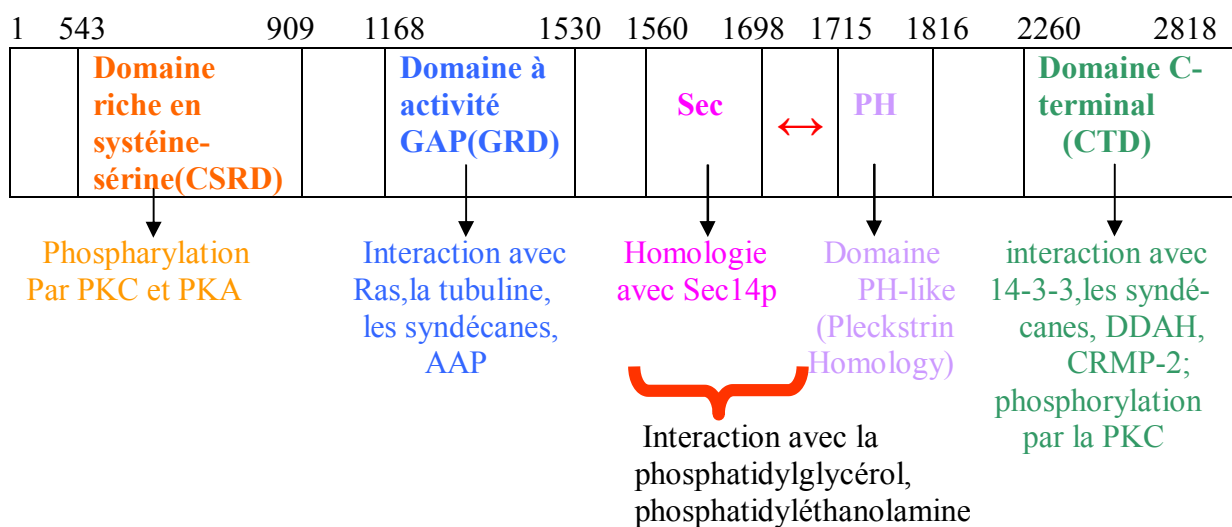


Schéma : organisation en domaines de la neurofibromine.

#### a/ Le domaine GRD :

La neurofibromine appartient à la famille des protéines GAP de Ras (GTPases Activating Proteins) car elle possède un domaine central, GRD (GAP-Related Domain) de 330 résidus, identique à 30% au domaine catalytique des membres de la famille des Ras-GAP telles que les protéines p120GAP des mammifères, Ira1p et Ira2p de levure et Gap1 de la drosophile [58,59].

En effet, La structure du domaine GRD de Nf1 (appelé Nf1-333) révèle une protéine hélicoïdale qui ressemble au fragment correspondant dérivé de

figure 12). Ainsi le Nf1-333 peut être divisé en deux domaines : l'un appelé domaine central (Nf1c) contient des résidus conservés par rapport à GAP-334 et l'autre appelé domaine extra (Nf1ex) est moins homologue à GAP-334.

Le domaine central coïncide avec le fragment minimal catalytique de la neurofibromine.

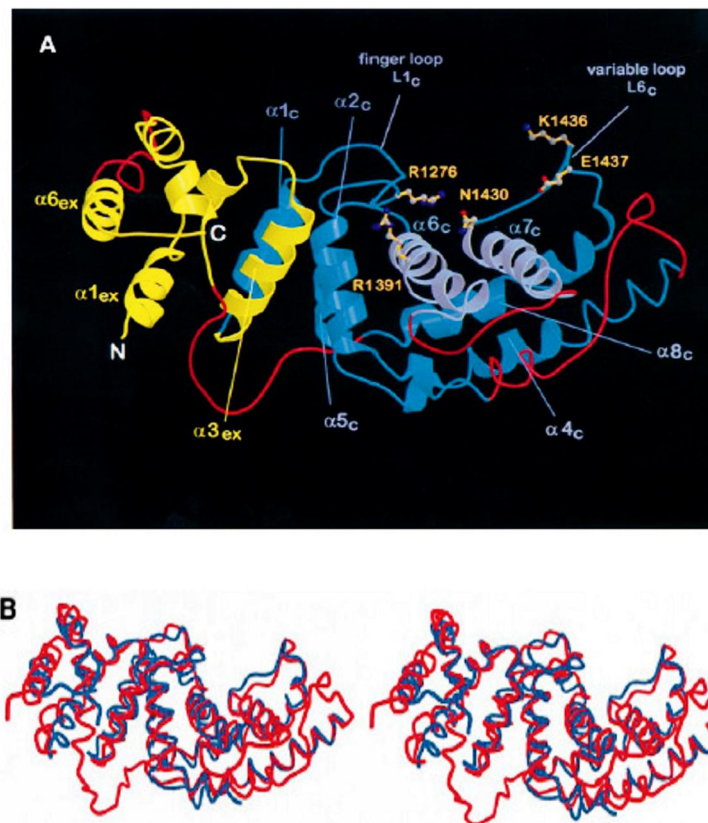
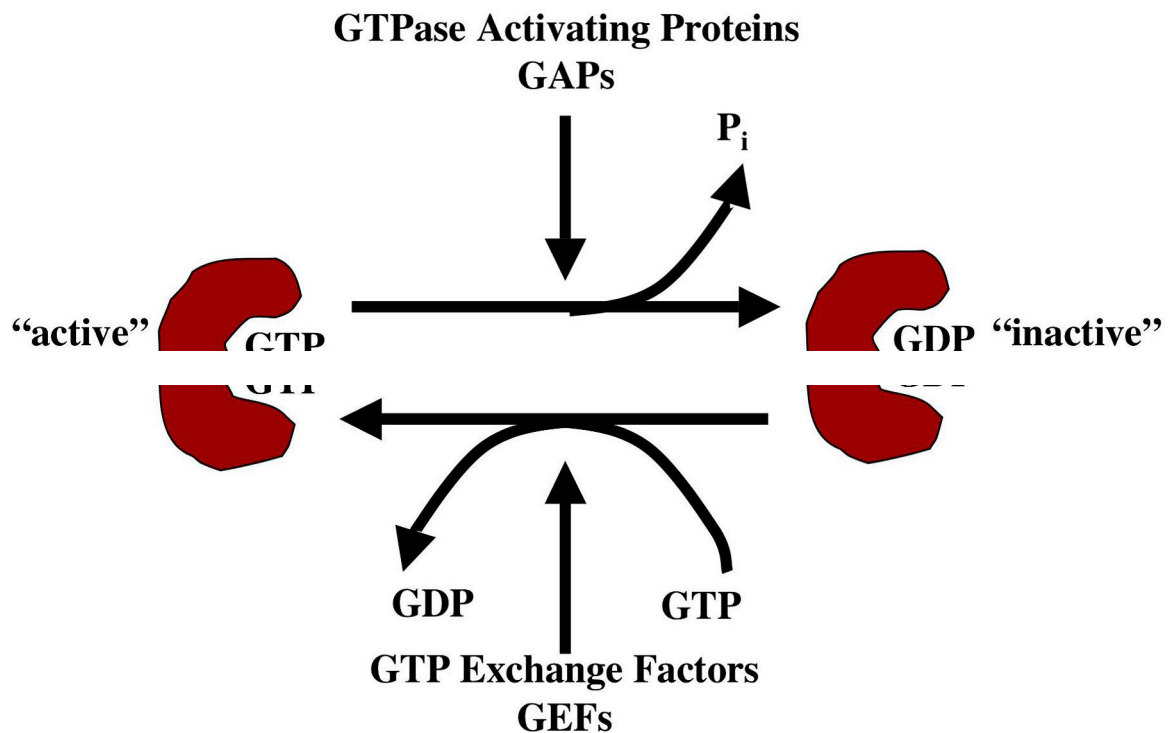


Figure 12 : Structure du domaine GRD de Nf1 (NF1-333) [61]

A. Représentation en ruban du modèle NF1-333. Le domaine central (NF1c) est représenté en bleu et le domaine extra (NF1ex) en jaune. Les régions qui ne sont pas visibles sur ce modèle sont « complétées » par les segments correspondants dérivés du modèle GAP-334 et sont représentées en orange. Les hélices  $\alpha 6_c$  et  $\alpha 7_c$  forment le bas du sillon de liaison à Ras et sont schématisées en leu clair.

B. Représentation en superposition des structures générales de Nf1-333 (bleu) et GAP-334 (rouge).

protéines Ras-GAP est de stimuler la conversion de la forme active de p-Ras, liée au GTP (Ras-GTP) en forme inactive liée au GDP (Ras-GDP) (Figure 13).



**Figure 13 : Mode d’action des protéines GAP de Ras [112]**

En 2003, Ahmadian et al. ont cherché à déterminer les régions importantes dans les protéines GAP de Ras telles que la Nf1 [63]:

- une boucle en doigt arginine, jouant un rôle primordial dans la stabilisation de l’état de transition de la réaction GTPase,
- une région FLR (phenylalanine-leucine-arginine) qui contribue indirectement à la stimulation de l’activité GTPase en stabilisant les régions variables de Ras,et

7, dont les résidus conservés sont impliqués dans de nombreuses interactions avec la région «switch 1» de Ras, qui détermine la spécificité de l'interaction entre Ras et les protéines GAP de Ras.

Outre son interaction avec Ras, le domaine GRD interagit également avec d'autres protéines telles que la tubuline [64], les syndécanes [65] et l'APP (Amyloid Precursor Protein) [66].

Le domaine GRD, important pour la fonction de la protéine Nf1, n'en représente qu'une partie (environ 10%), ce qui laisse penser que d'autres régions peuvent être importantes.

#### ***b/ Le domaine Sec-PH :***

Récemment identifiée par Angelo et al., le domaine Sec-PH représente 9% de la protéine totale [67]. Il s'agit d'un fragment de 256 résidus, situé en C-terminal du domaine GRD et composée de deux modules connectés par un peptide hélicoïdal ( $\alpha 7$ ) (Figure 14) :

- Un module de type Sec14, retrouvé dans un grand nombre de protéines liant les lipides, mais également dans plusieurs protéines impliquées dans la signalisation cellulaire telles que les RhoGEFs, RhoGAPs et RasGAPs [68,69].
- Un module de type PH (Pleckstrin Homology), identifié comme un domaine d'interaction protéine-protéine dans la signalisation cellulaire [70].

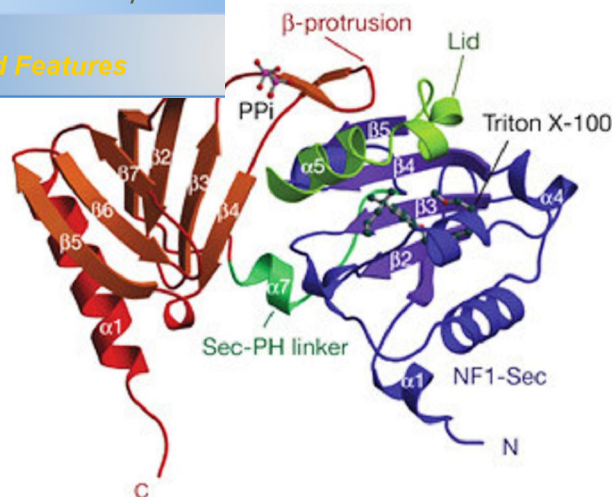


Figure 14 : Représentation en ruban du domaine Sec-PH de Nf1 [67].

Cette représentation montre clairement l'architecture des deux modules. Le module Sec (en bleu) est un domaine à repliement  $\alpha/\beta$ , caractéristique des domaines Sec14-like, et un feuillet  $\beta\beta$  central formant le bas de la cavité hydrophobe qui est fermée par des hélices et contient une molécule de triton.

Le module PH est composé d'un repliement en sandwich  $\beta\beta$  encadré par une hélice C-terminale qui est typique des domaines PH-like. Comme dans d'autres modules PH, une boucle est visible brins  $\beta3$  et  $\beta4$ . Dans Nf1, cette boucle forme une petite protrusion  $\beta$ , composée de deux petits brins  $\beta\beta$  antiparallèle. Cette protrusion stabilise l'hélice  $\alpha5$  du module Sec qui forme ainsi un couvercle au dessus de sa cavité.

### c/ Le domaine CSRD-CTD :

La neurofibromine possède également un domaine CSRD (Cystein/Serine – Rich Domain) et un domaine CTD (C-Terminal Domain) qui sont des sites potentiels de phosphorylation [71].

Le domaine CSRD possède plusieurs résidus cystéines pouvant constituer un domaine de liaison à l'ATP, et trois sites potentiels de phosphorylation par la PKA dont la signification fonctionnelle reste inconnue. Il y existe également des sites de phosphorylation par la PKC.

phosphorylation PKA-dépendante est suivie d'une interaction avec une protéine 14-3-3, régulerait négativement l'activité GAP de la neurofibromine [72].

#### ***d/ Le domaine GBD :***

Récemment, le domaine GBD (Gpb Binding Domain), partiellement inclus dans le domaine CTD a été mis en évidence par Harashima et al. dans Ira2p, protéine homologue de Nf1 dans la levure [73].

Il est responsable de l'interaction d'Ira2p avec les protéines Gpb1p et Gpb2p ainsi que les protéines kelch, homologues des sous-unités  $\beta$  des protéines G hétérotrimériques.

#### **2. Localisation de la protéine Nf1 :**

Des études de localisation subcellulaire dirigées par DeClue et al. en 1991, ont montré que la neurofibromine se trouvait dans les fractions solubles du cytoplasme. Cette protéine a été ensuite retrouvée associée aux microtubules, par immunofluorescence, dans des fibroblastes de souris NIH3T3 et dans des fibroblastes PTK1 (female rat kangaroo kidney epithelial cells) [74,75].

Et depuis quelques années, il a été montré que de nombreux gènes suppresseurs de tumeurs font la « navette » entre le noyau et le cytoplasme [76]. Ce type de mouvement intracellulaire régule la localisation de la protéine mais également sa fonction.

La neurofibromine apparaît donc comme une protéine majoritairement cytoplasmique, avec différents types cellulaires montrant une localisation subcellulaire variable. En effet, plusieurs études ont montré que Nf1 pouvait être localisée dans le noyau [45,47], mais la fonction de cette protéine dans le noyau et la régulation de son importation nucléaire restent imprécises.

Un groupe de chercheurs a noté l'existence d'un signal de localisation nucléaire (NLS) situé dans l'exon 43. Des mutations au niveau de ce NLS bloquent complètement l'entrée de Nf1 dans le noyau [77].

### **3. Les isoformes de la neurofibromine :**

Le phénomène d'épissage alternatif conduit à la synthèse de plusieurs isoformes de la neurofibromine [38,77,78](FIGURE 15). C'est un phénomène très conservé entre les espèces, renforçant l'idée d'une différenciation fonctionnelle.

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

L'isoforme II (GRDII) s'en distingue par la présence de 21 acides aminés supplémentaires au sein du domaine GRD (exon 23a). Sa distribution tissulaire reste proche de l'isoforme I.

L'isoforme III (3'ALT), caractérisée par la présence de 18 acides aminés supplémentaires dans la partie carboxyterminale de la protéine (exon 48a), est présente presque exclusivement dans le tissu musculaire cardiaque, lisse et squelettique.

La quatrième isoforme résulte de l'insertion de dix acides aminés entre les résidus 420 et 421 (exon 9br). Elle a été mise en évidence dans le système nerveux central.

Une dernière isoforme, ne comportant que les 551 acides aminés de l'extrémité N-terminale de Nf1 a également été rapportée. Dépourvue du domaine catalytique GRD et de distribution tissulaire proche de l'isoforme I, sa signification fonctionnelle reste putative (Figure 15).

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

**Figure 15 : Principaux transcripts du gène NF1 [279].**

#### **4.Fonctions de la neurofibromine:**

La neurofibromine, de part sa grande taille et la présence de différents domaines, a les caractéristiques d'une protéine plurifonctionnelle :

##### ***a/ Rôle régulateur de RAS :***

###### **a.1.Voie des Ras :**

Les protéines Ras jouent un rôle central dans la croissance et la différenciation cellulaire.

est finement réglée par un cycle entre une conformation active porteuse de GTP (Ras-GTP) et une conformation inactive porteuse de GDP (Ras-GDP). En effet, les protéines Ras ont une activité intrinsèque GTPasique lente, augmentée par les protéines activatrices de GTPases (GAP). Ces protéines (GAP) augmentent le taux d'hydrolyse de GTP et agissent donc comme modulateur négatif de Ras [79,80]. Les allèles Ras oncogéniques ont un seul point de mutation en position Gly12, Gly13, ou Gln61, qui réduit beaucoup l'activité GTPase intrinsèque et rend les protéines exprimées résistantes à GAP.

Les protéines Ras contrôlent la mort cellulaire en conduisant un signal de la membrane jusqu'au noyau au travers d'une série d'effecteurs en cascade [81] : Ras GTP recrute la Raf kinase à la membrane où son activité kinase est effective. Raf, en retour, active une cascade de kinases impliquant la MEK kinase et les isoformes Erk1 et Erk2 de la MAP kinase (Figure 16). L'état d'activation de la phosphoinositol- 3'-kinase (PI3K) et les voies Rac/Rho sont aussi réglés par Ras GTP dans de nombreux types cellulaires.

Les conséquences de l'activation de Ras sont influencées par le contexte cellulaire et par l'influence réciproque entre les différentes cascades effectrices.

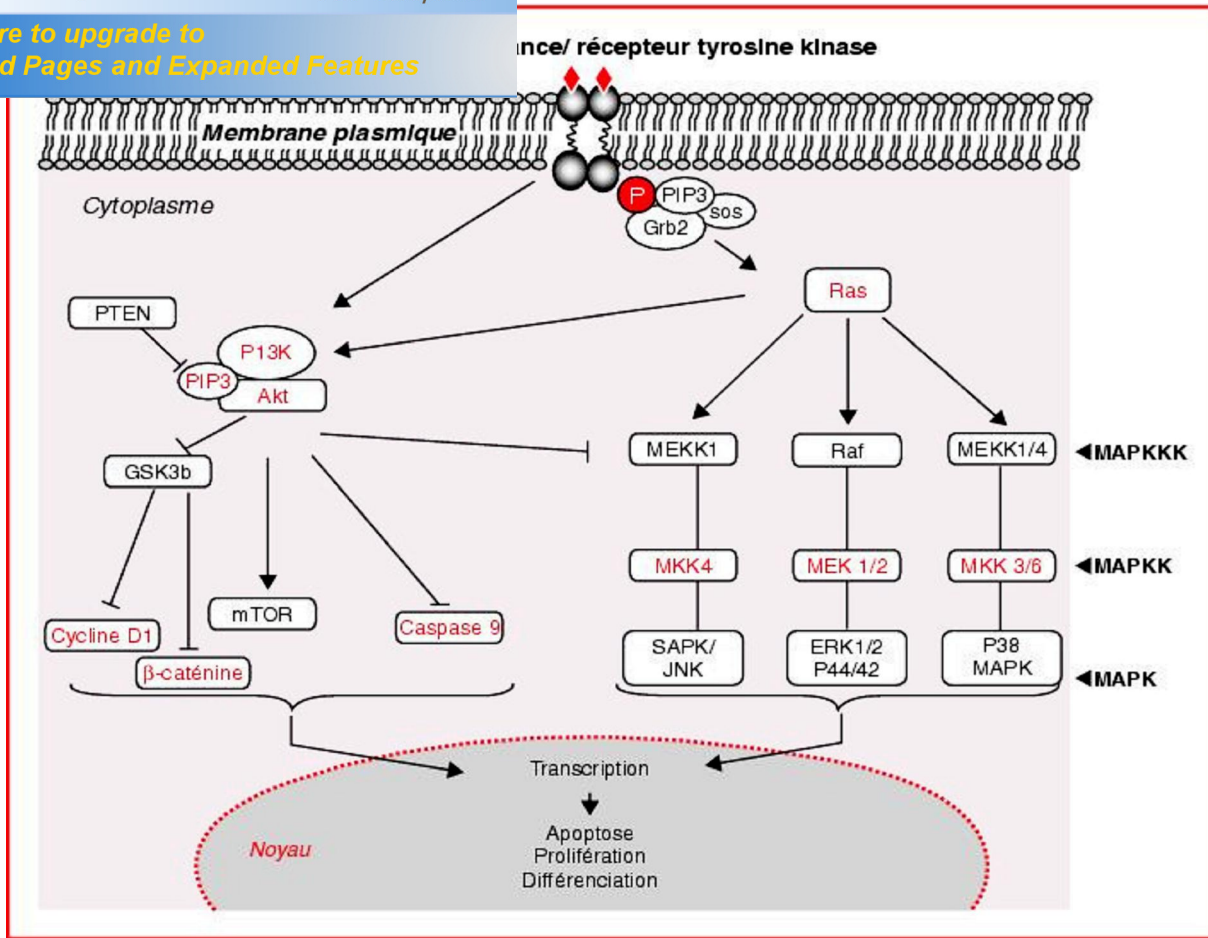


Figure 16 : Représentation des voies MAP Kinases et PI3K [62].

a.2.-Diminution de l'inhibition de Ras et tumorigénèse :

L'utilisation de modèles murins a permis de montrer que les cellules néoplastiques à l'origine des gliomes étaient les astrocytes, et celles à l'origine des neurofibromes étaient les précurseurs des cellules de Schwann. L'importance d'un contexte hétérozygote pour NF1 (nf1+/-) dans les cellules environnantes a été soulignée dans certains cas [82,83].

En 2004, Harrisingh et al. ont montré que la suractivation de Ras conduisait à la dédifférenciation des cellules de Schwann induisant ainsi la formation de

Les cellules de Schwann  $nfl^{-/-}$  ont un grand potentiel angiogénique et invasif in vivo et elles ont un taux élevé de Ras-GTP.

Il apparaît également que les astrocytes de souris  $nfl^{+/-}$  ont une voie Ras activée et une forte prolifération. Ils présentent aussi un attachement et une motilité anormale [84]. Ces phénotypes liés à l'activation de Ras jouent très probablement un rôle dans la formation des gliomes.

Des études sur les mastocytes et les cellules hématopoïétiques  $nfl^{+/-}$  ont aussi démontré une forte prolifération associée à l'activation de Ras.

Ces phénomènes sont réversés par l'introduction du domaine GRD de Nfl dans les cellules. Par contre, un tel effet n'est pas observé après l'introduction du domaine GRD de p120GAP démontrant une spécificité de Nfl vis à vis de la régulation de Ras [85].

### a.3. Le domaine GRD de Nfl est un inhibiteur de Ras :

La fonction la plus connue de la protéine Nfl est son action due à la présence d'un domaine GRD. Les protéines GAP de Ras interagissent avec la forme active de Ras, Ras-GTP et stimulent l'activité GTPase intrinsèque de Ras pour permettre l'hydrolyse du GTP en GDP. Ainsi Ras est convertie dans sa forme inactive, Ras-GDP.

Dans les cellules, la perte de Nfl provoque donc une hyperactivation de Ras, celle-ci se traduit par l'activation de divers effecteurs de Ras incluant la voie Raf/MEK/ERK1/2, la voie PI3K/Akt/Tor et la voie Rac [86]. Certains de ces signaux sont ensuite transmis au noyau pour réguler l'expression de gènes contrôlant la prolifération cellulaire, la mort cellulaire, la différenciation et la migration.

ine vis-à-vis de la régulation de l'activité Ras par l'intermédiaire de son domaine GAP est bien défini, d'autres rôles ont été mis en évidence pour cette protéine. De plus, le domaine GRD ne représente que 10% de la protéine totale, ce qui suggère que d'autres régions de Nf1 pourraient avoir un rôle important dans la croissance, la migration cellulaire ou tout autre processus pouvant jouer un rôle dans le développement de la maladie (Figure 17).

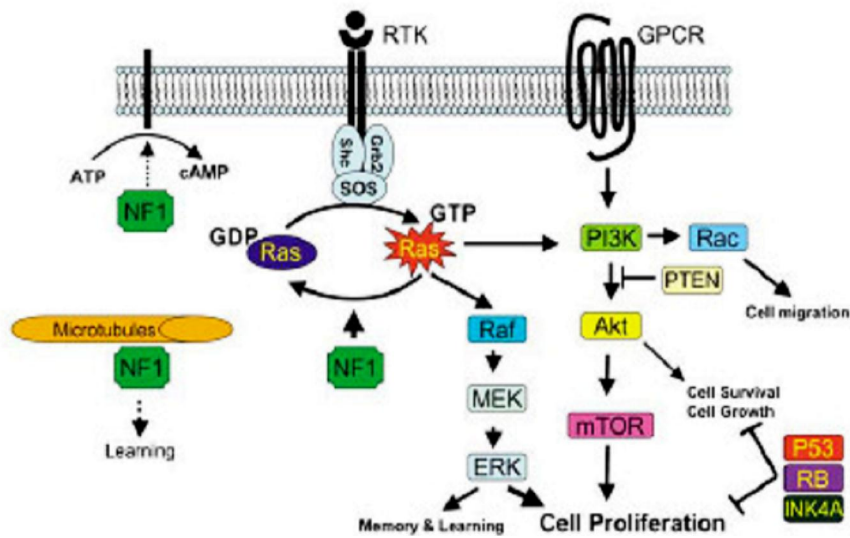


Figure 17 : Représentation de la plurifonctionnalité de la neurofibromine [87].

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

### *t du cytosquelette :*

Plusieurs études convergent vers un rôle de Nf1 dans l'organisation du cytosquelette.

En effet, Hsueh et ses collaborateurs ont montré que Nf1 était capable d'interagir avec les membres de la famille des syndécanes qui agissent comme co-récepteurs pour de multiples ligands extracellulaires [65].

Tous les membres de la famille des syndécanes ont un domaine transmembranaire hydrophobe, un domaine extracellulaire ayant plusieurs sites de fixation aux glucosaminoglycanes (héparane sulfate) et un petit domaine intracellulaire capable d'induire une réorganisation du cytosquelette [88,90].

Récemment, Lin et al. ont montré que Nf1 jouait un rôle dans le réarrangement du cytosquelette impliqué dans la formation des filopodes et des épines dendritiques via son interaction avec la syndécane-2 [89].

Enfin, très récemment, Patrakitkomjorn et al. ont montré l'implication de Nf1 dans la différenciation neuronale des cellules PC12, via son association à la protéine CRMP-2 qui interagit avec la tubuline et la chaîne légère de la kinésine et intervient dans la croissance des axones.

### *c/ Stimulation de l'Adénylate Cyclase :*

Grâce aux expériences réalisées sur le cerveau de *Drosophila melanogaster* dont la neurofibromine présente 60% de similitude avec son homologue humaine, Hannan et al. ont pu montrer l'existence de trois voies de signalisation impliquant l'adénylate cyclase [91] (Figure 18) :

1. Une voie Nf1/Ras-dépendante stimulée par des facteurs de croissance (EGF, TGF $\alpha$ ).

le couple sérotonine-histamine, dépendante de l'unité  $G_{\alpha s}$  de la protéine G hétérotrimérique, et impliquant l'adénylate cyclase nommée Rutabaga.

3. Une voie stimulée par la dopamine et dépendante de la sous-unité  $G_{\alpha s}$ , mais indépendante de Nf1 ou de Ras.

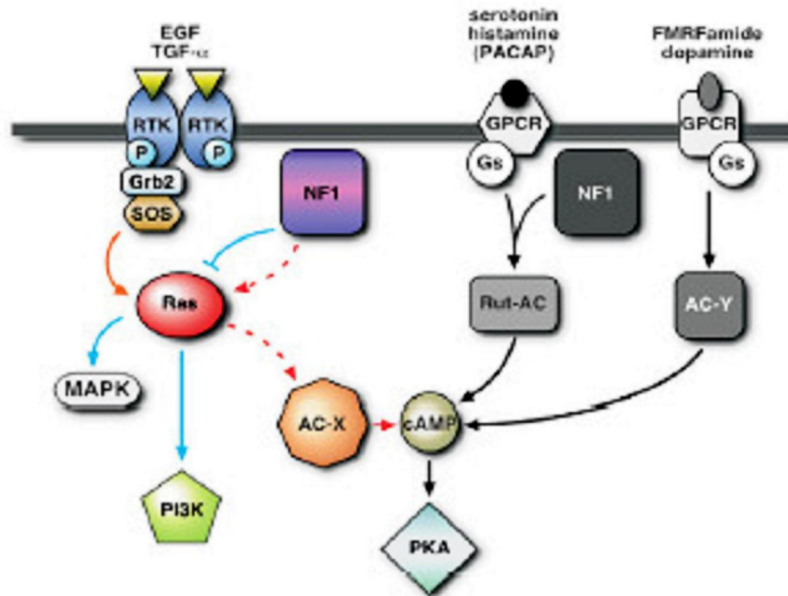


Figure 18 : Modèle d'activation de l'adénylate cyclase [91].

### 5. Régulation de la neurofibromine :

La neurofibromine est une protéine finement régulée par des modifications post-traductionnelles et des phosphorylations au niveau de différents domaines, par plusieurs kinases.

#### 5.1. Phosphorylation par la PKA:

En 2004, Feng et al. ont cherché à identifier des protéines interagissant avec la neurofibromine à l'aide d'une colonne d'affinité immobilisant le domaine CTD [72]. Ils ont ainsi mis en évidence une interaction in vivo et in

le domaine CTD de la neurofibromine. Cette interaction est renforcée lorsque le domaine CTD est phosphorylé par la PKA.

Les protéines 14-3-3 appartiennent à une famille de protéines hautement conservées qui régulent plusieurs événements de transduction du signal intracellulaire dans toutes les cellules eucaryotiques.

L'augmentation de la phosphorylation du CTD et l'interaction avec 14-3-3 régule négativement l'activité GAP de la neurofibromine en modifiant la capacité de Nf1 à interagir avec Ras-GTP.

### 5.2. Phosphorylation par la PKC :

Partant du même principe, Mangoura et ses collaborateurs (2005) se sont focalisés sur l'étude de la phosphorylation PKC-dépendante de la neurofibromine. Les résultats de leurs recherches suggèrent que le domaine CSRD pourrait réguler l'activité du domaine GRD pourvu qu'il soit phosphorylé par la PKC et que la Nf1 soit associée à l'actine.

### 5.3. Ubiquitination de la Nf1 :

L'ubiquitination est une modification post-traductionnelle impliquant l'ajout, de manière covalente, d'une petite protéine, l'ubiquitine, à une chaîne latérale de lysine appartenant aux protéines substrats. La liaison de l'ubiquitine au substrat, notamment la neurofibromine, nécessite une cascade de réactions catalysées par au moins trois enzymes distinctes: E1 ou enzyme d'activation de l'ubiquitine, E2 ou enzyme de conjugaison de l'ubiquitine et E3 ou ubiquitine ligase [92,93,94] (Figure 19). Cette modification permet de cibler le substrat au protéasome 26S possédant des récepteurs spécifiques de l'ubiquitine, entraînant sa dégradation.

de régulation dynamique de la neurofibromine par le protéasome, représentant un mécanisme de contrôle important à la fois dans la durée et dans l'amplitude de la signalisation dépendante de Ras. Ce mécanisme, encore mal connu, pourrait être exploité de manière thérapeutique afin d'atténuer l'action de la voie Ras dans des tumeurs ayant des mutations au niveau de gènes fonctionnant en amont de Ras.

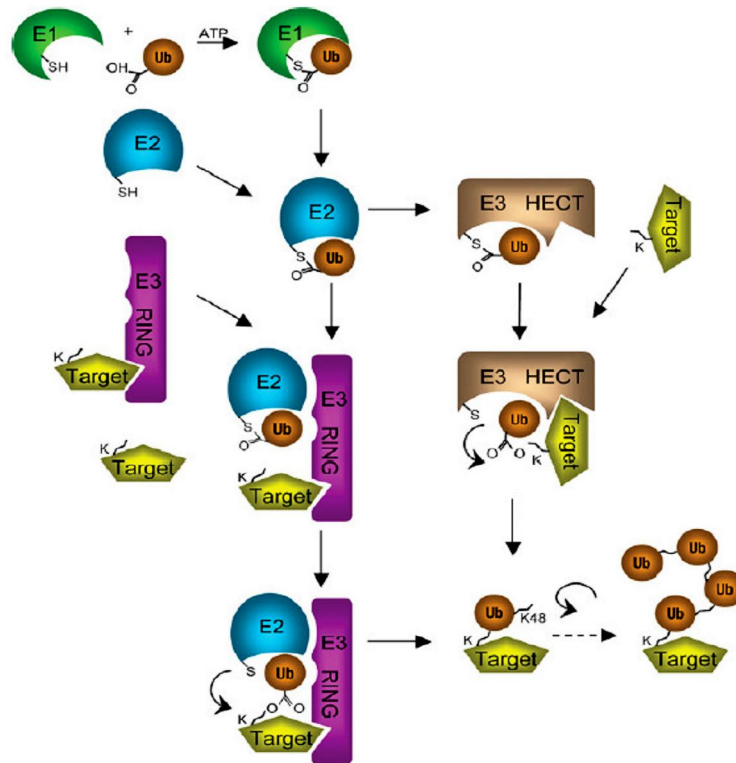


Figure 19 : Mécanisme général de l'ubiquitination [94].

E1, E2 et E3 sont les trois enzymes permettant la réaction d'ubiquitination qui consiste à lier l'ubiquitine à un substrat protéique.

HECT : homologous to EGAP C-terminus; K: Lysine; RING: really interesting new gene;

Ub: Ubiquitine; E1: enzyme d'activation; E2: enzyme de conjugaison; E3: ubiquitine ligase.



---

# CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES



---

matoses sont regroupées des maladies distinctes ayant en commun le plus souvent que certains signes cutanés (taches pigmentées et tumeurs) [3,95,235]. Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de Von Recklinghausen.

Depuis 1988, on distingue deux entités à part : NF1 et NF2.

### **A/ NF1 (ou maladie de von recklinghausen) :**

Le diagnostic de NF1 est posé devant l'association de 2 ou plus des critères diagnostiques, définis selon la conférence de consensus du National Institute of Health, en 1988 [96]:

- *Taches Café au Lait (TCL)* : au nombre de six ou plus ; de plus de 5 mm de diamètre chez les individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères.
- *Neurofibrome* : deux ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme.
- *Lentigines* : axillaires ou inguinales.
- *Gliome optique*.
- *Nodules de Lisch* : deux ou plus (Hamartomes iriens)
- *Lésion osseuse* caractéristique (dysplasie sphénoïdale, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose).
- *Un parent du 1<sup>er</sup> degré* atteint de NF1 suivant ces critères.

## urofibromatose acoustique ou

C'est une maladie génétique dix fois moins fréquente que la NF1 (1/33000 à 1/40000 naissances par an en France), qui se transmet sur un mode autosomique dominant.

Le gène de la NF2 a été identifié sur le chromosome 22 dans la région 22q12.2. C'est un gène suppresseur de tumeurs.

La protéine produite est appelée merline ; elle fait partie d'un groupe de protéines liées au cytosquelette [97,98].

La pénétrance du gène NF2 est complète à l'âge de 60 ans et les mutations de novo représentent environ 50% des cas.

Les critères diagnostique de la NF2 définis par la conférence de consensus du National Institut of Health (NIH) de Bethesda en 1988 sont les suivants [269] :

I	Présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux à l'IRM
II	Un des parents du premier degré est atteint de NF2 et possède une tumeur vestibulaire
III	Un des parents est atteint de NF2 et deux manifestations suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Neurofibrome</li> <li>○ Méningiome</li> <li>○ Gliome</li> <li>○ Schwannome</li> <li>○ Cataracte juvénile</li> </ul>

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

Le pronostic de la NF2 est réservé, avec une espérance de vie de l'ordre de 50 ans.

Dans la classification de Riccardi figurent, en dehors de la NF1 et de la NF2, cinq autres variétés de neurofibromatoses [235,99] (Figure 20):

### **C/ NF3 ou NF mixte :** exceptionnelle

Il s'agit d'une forme sporadique associant à la fois des signes de NF1 et de NF2 avec un aspect clinique rejoignant plutôt celui de la NF2.

### **D/ NF4 :**

Caractérisée par l'association de multiples TCL et neurofibromes.

### **E/ NF5 ou NF segmentaire :**

Les neurofibromatoses segmentaires sont exceptionnelles avec une incidence de 1/40000 naissances. Elles sont caractérisées le plus souvent par la présence de neurofibromes, TCL, lentigines ou de nodules de Lisch, limités à un segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux.

Le diagnostic ne peut être porté qu'après avoir éliminé le diagnostic de NF1 ou NF2. Les neurofibromatoses segmentaires pourraient être une forme mosaïque de NF1.

Le conseil génétique doit être prudent car il existe quelques cas exceptionnels de NF1 héritée de parents ayant une forme segmentaire [100,101].

Les TCL qui demeurent isolées à l'âge adulte dans au moins deux générations, éventuellement associées à d'autres anomalies de la pigmentation, définissent cette forme particulière de neurofibromatose. Des lentigines des plis, rarement des nodules de Lisch, sont parfois retrouvés, mais sans aucun neurofibrome. Il y a parfois des anomalies osseuses (pectus excavatum, genu valgum, pied plat) voire des difficultés scolaires non spécifiques. La transmission est autosomique dominante [102].

### **G/ NF7 ou NF à début tardif :**

Elle correspond à une forme de neurofibromatoses d'apparition tardive chez des personnes de plus de 30 ans. Elle est sporadique.

GORLIN, lui, ajoute deux autres types de NF [103]:

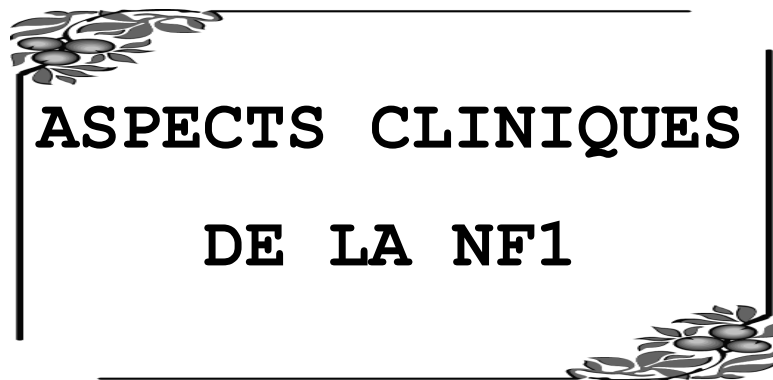
**NF8** : NF limitée au tube digestif.

**NF9** : Association du syndrome Noonan-NF.

Il semble que de nombreuses et plus amples études devront encore être menées dans les domaines de la clinique, de l'histopathologie et de la biologie moléculaire avant de parvenir à dresser une classification exhaustive précise des neurofibromatoses.

NF1	Maladie de VON RECKLINGHAUSEN	AD
NF2	Neurofibromatose acoustique	AD
NF3	Neurofibromatose mixte : Taches café au lait peu nombreuses et pâles. Neurofibromes cutanés (palmaires). Tumeurs cérébrales multiples.	SP
NF4	Formes inclassables par ailleurs.	SP
NF5	Neurofibromatose segmentaire.	SP
NF6	Taches café au lait isolées.	AD
NF7	Neurofibromatose à début tardif. Pas de neurofibromes avant la troisième décennie.	SP

**Figure 20 : classification des neurofibromatoses d'après Riccardi [111].**

A decorative border consisting of a black line forming a rectangle, with leafy branches extending from the top-left and bottom-right corners.

**ASPECTS CLINIQUES  
DE LA NF1**

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

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

## **I-Les signes cardinaux :**

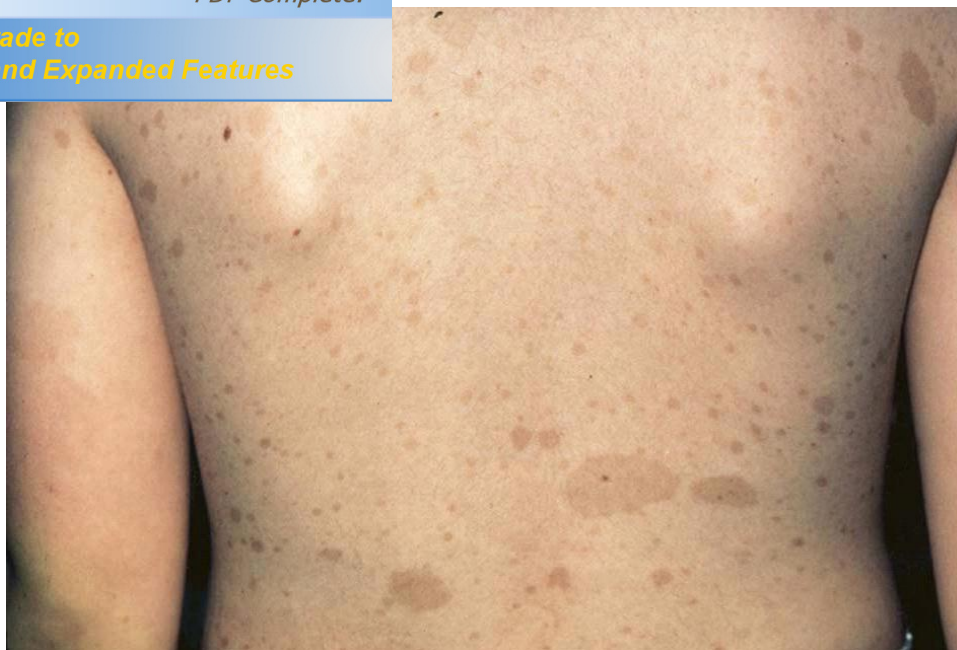
### **A/Manifestations dermatologiques :**

#### **1.Les taches café au lait :**

Les taches café au lait (TCL) figurent parmi les premières manifestations de la NF1. Elles peuvent être présentes en nombre suffisant dès la naissance ou apparaître au cours des deux premières années de vie.

Le diamètre de ces taches varie de 0,5 à 50 cm, mais la majorité d'entre elles mesurent moins de 10 cm ; leur répartition est aléatoire, leurs contours sont nettement tracés et leur teinte marron plus ou moins foncé est parfois à la limite de la visibilité [104,105] (Figure 21). L'examen en lumière de Wood est rarement nécessaire à leur reconnaissance.

Les anomalies histologiques se résument à une hyperpigmentation en foyer des kératinocytes basaux . En microscopie électronique, les mélanosomes géants sont très fréquents, mais sont aujourd'hui considérés comme peu spécifiques [106]. De même, l'augmentation des terminaisons nerveuses observée plus récemment dans les TCL n'est pas spécifique de la NF1 mais retrouvée également dans les nævi géants congénitaux.



**Figure 21 : Taches café au lait [112]**

Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de la NF1. À l'adolescence elles sont présentes dans plus de 90% des cas et elles deviennent, au cours de la vie, souvent plus pâles, peu visibles, jusqu'à disparaître pour certaines [107].

Cependant, ces macules ne sont pas spécifiques de la NF1 ; elles sont retrouvées assez fréquemment au nombre de une à trois lors de l'examen clinique d'enfants de la population générale [108]. Leur taille et leur nombre sont donc des paramètres importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance, et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont une valeur diagnostique très importante, à condition d'être en nombre supérieur ou égal à six.

Leur présence doit également faire rechercher un certain nombre de maladies rares (syndrome des TCL, syndrome de Mc Cune Albright, syndrome

En effet, en raison du caractère exceptionnel de ces diagnostics différentiels, un enfant porteur de plus de six TCL doit être suivi comme un patient atteint d'une NF1 jusqu'à preuve du contraire.

## **2. Les Lentigines :**

Les lentigines ou « *éphélides* » désignent les TCL de petite taille (1 à 3 mm de diamètre) qui siègent électivement dans les plis axillaires, où leur spécificité est plus grande, dans les plis inguinaux ou sous-mammaires. Elles peuvent toucher également la nuque, l'espace sous-mentonnier ou encore être diffuses [6,39,113].

Rarement présentes avant l'âge de deux ans, leur prévalence est d'environ 80% à l'âge de six ans [39]. Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic chez un jeune enfant porteur de nombreuses TCL (Figure 22).



**Figure 22 : Tâche café au lait et éphélides [114].**

### **3. Les neurofibromes :**

La croissance des neurofibromes peut survenir tout au long de la vie. L'expérience clinique suggère néanmoins que cette croissance se produit essentiellement au cours de deux périodes [115]:

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

le neurofibrome correspond à une tumeur hétérogène formée par une prolifération de l'ensemble des éléments constitutifs du nerf périphérique normal : les cellules de Schwann, les neurones, les cellules périneurales, les fibroblastes et les mastocytes [116] (Figure 22).

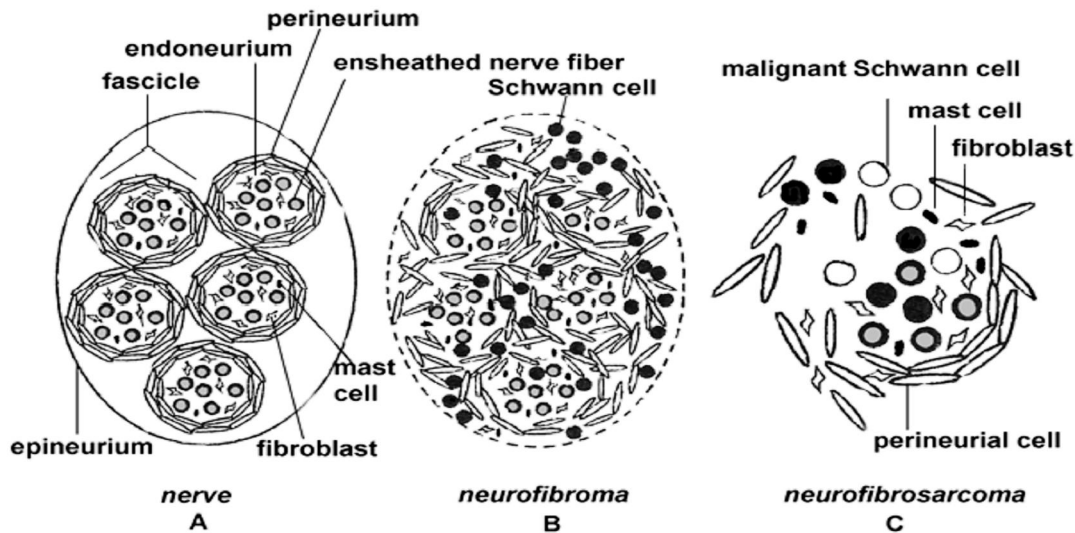


FIGURE 23 : Formation d'un neurofibrome [117].

**A. Structure d'un nerf périphérique normal**

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

**C. Neurofibrosarcome**

En fonction de l'endroit où elle se développe sur le trajet des nerfs périphériques (des petites terminaisons nerveuses intra-dermiques aux gros troncs nerveux) la tumeur sera cutanée, sous-cutanée ou plexiforme. Cependant, sa structure histologique est constante : arrangement assez lâche de cellules fusiformes, formant des «vaguelettes », entremêlées de quantité variable de fibres collagènes. Une variation myxoïde ou gélatineuse est fréquente avec accumulation de tissu conjonctif riche en mucopolysaccharides [118].

façon diffuse le volume des nerfs atteints et dissocient les fibres nerveuses, ce qui les différencie des schwannomes. Ainsi on reconnaît au sein de la tumeur des axones et des filets nerveux du nerf sous-jacent.

Une étude immunohistochimique des prélèvements est généralement réalisée afin d'établir le diagnostic différentiel avec une tumeur d'origine musculaire ou fibroblastique.

### 3.1. Les neurofibromes cutanés :

De couleur chair, rosée ou violacée, et de consistance élastique et dépressible, les neurofibromes cutanés correspondent à des petites tumeurs bénignes, molles, mobiles, sessiles ou pédiculées réalisant des tumeurs en pseudo-hernie (*molluscum pendulum*) [119] (Figure 23).

Ils sont rares dans la petite enfance, apparaissent généralement pendant la préadolescence et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte (95% des adultes atteints de NF1 en sont porteurs).

Leur taille et leur nombre sont variables ; ils siègent préférentiellement en regard du tronc, mais peuvent également toucher les autres parties du corps (face, membres incluant mains et pieds, cuir chevelu, aréoles mammaires...) [22].

Ils peuvent être prurigineux, voire douloureux quand ils ont une composante sous-cutanée [116].

En l'absence de traitement, ils peuvent atteindre une taille importante, en surface et en relief donnant un aspect en « besace » ou en « battant de cloche ». Lorsqu'ils sont peu nombreux ou atypiques, un examen histopathologique peut aider au diagnostic.



**Figure 24 : Neurofibromes cutanés multiples [279]**

### 3.2. Les neurofibromes nodulaires périphériques :

Les neurofibromes nodulaires périphériques ou neurofibromes sous-cutanés sont présents à l'âge adulte chez 20% des malades. Ils apparaissent rarement avant la seconde enfance et se développent sur des troncs nerveux périphériques plus importants que les neurofibromes cutanés. Ils sont peu visibles, essentiellement palpables, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en « chapelets ». Leur consistance est ferme et leur compression peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance. Au maximum, Ils peuvent induire une neuropathie sensitivo-motrice [120].

## nes plexiformes diffus :

Autrefois nommés « nevrômes plexiformes » ou « tumeurs royales », les neurofibromes plexiformes diffus se présentent comme des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres jusqu'à plusieurs dizaines). Leur développement intrafasciculaire entraîne une tuméfaction du nerf avec une ptose réactionnelle des tissus adjacents.

Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière, et se localisent sur le tronc, la tête, les membres et le cou. la peau en regard est toujours anormale, associant hypertrophie, hypertrichose et hyperpigmentation souvent proche de celle d'une TCL [39]. Ils sont généralement présents à la naissance et tendent à augmenter de volume de façon constante, avec des poussées évolutives probablement hormono-dépendantes, à l'adolescence et lors des grossesses [121,122].

Ces neurofibromes peuvent avoir des conséquences fonctionnelles et esthétiques non négligeables (compressions sévères selon leurs localisations, déformation majeure d'une région du corps...) avec des risques évolutifs différents des autres neurofibromes (dégénérescence en neurofibrosarcome) [123] (Figure 23).

Certains neurofibromes plexiformes, qualifiés de nodulaires, ont l'aspect de multiples tuméfactions sous-cutanées, regroupées en grappes ou en cordons disposés le long de troncs nerveux. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux comme les simples neurofibromes sous-cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures [39].



**FIGURE 25 : Neurofibromes plexiformes [112]**

## **B/Manifestations ophtalmologiques :**

### **1.Les nodules de Lisch :**

Cliniquement muets, les nodules de Lisch représentent la manifestation oculaire la plus fréquente au cours de la neurofibromatose de type I. Ce sont de petits hamartomes iriens sans aucun retentissement sur la fonction visuelle et dont la taille et le nombre augmentent avec l'âge (28% des enfants de moins de 6 ans et plus de 90% des sujets de plus de 16 ans) [22,124,125]. Toutefois, Il n'y a pas de corrélation entre le nombre de nodules et la gravité de la maladie.

hognomonique de la NF1 [120,126] et leur dépistage nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologiste averti.

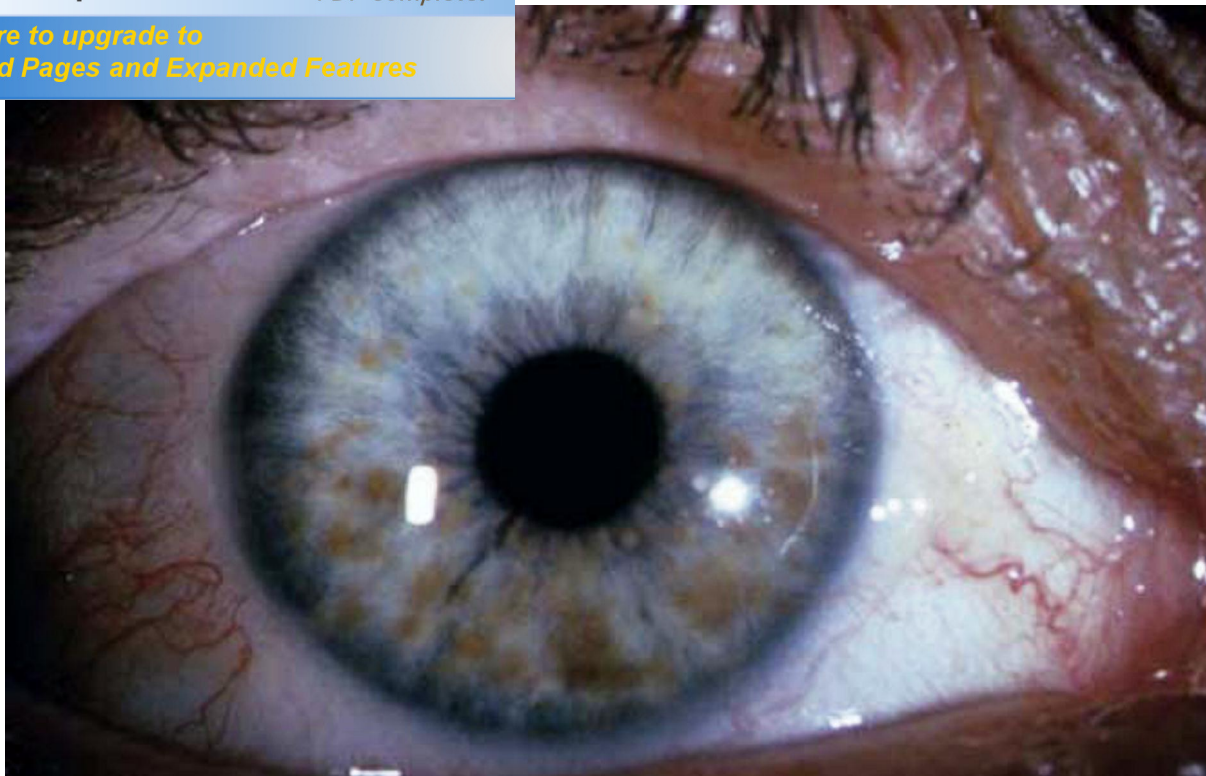
Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris [127] (Figure 24).

En microscopie optique, les nodules de Lisch sont intra-stromaux à limites mal définies. Ils sont constitués de cellules fusiformes, généralement plus larges que les mélanocytes de l'iris normal, et dont le cytoplasme de quelques-unes contient de la mélanine [128,129].

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

La microscopie électronique confirme la nature mélanocytaire de ces hamartomes [130,131].

Les nodules de Lish constituent un argument important pour étayer le diagnostic de la maladie. Cependant, il ne faut pas les confondre avec d'autres nodules iriens, notamment les mamelons iriens qui peuvent accompagner la mélanose ou les nævi oculaires [132].



**Figure 26: multiples nodules de Lisch [114].**

## **2. Le gliome des voies optiques :**

Le gliome des voies optiques (GVO) est la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1. Il touche principalement le nerf et/ou le chiasma optique mais peut s'étendre également le long des voies optiques rétrochiasmatiques (Figure 25). L'atteinte des deux nerfs optiques est reconnue comme un signe spécifique de la NF1 [133].

Histologiquement, il s'agit d'astrocytomes pilocytiques dont l'incidence oscille entre 5 et 15% des malades atteints de NF1 [123,134]. Ils surviennent principalement dans l'enfance durant les six premières années de vie et évoluent généralement de manière bénigne. Toutefois les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et imprévisibles.

...e, présente dans 50% des cas, consiste en une cause de l'acuité visuelle au... bilatérale, avec parfois une exophtalmie [133]. Par ailleurs, les gliomes localisés sur le chiasma optique (deux tiers des cas) peuvent se révéler par des manifestations endocriniennes, notamment des signes de puberté précoce [135].

Le dépistage et le suivi de ces tumeurs reposent sur un examen clinique ophtalmologique puisque les formes asymptomatiques peuvent, dans certains cas, rester muettes ou régresser. Cependant, cette attitude est controversée avant l'âge de six ans, en raison de la difficulté de l'examen ophtalmologique clinique. L'imagerie par résonance magnétique est alors recommandée pour dépister les GVO avant qu'ils ne deviennent cliniquement évidents ; quoiqu'elle n'en modifie pas le pronostic ou la prise en charge [136].



**Figure 27 : Image tomodensitométrique d'un gliome des voies optiques [39].**

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

### **1. Dysplasies des os longs :**

Souvent révélée par des fractures avec pseudarthroses secondaires [138,139], la dysplasie des os longs est une lésion congénitale qui se détecte à l'apparition d'une déformation de l'os au cours de la croissance. Elle touche 2% des patients, atteint préférentiellement le tibia et se manifeste par une courbure de jambe, apparaissant précocement à la naissance, ou plus tardivement à la marche [140] (Figure 26).



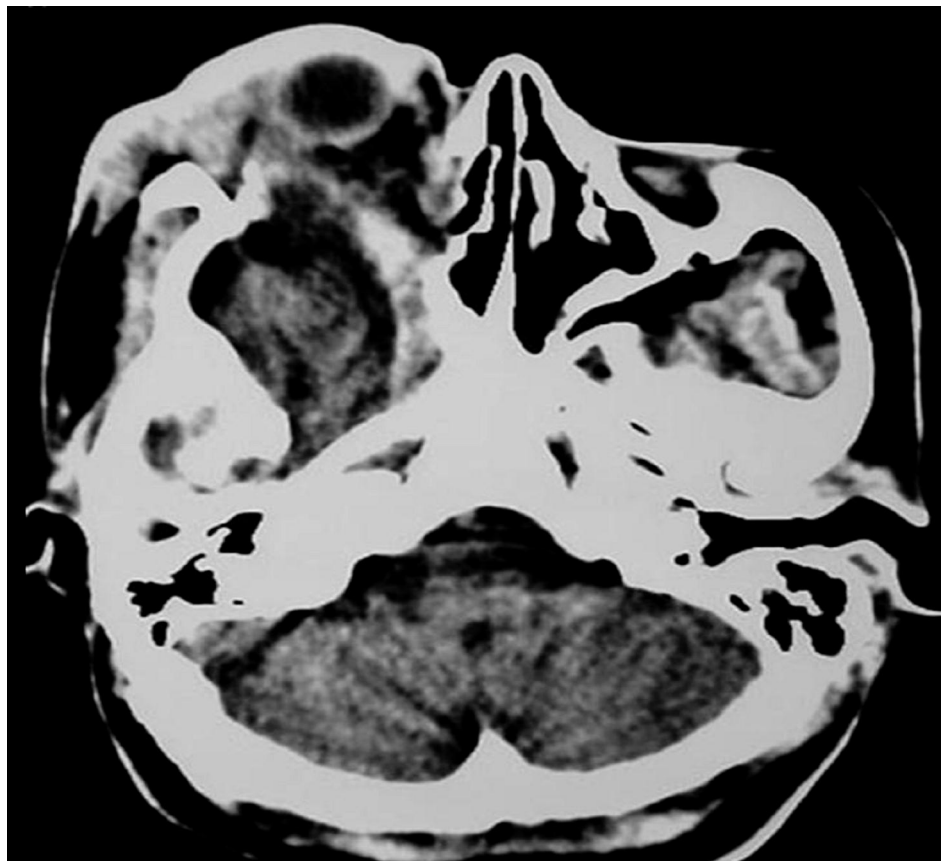
**Figure 28 : Radio standard de face et de profil : courbure congénitale du tibia [39].**

## phénoïdes :

La dysplasie des ailes sphénoïdes est une découverte rare (moins de 1% des cas) non spécifique, mais très suggestive de la NF1 [140, 141].

Il s'agit d'une lésion congénitale, généralement unilatérale et non évolutive, et souvent accompagnée d'un neurofibrome plexiforme orbito-palpébral (Figure 27).

Sur le plan clinique, elle peut se manifester par une exophtalmie pulsatile, un ptosis plus ou moins important, une baisse de l'acuité visuelle voire une cécité [142].



**Figure 29 : TDM du crâne en fenêtre parenchymateuse : hypoplasie de la grande aile du sphénoïde avec hernie du lobe temporal en intra-orbitaire [137].**

s :

Les dysplasies vertebrales les plus caractéristiques sont :

- l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux réalisant un aspect festonné ou en « *scalloping* » (Figure 28),
- l'amincissement des pédicules,
- l'élargissement des trous de conjugaison [140] (Figure 28).



**Figure 30 :Garçon, 3 ans**

**Profil du rachis lombaire : élargissement du canal rachidien, agrandissement des trous de conjugaison, festonnement du mur postérieur des corps vertébraux [160].**

## **Neurofibromatose de type1 :**

Elles se définissent comme les pathologies survenant avec une fréquence accrue chez les individus atteints de NF1, par rapport à la population générale. Ce groupe comprend :

### **A.Les complications neuropsychologiques :**

#### ***a.Les troubles neurocognitifs :***

##### **a.1.Troubles d'apprentissage :**

Les troubles d'apprentissage représentent la complication la plus fréquente [143,144], susceptible d'affecter la qualité de vie de l'enfant NF1, et la source d'inquiétude principale des parents [145,146]. Ils touchent 40 à 60% des enfants, altèrent parfois considérablement la scolarité et ne sont pas améliorés à l'âge adulte [147,144].

Cliniquement, cette atteinte intellectuelle se présente comme un syndrome de déficit attentionnel, associé ou non à une hyperréactivité. On retrouve des troubles de l'attention, des difficultés de la coordination motrice, des déficits de la mémoire récente, des troubles perceptifs entraînant des difficultés à lire, à écrire, à dessiner, des troubles invalidants de la planification visuospatiale (se repérer dans l'espace d'un cahier par exemple) et des difficultés d'élocution.

Le quotient intellectuel est situé dans la moyenne basse, alors que les retards mentaux proprement dits ont une fréquence de 2 à 5%, comparable à celle de la population générale [106].

Les IRM cérébrales des enfants atteints de NF1 montrent dans 50 à 70% des cas des hypersignaux en T2 : zones bien circonscrites, hyperintenses et sans effet de masse.

jets brillants non identifiés » auraient tendance à disparaître à l'âge adulte. Leur signification est incertaine hormis une association potentielle avec les troubles cognitifs.

Les troubles neurocognitifs pourraient être d'autant plus accessibles à une rééducation adaptée et prolongée qu'ils sont dépistés tôt.

#### a.2.NF1 et fonction neuronale :

Dans le sens d'établir une relation entre la neurofibromatose de type 1 et les difficultés d'apprentissage, Costa *et al.* se sont interrogés sur le rôle de l'isoforme II de la neurofibromine, qui possède l'exon 23a et qui a une plus grande affinité pour Ras que l'isoforme I, dépourvue de l'exon 23a mais dont l'activité GAP sur Ras est plus importante [148]. Les deux isoformes étant abondamment exprimées dans le cerveau.

Pour cela, ils ont réalisé des études sur des souris homozygotes pour la mutation *nf1 23a-/-*. Ils ont remarqué que ces souris étaient viables, physiquement normales et n'augmentaient pas la prédisposition au cancer. Cependant, elles présentent des altérations spécifiques d'apprentissage au niveau de l'hippocampe. Ces résultats suggèrent que l'isoforme II n'est pas indispensable au développement embryonnaire normal ou à la suppression tumorale mais qu'elle est essentielle pour le fonctionnement du cerveau. Ceci indiquerait que l'activité GAP de Nf1 (plus forte dans l'isoforme I) pourrait moduler l'apprentissage et la mémoire.

Récemment, Lush *et al.* ont montré, grâce à l'utilisation de souris ayant une délétion du gène NF1 dans la majorité des neurones et des astrocytes corticaux, que ce gène était nécessaire à la formation de la barrière corticale dans le cortex somatosensoriel [149]. Cette barrière

les neurones corticaux de la couche IV qui forment des améaies en organisant leurs corps cellulaires et leurs dendrites au travers des axones des neurones thalamiques. Cette barrière est le témoin des communications synaptiques thalamocorticales et son absence dénote un défaut d'organisation neuronale dans le système nerveux central.

***b. Les autres complications neurologiques :***

D'autres complications neurologiques sont également décrits chez les jeunes patients atteints de la NF1. On trouve en particulier :

\*Des astrocytomes de différents types, le plus souvent pilocytiques, peuvent se développer, volontiers sur la ligne médiane parfois dans la fosse postérieure, les hémisphères cérébraux ou la moelle [150]. Ils sont considérés généralement comme peu ou pas évolutifs. Cependant certains peuvent entraîner des troubles sévères et évoluer vers l'astrocytome anaplasique.

- L'hydrocéphalie, présente dans 2 à 4% des cas, est le plus souvent secondaire à une sténose de l'aqueduc de Sylvius, sans tumeur identifiable. Elle peut même se révéler brutalement et représenter alors un symptôme inaugural.
- Les neurofibromes nodulaires sont parfois multiples et massifs, cause de graves compressions médullaires (en cas de localisation intradurale) ou nerveuses périphériques (radiculaires, plexiques).
- Les céphalées et l'épilepsie ont une fréquence supérieure à celle de la population générale, mais leur association directe avec la NF1 n'est pas toujours établie [9,126].

ineuses, existent dans 20% des cas . Elles sont peu invasives et ont une sensibilité thérapeutique comparable aux migraines habituellement observées de l'enfant.

## **B. Les complications cutanés :**

### *a. Neurofibromes plexiformes :*

Englobant des faisceaux nerveux multiples, les neurofibromes plexiformes motivent une surveillance stricte et prolongée en raison des risques fonctionnels et de dégénérescence qu'ils présentent [3,151].

Ils peuvent être responsables de compressions diverses (pharyngées, nerveuses, médullaires, vasculaires et viscérales), de complications esthétiques majeures (hypertrophie de segments corporels, asymétrie et déformation des membres) ainsi que d'anomalies de croissance et/ou d'ostéolyses osseuses (cyphoscoliose sévère).

La localisation faciale des neurofibromes plexiformes reste la plus pourvoyeuse de préjudices sociaux et de problèmes évolutifs. Elle décroche sa spécificité de deux points : tout d'abord, la présence, dans une surface restreinte, de nombreuses fonctions importantes de l'organisme, et entre autres des organes de sens, qui pourront être menacées par une tumeur d'un volume même relativement modéré ; ensuite, la fonction sociale de l'aspect du visage, remise en cause par les remaniements dus à la maladie.

La prise en charge chirurgicale est compliquée et fonction de la taille et de la localisation de la tumeur (Figure 31).



**Figure 31 : Neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau [114].**

***b. Neurofibromes cutanés :***

Si les neurofibromes cutanés ont souvent de lourdes conséquences psychologiques et sociales par leur caractère affichant, parfois spectaculaire, ils ne possèdent pas en revanche le caractère « à risque » des neurofibromes plexiformes, présents dès la première année de vie chez environ 30% des patients et qui sont à tout moment susceptibles d'évoluer en tumeurs malignes des gaines nerveuses ou MPNST [123].

#### *énile :*

Le xanthogranulome juvénile (XGJ) est une affection rare et habituellement bénigne de la petite enfance, responsable de lésions cutanées et d'atteintes viscérales, notamment oculaires.

Il existe une association plus fréquente entre la neurofibromatose de type 1 et la présence de XGJ : 18% des patients atteints de NF1 présenteraient des XGJ [152].

Sur une série de 14 patients atteints de NF1 et de XGJ, Cambiaghi et al. considèrent même que la présence de xanthogranulomes associés à plus de six taches café au lait de plus de 5 mm de diamètre est un bon marqueur de NF1 dans les premières années de vie [153].

#### *d. Autres :*

- ◆ *Le myxogliome gélatineux de l'endèvre*: c'est une tumeur bénigne rare, responsable d'une hypertrophie éléphantiasique du tiers inférieur de la jambe [154].
- ◆ *La dermatolyse ou cutis laxa localisée* : devenue très flasque, la peau perd toute son élasticité et forme de larges replis retombant en drapés, avec parfois des déformations monstrueuses.
- ◆ *Les naevi anémiques ou macules hypopigmentées*: ce sont des taches blanches pseudovitiligneuses aux contours déchiquetés, qui s'effacent à la vitropression. Ils sont retrouvés chez 2 à 3% des patients NF1 [119].

## édiques :

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

Ce ne sont pas des complications rares puisqu'un développement anormal du squelette se manifeste chez 10 à 20% des enfants atteints de NF1 [155].

Des dysplasies osseuses, une érosion des os, une ostéoporose ou des scolioses sont caractéristiques. De plus, 5 à 10% des patients ont des fractures ou des anomalies osseuses et près de 50% ont une faible densité osseuse [156].

### *1. Les cyphoscolioses :*

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

Dans le cadre de la NF1, il existe deux types de scolioses : la scoliose dystrophique spécifique de la NF1 et la scoliose non dystrophique similaire à la scoliose idiopathique [157].

#### 1.1. Scolioses dystrophiques :

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

sont multiples : vertèbres cunéiformes et dystrophiques, *scauoping* vertébral postérieur, élargissement du canal et des foramens, pédicules effilés, rotation et déformation sagittale importantes, côtes étroites. Ces aspects sont en rapport avec une atteinte directe des vertèbres due à la dysplasie osseuse ou une atteinte du contenu : neurofibromes, ectasie de la dure-mère, pseudoméningocèles.

Les scolioses dystrophiques sont toujours évolutives. Avec le temps, la destruction osseuse augmente et entraîne une déstabilisation du rachis et une aggravation rapide de la scoliose. Le traitement par corset est inefficace [157,158].

### 1.2.Scolioses non dystrophiques :

Les scolioses non dystrophiques ressemblent dans leur forme et leur évolution aux scolioses idiopathiques.

Il s'agit, le plus souvent, d'atteintes discrètes, peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée, et généralement contrôlables par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou de contention. Néanmoins elles méritent une attention particulière tout au long de la croissance, car il peut y avoir un passage vers une scoliose dystrophique. Ceci est d'autant plus fréquent que l'enfant est jeune (avant 7 ans) [159].

### ***2.Les pseudarthroses :***

*Les pseudarthroses* touchent 1 à 3% des sujets atteints de NF1. Elles sont essentiellement observées au tibia (jonction du tiers moyen/tiers inférieur) rarement à la fibula, à l'ulna ou au radius. Elles surviennent dans la petite enfance et peuvent être atrophiques, avec des extrémités effilées, ou hypertrophiques.

catrisation fracturaire n'est pas bien élucidée, mais le caractère dysplasique du périoste y intervient probablement.

Elles peuvent s'accompagner d'une inhibition de la croissance du cartilage adjacent, à l'origine d'une diminution marquée de la taille de l'os.

Ces défauts de croissance et déformations osseuses peuvent retentir sur la fonctionnalité des articulations adjacentes. Leur traitement, complexe, long et difficile, conduit, parfois encore, après des années d'effort, à une amputation [138,139]. Cependant, l'introduction de techniques de microchirurgie (greffons vascularisés) en a amélioré le pronostic.

#### *Cas particulier de la pseudarthrose congénitale du tibia :*

*Dans la NF1, la fréquence de la pseudarthrose congénitale du tibia est estimée à 2%. Néanmoins, la pseudarthrose, proprement dite, est rarement présente à la naissance. Il s'agit plus d'une courbure tibiale à convexité antérieure et latérale qui va évoluer secondairement vers une fracture et une pseudarthrose avant l'âge de deux ans. Après l'âge de deux ans, il est exceptionnel de voir apparaître une pseudarthrose congénitale du tibia. La fracture survient de façon insidieuse dans les deux premières années de vie, sans réelle douleur. L'enfant peut continuer à marcher avec son orthèse.*

*Il est important de souligner que cette courbure à convexité antérieure et latérale doit être distinguée des courbures congénitales à convexité postérieure et médiale qui sont bénignes et évoluent toujours vers la guérison en ne laissant persister tout au plus qu'une inégalité de longueur [138] (Figure 32).*



**Figure 32: Fille, 6 ans : pseudarthrose congénitale du tibia [160].**

### ***3. Autres manifestations orthopédiques :***

A côté de ces déformations rachidiennes, on peut également trouver [161] :

- des lacunes crâniennes, qui correspondent à des plages d'ostéolyse bien limitées, d'origine dysplasique.
- des anomalies thoraciques à type de pectus excavatum ou de pectus carinatum (2% des cas),
- une macrocéphalie qui se traduit par une augmentation globale du volume de la substance blanche (mégalencéphalie). Elle est définie cliniquement par un périmètre crânien supérieur au 75<sup>ème</sup> percentile, et elle peut être symétrique ou asymétrique. Sa signification pathologique reste débattue. Elle est mise en relation avec les troubles d'apprentissage et doit faire éliminer hydrocéphalie ou tumeur cérébrale [162].

- une petite taille, inférieure au 5<sup>ème</sup> percentile chez près de 30% des patients [163].
- des neurofibromes intra-osseux, un élargissement de la selle turcique, une résorption de l'apophyse clinéoïde antérieure, une hypoplasie et/ou déformation de la mandibule sont plus rares [164].

#### **D-Les complications ophtalmologiques :**

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

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

#### **E-Les complications vasculaires :**

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

### a.1. Sténose pulmonaire et anomalies associées :

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

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

### a.2. Myocardiopathies hypertrophiques :

Les cardiomyopathies hypertrophiques associées à la NF1 ont des causes multiples. Il peut s'agir d'une hypertrophie ventriculaire sous-jacente à une sténose aortique ou d'une compression par un neurofibrome [165,166,167].

Plus exceptionnellement, il peut s'agir d'une tumeur intracardiaque (rhabdomyosarcome par exemple).

### a.3. Autres anomalies cardiaques:

D'autres atteintes cardiaques ont été signalées dans le cadre de la NF1, mais dont le caractère fortuit ne peut être exclu : blocs auriculoventriculaires, prolapsus de la valve mitrale, atrésie de la valve tricuspide, infarctus du myocarde... [168].

### ***b. Anomalies vasculaires:***

Les deux anomalies vasculaires les plus fréquemment rencontrées sont les sténoses ou les occlusions, d'une part, et les anévrismes d'autre part. Elles

vaisseaux, quelques soient leurs localisations

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

#### b.1. Sténoses :

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

Elles peuvent atteindre l'ensemble des territoires vasculaires de l'organisme, mais c'est sans doute la sténose de l'artère rénale qui est la plus notifiée dans la littérature jusqu'à ce jour et identifiée au cours du bilan étiologique d'une hypertension artérielle compliquant la NF1 [169].

#### b.2. Anévrismes :

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

Les anévrismes des artères viscérales sont exceptionnels, les plus fréquents concernent l'artère splénique.

Au niveau cérébral, des cas d'anévrismes du ploygone de Willis et du syphon carotidien ont été décrits [170]. Il s'agit le plus souvent d'anévrismes uniques et généralement sacciformes souvent localisés dans la circulation carotidienne, plus rarement dans la circulation vertébrobasilaire.

usiformes rapportés, n'avaient pas de caractère atteignent avec préférence le territoire vertébrobasilaire [175,150].

Les manifestations cliniques des anévrysmes intracrâniens sont dominées par les hémorragies sous-arachnoïdiennes. Les convulsions, les céphalées et les signes compressifs nerveux peuvent être rencontrés. Parfois la découverte est totalement fortuite.

Le pronostic des lésions anévrysmales est incertain ; elles peuvent se compliquer de rupture.

### b.3. Angiodysplasie :

Les angiodysplasies proprement dites de la NF1 sont rares et se traduisent par des angiomes capillaires, des télangiectasies, des fistules artério-veineuses, des anévrysmes cérébraux voire un syndrome de « Moya-Moya » [177].

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

Au niveau cérébral, des cas d'angiomatose diffuse de type neuroméningée (proche des lésions rencontrées dans la maladie de Sturge-Weber) ou de lésions prolifératives angiomateuses plus localisées (hémangiome caverneux de la fosse postérieure, angiome intra-sellaire), bien que rares, ont été signalés [178,179] .

Sur le *plan étiopathogénique*, l'altération de la fonction du gène NF1 serait responsable des anomalies vasculaires rencontrées dans la NF1. Norton et al. ont démontré par immunohistochimie l'expression de la neurofibromine dans la paroi des vaisseaux cérébraux, rénaux et dans l'aorte de rats et de bœufs, et ont conclu qu'il est possible que la réduction de l'expression de la neurofibromine à

idence élevée de l'atteinte vasculaire associée

En outre, l'étude histologique des parois de vaisseaux altérés chez des patients atteints de la NF1 avait montré une fibrose de l'intima, un amincissement de la média, une fragmentation des fibres élastiques avec formations anévrysmales sur les vaisseaux de 0,5 à 1 mm de diamètre [181].

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

Pour certains auteurs, ces anomalies sont congénitales [182,183], cependant, les fistules artérioveineuses se développent en général après un traumatisme et une intervention chirurgicale peut en être la cause [181,183,184,185]. Ainsi, les reprises sont plus exposées au risque d'hémorragie provoquée par une malformation vasculaire [186].

Enfin, des *vasculopathies induites* par la radiothérapie chez les enfants atteints de NF1 et de gliomes des voies optiques ont été rapportées, témoignant d'une susceptibilité particulière. [187].

#### b.4.L'hypertension artérielle (HTA) :

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

- Une dysplasie vasculaire, responsable d'une coarctation de l'aorte, d'un anévrysme ou d'une sténose de l'artère rénale,

le, responsable d'une compression de l'artère

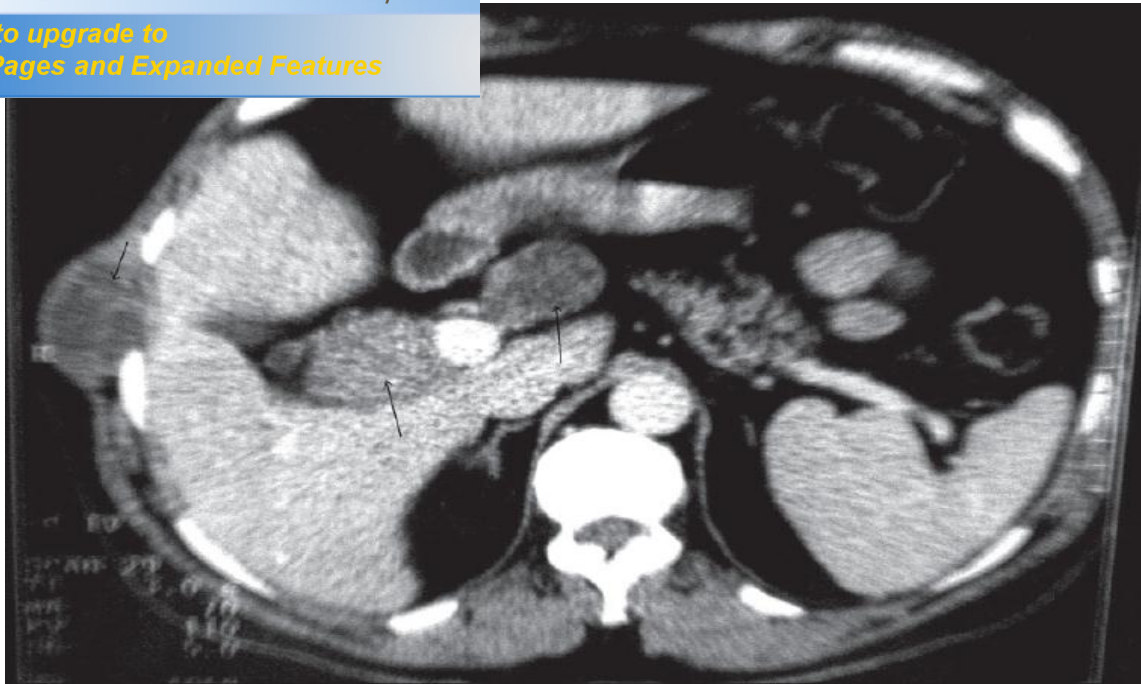
- Un phéochromocytome, qui peut être isolé ou inscrit dans le cadre d'une néoplasie endocrinienne multiple.

Chez l'enfant, l'HTA est habituellement due à une sténose de l'artère rénale [22,188,189,190] atteignant généralement l'origine ou la partie proximale du vaisseau et s'associant dans 25% des cas à une coarctation de l'aorte abdominale.

## **F. Les complications viscérales :**

### ***a. Complications digestives :***

Selon les séries, l'atteinte du tube digestif est présente dans 12 à 40% des cas de NF1, essentiellement après 11 ans [191]. Elle est soit primitive par des lésions spécifiques neurogènes ou de nature glandulaire situées dans le tube digestif, soit secondaire à des neurofibromes extradigestifs comprimant voire envahissant les structures digestives (Figure 33).



**Figure 33: Coupe axiale tomodensitométrique montrant des neurofibromes au niveau du hile hépatique, la région péripancréatique et la paroi latéro-abdominale droite [176]**

a.1. Atteinte indirecte :

L'atteinte indirecte est secondaire à l'extension des tumeurs rétropéritonéales. Ces tumeurs sont le plus souvent asymptomatiques, parfois révélées par un syndrome de masse abdominale. L'infiltration est parfois impressionnante, s'étendant dans la cavité péritonéale, dans le parenchyme hépatique et le médiastin. Le diagnostic est aidé par la l'échographie et le scanner abdominal. La dégénérescence est toujours à craindre et seule une biopsie permet éventuellement de lever le doute.

a.2. Atteinte directe tumorale :

Les tumeurs digestives rencontrées au cours de la NF1 sont des hyperplasies du plexus nerveux sous-muqueux ou myentérique, des tumeurs stromales CD34 positives ; certaines à différenciation neurogène (schwannome,

autres à différenciation musculaire ou

Ces atteintes peuvent être localisées ou diffuses, parfois associées entre elles.

Les localisations par ordre de fréquence décroissante sont le jéjunum, l'estomac, l'iléon, le duodénum, le colon et le mésentère, exceptionnellement le foie (hile ou tractus extra-hépatique) ou le pancréas. Elles sont souvent asymptomatiques, révélées à la palpation ou par une échographie. Parfois elles peuvent être plus bruyantes avec des manifestations diverses.

Pour l'intestin, les manifestations pourront être un pseudo-Hirschprung, des douleurs abdominales, des troubles du transit, une hémorragie digestive, une occlusion ou encore une perforation intestinale.

Pour les localisations gastriques, les patients pourront présenter une dyspepsie, une douleur ulcéreuse ou une hémorragie digestive, et pour le foie une cholestase en cas de localisation de neurofibromes sur le tractus biliaire ou en périportal. En effet, dans les localisations hépatiques, les neurofibromes plexiformes infiltrent souvent les espaces portes et la région périhépatique. Leur exérèse chirurgicale est souvent délicate voire impossible, et seule leur extension peut marquer la transformation maligne [192].

### ***b.complications pulmonaires :***

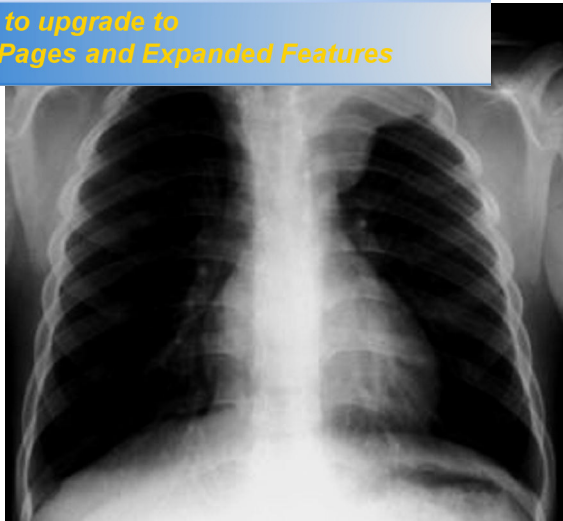
Les atteintes respiratoires dans le cadre de la NF1 sont rares mais peuvent être sévères en termes de morbi-mortalité [193]. Leur physiopathologie reste inconnue et le rôle aggravant voire causal du tabagisme, qui lui est souvent associé, reste à démontrer.

Le développement des neurofibromes peut se faire aux dépens des voies aériennes supérieures et inférieures. Le principal symptôme sera la dyspnée, puis viendront se greffer la dysphagie, la dysphonie, la toux et les fausses routes. Une insuffisance respiratoire aiguë sera à craindre, particulièrement en cas d'anesthésie générale, et un bilan par scanner cervicothoracique et endoscopie ORL et/ou bronchique est encouragé chez ces patients [194,195,196,197,198].

**\*Atteintes médiastinales :**

Des neurofibromes en grand nombre peuvent se développer dans le médiastin, en situation paravertébrale, ou bien alors être disséminés le long des trajets nerveux (Figure 34). Le risque est dans un premier temps celui de la compression : compressions vasculaires avec apparition d'un «syndrome cave supérieur» [199], compressions des voies aériennes avec obstruction extrinsèque de l'arbre trachéo-bronchique, compressions oesophagiennes et/ou nerveuses (plexique, radiculaire ou médullaire).

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



**A**



**B**

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

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

**B. Imagerie par résonance magnétique, coupe coronale pondérée en T1 après injection : masse hétérogène multinodulaire infiltrant les premiers trous de conjugaison dorsaux, sans développement intracanalair [160].**

**\*Atteintes du parenchyme pulmonaire :**

Une atteinte parenchymateuse associant des lésions kystiques ou emphysémateuses [200]des sommets à une fibrose des bases [201,202,203,204] est bien décrite. Elle doit être recherchée, chez tous les patients NF1 avec symptômes respiratoires, par un scanner thoracique à coupes millimétriques. Une exploration fonctionnelle respiratoire doit être systématique.

**\*Atteintes vasculaires pulmonaires :**

Des cas d'hypertension artérielle pulmonaire précapillaire ou idiopathique ont été également décrits [205,206]. Cette atteinte est probablement liée à la

onaire (par destruction du parenchyme et des vaisseaux pulmonaires), ainsi qu'aux complications de l'hypoxémie chronique (due au remodelage vasculaire).

### **\*Troubles de la commande respiratoire :**

En fonction de leur localisation à proximité des nerfs périphériques, des racines nerveuses ou du système nerveux central, les neurofibromes peuvent être responsables de compressions neurologiques sévères induisant des troubles de la commande respiratoire.

Les neurofibromes à proximité des racines nerveuses peuvent entraîner une compression radiculaire, plexique ou médullaire avec une possible répercussion sur la fonction respiratoire.

Les neurofibromes développés à partir des nerfs phréniques peuvent conduire à des paralysies diaphragmatiques, uni ou bilatérales [210], avec une dyspnée et un trouble ventilatoire restrictif, aggravés par la position allongée.

Enfin, La NF1 peut aussi faire le lit de tumeurs malignes du système nerveux central [207,208] (comme des astrocytomes, des méningiomes) notamment au niveau du bulbe rachidien où siège le centre de commande respiratoire, et entraîner alors une hypoventilation alvéolaire nocturne, mais aussi diurne [209,211,150]

### ***c.Complications urinaires :***

L'atteinte de l'appareil urinaire est quasi-exclusivement vésicale. Il s'agit de neurofibromes sous-muqueux à développement endoluminal dont le diagnostic peut être évoqué à l'échographie. Celle-ci montre un épaissement diffus et important de la paroi vésicale avec une masse plus ou moins importante faisant

La cystographie montre une ou plusieurs empreintes vésicales de type sous-muqueux. Le retentissement sus-jacent est inconstant, mais possible.

L'atteinte diffuse au pelvis peut se voir et touche l'uretère distal, la prostate, les vésicules séminales, les cordons spermatiques et les testicules [212,213]. Les neurofibromes peuvent se traduire par une distension et un déplacement de la vessie et de l'uretère [214,215], par une hydronéphrose secondaire à une localisation au niveau du méat urétéral ou un déplacement urétéral par une masse des tissus mous.

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

Cliniquement, la localisation urinaire peut se manifester par une hématurie, des douleurs pelviennes et une pollakiurie.

L'urographie intraveineuse et la cystographie sous-estimaient l'extension lésionnelle au niveau du pelvis [216]. Actuellement l'IRM, la TDM et l'échographie permettent une évaluation complète de l'extension tumorale.

### **G.Les complications endocriniennes :**

*\*Le phéochromocytome* est dix fois plus fréquent chez les patients NF1 que le reste de la population supposée normale [217] ; son incidence au cours de la NF1 est de 0,1 à 5,7% [218,219,220,221,222,216].

Il est unilatéral dans 90% des cas [223], de siège le plus souvent surrénalien. Cependant, il pourrait avoir une localisation ectopique à savoir la

sympathiques abdominales et l'organe de [221,219]. Il survient chez le sujet jeune, avec une moyenne d'âge de 42 ans, rarement avant 20 ans [219,220] et exceptionnellement dans l'enfance. Il est souvent isolé mais peut parfois s'intégrer dans un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples.

Exceptionnellement asymptomatique [224,30,226], le phéochromocytome s'accompagne le plus souvent d'un florilège de manifestations adrénérgiques permanentes ou intermittentes : sueurs, céphalées, palpitations, tachycardie, pâleur et anxiété [226, 227, 228, 229, 230]. L'HTA est présente dans 9 cas sur 10 [227,228] ; elle peut être permanente ou paroxystique avec une tension artérielle normale entre les crises rendant le diagnostic plus difficile. Aussi, le phéochromocytome peut être associé à une hypotension orthostatique. Ailleurs, des douleurs abdominales et/ou un syndrome de masse abdominale peuvent être un mode de révélation de cette tumeur [231 ].

Le diagnostic biologique repose sur le dosage urinaire et plasmatique des catécholamines et leurs métabolites principaux [223,229,231,232]. En effet, la sensibilité des métanéphrines et normétanéphrines est comprise entre 78 et 100% [231]. Leur spécificité est variable ; elle dépend des pathologies et des traitements suivis par les patients dont certains sont à l'origine de faux positifs.

Le diagnostic topographique est basé sur l'échographie qui objective une masse tissulaire, ovaire, bien limitée [223].

Le scanner abdominal permet de compléter les données de l'échographie avec une sensibilité comprise entre 75et 100% et une spécificité entre 50 et 100% [231]. Il est moins performant en cas de localisations extra surrenaliennes et de phéochromocytome récidivant. L'IRM apporte une précision anatomique

permet d'offrir une spécificité tissulaire qui la rapproche de la scintigraphie à la MIBG. Sa sensibilité est comprise entre 75 et 100% mais elle est supérieure à celle du scanner pour les tumeurs bilatérales et extrasurrénales. Elle trouve son indication chez la femme enceinte [227,233,231].

Quant à la scintigraphie à la méta-iodobenzyl guanidine (MIBG), elle semble être l'examen de référence, puisqu'elle permet de caractériser la nature de la tumeur découverte éventuellement à la TDM ou à l'IRM et de réaliser une imagerie à corps entier à la recherche de métastases, de tumeurs multiples ou de récurrence du phéochromocytome.

Comme pour beaucoup de tumeurs endocrines, l'étude histologique de la tumeur ne permet pas toujours d'affirmer la malignité ; cette dernière est diagnostiquée sur l'évolution de la tumeur si apparaît une invasion des organes adjacents, une récurrence ou devant des métastases à distance, parfois tardives [230], qui peuvent intéresser les ganglions lymphatiques, les os, le foie et les poumons [219,226,230].

L'association maladie de Von Recklinghausen et phéochromocytome malin est rare. Elle se voit dans 11,5% des cas [223,219]. Hirofumi et coll. ont retrouvé dans la littérature 17 cas de phéochromocytome malin, et leur cas était le dix-huitième.

*\*Les anomalies pubertaires* rencontrées au cours de la NF1 sont rares. Il s'agit soit d'une puberté précoce associée à un gliome du chiasma optique, soit d'un retard pubertaire retrouvé dans 1,5% des cas [4].

ent la recherche systématique de *néoplasies* multiples (MPN) devant une NF1. Cette association pathologique fut décrite en 1910 par Suzuki ; sa fréquence varie selon les séries et elle se voit généralement chez le sujet jeune [234].

### **H. Les complications carcinologiques : [3,235,244]**

Chez les sujets atteints de NF1, le risque relatif (RR) de tumeurs cérébrales et de cancers est de 16,3. Ce RR varie largement selon le type de tumeur. Les deux sexes sont également touchés et l'âge conditionne le type de tumeur : les GVO, les leucémies et les tumeurs embryonnaires étant l'apanage de l'enfant.

Les registres de cancer de l'enfant indiquent une incidence de NF1 multipliée par 6 par rapport à la population générale et on dénombrerait 3 à 5% de lésions malignes chez l'enfant et jusqu'à 20% chez l'adulte [124].

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

#### ***a. Tumeurs malignes des gaines nerveuses (MPNST) ou neurofibrosarcomes :***

Très rares avant l'âge de 10 ans, les tumeurs malignes des gaines nerveuses (appelées également neurofibrosarcomes) constituent la principale complication de la NF1 à l'âge adulte [236].

Ce sont des sarcomes des tissus mous hautement invasifs qui croissent à partir des nerfs périphériques et qui sont très fréquemment métastatiques. Ils sont très agressifs et d'un pronostic très délétère pour les patients [237] (Figure 35) .



**Figure 35: fille de 14 ans. IRM coronale pondérée en T1 après injection de produit de contraste : dysplasie du canal rachidien avec méningocèles lombaires droites, masse arrondie hétérogène développée dans le muscle psoas droit : neurofibrosarcome [160]**

le risque de développer un neurofibrosarcome dans la population générale est de 0,001% ; ce risque atteint 5% chez les patients atteints de NF1 [237,238,240] témoignant ainsi d'une grande spécificité pour cette maladie.

Le neurofibrosarcome survient dans 60% des cas au sein d'un neurofibrome plexiforme préexistant. Les facteurs qui entrent en jeu dans la transformation maligne de ces neurofibromes ne sont pas connus et leur analyse histologique ne révèle aucun caractère prédictif.

La surveillance des patients atteints de NF1 et porteurs de neurofibromes plexiformes doit donc être très attentive, encore plus s'ils sont nombreux, ou étendus. L'apparition de douleurs chez un patient atteint de NF1 et porteur de neurofibromes plexiformes doit faire suspecter une transformation en neurofibrosarcome [106].

augmentation rapide de la taille de la tumeur, le ou l'apparition d'un déficit neurologique. Cependant, les neurofibromes plexiformes peuvent présenter des périodes de croissance rapide, suivie de périodes de quiescence relative. L'évolutivité n'est pas synonyme de malignité [237]. La tumeur se développe le plus souvent lors de la seconde ou de la troisième décennie. Elle touche surtout le tronc (50%), les extrémités (30%) et la région cervico-faciale (20%).

Le taux de survie à 5 ans des patients NF1 ayant un MPNST est de 21%, alors que celui des MPNST sporadiques est de 42% [241].

Les taux de récurrence varient de 38 à 45% selon les études, et on observe des métastases, dans 50 à 80% des cas, localisées le plus souvent au niveau pulmonaire, hépatique, osseux, ganglionnaire ou cérébral [240].

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

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

Même si ces signes sont typiques, et qu'il n'existe que peu de diagnostics différentiels, une réaction à la MIB 1, marqueur de l'activité cellulaire, est systématiquement réalisée. Elle permet de faire la différence entre un neurofibrome à forte composante cellulaire et un neurofibrosarcome.

### **erveux central :**

Elles sont surtout représentées par *les gliomes du tronc*, dont 50% sont découverts à l'occasion d'IRM réalisées notamment dans le cadre du suivi des GVO (tumeur intracrânienne la plus fréquente au cours de la NF1) avec lesquels ils sont associés dans 20 à 40%.

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

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

Le thalamus, les hémisphères cérébraux, le cervelet, la moelle épinière et les méninges peuvent, eux aussi, être le siège d'*astrocytomes, épendymomes, médulloblastomes, tumeurs neuroectodermiques dysembryoplasiques ou méningiomes* [242].

### **c. Les hémopathies malignes :**

Le risque global des hémopathies malignes associées à la NF1 n'excède pas 1%. Il s'agit de leucémies aiguës myéloblastiques, de leucémies myéloïdes chroniques juvéniles (LMCJ) et de myélodysplasies avec monosomie 7 du nourrisson (10% liées à la NF1) [243]. Leur présentation clinique et leur pronostic ne diffèrent pas des formes non associées à la NF1, en dehors de la présence possible de xanthogranulomes cutanés.

En effet, le risque de leucémie myéloïde est extrêmement faible au cours de la NF1 (0,004% des cas), mais semble augmenter en cas d'association avec des xanthogranulomes juvéniles [39]. Ainsi, la présence de XG et de NF1 chez un

médecin de la possibilité d'apparition d'une tumeur, en particulier chez les patients ayant des antécédents familiaux de NF1.

#### ***d. Tumeurs malignes secondaires :***

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

Des études concernant les enfants NF1 traités pour une complication tumorale ont montré une augmentation significative du nombre de tumeurs malignes secondaires au traitement (ostéosarcome, syndrome myélodysplasique...) [39].

Le traitement des tumeurs malignes doit donc être très spécifique et nécessite une prise en charge adéquate compte tenu du risque d'apparition d'une seconde néoplasie (ostéosarcome, leucémie myéloïde) après un traitement génotoxique (radiothérapie, chimiothérapie) .

A decorative border consisting of a black rectangular frame with leafy branch illustrations in the top-left and bottom-right corners.

# DIAGNOSTIC DE LA NF1

### **A. Critères diagnostiques :**

En 1988, une conférence de consensus du National Institut of Health [245] a déterminé les critères diagnostiques de la neurofibromatose de type 1. Ces critères ont été réaffirmés en 1997 après revue des principales avancées scientifiques [6].

Sont atteints les individus présentant au moins deux des sept critères suivants :

- Au moins six taches café au lait, de plus de 5 millimètres de diamètre avant la puberté et de plus de 15 millimètres de diamètre après la puberté.
- Au moins deux neurofibromes, quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme.
- Des lentigines axillaires ou inguinales.
- Un gliome du nerf optique.
- Au moins deux nodules de Lisch.
- Une atteinte osseuse caractéristique : dysplasie du sphénoïdale ou amincissement de la corticale d'un os long, avec ou sans pseudarthrose.
- Un parent du premier degré (parent, frère, soeur, enfant) atteint de NF1 selon les critères évoqués ci-dessus.

- ◆ Chez l'adulte, le diagnostic de la NF1 est habituellement facile sur les données de l'examen clinique.
- ◆ Par contre dans la petite enfance, où les taches café au lait peuvent rester longtemps le seul signe, en l'absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens [39]. En effet, les nodules de Lisch ne sont retrouvés que chez 10% des enfants de moins de deux ans et les neurofibromes n'apparaissent que tardivement au moment de la pré-adolescence. Ainsi, le recours à l'IRM cérébrale chez l'enfant est parfois utile pour poser un diagnostic positif. Elle peut révéler un gliome des voies optiques asymptomatique ou mettre en évidence des hypersignaux sur les images pondérées en T2 (objets brillants non identifiés ou OBNI) qui ont également une grande valeur diagnostique.

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

### **C. Les signes radiologiques dans la NF1 :**

L'exploration initiale devrait se limiter à un bilan lésionnel du squelette et à une tomодensitométrie (ou IRM) cérébrale de principe. Les autres explorations ne seront pratiquées qu'en fonction de signes cliniques d'appel éventuels.

Les facteurs de gravité sont liés à la scoliose, à la pseudarthrose tibiale, à l'atteinte des voies optiques et aux lésions de l'artère rénale.

### **céphaliques :**

- ◆ La macrocéphalie est présente chez environ 70% des enfants. Elle peut être symétrique ou asymétrique et ne s'accompagne pas de signes radiologiques d'hypertension intracrânienne. Elle est due à une augmentation du volume cérébral [164,248].
- ◆ La dysplasie osseuse du crâne comprend :

#### a) Les lacunes de la voûte :

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

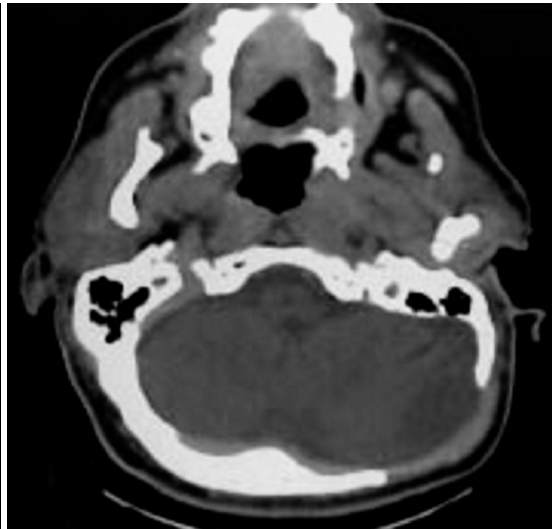
#### b) La dysplasie sphénoïdale :

l'hypoplasie de la grande aile du sphénoïde est une lésion très caractéristique de la NF1. Elle cause un défaut dans le mur orbitaire postérieur avec possibilité d'une hernie du lobe temporal dans l'orbite [249].

En tomodynamométrie, le défaut de la grande aile du sphénoïde s'associe à un élargissement antéro-postérieur de la fosse crânienne moyenne (Figure 37). On retrouve parfois une *hémihypertrophie du crâne* homolatérale alors que les cellules ethmoïdales et le sinus maxillaire homolatéraux sont hypoplasiques. La selle turcique peut être élargie et inclinée du côté de la dysplasie sphénoïdale, sans pathologie hypophysaire associée [142].



A

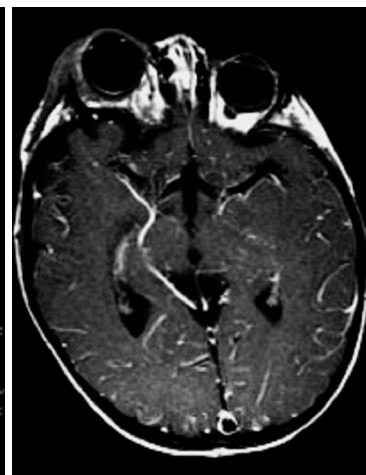


B

**Figure 36 :**

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

**B. Tomodensitométrie : confirmation du defect osseux [160].**



A B C

**Figure 37 :Garçon, 2 ans : dysplasie sphéno-orbitaire droite [160].**

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

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

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

mes (GVO) :

La définition radiologique du GVO comporte un épaississement du nerf optique et du chiasma (Figure 38). La prise de contraste est variable et peut être absente [250]. L'atteinte bilatérale des nerfs optiques, quelle que soit la portion concernée, est un signe neuroradiologique reconnu comme spécifique de la NF1.

L'atteinte des nerfs optiques consiste soit en un élargissement tubulaire et tortueux du nerf, de taille supérieure à 3mm [251], soit en une masse fusiforme.

Il existe une infiltration tumorale périneurale circonférentielle, s'étendant à l'espace sous-arachnoïdien et respectant le plus souvent les fibres nerveuses centrales. Cette infiltration périneurale se traduit en IRM par un élargissement fusiforme du nerf, iso-intense au parenchyme cérébral en séquence pondérée T1, avec un hypersignal en séquence pondérée T2.

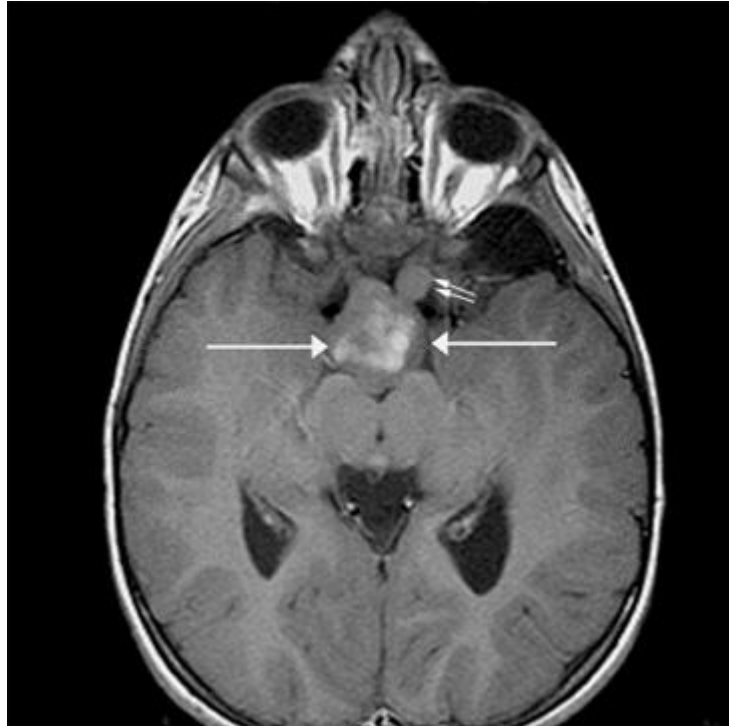
Ces tumeurs peuvent également concerner le chiasma, les radiations optiques et l'hypothalamus. La classification établie par Dodge et al. comprend 3 stades [252] :

dans le stade 1, la tumeur concerne uniquement le nerf optique ;
dans le stade 2, la tumeur atteint le chiasma, avec ou sans atteinte du nerf optique ;
dans le stade 3, il existe une atteinte des radiations optiques ou de l'hypothalamus.

\*\*\*Autres tumeurs :

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

peuvent être retrouvées : des gliomes de bas grade, des méningiomes, des ependymomes.



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

\*\*\*Les lésions dysplasiques intra-parenchymateuses :

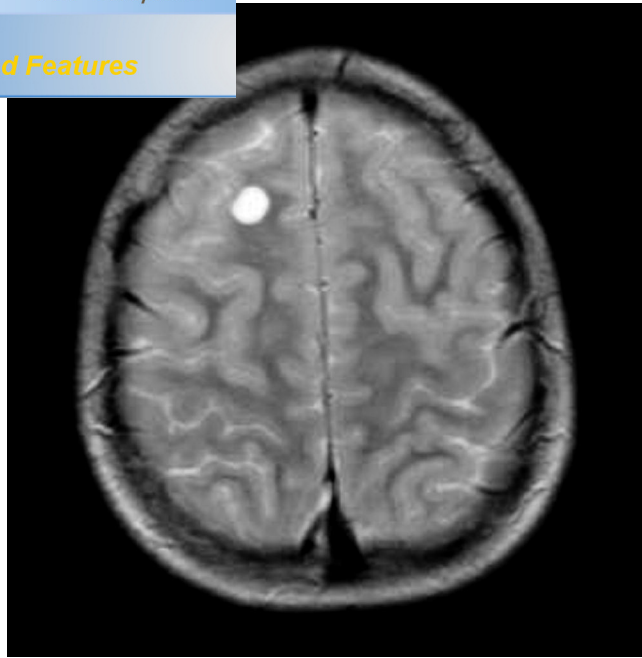
Les OBNI ou objets brillants non identifiés correspondent à des zones focales d'intensité de signal élevée en séquence T2 à l'IRM [253] (Figure 39). Ces hyperintensités se manifestent par des zones anormalement brillantes au niveau du cerveau et de la moelle épinière [254]. Elles sont considérées comme pathognomoniques de la NF1 et pourraient à l'avenir constituer un critère diagnostique [255].

OBNI surviennent sans effet de masse significatif et en dehors de tout signe neurologique focal ou de macrocéphalie [144]. Leur prévalence est estimée entre 43 et 79% [256], de manière accrue chez les garçons selon certaines études [254], et ils impliquent chez la grande majorité des patients en étant porteurs des sites cérébraux multiples. Plusieurs études ont ainsi rapporté que plus de 60% des enfants étaient concernés par 2 régions ou plus [257,254,255].

Par ailleurs, les OBNI sont systématiquement localisés dans les ganglions de la base, mais ils sont également souvent observés dans le cervelet, le tronc cérébral, le thalamus, et parfois dans d'autres structures de la substance blanche ou de la substance grise [112,3,145].

Comme l'indique leur nom, la signification clinique des OBNI reste incomprise pour le moment [146,259]. Plusieurs hypothèses spéculent sur l'histoire naturelle de ces hyperintensités : tumeurs de faible grade, hétérotopies, hamartomes, myéline chimiquement anormale, fluide accru de myéline associé à une prolifération gliale hyperplasique ou dysplasique.

L'hypothèse explicative la plus aboutie est celle de North et al., supposant que les OBNI sont liés à la mutation initiale du gène NF1 [255]. Cette mutation entraînerait un contrôle anormal de la croissance et de la différenciation cellulaire dans le cerveau de certains patients, provoquant des aires de gliose dysplasique et de myélinisation aberrante à l'intérieur du parenchyme cérébral. Ces phénomènes seraient assimilables à des lésions, sources de perturbation des circuits neuronaux, lesquelles apparaîtraient en retour comme des zones d'intensité de signal augmentée à l'IRM.



**Figure 39 : Objet Brillant Non Identifié à l'IRM en T2, de 10 mm de diamètre, localisé dans la substance blanche du lobe frontal droit en coupe axiale chez un enfant NF1 âgé de 11 ans [265].**

### ***2. L'atteinte rachidienne et pararachidienne :***

\*\*\*La dysplasie osseuse concerne également les vertèbres avec une déformation concave de la corticale osseuse, encore appelée « **scalloping** » ou *Festonnement vertébral* [260] (Figure 40). Il s'agit d'une hyperconcavité d'une des faces non discales, d'un ou plusieurs corps vertébraux, plus fréquemment observée à la face postérieure des vertèbres lombaires.

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

Parfois également en avant et les vertèbres ainsi touchées sur leurs deux faces antérieure et postérieure présentent alors un aspect en diabolo. Plus rarement, on observe un festonnement latéral .

\*\*\*Les anomalies de la statique sont retrouvées dans 40% des cas :

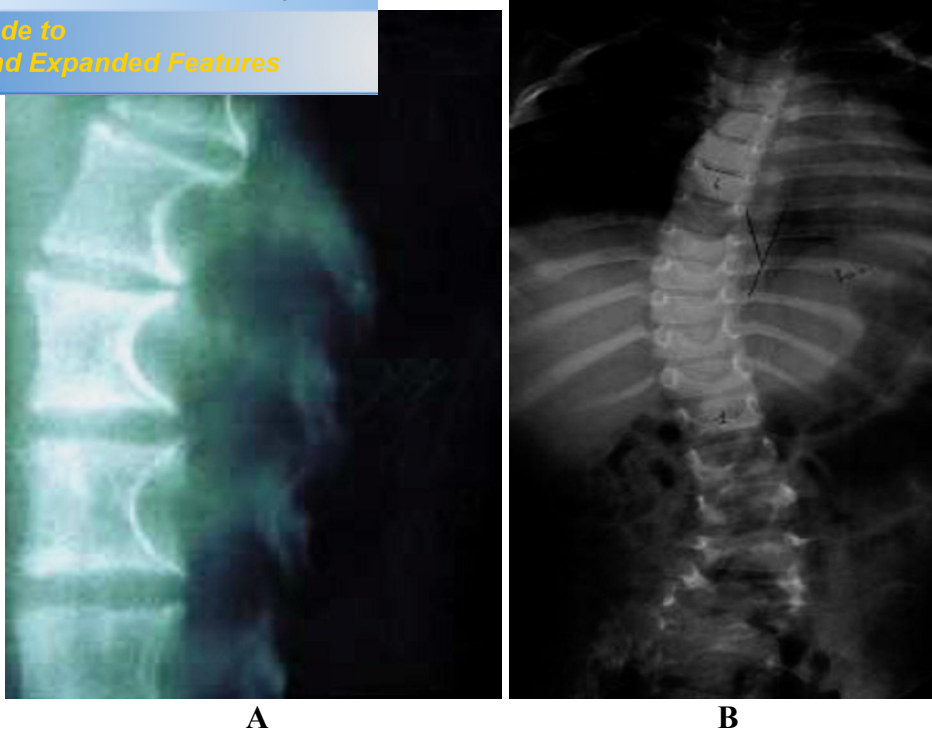
La cyphose cervicale est très évocatrice de la NF1. C'est une cyphose pure évolutive, sans scoliose associée, à court rayon, en règle centrée sur les vertèbres cervicales moyennes. Il existe un tassement cunéiforme des vertèbres qui présentent également des signes de dysplasie ectodermique.

La gravité potentielle de cette atteinte justifie un examen systématique du rachis cervical avant toute anesthésie ou geste thérapeutique sur le reste du rachis [261].

Parfois on retrouve une lordose cervicale exagérée, une lordose dorsale ou une cyphoscoliose dorsolombaire (Figure 40).

Les scolioses sont souvent évolutives ( $5^{\circ}$  par an en moyenne) et justifient parfois un traitement actif [262].

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



**Figure 40 :**

**A. Dystrophie osseuse caractéristique de la NF1 : scalloping vertébral [39].**

**B. Garçon, 3 ans ; Face du rachis dorsolombaire: scoliose dorsolombaire, amincissement des pédicules gauches lombaires [160].**



**Figure 41 : IRM du rachis cervical ; coupe sagittale( T2) : multiples neurofibromes au niveau des régions cervicales superficielles et profondes. [246,258].**

attiques :

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

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

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

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

L'évolution est variable : stabilisation ou involution lente laissant place à une hypertrophie en largeur de l'os, avec parfois une corticale festonnée.



**Figure 42 : Garçon, 8 ans : hématome sous-périosté ossifié du tiers moyen du tibia [160].**

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

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

La pseudarthrose « congénitale » peut toucher également les deux os de l'avant-bras et être présente dès la naissance, ou se développer pendant la première décennie. Les aspects varient d'une bande claire transversale au sommet de l'incurvation à la véritable solution de continuité avec désalignement des fragments dessinant une angulation nette. Le fragment supérieur présente une extrémité évasée, concave avec une obturation du canal médullaire. Le fragment inférieur est pointu et s'invagine dans la concavité du fragment sus-jacent (aspect dit « en sucre d'orge sucé »).

ent curable a un très mauvais pronostic

\*\*\*Les fibromes osseux bénins ont un aspect semblable à celui observé en dehors de la NF1.

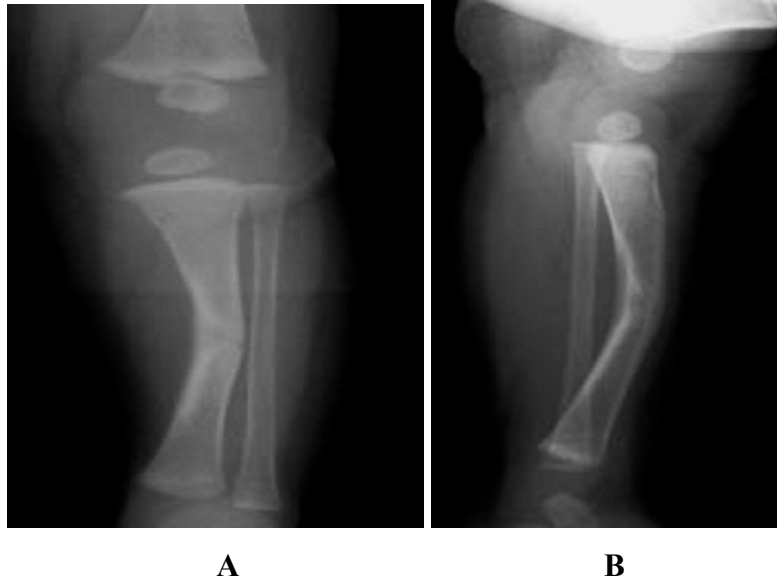


Figure 43 :

**A, B : Garçon, 5 mois. Radio standard de la jambe gauche face et profil. Incurvation de la jambe gauche : courbure congénitale du tibia avec angulation postéro-interne.[160]**

#### ***4. Atteintes vasculaires :***

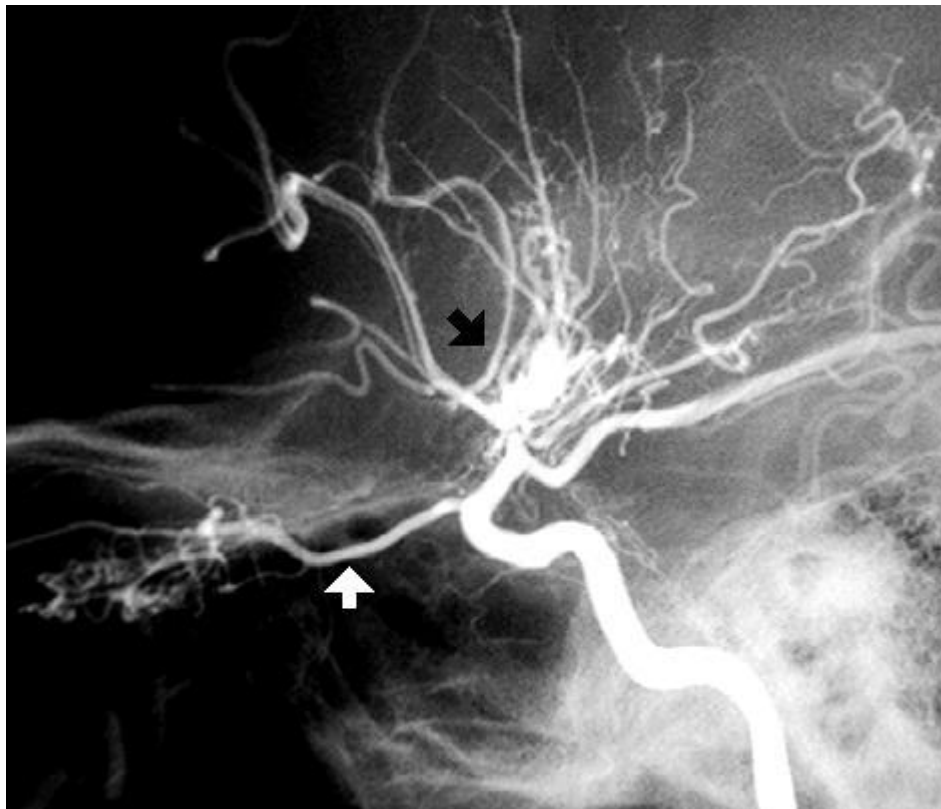
##### 4.1. Atteintes cérébrovasculaires :

Les altérations vasculaires cérébrales sont mises en évidence par l'artériographie. Il s'agit surtout de sténoses artérielles [263] portant essentiellement, mais non exclusivement, sur le système carotidien. Il semble s'agir de sténoses stables non évolutives.

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

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

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



**Figure 44 : image angiographique montrant une sténose de l'artère carotide interne avec développement d'un réseau de néovascularisation collatérale de suppléance donnant un aspect en volute de fumée «Moya-Moya » [239].**

#### 4.2. Atteinte rénovasculaire :

Un écho doppler des artères rénales peut être réalisé en première intention devant une HTA chez un enfant atteint de NF1, à la recherche d'une lésion

stic d'HTA rénovasculaire dans le cadre de la artériographie rénale. En effet, il s'agit de l'examen complémentaire essentiel pour explorer les patients atteints de NF1 présentant une HTA.

L'artériographie rénale est nécessaire pour déterminer précisément les lésions des artères rénales[264].

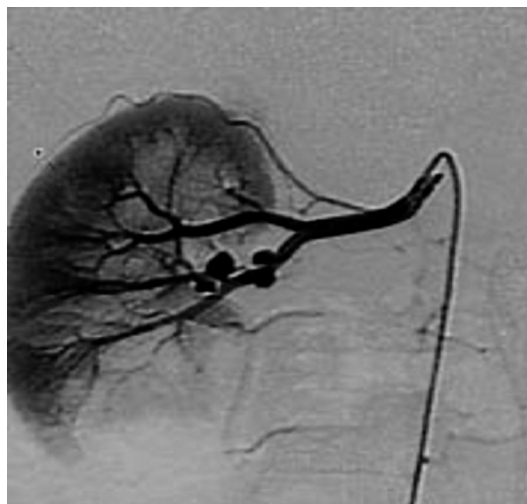
Les aspects angiographiques des lésions des artères rénales que l'on peut rencontrer sont :

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

L'angioscanner spiralé est un examen non invasif, qui permet d'étudier la lumière et la paroi artérielle, mais nécessite une injection intraveineuse de produit de contraste iodé en quantité bien plus importante que pour l'artériographie (120ml). Le couplage de l'angioscanner et de l'écho doppler améliorerait la sensibilité à près de 100%[266].



**Figure 45 : image angiographique montrant une sténose unifocale tronculaire de l'artère rénale droite [247] .**



**Figure 46. Fille, 9 ans., artériographie sélective de l'artère rénale droite : anévrysmes dysplasiques de l'artère rénale droite [160].**

## ulaires :

### ***1. Le diagnostic indirect :***

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

Il repose sur l'analyse de ségrégation de polymorphismes intragéniques de l'ADN de type STR (*simpleó sequence tandem repeat*) localisés dans les introns, permettant ainsi de caractériser le chromosome 17 porteur de la mutation délétère, en déterminant l'haplotype à risque dans la famille analysée [279].

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

### ***2. Le diagnostic direct :***

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

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

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

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

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

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

### ***3. Le diagnostic prénatal :***

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

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

En effet, le diagnostic prénatal n'est à envisager dans les formes familiales que si l'analyse de ségrégation des polymorphismes de l'ADN est informative

is les formes sporadiques, si et seulement si la mutation a été identifiée (ce qui est rare). Il intéresse surtout ceux qui ont eu, dans leur expérience personnelle ou familiale, une ou plusieurs complications de la NF1.

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

Ce test génétique anténatal consiste en la réalisation de biopsies des villosités chorales trophoblastiques entre la 10<sup>ème</sup> et la 11<sup>ème</sup> semaine de gestation, ou de prélèvements de cellules amniotiques par amniocentèse à partir de la 16<sup>ème</sup> semaine d'aménorrhée. Ces examens comportent un faible risque d'avortement et ne sont réalisés que si les parents envisagent d'interrompre la grossesse si l'embryon est porteur du gène NF1 muté [140].

#### ***4. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) :***

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

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

Cette technique nécessite, elle aussi, une consultation génétique préalable.

els :

### **1.La neurofibromatose de type2 :**

De toutes les formes de neurofibromatoses, la neurofibromatose de type2 constitue le principal diagnostic différentiel de la NF1 [267,268].

Ses critères diagnostiques ont été définis par la conférence de consensus du National Institut of Health (NIH) en 1988 [269] (cf. chapitre classification des neurofibromatoses).

### **2.Syndrome de Noonan :**

Les signes cliniques d'un syndrome de Noonan comprennent une dysmorphie faciale caractérisée par une ptôse palpébrale, une hypoplasie de l'étage moyen de la face, un cou court et pterygium colli, des cheveux implantés bas et tournés en arrière, une petite taille, un pectus excavatus, un lymphoedème, une faiblesse musculaire, un retard pubertaire, des troubles cognitifs et une malformation cardiaque surtout à type de sténose de l'artère pulmonaire congénitale. Le syndrome de Noonan est dû à une mutation du chromosome 12 en 12q24.3 [270]

### **3.Syndrome de Watson :**

Sont ainsi nommés des cas familiaux à transmission autosomique dominante associant taches café au lait, sténose valvulaire pulmonaire et retard psychomoteur. Il semble être une forme allélique de NF1.

Le syndrome Leopard associe une sténose artérielle pulmonaire, des lentigines multiples, une dysmorphie cranio-faciale, une petite taille, une surdité et un retard mental variable [271].

### **5.Le syndrome Portée :**

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

L'épaississement en masse cérébriforme des paumes et des plantes est particulièrement évocateur.

L'histologie des masses sous-cutanées correspond à des tumeurs lipomateuses, hamartomateuses et/ou angiomateuses.

La plupart des cas sont sporadiques, probablement liés à une mutation non létale, uniquement sous forme mosaïque [272]

### **6.La maladie de Von Hippel-Lindau :**

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

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

nt alors basés sur [273,274] :

- La présence soit d'au moins 2 hémangiomes, quelle que soit leur localisation, soit d'un hémangioblastome accompagné d'une autre lésion majeure .
- Ou, en présence d'une histoire familiale démonstrative (80% des cas), une seule lésion majeure suffit à affirmer le diagnostic .

### **7.Le syndrome de Carney :**

Il associe des lentigines, des myxomes « en particulier cutanés et cardiaques » et des anomalies endocriniennes [268 ].

### **8.Le syndrome de Mc Cune-Albright :**

Il associe des taches café au lait à bords irréguliers, puberté précoce et dysplasie fibreuse polyostotique.

### **9.Le syndrome NEM IIb ou III :**

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

### **10.Autres affections :**

- Le syndrome du naevus épidermique
- Les lipomatoses
- Le syndrome de Bannayan-Riley-Rulvalcaba
- Le syndrome de Klippel-Trenaunay ( hémangiome et hemihypertrophie)
- Schwannomatoses [275].

A decorative rectangular frame with black lines. The top-left and bottom-right corners are adorned with a detailed illustration of an olive branch with several olives. The text "SEVERITE & EVOLUTION" is centered within the frame in a bold, black, serif font.

**SEVERITE**  
**&**  
**EVOLUTION**

variable en terme de sévérité clinique, eu égard à son caractère « multisystème » : seulement 20% des enfants atteints ont des complications physiques significatives [276].

La plupart des patients ne présentent que des symptômes légers avec très peu de complications, indétectables pour des personnes non familiarisées [277].

Dans d'autres cas, la maladie se manifeste par des atteintes cognitives sévères, des déformations physiques pouvant se caractériser par des défigurations ou des complications médicales sérieuses pouvant engager le pronostic vital [146,258].

En 1987, Riccardi a proposé de graduer la sévérité de la maladie en 4 grades [278], de « sévérité minimale » à « très sévère », en passant par « sévérité moyenne » et « sévère ». Ces grades sont déterminés par une augmentation du nombre de symptômes, mais aussi par leur retentissement sur le plan physique, scolaire et comportemental :

- ◆ Grade 1 : TCL seules ou avec un petit nombre de neurofibromes cutanés sans conséquences cosmétiques ou fonctionnelles.
- ◆ Grade 2 : neurofibromes cutanés en grand nombre et/ou entraînant des conséquences cosmétiques ou fonctionnelles limitées.
- ◆ Grade 3 : neurofibromes cutanés en grand nombre, neurofibromes viscéraux, manifestations orthopédiques (pseudarthroses, scolioses), hypertrophie osseuse locale modérée, épilepsie bien contrôlée.
- ◆ Grade 4 : atteinte sévère avec retentissement majeur incluant : tumeurs intracrâniennes et spinales, schwannomes malins, neurofibrosarcomes, phéochromocytomes, épilepsies non contrôlées, retard mental, hydrocéphalie et hypertrophie osseuse progressive ou diffuse.

Il est quasi-complète à l'âge de 5 ans, les symptômes peuvent évoluer avec le temps. Il reste cependant difficile de prédire cette évolution à long terme, même si les stades de Riccardi permettent de suivre les principaux changements au cours de la vie.

En effet, certains des symptômes (notamment dermatologiques) peuvent être observés dès la naissance ou dans la petite enfance mais une apparition progressive plus tardive est aussi possible. En plus, certains signes cliniques tendent à s'exacerber à la puberté et pendant la grossesse, possiblement à cause de l'influence de certaines hormones [146].


Les complications comme l'hypertension, la défiguration, les tumeurs cérébrales et la malignité seraient plus communes et sévères à l'âge adulte [145]. Ceci étant, les risques de complications diffèrent selon la tranche d'âge [279].

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



Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



# TRAITEMENT

Il n'y a aucun traitement spécifique de la neurofibromatose de type 1. La prise en charge des patients correspond à une surveillance régulière et au traitement des complications éventuelles.

## **I-Traitement des manifestations cliniques de la NF1 :**

### **A.Manifestations cutanées :**

Les manifestations dermatologiques sont quasiment constantes au cours de la neurofibromatose de type 1 [95,3]. Elles peuvent être gênantes esthétiquement et font souvent l'objet d'une demande thérapeutique de la part des malades.

#### **1.Taches café au lait :**

Elles sont le plus souvent peu gênantes esthétiquement. En cas de demande de traitement, le laser YAG et l'exision par un chirurgien plasticien des zones hyperpigmentées avec greffes ou lambeaux constituent les moins mauvaises des solutions [275,280].

#### **2.Neurofibromes cutanés :**

##### 2.a.Traitement médical :

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

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

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

urgical :

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

Des traitements par dermabrasion ont été rapportés. Néanmoins, la profondeur des neurofibromes dermiques rend cette technique peu applicable dans la majorité des cas [281].

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

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

### **3.Neurofibromes périphériques nodulaires :**

Seule l'exploration chirurgicale peut déterminer s'ils sont extirpables ou non. Pour éviter les séquelles fonctionnelles, la chirurgie sous microscope s'impose.

### **4.Neurofibromes plexiformes :**

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

impossible et les limites de résection sont quasi systématiquement évitées par la lésion [282]. Toutefois, la réduction de la masse permet une amélioration fonctionnelle et esthétique très satisfaisante pour le malade.

Certains auteurs pensent que l'excision complète de la tumeur est préférable, pour éliminer le risque secondaire de la transformation maligne qui survient dans près de 10 à 15% des cas [283]. Cependant, l'exérèse chirurgicale ne s'accompagne pas d'un risque accru de cancérisation ou de poussée évolutive de la maladie.

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

## **5. Tumeurs malignes des gaines nerveuses :**

Quel que soit le grade histologique, le traitement consiste en une exérèse large, complétée d'une radiothérapie en cas de résidu macro- ou microscopique. Une chimiothérapie de première ligne peut être testée pour faciliter l'exérèse, le taux de réponse étant seulement de 25 à 30%. La survie globale à dix ans ne dépasse pas 20 à 40%.

### **B. Manifestations orthopédiques :**

#### **1. Lésions rachidiennes :**

##### 1.a. Scolioses dystrophiques :

Les scolioses dystrophiques nécessitent un traitement chirurgical rapide quel que soit l'âge de l'enfant. Une greffe osseuse doit être proposée même chez le jeune enfant. L'intervention consiste à réaliser une arthrodèse antérieure et

ophtalmologique [284]. Le risque de complications est important et le taux de pseudarthrose est estimé à 20%. Une révision de greffe est parfois nécessaire.

Avant l'intervention, un bilan IRM à la recherche d'anomalies intracanalaires est indispensable.

### 1.b. Scolioses non dystrophiques:

Le traitement est identique à celui de la scoliose idiopathique. En cas de scoliose évolutive, le recours au traitement chirurgical se fait après échec du traitement orthopédique par corset.

### **2.Pseudarthroses des os longs :**

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

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

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

Si après la consolidation osseuse une égalité de longueur persiste, un allongement progressif de l'os malade selon la méthode d'Ilizarov peut être effectué [284].

technique chirurgicale utilisée face à une pseudarthrose congénitale (cercle centromédullaire [285], péroné vascularisé [286], fixateur externe de type Ilizarov [287]..), les échecs et les récurrences de pseudarthrose sont fréquents.

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

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

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

### **C.Gliome des voies optiques :**

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

Un traitement n'est donc indiqué qu'en cas de retentissement visuel s'accroissant au cours du temps : chirurgie, chimiothérapie ou radiothérapie[162].

es méthodes de traitement reposent sur les

- Les risques opératoires de l'exérèse d'un gliome localisé sont non négligeables,
- la radiothérapie (45–55 Gy), d'efficacité démontrée, expose à des complications aggravées par le terrain et le jeune âge : vasculopathies (30%), dégradation psycho-intellectuelle (70%), déficit en hormone de croissance (50%), seconde tumeur ;
- l'efficacité de la chimiothérapie séquentielle et continue a été rapportée dans une série de 85 GVO progressifs (dont 23 avec NF1) avec un taux de réponse supérieur à 50% permettant de supprimer ou de différer la radiothérapie [288,242].

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

#### **D. Manifestations neuropsychologiques :**

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

Vu que les moyens pédagogiques sont malheureusement souvent limités dans le circuit scolaire classique, la scolarisation en section d'enseignement

en classe d'intégration spécialisée sont souvent

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

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

### **E. Manifestations artérielles :**

#### a. Sténose :

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

Chez l'enfant, en cas d'atteinte des artères rénales, l'angioplastie transluminale percutanée (ATP) constitue une alternative raisonnable à la chirurgie et elle peut être répétée si besoin [253M 292]. En effet, elle est moins invasive, de faible coût et s'accompagne d'une durée d'hospitalisation plus courte[293].

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

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

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

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

#### c. Malformations artério-veineuses :

La réalisation d'une chirurgie endovasculaire par embolisation aux coils et l'utilisation de colle (ENTRAGID\*) doit être considérée comme le traitement le plus efficace.[267]

#### d. Prise en charge de l'HTA :

Comme nous l'avons vu précédemment, la sténose de l'artère rénale représente la cause la plus fréquente d'HTA chez les enfants atteints de NF1. Dans ce contexte, le maniement du traitement antihypertenseur est difficile car :

- D'une part, on souhaite normaliser la pression artérielle afin d'éviter les complications immédiates de l'HTA et son retentissement viscéral,
- D'autre part, un bon contrôle tensionnel (par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion ou toute autre molécule) peut aggraver l'ischémie du rein en aval de la sténose et conduire à son atrophie progressive [298].

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

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

Le contrôle de pression artérielle en péri-opératoire fera appel à des molécules maniabiles dont l'effet est prédictible et de courte durée (nicardipine, esmolol, labetalol...)[299,300].

#### **F. Phéochromocytome :**

La prise en charge thérapeutique du phéochromocytome chez les patients NF1 ne diffère pas de celle indiquée dans la population générale ; elle impose sa cure chirurgicale [227,233]. Et vu que la tumeur est potentiellement létale, du fait des accès hypertensifs brutaux durant l'intervention ou au cours de la manipulation de la tumeur, une préparation péri-opératoire à base d'inhibiteurs calciques s'impose [228,301].

L'exérèse peut être réalisée aussi bien par une chirurgie à ciel ouvert que par voie laparoscopique [233]. Cette dernière est devenue la voie d'abord de référence qu'elle soit trans- ou rétropéritonéale [302]. Ses limites sont essentiellement représentées par les lésions volumineuses, la récurrence tumorale et la fibrose surrenalienne [227,302]. Ailleurs, la voie conventionnelle reste de mise pour les lésions volumineuses.

biologie des phéochromocytomes, à priori bénins, apparemment chirurgiquement, oncologiquement et hémodynamiquement sûre (mortalité 0,95% et morbidité globale 5%). Elle permet de diminuer la douleur postopératoire et de réduire la durée d'hospitalisation [233].

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

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

## **G.Le soutien psychologique :**

### **1.Le soutien médical :**

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

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

## malades :

Les patients et leurs familles peuvent prendre contact avec les différentes associations d'entraide suivantes :

- ◆ Association Neurofibromatose et Recklinghausen (ANR), [www.anffrace.org](http://www.anffrace.org)
- ◆ The National Neurofibromatosis Foundation (USA), [www.infinc.org](http://www.infinc.org)

## II-Perspectives thérapeutiques de l'avenir :

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

L'étude génétique ouvre également le champ à de nouvelles thérapeutiques ; les substances inhibant l'activité GAP de la neurofibromine ou stimulant l'activité GAP des protéines p21ras suscitent un grand intérêt dans le contrôle de la croissance des neurofibromes.

Récemment, une signature moléculaire de 5 gènes (*MMP9*, *VEGFR3*, *TRAILR2*, *SHH* et *GLII*) a permis, à l'intérieur d'une petite série, de parfaitement discriminer les neurofibromes plexiformes non évolutifs des neurofibromes plexiformes évolutifs, alors qu'il n'existe, à ce jour, aucun marqueur clinique, biologique, ou histologique distinguant ces deux entités [305, 7]. Cependant, pour avoir une pleine confirmation de la valeur pronostique de cette signature moléculaire, il faudrait renforcer la puissance statistique de cette analyse en augmentant la taille de la population des échantillons analysés par un recrutement prospectif.



Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)

La nature est fondamentale car elle peut constituer un élément essentiel dans le choix de la stratégie à adopter face à la présence d'un neurofibrome plexiforme estimé « à risque ».

Plus récemment, des inhibiteurs de l'angiogenèse ou de produits modifiant l'action hormonale, ont été envisagés dans le traitement des neurofibromes plexiformes, et actuellement tous les espoirs sont tournés vers les inhibiteurs de la farnesyl-protein-transferase qui ont permis, in vitro, d'obtenir la transformation phénotypique des cellules de Schwann de souris porteuses du gène NF1 muté.

A decorative border consisting of a thin black line forming a rectangle, with ornate floral and leaf patterns at the top-left and bottom-right corners.

**SUIVI DES ENFANTS**  
**NF1**

NF1 qui paraissent bénignes, une surveillance régulière des malades doit être instaurée.

Le suivi des enfants NF1 est justifié par le risque de survenue de complications très variées, imprévisibles et parfois très graves (Figure 47). Cependant, il doit être « raisonnable », en sachant que la grande majorité de ces jeunes patients n'auront aucune complication pendant l'enfance.

En effet, le suivi de ces enfants est essentiellement clinique ; les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques [4,5]. La seule exception controversée reste l'IRM des voies optiques.

Aussi, chez l'enfant, lorsqu'une coopération insuffisante rend l'examen ophtalmologique difficile, soit en raison de l'âge (moins de 6 ans), soit en raison de troubles cognitifs, un premier examen d'IRM cérébrale est réalisé systématiquement. Si aucune anomalie n'est détectée à l'IRM, un contrôle doit être prescrit au bout de 2 ans.

Dès que l'âge de l'enfant le permet, une simple surveillance ophtalmologique annuelle incluant une mesure de l'acuité visuelle et un champ visuel est conseillée. L'IRM est alors réalisée en cas de détection d'anomalies à l'examen clinique [306,112].

Le potentiel agressif de la tumeur détectée doit être également évalué ; la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les 3 mois pendant 6 mois puis tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans jusqu'à l'âge de la puberté. Ce protocole de surveillance permettra d'améliorer les connaissances sur l'évolution des gliomes et de valider la prise en charge des jeunes enfants atteints de NF1 [39].

optiques à évolution agressive justifieront une

action thérapeutique.

Par ailleurs, Ces enfants doivent bénéficier d'un examen clinique pédiatrique complet, comprenant en particulier une surveillance de la croissance (poids, taille, périmètre crânien) et de l'installation des signes pubertaires, une prise de la tension artérielle, un examen cutané (avec recherche d'éventuels neurofibromes plexiformes), orthopédique (recherche de dysplasie des os longs, du rachis, du sphénoïde), neurologique, abdominal, et une évaluation du développement psychomoteur et de la scolarité (avec prescription d'une évaluation cognitive au moindre doute) [307].

Quant à l'atteinte artérielle ; un dépistage vasculaire annuel est indispensable, surtout en présence d'hypertension artérielle[308]. Il consiste, d'après Kurien et al [309], en un écho doppler pour l'aorte abdominale, particulièrement centré sur les artères rénales et éventuellement associé à une angio-IRM ou ARM pour les artères de l'étage thoraco-abdominal ou de la région encéphalique.

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

*Évaluation initiale*

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

Examen clinique complet :

Poids, taille, périmètre crânien, TA

Examen neurologique (mouvements anormaux)

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

Examen orthopédique : cypho-scoliose

Examen endocrinologique : anomalies pubertaires,

Examen abdominal

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

Évaluation des troubles de l'apprentissage

IRM cérébrale systématique avant 6 ans (dépistage du gliome optique).

Examens complémentaires si anomalie clinique

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

*Évaluation annuelle systématique*

Examen clinique complet

Recherche de signes de complications selon l'âge du patient

Examen ophtalmologique.

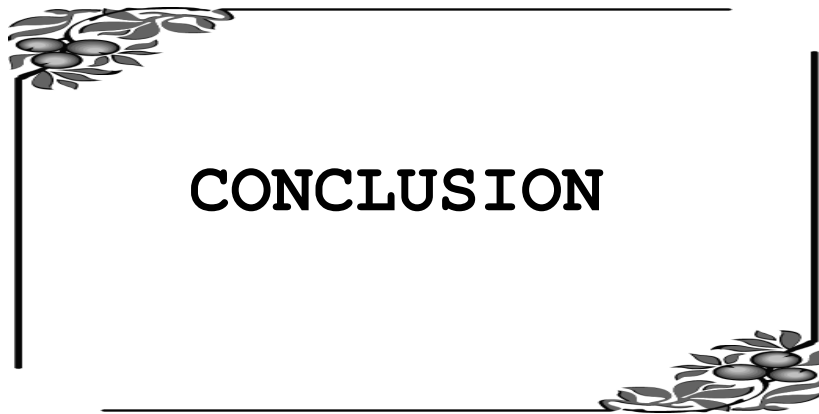
Évaluation des troubles de l'apprentissage

**Figure 47: Evaluation d'un enfant atteint de NF1[39].**



Your complimentary use period has ended.  
Thank you for using PDF Complete.

[Click Here to upgrade to Unlimited Pages and Expanded Features](#)



# CONCLUSION

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Von Recklinghausen est une des maladies génétiques les plus fréquentes : elle représente 95% des neurofibromatoses et touche 1/3500 individus.

C'est une neurocristopathie autosomique dominante qui résulte d'un développement embryonnaire dysharmonieux des cellules de la crête neurale et de leurs dérivés. Sa pénétrance est quasi-complète à l'âge de 5 ans.

Le gène NF1, responsable de la maladie, est situé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. C'est un gène de grande taille, qualifié de suppresseur de tumeurs.

Les mutations germinales délétères sont réparties sur l'ensemble du gène et sont généralement spécifiques de chaque famille.

La fréquence des néomutations est particulièrement élevée et près de la moitié des cas sont sporadiques.

Le produit du gène, la neurofibromine, est une grosse protéine assurant plusieurs fonctions biochimiques : elle accélère l'inactivation des protéines Ras oncogènes, grâce à son domaine GAP, module l'activité de l'adényl cyclase et possède la capacité de s'associer aux microtubules induisant une réorganisation cytosquellétique.

La NF1 est caractérisée par une très grande variabilité de son expression clinique, y compris au sein d'une même famille. Son diagnostic repose sur des critères cliniques internationaux définis en 1988.

Deux critères parmi les sept suivants sont nécessaires pour porter le diagnostic : 6 taches café au lait ou plus, des lentigines axillaires ou inguinales, 2 neurofibromes cutanés ou plus de n'importe quel type ou 1 neurofibrome plexiforme, 2 nodules de Lisch ou plus, une lésion squelettique spécifique

ose), eun gliome des voies optiques, et un parent au premier degre atteint.

Le polymorphisme clinique de cette affection, ses risques tumoraux et son évolution totalement imprévisible imposent une prise en charge précoce avec un suivi régulier des sujets atteints. Cette surveillance est principalement clinique et doit s'adapter à l'âge du patient afin de prendre en charge précocement les complications.

Chez l'enfant, les complications sont dominées par le gliome des voies optiques (15%), imposant un suivi ophtalmologique et faisant discuter l'indication de l'IRM chez les enfants les plus jeunes et/ou ayant des troubles neuropsychologiques, les difficultés cognitives (30 à 65%) et les complications orthopédiques (30%). A l'âge adulte, les complications esthétiques et le risque de dégénérescence tumorale sont au premier plan.

La morbidité et la mortalité liées à la maladie résultent également des autres complications systémiques : vasculaires, endocriniennes, gastro-intestinales, pulmonaires...

Malheureusement, la stratégie thérapeutique demeure encore limitée au traitement des différentes manifestations. Cependant, avec la thérapie génique, il sera possible dans un futur proche d'intervenir à l'origine même des perturbations et de pallier à toutes les conséquences pathologiques.

Le développement de centres pluridisciplinaires de prise en charge des patients atteints de NF1 va permettre d'améliorer le niveau de connaissance des professionnels et de la population, d'homogénéiser les procédures de surveillance et de traitement, et d'établir des corrélations phénotype-génotype facilitant prévention, surveillance et accompagnement des patients.



*Your complimentary  
use period has ended.  
Thank you for using  
PDF Complete.*

[Click Here to upgrade to  
Unlimited Pages and Expanded Features](#)



# RESUMES

## RÉSUMÉ

**TITRE : Neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : Mise au point clinique et genetique**

**AUTEUR: LACHHAB Hatim.**

**MOTS CLÉS: Neurofibromatose de type 1, enfant, aspects cliniques et génétiques, traitement.**

La neurofibromatose de type 1 (NF1 ou maladie de Von Recklinghausen) est une maladie génétique à transmission autosomique dominante dont la prévalence est de 1/3500 naissances. Sa pénétrance est proche de 100% à l'âge de 5 ans et les mutations *de novo* représentent environ la moitié des cas.

Nous essayons, à travers ce travail, de passer en revue les données de la littérature sur les aspects cliniques et moléculaires de la NF1, en particulier chez l'enfant.

Le gène NF1, responsable de la maladie, a été identifié comme étant un gène suppresseur de tumeur. Il est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. Il code pour une protéine cytoplasmique, la neurofibromine, qui intervient dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire, inhibant la voie d'activation de p21 ras.

La NF1 est caractérisée par une extrême variabilité de son expression clinique que l'on retrouve également au sein d'une même famille. Le tableau clinique associe, le plus souvent, de multiples taches café au lait, des lentigines axillaires et inguinales, des neurofibromes cutanés et des nodules de Lisch.

Chez l'enfant, en l'absence d'antécédents familiaux, les taches café au lait peuvent rester longtemps isolés et le diagnostic demeure parfois en suspens. A l'âge adulte, il devient plus facile grâce aux données de l'examen clinique.

La morbidité et la mortalité liées à la NF1 résultent de la survenue de complications multisystémiques : les troubles cognitifs et neurologiques, les gliomes intracérébraux (en particulier le gliome des voies optiques), les dysplasies osseuses, les tumeurs malignes des gaines nerveuses, les anomalies vasculaires ainsi que d'autres atteintes viscérales.

La prise en charge thérapeutique des patients se réduit toujours au traitement des complications et nécessite une surveillance régulière dans des structures multidisciplinaires.

## ABSTRACT

**TITLE : Neurofibromatosis type 1 in child: genetic and clinical features**

**AUTHOR: LACHHAB Hatim.**

**KEY WORDS: Neurofibromatosis type 1, child, genetic and clinical features, treatment.**

Neurofibromatosis type 1 (NF1 or von Recklinghausen's disease) is a dominant genetic disorder with a prevalence of 1 in 3500 live births. Its penetrance is almost complete at the age of 5 years and half of all cases are spontaneous mutations.

Through this work, we are trying to review of the literature on clinical and molecular features of NF1, especially in children.

The NF1 gene, responsible for the disease, has been identified as a tumor suppressor gene. It is located on the long arm of chromosome 17 in 17q11.2. It encodes a cytoplasmic protein, neurofibromin, which is involved in the control of cell differentiation and proliferation, inhibiting the activation pathway of p21 ras.

The disease manifestations are extremely variable, even within a family. NF1 is characterized by multiple café au lait spots, axillary and inguinal freckling, multiple discrete dermal neurofibromas, and iris Lisch nodules.

In children, in the absence of family history, café au lait spots may remain isolated for a long time and the diagnosis is sometimes suspended. In adulthood, the diagnosis of NF1 becomes easier thanks to clinical grounds.

Morbidity and mortality in NF1 are the result of the occurrence of multisystem complications: cognitive and neurological disorders, optic and other central nervous system gliomas, osseous lesions, malignant peripheral nerve sheath tumors, vascular abnormalities and other visceral involvement.

The therapeutic management of patients still reduced to complications treatment; it requires regular monitoring in multidisciplinary structures.

## ملخص

العنوان: النمط 1 من الورم الليفي العصبي عند الطفل: ضبط المعطيات السريرية والوراثية

المؤلف : حاتم الأشهب

الكلمات الأساسية : النمط 1 من الورم الليفي العصبي - الطفل - المظاهر السريرية والوراثية - العلاج.

النمط 1 من الورم العصبي الليفي (أو داء فون غكليينغهاوزن) هو اضطراب وراثي ينتقل كصفة جسدية مهيمنة ، مع نسبة انتشار تبلغ 1 في كل 3500 حالة ولادة. تصل نسبة نفاذية المرض إلى حوالي 100 % في سن 5 سنوات ، وتمثل الطفرات الجديدة حوالي نصف الحالات.

من خلال هذا العمل ، سنحاول استعراض ما كتب في الأدبيات حول المظاهر السريرية والجزيئية لهذا الداء ، خاصة لدى الأطفال.

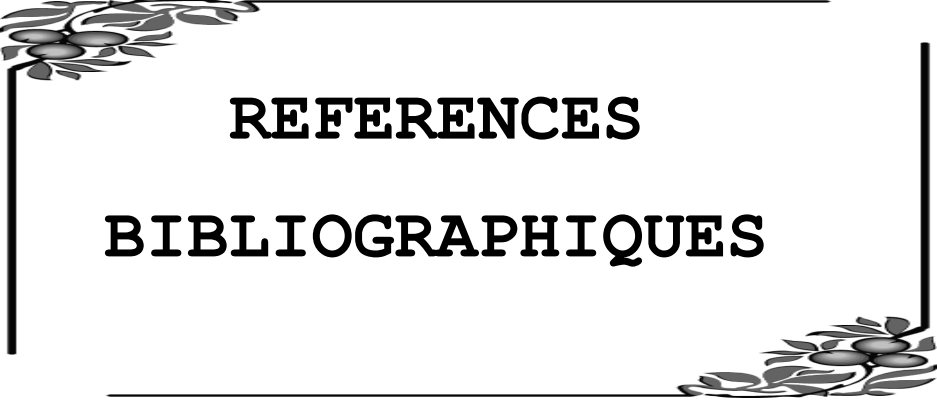
تم تحديد المورثة المسؤولة عن داء النمط 1 من الورم العصبي الليفي كمورثة كابته للورم. وهي تقع على الذراع الطويلة للصبغي 17 في 17ك 2.11 ، حيث ترمز لبروتين حشوية تدعى نورفبرومين ، تتدخل في مكافحة تفاضل وانتشار الخلايا ، مما يعوق مسار تفعيل راس ب 21.

ويتميز هذا المرض بتنوع المظاهر السريرية حتى ضمن العائلة الواحدة ، حيث نجد في معظم الأحيان ، عدة بقع قهوة بحليب مع تصبغات إبطنية و إربية و تورمات ليفية عصبية جلدية بالإضافة إلى عقيدات "البيش".

عند الأطفال ، في حالة عدم وجود سوابق عائلية للمرض ، قد تبقى بقع القهوة بحليب معزولة لفترة طويلة مما يؤثر سلبا على التشخيص المبكر للمرض. أما لدى الغالبية العظمى من البالغين ، فإن التشخيص عادة ما يكون سهلا بفضل معطيات الفحص السريري.

وتعزى معدلات الاعتلال والوفيات المرتبطة بداء فون غكليينغهاوزن لعدة مضاعفات : الاضطرابات الإدراكية والعصبية ، الأورام المخية الدبقية (خاصة الورم الدبقي للمسارات البصرية) ، النمو الشاذ للهيكل العظمي ، الأورام الغمدية العصبية الخبيثة والأوعية الدموية الشاذة بالإضافة إلى إصابات عضوية أخرى.

حاليا لا يزال التكفل العلاجي الملائم بالمرضى المصابين بداء النمط 1 من الورم العصبي الليفي مرتبطا بعلاج المضاعفات المرضية ، و التي تتطلب مراقبة منتظمة ضمن هياكل متعددة الاختصاصات.

A decorative border consisting of a black L-shaped line with leafy branch illustrations at the corners, framing the text.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

sen. *Ann Dermatol Venereol* 1992; **119**: 405-10.

[2] **Huson SM, Compston DA, Harper PS.**

A genetic study of Von Recklinghausen neurofibromatosis in South EastWales. II: Guidelines for genetic counselling. *J Med Genet* 1989;**26**:712-21.

[3] **Huson SM, Hughes RAC.**

The Neurofibromatoses: A Pathogenetic and Clinical Overview. London: Chapman and Hall; 1994.

[4] **Wolkenstein P., Freche B., Zeller J., Revus J.**

Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. *Arch Dermatol*.1996; 132 (11): 1333-6

[5] **Huson SM.**

What level of care for the neurofibromatoses ? *Lancet*, 1999; 353: 1114-6.

[6] **Gutmann D.H., Aylsworth A., Carey J.C., Korf B., Marks J.et coll.**

The diagnostic evaluation and multisciplinary management of neurofibromatosis 1 and 2 *JAMA*.1997; 278: 51-7.

[7] **Virginia C. Williams, John L., Michael A., David H. Gutmann, Bernard L.**

Neurofibromatosis Type 1 Revisited. *Pediatrics* 2009;123: 124-133.

[8] **Tennstedt D.**

Le généraliste face aux neurocristopathies communes. *Louvain Med*. 1999; 118: 537-9.

[9] **Beylot CI., Doutre MS., Bioulac P.**

Phacomatoses neurofibromatosis. *Encycl med chir Paris Dermatologie* ; 12720 A10: 2 1981.

[10] **Santoro S.A., Cowan J.F.**

Adsorption of Von Willebrand factor by fibrillar collagen. Implications concerning the adhesion of platelets to collagen. *Coll Relat Res*. 1982; 2(1): 31-43.

[11] **Larsen WJ.**

Human embryology. New York : Churchill Livingstone, 2nd ed, 1997

392.

[13] **Manuel Mark.**

La crête neurale et le système nerveux périphérique, 2007 ; 3.

[14] **Etchevers HC, Amiel J, Lyonnet S.**

Molecular bases of human neurocristopathies. *Adv Exp Med Biol* 2006;589:213–34

[15] **Irène Marics**

Biologie de développement. Cours 5. Département de Biologie. Faculté des Sciences de Luminy. Université de la Méditerranée (alias Aix-Marseille II) .

[16] **Le Douarin N, Kalcheim C.**

The Neural Crest. 2nd ed. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1999.

[17] **William J. Larsen**

Human Embryology, Third. Edition. Churchill Livingstone, 2001.

[18] **Odier L.**

Manuel de médecine pratique. Genève, 1811.

[19] **Smith RW.**

A treatise on the pathology, diagnosis, and treatment of neuroma. Dublin, 1849.

[20] **Crump T.**

Translation of case reports in Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen.

*Adv.Neurol* 1981;29:259-75.

[21] **Garabédian EN, Bobin S, Monteil JP, Triglia JM.**

ORL de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996.

[22] **Riccardi V.M.**

Von Recklinghausen Neurofibromatosis. *The new England journal of medicine* 1981; 305(27): 1617-27.

[23] **Li Y, O'Connell P, Huntsman Breidenbach H, Cawthon R, Stevens J, Xu G, al.**

Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). *Genomics* 1995;25:9-18.

ghausen disease). Adv Neurol 1981;29:1-282.

- [25] **Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D et al.**  
Gene for Von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. Science 1987;236:1100-2.
- [26] **Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, Viskochil D, Culver M, Stevens J et al.**  
A major segment of the neurofibromatosis type 1 gene: cDNA sequence, genomic structure, and point mutations. Cell 1990 13;62:193-201.
- [27] **Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK et al.**  
Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type locus. Cell 1990 13;62:187-92.
- [28] **Viskochil D.**  
Neurofibromatosis 1. Introduction. Am J Med Genet 1999;89:5-8.
- [29] **Illustration originale de von Recklinghausen (1882) ;** site du Syndicat National des Ophthalmologistes de France : <http://www.snof.org>.
- [30] **Pinson, S. & Wolkenstein, P. (2005).**  
Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. Rev Med Interne. **26**, 196-215.
- [31] **Ledbetter, D. H., Rich, D. C., O'Connell, P., Leppert, M. & Carey, J. C. (1989).**  
Precise localization of NF1 to 17q11.2 by balanced translocation. Am J Hum Genet. **44**, 20-24.
- [32] **Collins FS., O'connell P., Ponder BA., Seiziger BZ.**  
Progress towards identifying the neurofibromatosis (NF1) gene. Trends genet.1989; **5**(7): 217-21. Review.
- [33] **With R., Nakamura Y., O'Connell P., Leppert M., Lalouel JM., Barker D., et al.**  
Tightly linked markers for neurofibromatosis type 1 gene. Genomics 1987; **18**(5): 512-6.

- Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM, et al.  
Identification of a large transcript disrupted in three  
NF1 patients. *Science* 1990;249: 181–6.
- [35] **Marchuk, D. A., Saulino, A. M., Tavakkol, R., Swaroop, M., Wallace, M. R., Andersen, L. B., Mitchell, A. L., Gutmann, D. H., Boguski, M. & Collins, F. S.**  
Cdna cloning of the type 1 neurofibromatosis gene: complete sequence of the NF1  
gene product. *Genomics*. 1991. 11, 931-940.
- [36] **Shen M.H., Harper P.S., Upadhyaya M.**  
Molecular genetics of neurofibromatosis type 1. *J Med genet* 1996; 33: 2-17.
- [37] **Bahuau M., Vidau M., Vidau D .**  
Génétique et physiopathologie moléculaire. *Neurofibromatosis* 1997 ;31(8) : 623-628
- [38] **Gutmann, D. H., Geist, R. T., Wright, D. E. & Snider, W. D. (1995).**  
Expression of the neurofibromatosis 1 (NF1) isoforms in developing and adult rat  
tissues. *Cell Growth Differ.* 6, 315-323.
- [39] **Pinson S., Créange A., Barbot S., Stalder JF., Chaix Y., Rodriguez D., et al.**  
Neurofibromatosis type 1 : recommandations for management. *Arch Pediatr.* 2002; 9  
(1): 46-60
- [40] **Cawthon R, O’Connell P, Buchberg AM, et al.**  
Identification and characterization of transcripts from the neurofibromatosis 1 region:  
the sequence and genomic structure of EVI2 and mapping of other transcripts.  
*Genomics* 1990;7:555–65.
- [41] **Cawthon RM, Andersen LB, Buchberg AM, et al.**  
cDNA sequence and genomic structure of EV12B, a gene lying within an intron of the  
neurofibromatosis type 1 gene. *Genomics* 1991;9:446–60.
- [42] **Viskochil D, Cawthon R, O’Connell P, et al.**  
The gene encoding the oligodendrocyte-myelin glycoprotein is embedded within the  
neurofibromatosis type 1 gene. *Mol Cell Biol* 1991;11:906–12.

#### White R.

ylate cyclase 3 (AK3) cDNA and mapping of the AK3

pseudogene in an intron of the NF1 gene. *Genomics* 1992;3:537-42.

**[44] Daston, M. M. & Ratner, N. (1992).**

Neurofibromin, a predominantly neuronal GTPase activating protein in the adult, is ubiquitously expressed during development. *Dev Dyn.* **195**,216-226.

**[45] Daston, M. M., Scrable, H., Nordlund, M., Sturbaum, A. K., Nissen, L. M. & Ratner, N. (1992).**

The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron.* **8**, 415-428.

**[46] Nordlund, M., Gu, X., Shipley, M. T. & Ratner, N. (1993).**

Neurofibromin is enriched in the endoplasmic reticulum of CNS neurons. *J Neurosci.* **13**, 1588-1600.

**[47] Li, C., Cheng, Y., Gutmann, D. A. & Mangoura, D. (2001).**

Differential localization of the neurofibromatosis 1 (NF1) gene product, neurofibromin, with the F-actin or microtubule cytoskeleton during differentiation of telencephalic neurons. *Brain Res Dev Brain Res.* **130**, 231-248.

**[48] Bernards, A., Snijders, A. J., Hannigan, G. E., Murthy, A. E. & Gusella, J.F.**

Mouse neurofibromatosis type 1 cDNA sequence reveals high degree of conservation of both coding and non-coding mRNA segments. *Hum Mol Genet.* 1993; **2**, 645-650.

**[49] Zou, M. X., Butcher, D. T., Sadikovic, B., Groves, T. C., Yee, S. P. & Rodenhiser, D. I. (2004).**

Characterization of functional elements in the neurofibromatosis (NF1) proximal promoter region. *Oncogene.* **23**, 330-339.

**[50] Fishbein, L., Eady, B., Sanek, N., Muir, D. & Wallace, M. R. (2005).**

Analysis of somatic NF1 promoter methylation in plexiform neurofibromas and Schwann cells. *Cancer Genet Cytogenet.* **157**, 181-186

**[51] Ponder, B. A. (1992).**

Neurofibromatosis: from gene to phenotype. *Semin Cancer Biol.* **3**, 115-120.

68, 820-823.

**[53] Dasgupta, B., Dugan, L. L. & Gutmann, D. H. (2003).**

The neurofibromatosis 1 gene product neurofibromin regulates pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-mediated signaling in astrocytes. *J Neurosci.* **23**, 8949-8954.

**[54] Messiaen, L. M., Callens, T., Mortier, G., Beysen, D., Vandenbroucke, I., Van Roy, N., Speleman, F. & Paepe, A. D. (2000).**

Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat.* **15**, 541-555.

**[55] Fahsold, R., Hoffmeyer, S., Mischung, C., Gille, C., Ehlers, C., Kucukceylan, N., Abdel-Nour, M., Gewies, A., Peters, H., Kaufmann, D., Buske, A., Tinschert, S. & Nurnberg, P. (2000).**

Minor lesion mutational spectrum of the entire NF1 gene does not explain its high mutability but points to a functional domain upstream of the GAP-related domain. *Am J Hum Genet.* **66**, 790-818.

**[56] Wu, B. L., Austin, M. A., Schneider, G. H., Boles, R. G. & Korf, B. R. (1995).**

Deletion of the entire NF1 gene detected by the FISH: four deletion patients associated with severe manifestations. *Am J Med Genet.* **59**, 528-535.

**[57] Trovo-Marqui, A. B. & Tajara, E. H. (2006).**

Neurofibromin: a general outlook. *Clin Genet.* **70**, 1-13.

**[58] Xu, G. F., Lin, B., Tanaka, K., Dunn, D., Wood, D., Gesteland, R., White, R., Weiss, R. & Tamanoi, F. (1990).**

The catalytic domain of the neurofibromatosis type 1 gene product stimulates ras GTPase and complements ira mutants of *S. cerevisiae*. *Cell.* **63**, 835-841.

The NF1 locus encodes a protein functionally related to mammalian GAP and yeast IRA proteins. *Cell*. **63**, 851-859.

- [60] **Scheffzek, K., Lautwein, A., Kabsch, W., Ahmadian, M. R. & Wittinghofer, A. (1996).**

Crystal structure of the GTPase-activating domain of human p120GAP and implications

for the interaction with Ras. *Nature*. **384**, 591-596.

- [61] **Scheffzek, K., Ahmadian, M. R., Wiesmuller, L., Kabsch, W., Stege, P., Schmitz, F. & Wittinghofer, A. (1998).**

Structural analysis of the GAP-related domain from neurofibromin and its implications.

*Embo J*. **17**, 4313-4327.

- [62] **Suau, F., Girard, N., Archer, F., Cottin, V., Croze, S., Mornex, J-F. & Leroux, C. (2006).**

JSRV (jaagsiekte sheep retrovirus) et cancer du poumon associé au mouton. *Virologie*. **10**, 297-299

- [63] **Ahmadian, M. R., Kiel, C., Stege, P. & Scheffzek, K. (2003).**

Structural fingerprints of the Ras-GTPase activating proteins neurofibromin and p120GAP. *J Mol Biol*. **329**, 699-710.

- [64] **Xu, H. & Gutmann, D. H. (1997).**

Mutations in the GAP-related domain impair the ability of neurofibromin to associate with microtubules. *Brain Res*. **759**, 149-152.

- [65] **Hsueh, Y. P., Roberts, A. M., Volta, M., Sheng, M. & Roberts, R. G. (2001).**

Bipartite interaction between neurofibromatosis type I protein (neurofibromin) and Syndecan transmembrane heparan sulfate proteoglycans. *J Neurosci*. **21**, 3764-3770.

M., Westbroek, W., Mommaas, M., Onderwater, J.,  
& Lambert, J. L. (2006).

Neurofibromatosis type 1 protein and amyloid precursor protein interact in normal human melanocytes and colocalize with melanosomes. *J Invest Dermatol.* **126**, 653-659.

[67] **D'Angelo, I., Welti, S., Bonneau, F. & Scheffzek, K. (2006).**

A novel bipartite phospholipid-binding module in the neurofibromatosis type 1 protein.

*EMBO Rep.* **7**, 174-179.

[68] **Aravind, L., Neuwald, A. F. & Ponting, C. P. (1999).**

Sec14p-like domains in NF1 and Dbllike proteins indicate lipid regulation of Ras and Rho signaling. *Curr Biol.* **9**, R195-197.

[69] **Phillips, S. E., Sha, B., Topalof, L., Xie, Z., Alb, J. G., Klenchin, V. A., Swigart, P., Cockcroft, S., Martin, T. F., Luo, M. & Bankaitis, V. A. (1999).**

Yeast Sec14p deficient in phosphatidylinositol transfer activity is functional in vivo.

*Mol Cell.* **4**, 187-197.

[70] **Lemmon, M. A. (2004).**

Pleckstrin homology domains: not just for phosphoinositides. *Biochem Soc Trans.* **32**, 707-711.

[71] **Tokuo, H., Yunoue, S., Feng, L., Kimoto, M., Tsuji, H., Ono, T., Saya, H. & Araki, N. (2001).**

Phosphorylation of neurofibromin by cAMP-dependent protein kinase is regulated via a cellular association of N(G),N(G)-dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *FEBS Lett.* **494**, 48-53.

[72] **Feng, L., Yunoue, S., Tokuo, H., Ozawa, T., Zhang, D., Patrakitkomjorn, S., Ichimura, T., Saya, H. & Araki, N. (2004).**

PKA phosphorylation and 14-3-3 interaction regulate the function of neurofibromatosis type I tumor suppressor, neurofibromin. *FEBS Lett.* **557**, 275-282.

- ates, J. R., 3rd & Heitman, J. (2006).  
p21 and p27 inhibit Ras activity via association with the yeast  
RasGAP neurofibromin homologs Ira1 and Ira2. *Mol Cell*. **22**, 819-830.
- [74] **DeClue, J. E., Cohen, B. D. & Lowy, D. R. (1991).**  
Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product.  
*Proc Natl Acad Sci U S A*. **88**, 9914-9918.
- [75] **Gregory, P. E., Gutmann, D. H., Mitchell, A., Park, S., Boguski, M., Jacks, T.,  
Wood, D. L., Jove, R. & Collins, F. S. (1993).**  
Neurofibromatosis type 1 gene product (neurofibromin) associates with microtubules.  
*Somat Cell Mol Genet*. **19**, 265-274.
- [76] **Hood, J. K. & Silver, P. A. (2000).**  
Diverse nuclear transport pathways regulate cell proliferation and oncogenesis.  
*Biochim  
Biophys Acta*. **1471**, M31-41.
- [77] **Vandenbroucke, I., Van Oostveldt, P., Coene, E., De Paepe, A. & Messiaen, L.  
(2004).**  
Neurofibromin is actively transported to the nucleus. *FEBS Lett*. **560**, 98-102.
- [78] **Gutmann, D. H., Zhang, Y. & Hirbe, A. (1999).**  
Developmental regulation of a neuronspecific neurofibromatosis 1 isoform. *Ann  
Neurol*. **46**, 777-782.
- [79] **Buchberg AM, Cleveland LS, Jenkins NA, Copeland NG.**  
Sequence homology shared by neurofibromatosis type-1 gene and IRA-1 and IRA-2  
negative regulators of the RAS cyclic AMP pathway. *Nature* 1990 ; 347 : 291-4.
- [80] **Xu GF, O'Connell P, Viskochil D, et al.**  
The neurofibromatosis type 1 gene encodes a protein related to GAP. *Cell* 1990 ; 62 :  
599-608.
- [81] **Wittinghofer A.**  
Signal transduction via Ras. *Biol Chem* 1998 ; 379 : 933-7.

Optic nerve glioma in mice requires astrocyte Nfl gene inactivation and Nfl brain heterozygosity. *Cancer Res.* **63**, 8573-8577.

- [83] **Zhu, Y., Ghosh, P., Charnay, P., Burns, D. K. & Parada, L. F. (2002).**

Neurofibromas in NF1: Schwann cell origin and role of tumor environment. *Science.* **296**, 920-922.

- [84] **Gutmann, D. H., Wu, Y. L., Hedrick, N. M., Zhu, Y., Guha, A. & Parada, L. F. (2001).**

Heterozygosity for the neurofibromatosis 1 (NF1) tumor suppressor results in abnormalities in cell attachment, spreading and motility in astrocytes. *Hum Mol Genet.* **10**, 3009-3016.

- [85] **Hiatt, K. K., Ingram, D. A., Zhang, Y., Bollag, G. & Clapp, D. W. (2001).**

Neurofibromin GTPase-activating protein-related domains restore normal growth in Nfl<sup>-/-</sup> cells. *J Biol Chem.* **276**, 7240-7245. Epub 2000 Nov 7215.

- [86] **Rubin, J. B. & Gutmann, D. H. (2005).**

Neurofibromatosis type 1 - a model for nervous system tumour formation? *Nat Rev Cancer.* **5**, 557-564.

- [87] **Le, L. Q. & Parada, L. F. (2007).**

Tumor microenvironment and neurofibromatosis type I: connecting the GAPs. *Oncogene.* **26**, 4609-4616. Epub 2007 Feb 4612.

- [88] **Carey, D. J. (1997).**

Syndecans: multifunctional cell-surface co-receptors. *Biochem J.* **327**, 1- 16.

- [89] **Lin, Y. L., Lei, Y. T., Hong, C. J. & Hsueh, Y. P. (2007).**

Syndecan-2 induces filopodia and dendritic spine formation via the neurofibromin PKA-Ena/VASP pathway. *J Cell Biol.* **177**, 829-841.

hi, D., Morikawa, T., Wilson, M. M., Tsubota, N.,  
Arimura, N., Kaibuchi, K., Saya, H. & Araki, N.

(2008).

Neurofibromatosis Type 1 (NF1) Tumor Suppressor, Neurofibromin, Regulates the Neuronal Differentiation of PC12 Cells via Its Associating Protein, CRMP-2. *J Biol Chem.* **283**, 9399- 9413. Epub 2008 Jan 9323.

[91] **Hannan, F., Ho, I., Tong, J. J., Zhu, Y., Nurnberg, P. & Zhong, Y. (2006).**

Effect of neurofibromatosis type I mutations on a novel pathway for adenylyl cyclase activation requiring neurofibromin and Ras. *Hum Mol Genet.* **15**, 1087-1098. Epub 2006 Mar 1082.

[92] **Wu, J., Williams, J. P., Rizvi, T. A., Kordich, J. J., Witte, D., Meijer, D., Stemmer-Rachamimov, A. O., Cancelas, J. A. & Ratner, N. (2008).**

Plexiform and dermal neurofibromas and pigmentation are caused by Nf1 loss in desert hedgehog-expressing cells. *Cancer Cell.* **13**, 105-116.

[93] **Zheng, H., Chang, L., Patel, N., Yang, J., Lowe, L., Burns, D. K. & Zhu, Y. (2008).**

Induction of abnormal proliferation by nonmyelinating schwann cells triggers Neurofibroma formation. *Cancer Cell.* **13**, 117-128.

[94] **Hurley, J. H., Lee, S. & Prag, G. (2006).**

Ubiquitin-binding domains. *Biochem J.* **399**, 361-372.

[95] **Rubenstein AE, Korf BR.**

Neurofibromatoses: a handbook for patients, families, and health-care professionals. New York : Thieme Medical Publishers, 1990

[96] **NIH consensus development conference statement.** Neurofibromatosis. *Arch Neurol* 1988 ; 45 : 575-578

[97] **Rouleau GA, Merel P, Lutchman M, Sanson M, Zucman J, MarineauC et al.**

Alteration in anewgeneencoding a putative membrane-organizing protein causes neurofibromatosis type 2. *Nature* 1993 ; 363 : 515-521

Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987 ; 329 : 246-248

[99] **Riccardi VM.**

Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1-34.

[100] **Hager CM, Cohen PR, Tschen JA.**

Segmental neurofibromatosis: case report and review. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:864-9.

[101] **Wolkenstein P, Mahmoudi A, Zeller J, Revuz J.**

More on the frequency of segmental neurofibromatosis. *Arch Dermatol* 1995;131:1465.

[102] **Arnsmeier SL, Riccardi VM, Paller AS.**

Familial multiple café au lait spots. *Arch Dermatol* 1994 ; 130 : 1425-1426

[103] **Sharmas.C., Srinivasan S.**

Isolated plexiform neurofibroma of tongue and oropharynx : A rare manifestation of Von Recklinghausen's disease. *J Otolaryngol* 1998;27:(2).

[104] **Andre J.M., Schmidt J., Jacquier A.**

Phacomatoses. In : Godeau P. *Traité de médecine*. 3<sup>ème</sup> éd. Paris : Flammarion médecine-science,1996 : 274-283.

[105] **Ortonne J.P.**

Anomalies de la pigmentation cutanée. In : Godeau P. *Traité de Médecine*. 3<sup>e</sup> éd. Paris : Flammarion médecine-sciences,1996 :731-737.

[106] **Karnes P.S.**

Neurofibromatosis : a common neurocutaneous disorder. *Mayo Clin Proc* 1998 ; 73 : 1071-1076.

[107] **Wolkenstein P., Zeller J., Mathoret C., Lantieri L.**

Traitement des manifestations cutanées de la NF1. *Médecine thérapeutique* 1997 ;3 : 608-613.

, Friedman RJ, Levenstein M.

-like nevi, nevi spili, and cafe au lait spots. Arch

Dermatol, 1985;121: 766-9.

**[109] Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL.**

Management of massive head and neck neurofibromas in children. Am J Otolaryngol 1996;17:136-42.

**[110] Heuze Y, Piot B, Mercier J.**

Difficultés de la prise en charge chirurgicale des manifestations faciales de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen chez l'enfant. Rev Stomatol Chir Maxillofac 2002;103:105-13.

**[111] Abuchadi A.**

La neurofibromatose de type 1 et ses localisations crânio-faciales. Thèse de médecine 2000. Université de Rabat.

**[112] Aurélie Gombault,**

Etude de la régulation d'une protéine GAP de Ras de la levure à l'Homme. Thèse de médecine 2008. Université d'Orléans.

**[113] Rubenstein AE, Korf BR.**

Neurofibromatosis : a handbook for patients, families, and health-care professionals. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1990.

**[114] Sabine Bailleul,**

L'audition chez les patients porteurs d'une neurofibromatose de type 1: à propos d'une étude cas-témoins. Thèse de médecine 2005. Université de Nantes.

**[115] Riccardi VM.**

Neurofibromatosis, phenotype, natural history, pathogenesis. Baltimore :The Johns Hopkins University Press, 1986 :1-305.

**[116] Jennifer Jung Schaeffer .**

Anévrismes artériels multiples au cours de la neurofibromatose de Von Recklinghausen. A propos d'un cas. Thèse de médecine 1998. Faculté de médecine de Strasbourg.

**rdim, M., Johnson, B. W. & Jacks, T.**

pathway via proteolysis of the NF1 tumor suppressor.

Genes Dev. 2003 ; 17, 449-454.

**[118] Goujon JM, Bataille B, Menet E & Lapierre F.**

Neurinomas-neurofibromas. Neurochirurgie 1997 ;43 :35-8.

**[119] Zeller J., Hovnanian A.**

La maladie de Von Recklinghausen. Ann Dermatol Vénéréol 1992 ; 119 :405-410

**[120] Wolkenstein P, Decq P.**

Neurofibromatoses. Neurochirurgie 1998;44:267-72.

**[121] Dudoff L., Sujansky E.**

Neurofibromatosis type 1 AND Pregnancy. Am J Med Genet. 1996; 66(1): 7-10.

**[122] Horyn G., Bourgeois-Dujols P. Palaric J.C., Giraud J.R.**

Maladie de Recklinghausen et complications vasculaires au cours de la grossesse. J Gyn Obst Bio Reprod. 1988 ; 17 :641-5.

**[123] De Kerviler E., Zagdanski A.M., Guermazi A., Frija J .**

Aspect neuro-radiologique de la NF1. Médecine thérapeutique 1997 ; 3 : 603-606.

**[124] Perlman R., Pereman S. , Ponsot G.**

Syndromes neuro-cultanés. Phacomatoses. In: Perelman R. Pédiatrie pratique. Tome1 : Pathologies du système nerveux et des muscles. Psychiatre. 2<sup>ème</sup> éd. Paris : Maloine, 1990: 74 4-789

**[125] Bonneau D.**

Aspects cliniques et génétiques des neurofibromatses. Le concours médical 1981; 120(21): 1487-91.

**[126] Ruggieri M.**

The different forms of neurofibromatosis. Childs Nerv Syst 1999;15:295-308.

**[127] Benchekroun O., Lamari H., Moutawakkil A. , Laoussi N., Zaghloul K., Amraoui A.**

Manifestations ophtalmologiques de la maladie de Von Recklinghausen. J Fr Ophtalmol 1997 ; 20 : 753-757.

**[128] Huson S, Jones D, Beck L.**

Ophthalmic manifestations of neurofibromatosis. Br J Ophthalmol 1987;71:235-8.

**E, Murphee AL.**

the spectrum. Eye 1993;7:95-101.

**[130] Perry HD, Font RL.**

Iris nodules in Von Recklinghausen's neurofibromatosis. Electron microscopic confirmation of their melanocytic origin. Arch Ophthalmol 1982;100:1635-40.

**[131] Williamson TH, Garner A, Moore AT.**

Structure of Lisch nodules in neurofibromatosis type 1. Ophthalmic Paediat Genet 1991;12:11- 7.

**[132] Ragge NK, Acheson J, Murphee AL.**

Iris mammillations: significance and associations. Eye 1996;10:86-91.

**[133] Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M, Dhellemes P, Pruvo JP.**

Neuro-imagerie des phacomatoses. Feuillet de radiologie 2004;44:241-263.

**[134] Leche J.**

La maladie de Von Recklinghausen. Le recrutement des services parisiens de neurologie d'adultes. Sem Hôp Paris 1985 ; 61 ; 2697-2700.

**[135] Pollack IF, Mulvihill JJ.**

Neurofibromatosis 1 and 2. Brain Pathol 1997;7:823-36.

**[136] [136] Listerick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J.**

Optic pathway tumors in children : the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. J Pediatr, 1995;127:718-22.

**[137] S. Lezar, A. Ouchen, N. El ghazouili, A. Adil, R. Kadiri,**

Manifestations osseuses de la neurofibromatose de Von Recklinghausen (à propos de 30 cas). Rev Maroc Chir Orthop Traumatol 2006 ; 29 : 24-26.

**[138] Crawford AH Jr, Bagamery N.**

Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. J Pediatr Orthop 1986;6:72-88.

**[139] Crossett LS, Beaty JH, Betz RR, Warner W, Clancy M, Steel HH.**

Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow-up study. Clin Orthop Relat Res 1989;(245):16-8.

- [141] **Dehen L.**  
Les neurofibromatoses. Rev Eur Dermatol MST.1990; 2: 187-99.
- [142] **Muecke M, Amedee RG.**  
Head and neck manifestations of neurofibromatosis. J L State Med Soc 1994;146:1836.
- [143] **North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P.**  
Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. Dev Med Child Neurol 1995;37:427-36.
- [144] **North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E et al.**  
Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. Neurology 1997;48:1121-7.
- [145] **Cutting, L.E., Clements, A.M., Lightman, A.D., Yerby-Hammack, P.D., & Denckla M.B. (2004).**  
Cognitive profile of neurofibromatosis type 1: rethinking nonverbal learning disabilities. Learning Disabilities Research & Practice, 19, 155-165.
- [146] **Levine, T.M., Materek, A., Abel, J., O'Donnell, M., & Cutting, L.E. (2006).**  
Cognitive profile of Neurofibromatosis type 1. Seminars in Pediatric Neurology, 13, 8-20.
- [147] **Hyman, S.L., Shores, A., & North, K.N. (2005).**  
The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. Neurology, 65, 1037-1044.
- [148] **Costa, R. M., Federov, N. B., Kogan, J. H., Murphy, G. G., Stern, J., Ohno, M., Kucherlapati, R., Jacks, T. & Silva, A. J. (2002).**  
Mechanism for the learning deficits in a mouse model of neurofibromatosis type 1. Nature. 415, 526-530. Epub 2002 Jan 2016.
- [149] **Lush, M. E., Li, Y., Kwon, C. H., Chen, J. & Parada, L. F. (2008).**  
Neurofibromin is required for barrel formation in the mouse somatosensory cortex. J Neurosci. 28, 1580-1587.

Neurological complications in adult patients with neurofibromatosis type 1 (NF1).  
Brain, 1999;122: 473-81.

- [151] **Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Scharat S et al.**  
Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma: the  
Children's Hospital of Philadelphia experience. J Pediatr 1997;131:678-682.
- [152] **Burgdorf WH, Zelger B.**  
JXG, NF1, and JMML: alphabet soup or a clinical issue ?Pediatr Dermatol 2004;21:  
17-6.
- [153] **Cambiaghi S, Restano L, Caputo R.**  
Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without  
evidence of hematologic malignancies. Pediatr Dermatol 2004;21:97—101.
- [154] **Andre J.M., Jacquier A., Picard L.**  
La neurofibromatose de Von Recklinghausen, phacomatose et neurocristopathie. Sem  
Hôp Paris 1985 ;61: 2679-2686.
- [155] **Riccardi, V. M., Womack, J. E. & Jacks, T. (1994).**  
Neurofibromatosis and related tumors. Natural occurrence and animal models. Am J  
Pathol. 145, 994-1000.
- [156] **Gilbert, A. & Brockman, R. (1995).**  
Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term followup of 29 cases treated by  
microvascular bone transfer. Clin Orthop Relat Res., 37-44.
- [157] **Funasaki H, Winter RB, Lonstein JB, Denis F.**  
Pathophysiology of spinal deformities in neurofibromatosis: an analysis of seventy-  
one patients who had curves associated with dystrophic changes. J Bone Joint Surg  
1994;76A:692–700.
- [158] **Calvert PT, Edgar MA, Webb PJ.**  
Scoliosis in neurofibromatosis: the natural history with and without operation. J Bone  
Joint Surg 1989; 71B:246–51.

ic patient. *Orthop Clin North Am* 1978;9:11–23.

**[160] Chateil JF, Brun M, Le Manh C, Diard F et Labrèze C.**

Phacomatoses chez l'enfant. *Encycl Méd Chir* (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Pédiatrie, 4-092-B-10, 2000, 22 p.

**[161] Riccardi VM.**

Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr* 1992;22:66-106.

**[162] Rodriguez D., Wolkenstein P., Zeller J., Aubourg P.**

Revue neurofibromatose : Prise en charge multidisciplinaire de l'enfant à l'adulte; *Médecine thérapeutique* 1997 ; 114 : 743-748.

**[163] Riccardi V.M., Eichnen J.E.**

Neurofibromatosis : phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1986.

**[164] Diard F, Guibert F, Cadier L, Garel L.**

Manifestations radiologiques de la neurofibromatose chez l'enfant. *Med inf* 1980;87:717-32.

**[165] Hirsch NP., Murphy A., Radcliffe JJ.**

Neurofibromatosis: clinical presentations and anaesthetic implications. *British Journal of anaesthesia* 2001; 86(4): 555-564.

**[166] Fitzpatrick A.P., Emanuel R.W.**

Familial neurofibromatosis and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J* 1988 ; 60 : 247-51.

**[167] Pung S., Hirsch E.F.**

Plexiform neurofibromatosis of the heart and neck. *Aech Pathol* 1955 ; 59 : 341-6.

**[168] Monsuez JJ.**

Absence of enhancement of spontaneous echocardiographic contrast by thrombocytosis in a patient with left ventricular aneurysm and Von Recklinghausen neurofibromatosis. *Angiology* 1993 ; 44 :651-654.

**lussini.J.M., Planchon B.**

sculaire au cours de la neurofibromatose J Mal Vasc

1994; 19: 315-319.

**[170] Gibbons J.R.P., Brookes J.M.**

Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and aneurysm of the circle of willis. Brit J Clin Practice 1967; 21: 360-362.

**[171] Mitsui Y., Nakasaka Y., Akamatsu M., Ueda H., Kihara M., Takahashi M.**

Neurofibromatosis type 1 with basilar artery fusiform aneurysm manifesting Wallenberg's syndrome Intern Med 2001 ; 40 (9) : 948-951

**[172] Benatar M.G.**

Intracranial fusiform aneurysms in von Recklinghausen's disease: case report and literature review J Neurol Neurosurg Psychiatry 1994 ; 57 (10) : 1279-1280

**[173] Frank E., Brown B.M., Wilson D.F.**

Asymptomatic fusiform aneurysm of the petrous carotid artery in a patient with von Recklinghausen's neurofibromatosis Surg Neurol 1989 ; 32 (1) : 75-78

**[174] Kirchhof K., Vogt-Schaden M., Forsting M.**

Fusiform aneurysm of the basilar artery in Recklinghausen's disease Rofu 1996 ; 165 (4) : 412-414

**[175] Baldauf J., Kiwit J., Synowitz M.**

Cerebral aneurysms associated with von Recklinghausen's neurofibromatosis: report of a case and review of the literature Neurol India 2005 ; 53 (2) : 213-215

**[176] Rajul Rastogi,**

Intra-abdominal manifestations of von Recklinghausen's neurofibromatosis. Saudi Journal of Gastroenterology 2008;14 (2): 80-82.

From <http://www.saudijgastro.com/showbackissue.asp?issn=1319-3767>

**[177] Erickson R.P., Woolliscroft J., Allen R.J.**

Familial occurrence of intracranial occlusive disease ( Moya Moya) in neurofibromatosis. Clin Genet 1980 ;18 : 191-6.

**Rothmann S.M.**

neurofibromatosis. Incidence of optic glioma.

Ophthalmology 1984 ;91: 929-935

[179] **Mitsuhashi T., Hashimoto R., Nagahama S., Nagata Y.**

Intra sellar cavernous angioma in neurofibromatosis. Hum Pathol 1991; 22: 623-4.

[180] **Norton K.K., Xu J., Gutmann D.H.**

Expression of the neurofibromatosis I gene product, neurofibromin, in blood vessel endothelial cells and smooth muscle Neurobiol Dis 1995 ; 2 : 13-21

[181] **Reubi F.**

Neurofibromatose et lésions vasculaires. Schweiz Med Wochenschr.1945 ;75 :463-465.

[182] **George B, Laurian C, eds.**

The vertebral artery : pathology and surgery. Wien : Springer Verlag, 1987.

[183] **Halbach VV, Higashida RT, Hieshima GB.**

Treatment of vertebral arteriovenous fistulas. AM J Roentgenol 1988 ;150 :405-412.

[184] **Mulvihill JJ, Parry DM, Sherman JL, et al.**

Neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2 : an update. Ann Intern Med 1990 ;113 : 39-52.

[185] **Reddy SVR, Karnes WE, Earnest FIV et al.**

Spontaneous extracranial vertebral arteriovenous fistula with fibromuscular dysplasia : case report. J Neurosur 1981 ;54 :399-402.

[186] **Paolini S., Colonnese C., Galasso V., Morace R., Tola S., Esposito V.**

Extradural arteriovenous fistulas involving the vertebral artery in neurofibromatosis type 1 : Case report. Journal of neurosurgery 2008 ; 8(2) : 181-185.

[187] **Grill J, Couanet D, Cappelli C, Habrand JL, Rodriguez D, Sainte-Rose C, Kalifa.**

Radiation-induced cerebral vasculopathy in children with neurofibromatosis and optic pathway glioma. Ann Neurol, 1999;45:393-6.

- Neurofibromatosis as a cause of arterial hypertension in children. *An Esp Pediatr* 1992; 37: 228-232.
- [189] **Hirayama K., Kobayashi M., Yamaguchi N., Iwabuchi S., Gotoh M., Inoue C., et al.**  
A case of renovascular hypertension associated with neurofibromatosis. *Nephron* 1996; 72: 699-704
- [190] **Strauss S., Bistritzer T., Azizi E., Peer A., Morag B.**  
Renal artery stenosis secondary to neurofibromatosis in children : detection by Doppler ultrasound. *Pediatr Nephrol* 1993; 7: 32-34.
- [191] **Dewailly A., Yazdanpanah Y., Renou C.**  
Urgences abdominales et neurofibromatose de Von Recklinghausen. *Gastroenterol Clin Biol* 1997 ; 21 :227-238.
- [192] **Friedman JM, Birch PH.**  
Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet*, 1997;70:138-43.
- [193] **Bobollier C.**  
La neurofibromatose de Von Recklinghausen : des données cliniques et génétiques aux répercussions psychologiques : à propos d'un cas. Thèse Doct Méd, Starabourg 1994.
- [194] **Baden E., Pierce H.E., Jackson W.F.**  
Multiple neurofibromatosis with oral lesions; review of the literature and report of a case *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1955 ; 8 : 263-280.
- [195] **Sharma S.C., Srinivasan S.**  
Isolated plexiform neurofibroma of tongue and oropharynx: a rare manifestation of von Recklinghausen's disease *J. Otolaryngol.* 1998 ; 27 : 81-84
- [196] **Chang-Lo M.**  
Laryngeal involvement in Von Recklinghausen's disease: a case report and review of the literature *Laryngoscope* 1977 ; 87 : 435-442

auzen M., Desplan J., Mary H.

Recklinghausen's disease Ann. Chir. 1992 ; 46 : 180-182

**[198] Lossos I.S., Breuer R., Lafair J.S.**

Endotracheal neurofibroma in a patient with von Recklinghausen's disease Eur. Respir. J. 1988 ; 1 : 464-465

**[199] El Oakley R., Grotte G.J.**

Progressive tracheal and superior vena caval compression caused by benign neurofibromatosis Thorax 1994 ; 49 : 380-381

**[200] Burkhalter J.L., Morano J.U., McCay M.B.**

Diffuse interstitial lung disease in neurofibromatosis South. Med. J. 1986 ; 79 : 944-946

**[201] Massaro D., Katz S.**

Fibrosing alveolitis: its occurrence, roentgenographic, and pathologic features in von Recklinghausen's neurofibromatosis Am. Rev. Respir. Dis. 1966 ; 93 : 934-942

**[202] Brun J., Perrin-Fayolle M., Michel F., Ribeyre M.**

Diffuse interstitial fibrosis and sclero-emphysema in phakomatosis. Apropos of 2 cases of Burneville's tuberous sclerosis and Recklinghausen's neurofibromatosis Lyon Med. 1967 ; 218 : 655-680

**[203] Sagel S.S., Forrest J.V., Askin F.B.**

Interstitial lung disease in neurofibromatosis South. Med. J. 1975 ; 68 : 647-649

**[204] The diagnosis, assessment and treatment of diffuse parenchymal lung disease in adults.**

Introduction Thorax 1999 ; 54 (suppl1) : S1-S14

**[205] Aoki Y., Kodama M., Mezaki T., Ogawa R., Sato M., Okabe M., et al.**

Von Recklinghausen disease complicated by pulmonary hypertension Chest 2001 ; 119: 1606-1608

**[206] Samuels N., Berkman N., Milgalter E., Bar-Ziv J., Amir G., Kramer M.R.**

Pulmonary hypertension secondary to neurofibromatosis: intimal fibrosis versus thromboembolism Thorax 1999 ; 54 : 858-859

Nielsen A.

Recklinghausen neurofibromatosis. Survival and malignant neoplasms N. Engl. J. Med. 1986 ; 314 : 1010-1015

**[208] Friedman J.M., Birch P.**

An association between optic glioma and other tumours of the central nervous system in neurofibromatosis type 1 Neuropediatrics 1997 ; 28 : 131-132

**[209] Sforza E., Colamaria V., Lugaresi E.**

Neurofibromatosis associated with central alveolar hypoventilation syndrome during sleep Acta Paediatr. 1994 ; 83 : 794-796

**[210] Hassoun P.M., Celli B.R.**

Bilateral diaphragm paralysis secondary to central Von Recklinghausen's disease Chest 2000 ; 117 : 1196-1200

**[211] Richardson R.R., Johnson N., Cerullo L.J.**

Diaphragm pacing in central von Recklinghausen's disease: a case report Neurosurgery 1978 ; 3 : 75-78

**[212] Blum M.D., Bahnson R.R., Carter M.F.**

Urologic manifestations of VonRecklinghausen neurofibromatosis. Urology 1985 ; 26: 209-17.

**[213] Rink R.C., Mitchell M.E.**

Genitourinary neurofibromatosis in childhood.J Urol 1983 ; 130 : 1176-9.

**[214] Miller W.B., Boal D.K., Teele R.**

Neurofibromatosis of the Bladder: sonographic findings. JCU 1983 ; 11 : 460-2.

**[215] Rober P.E., Smith J.B., Sakr W., Pierce J.M.**

Malignant peripheralnerve sheath tumor (malignant Schwannoma) of the urinary bladder in VonRecklinghausen neurofibromatosis. Urology 1991 ; 38 : 473-6.

**[216] Ameer A., Touiti D., Jira H., Alami M.E., Ouahbi Y., Abbar M.**

Urinary and nephrological appearances in Von Recklinghausen's disease. Two case reports and literature review. Annales d'urologie ;1 August 2003 ;37(4): 150-154(5).

**Mun Lim, Felicity Frost, Hieu Nguyen.**

pheochromocytoma, multiple gastric stromal tumours and pseudohermaphroditism in a patient with Von Recklinghausen's disease. *International Seminars in Surgical Oncology* 2006; 3.

**[218] Noriko Kimura, Toshiya Watanabe, Masayuki Fukase et al.**

Neurofibromin and NF1 gene analysis in composite pheochromocytoma and tumors associated with von Recklinghausen's disease. *Mod Pathol* 2002; 15: 183-188.

**[219] McClellan. Walther, Judi Herring, Erik Enquist, Harry R. Keiser and W. Marston Linehan.**

*The Journal of Urology*. 1999; 162: 1582-1586.

**[220] R.M Reynolds, CG P Browning, I Nawroz, I N Campbell.**

Von Recklinghausen's neurofibromatosis: neurofibromatosis type 1. *The Lancet* 2003; 361:1552-1554.

**[221] Hirfumi Satake, Keiji Inoue, Masayuki Kamada and all.**

Malignant composite pheochromocytoma of the adrenal gland in a patient with Von Recklinghausen's disease. *The Journal of Urology* 2001; 166: 1199-1220.

**[222] Tison .E, Marchand.X, Kacet.S, Proye.C, Lekieffre.**

Phéochromocytome malin associé à une maladie de Recklinghausen. *Ann. Cardiol. Angéiol* 1986 ; 35 : 551-555.

**[223] Emmanuel Sokol.**

Tests génétiques des syndromes des phéochromocytomes. *Annales d'Endocrinologie* 2006 ; 67 : 100-101.

**[224] P. Wolkenstein and J.Zeller.**

Bilan dans la neurofibromatose type 1 (NF1). *La Presse Médicale* 1999 ; 39 : 2174-2180.

**[225] Anne d'Andon, Chantal Kalifa, Jacques Grill, Christelle Dufour, Catherine Patte, Dominique Couanet et Olivier Hartmann,**

Tumeurs cérébrales : gliome des voies optiques. Institut de Cancérologie Gustave Roussy. 2006. from [www.igr.fr/index.php?p\\_m=pediatrie&p\\_id=2790](http://www.igr.fr/index.php?p_m=pediatrie&p_id=2790)

Pheochromocytome au cours de la maladie de Recklinghausen. La Tunisie médicale, Janvier 1995 ; 73 : 69-73

[227] **Ait Laamim.S, Rhazal. F, El Mejdoubi.S, Soufi, Benzkri.O, Benamr. E.**

Phéochromocytome bilatéral. Maroc médical 2005 ; 27 : 258- 261.

[228] **Plouin PF. ,Gimenez-RoqueploA P,La batide A A.**

Progrès récents dans le diagnostic, l'évaluation pronostique et le traitement des phéochromocytomes. Rev. Med. Interne 2000 ; 21 : 1075-1085.

[229] **Miladi.M, Harji.M, Bacha.K, Salami.S, Ben Hassine.L,Ayed.M.**

Les localisations extrasurrénales du phéochromocytome : à propos de quatre cas Annales d'urologie 2003 ; 37 : 13-16.

[230] **Mignon. F, Mesurole.B, Laplanche.A.**

Phéochromocytome et tomographie : la taille est –elle un élément prédictif de malignité? journal de radiologie 2002 ; 83 : 1765-1768.

[231] **Noblet- Dick. M, Grunenberger. F, Brunot.B,Jaeck.D, Schienger J-L.**

Le phéochromocytome en médecine interne: particularités et place de la scintigraphie à la MIBG 123. la revue de médecine interne 2003 ; 24 : 358-365.

[232] **Peyrin L , Cottet E J, PagliariR.**

Dosage des méthoxyamines plasmatiques, une avancée pratique dans le diagnostic du phéochromocytome. pathol Biol 1994 ; 42 :847-854.

[233] **Rabii.R, Fekak.H, Moufid.K, Joual.A, Bennani.S,El Mrini .M, Benjelloun.S.**

Phéochromocytome et maladie de Von Recklinghausen. Ann.Urol 2002 ; 36 : 254-256.

[234] **PLouin P.F., Raynaud A., Elkohn M., Pannier-Moreau I., Battaglia C.**

Traitements non chirurgicaux des sténoses de l'artère rénale. Press Méd 1996 ; 25 : 725-730.

[235] **Riccardi VM.**

Neurofibromatosis : phenotype, natural history and pathogenesis. Baltimore : Johns Hopkins University Press 1982.

ashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuda J-I.

childhood cancer. *Cancer*, 1993;72:2746-54.

[237] **Ferner RE, Gutmann DH.**

International consensus statement on malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis. *Cancer Res* 2002;62:1573-7.

[238] **Ducatman BS, Scheithauer BW, Piepgras DG, Reiman HM & Ilstrup DM.**

Malignant peripheral nerve sheath tumors. A clinicopathologic study of 120 cases. *Cancer* 1986;57:2006-21.

[239] **Karen R. Sevigny B., Loren G., Yamamoto MD.,**

Moya-moya Disease Radiology Cases in Pediatric Emergency Medicine. Volume 3, Case 9; from <http://www.hawaii.edu/medicine/pediatrics/pemxray/v3c09.html>

[240] **Stark AM, Buhl R, Hugo HH & Mehdorn HM.**

Malignant peripheral nerve sheath tumours-report of 8 cases and review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)* 2001 ;143 :357-63; discussion 363-4.

[241] **Evans DG, Baser ME, McGaughran J, et al.**

Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002;39:311-4.

[242] **Pollack IF, Schultz B, Mulvihill JJ.**

The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 1996;41:1652-1660.

[243] **Luria D., Avigad S., Cohen I.J., Stark B., Weitz R., Zaizov R.,**

P53 mutation as the second event in JCML in a patient with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 1997; 80: 2013-2018.

[244] **D. Sommelet,**

Benign and malignant tumoral complications of neurofibromatosis type 1 *Arch.ped.* 11 (2004) 550-552

[245] **National Institutes of Health Consensus Development Conference.**

Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch Neurol* 1988; 45: 575-78

- C, Fung CW, Oi GC.,  
n with neurofibromatosis 1. AJR Am J Roentgenol.  
2003 Feb; 180 (2): 413-7.  
From [www.info-radiologie.ch/neurofibromatose-1.php](http://www.info-radiologie.ch/neurofibromatose-1.php)
- [247] **Pierre-François P., Jérôme P., Agnès La BA., Pierre B., Anne P., Gimenez R. And Xavier J.,**  
Orphanet Journal of Rare Diseases 2007, 2:28. from  
<http://www.maladiesvasculairesrares.com/spip.php?article6>
- [248] **Jacoby CG, Go RT, Beren RA.**  
Cranial CT of neurofibromatosis. AJR 1980;135:553-7.
- [249] **Abbassi-Bakir D, Graiess-Tlili K, Turkey A.**  
Les anomalies osseuses crânio-faciales dans la neurofibromatose de Von Recklinghausen. Ann Radiol 1995 ; 38 (3) : 139-44.
- [250] **Godde´-Jolly D, Dufier JL, editors.**  
Ophtalmologie pédiatrique. Paris: Masson; 1992.
- [251] **Barkovitch AJ.**  
Pediatric Neuroimaging, 4th ed. Radiology 2007;242:56–7.
- [252] **Dodge HJ, Love J, Craig W, et al.**  
Gliomas of the optic nerves. Arch Neurol Psychiatry 1958;79:607–21.
- [253] **Pont, M.S., & Elster, A.D. (1992).**  
Lesions of skin and brain: Modern imaging of the neurocutaneous syndromes.  
American Journal of Roentgenology, 158, 1193-1203.
- [254] **Feldmann, R., Denecke, J., Grenzebach, M., Schuierer, G., & Weglage, J. (2003).**  
Neurofibromatosis type 1: Motor and cognitive function and T2-weighted MRI hyperintensities. Neurology, 61, 1725- 1728.
- [255] **North, K., Joy, P., Yuille, D., Cocks, N., Mobbs, E., Hutchins, P., McHugh, K., & de Silva, M. (1994).**  
Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: Significance of MRI abnormalities. Neurology, 44, 878-883.

atosis type I. American Journal of Medical Genetics,

- [257] **Joy, P., Roberts, C., North, K., & de Silva, M. (1995).**  
Neuropsychological function and MRI abnormalities in neurofibromatosis type I.  
Developmental Medicine and Child Neurology, 37, 906- 914.
- [258] **Shu HH., Mirowitz SA., Wippold FJ.,**  
Neurofibromatosis: MRI findings involving the head and spine. AJR Am J  
Roentgenol. 1993 Jan; 160 (1): 159-64
- [259] **Ozonoff, S. (1999).**  
Cognitive impairment in neurofibromatosis type I. American Journal of Medical  
Genetics, 89, 45-52.
- [260] **Craig JB, Govender S.**  
Neurofibromatosis of the cervical spine. A report of eight cases. J Bone Joint Surg Br  
1992 ; 74 : 575-8.
- [261] **Yong-Hing K., Kalamchi A., Macewen GD.**  
Cervical spine abnormalities in neurofibromatosis. J. Bone Jt Surg. 1979 ; 61-A (5):  
695-699
- [262] **Winter RB., Moe JH., Bredford DS. Et coll.**  
Spine deformity in neurofibromatosis. A review of one hundred and two patients. J.  
Bone Jt Surg. 1979 ; 61-A (5) : 677-694
- [263] **Tomisck TA., Lukin RR, Chambers AA, Benton C.**  
Neurofibromatosis and intracranial arterial occlusive disease.  
Neuroradiology 1976 ; 11 : 229-234
- [264] **Cormier J.M., Cormier F., Mayade F., Fichelle J.M.**  
Arterial complications of neurofibromatosis. J Mal Vasc 1999 Oct ;24 (4): 281-6.
- [265] **Arnaud Roy,**  
Fonctions executives chez les enfants atteints d'une neurofibromatose de  
type I : Approche clinique et critique. Thèse de psychologie 2007. Université d'Angers

nder G., Artaud D., Mounier-Vehier C.I., Carre A.

es artères rénales seul ou couplé à l'écho- doppler dans

le dépistage des sténoses des artères rénales . Arch Mal Cœur 1995; 88 : 1159-1164.

[267] **Teillac-Hamel D.**

Aspects dermatologiques des phacomatoses. L'officiel des dermatologistes 1995;n°55.

[268] **Wolkenstein P., Zelleer J.**

Encycl Med Chir (Elsevier, Paris) Dermatologie 1998 ;12-720-A-10

[269] **Bethesda MD.**

National Institut of Health Consensus Development Conference Statement:  
Neurofibromatosis 1988; 1: 172-8.

[270] **Ahlbom B.E., Dahl N ., Zetterqvist P., Anneren G.**

Noonan syndrome with café-au-lait spots and multiple lentiginos syndrome are not  
linked to the neurofibromatosis type 1 locus. Clin Genet. 1995 ;48 : 85-9.

[271] **Wu R., Legius E., Robberecht W., Dumoulin M ., Cassiman J.J., Fryns J.P.**

Neurofibromatosis type 1 gene mutation in a patient with features of LEOPARD  
syndrome. Hum Mutat. 1996 ;8 : 51-6.

[272] **Biesecker L.G., Happle R., Mulliken J.B., Weksberg R., Graham J.M., Viljoen  
D.L. , et al .**

Proteus syndrome : diagnostic criteria, différentiel diagnosis, and patient evaluation.  
Am J Med Genet . 1999 ; 84 (5) : 389-95 .

[273] **Chateil J.F., Brun M., Le Manh C., Diard F.**

Imagerie des phacomatoses chez l'enfant. Société francophone d'imagerie pédiatrique.  
Fev 2000.

[274] **Kamoun M.R., Kharfi M.**

Manifestations cutanées des phacomatoses. Société Tunisienne de médecine interne.  
Conférence octobre 2004 Tunis

[275] **Eichenfield F.L., Levy M.L., Paller A.S., Riccardi V.M.**

Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. Journal of the academy of  
dermatology 1997 ; 37 : 625-30.

- agnosis and management of neurofibromatosis. Archives  
of Neurology, 1989; 64, 745-749.
- [277] **Eliason, M.J.**  
Neurofibromatosis: Implications for learning and behavio. Developmental and Behavioral Pediatrics, 1986 ; 7(3), 175-179.
- [278] **Barbarot S.**  
Quel pronostic pour la neurofibromatose de type 1 ? Evaluation de la gravité d'une série de 72 enfants atteints . Ann Dermatol 1997 ; Supl. 2 Congrès Neurofibromatoses p.160.
- [279] **Pinson, S.**  
La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen. Encyclopédie Orphanet. Retrieved July 20, 2006, from [http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr\\_NF1.pdf](http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr_NF1.pdf).
- [280] **Lantiéri L., Wolkenstein P.**  
Les manifestations cutanées de la neurofibromatose de type 1 et leur traitement. Ann chir plast Esthet. 1998 ;54 : 445-54.
- [281] **Alt T.H.**  
Therapeutic facial dermabrasion. In : Epstein E., ed. Skin surgery. Philadelphia : W.B. Saunders, 1987.327.
- [282] **Weir RM, Blair PA.**  
Neurofibromatosis of the head and neck. J La State Med Soc 1987;139:15-7.
- [283] **Sawada Y.**  
Hemorrhage into a Plexiform neurofibroman induced by Trauma: A rare Complication of Von Recklinghausen's disease. The journal of dermatology 1987; 14: 378-81
- [284] **Dubousset J.**  
Pathologie orthopédique de la NF1 : diagnostic et traitement. Médecine Thérapeutique 1997; 3: 615-622.

, **Sheridan JJ, Rich MM.**

for the treatment of congenital pseudarthrosis of the

tibia.

J Bone Joint Surg 1992;74A:161–8.

[286] **Coleman SS, Coleman DA.**

Congenital pseudarthrosis of the tibia: treatment by transfer of the ipsilateral fibula with vascular pedicle. J Pediatr Orthop 1994;14:156–60.

[287] **Paley D, Catagni M, Argnani F, Prevot J, Bell D, Armstrong P.**

Treatment of congenital pseudoarthrosis of the tibia using the Ilizarov technique. Clin Orthop 1992;280:81–93.

[288] **Pollack IF, Mulvihill JJ.**

Neurofibromatosis 1 and 2. Brain Pathol 1997;7:823-36.

[289] **Mahoney Jr DH, Cohen ME, Friedman HS, et al.**

Carboplatin is effective therapy for young children with progressive optic pathway tumors: a Pediatric Oncology Group phase II study. Neuro Oncol 2000;2:213–20.

[290] **Packer RJ, Ater J, Allen J, et al.**

Carboplatin and vincristine chemotherapy for children with newly diagnosed progressive low-grade gliomas. J Neurosurg 1997;86:747–54.

[291] **Nguyen S., Mahé J.Y., Coutant X., Gloanec Y., Peuvrel E.**

Troubles de l'apprentissage : dépistage et prise en charge des enfants NF1. Médecine Thérapeutique 1997 ; 3 : 636-639.

[292] **Fossali E., Minoja M., Intermite R., Spreafico C., Casalini E., Sereni F.**

Percutaneous renal angioplasty in neurofibromatosis. Pediatr nephrol 1995 ;9: 623-225.

[293] **Tyagi., Kaul U.A., Satsangi D.K., Arora R.**

Percutaneous transluminal angioplasty for renovascular hypertension in children: Initial and long term results. Pediatrics 1997; 99: 44-49.

[294] **Deal J.E., Snell M.F., Barratt T.M., Dillon M.J.**

Renovascular disease in childhood. J Pediatr 1992 Sep ; 32(3) : 378-84.

[295] **Dillon M.J.**

Renovascular hypertension. J Hum Hypertens 1994 ; 8 : 367-369.

**Diamond N., Rivera F.**

- ysm resulting from neurofibromatosis : treatment with intraluminal stent graft. *J Vasc Surg.* 2000 ;32(4) : 824-8.
- [297] **Zochodne D., Cordy PE., Campdell EJ., Hudson AJ., Proksa B.**  
Von Recklinghausen vasculopathy. *The American Journal of the medical sciences* 1984; 287(1): 64-5.
- [298] **PLouin P.F., Raynaud A., Elkohn M., Pannier-Moreau I., Battaglia C.**  
Traitements non chirurgicaux des sténoses de l'artère rénale. *Press Méd* 1996 ; 25 : 725-730.
- [299] **Fournier A., Tribout B., Makdassi C., Tribouilloy C., Moriniere B., Westeel P.F., et al.**  
Hypertension artérielle : diagnostic et traitement. In : Godeau P. *Traité de Médecine.* 3<sup>e</sup>éd. Paris : Flammarion médecine-science.1996 :1-72.
- [300] **André J.L., Boudaillez B.**  
Hypertension de l'enfant et de l'adolescent. In : Fournier A. *Hypertension artérielle.* Paris : Herman, 1992 :397-409.
- [301] **Marie-Edith petitJean, Thibaul Riant, Eric Tentiller, Guy Simonnet, Gerard Janvier, Philippe Erny.**  
Rupture spontanée de rate révélant un phéochromocytome. *Can J anaesth* 1992 ; 93 : 495-498.
- [302] **Cherki S, Causeret S, Lifante J C, Mabrut J Y, Sin S, Berger N, Peix J L .**  
Traitement actuel des phéochromocytomes, à propos de 50 cas. *Annales de chirurgie* 2003, 128 : 232-236
- [303] **Mauger D., Zeller J., Revuzz P., Wolkenstein P.**  
Retentissement psychologique de la neurofibromatose de type 1: Analyse d'entretiens avec 12 malades en vue d' une évaluation de la qualité de vie. *Ann Dermatol Venerol.* 1999 ;126 : 619-20.

is N, et al.

management of individuals with neurofibromatosis 1.

J Med Genet 2007;44:81-8.

**[305] Levy P, Bieche I, Leroy K, et al.**

Molecular profiles of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: identification of a gene expression signature of poor prognosis. Clin Cancer Res 2004; 10 : 3763–71.

**[306] Eichenfield LF, Levy ML, Paller AS, Riccardi VM, Farmer ER, Chuang, TY, al.**

Guidelines of care for neurofibromatosis type 1. J Am Acad Dermatol, 1997;37:625-30.

**[307] Rodrigez D.**

Diagnosis and global management of children with neurofibromatosis 1. Arch pediatr 2004 ;11(6) : 545-7.

**[308] Lassmann G.**

Dysplasie vasculaire de neurocristopathie des artères: Une leçon pour la neurofibromatose. Neurofibromatosis 1998 ;1 :281-93

**[309] Kurien A., John P.R., Milford D.V.**

Hypertension secondary to progressive vascular neurofibromatosis. Arch Dis Child 1997; 76: 454-455.

## Serment

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.

## قسم أبقر

### بسم الله الرحمن الرحيم أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- ◀ بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
  - ◀ وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
  - ◀ وأن أمارس مهنتي بأوازع مان طميري وثقارفي باعلا صاحة مريضتي هادفي 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 بأواجبي نحو ومرضىي دون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
  - ◀ وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
  - ◀ وأن لا أسعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقبت مان تهديد.
  - ◀ بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

أطروحة رقم: 105

سنة : 2010

النمط 1 من الورم الليفي العصبي  
عند الطفل:  
ضبط المعطيات السريرية والوراثية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : .....

من طرف

السيد : حاتم الأشهب  
المزاد في 19 فبراير 1984 بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: النمط 1 من الورم الليفي العصبي – الطفل – المظاهر السريرية والوراثية – العلاج.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عبد العالي بنتهيلة

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيدة: فاطمة الزهراء جبوريك

أستاذة في طب الأطفال

السيد: التهامي بنوشان

أستاذ في طب الأطفال

السيدة: بشرى شكيرات

أستاذة في طب الأطفال

أعضاء

}