Tumeurs malignes et neurofibromatose de type 1 : étude rétrospective dans un centre de compétence

Sophie Calès

▶ **To cite this version:**

Sophie Calès. Tumeurs malignes et neurofibromatose de type 1 : étude rétrospective dans un centre de compétence. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. hal-01932216

HAL Id: hal-01932216
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932216

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITÉ DE LORRAINE FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2017

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Sophie CALÈS

Le 29 septembre 2017

TUMEURS MALIGNES ET NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 :

ETUDE RETROSPECTIVE DANS UN CENTRE DE COMPETENCE

Membres du jury :

Président : Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Juges : Maître de Conférences Anne-Claire BURSZTEJN (Directrice de thèse)

Maître de Conférences Guillaume VOGIN

Docteur en Médecine Patrick BEAUCHESNE

4 septembre 2017

Président de l'Université de Lorraine : Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Marc BRAUN

Vice-doyens
Pr Karine ANGIOI-DUPREZ, Vice-Doyen
Pr Marc DEBOUVERIE, Vice-Doyen

Assesseurs :
Premier cycle : Pr Guillaume GAUCHOTTE
Deuxième cycle : Pr Marie-Reine LOSSER
Troisième cycle : Pr Marc DEBOUVERIE

Innovations pédagogiques : Pr Bruno CHENUEL

Formation à la recherche : Dr Nelly AGRINIER

Affaires juridiques et Relations extérieures : Dr Frédérique CLAUDOT
Vie Facultaire et SIDES : Pr Laure JOLY
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER

Chargés de mission

Bureau de docimologie : Dr Guillaume VOGIN
Commission de prospective facultaire : Pr Pierre-Edouard BOLLAERT
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Dr Mathias POUSSEL
Plan Campus : Pr Bruno LEHEUP
International : Pr Jacques HUBERT

==========

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

==========

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE Alain BERTRAND - Pierre BEY Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Jean-Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE Bernard FOLIGUET Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Professeur Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - Oliéro GUERCI - Philippe HARTEMANN Gérard HUBERT - Claude HURIET Christian JANOT - Michèle KESSLER - François KOHLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN – Jean-Claude MARCHAL – Yves MARTINET Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Pierre MONIN Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER – Denis REGENT - Michel RENARD - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Etienne ALIOT - Professeur Gérard BARROCHE - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Jean-Pierre CRANCE Professeur Gilbert FAURE - Professeur Bernard FOLIGUET – Professeur Alain GERARD - Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur François KOHLER - Professeur Alain LE FAOU - Professeur Jacques LECLERE
Professeur Yves MARTINET – Professeur Patrick NETTER - Professeur Jean-Pierre NICOLAS – Professeur Luc PICARD - Professeur François PLENAT - Professeur Jean-François STOLTZ

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Professeur Christo CHRISTOV
3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeur Michel CLAUDON Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUEL - Professeur François MARCHAL
4ème sous-section : ***(Nutrition)***
Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***
Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER
2ème sous-section : ***(Parasitologie et Mycologie)***
Professeure Marie MACHOUART
3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***
Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Professeur Francis GUILLEMIN - Professeur Denis ZMIROU-NAVIER
3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Professeur Henry COUDANE
4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***
Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Professeur Pierre FEUGIER
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Professeur Thierry CONROY - Professeur François GUILLEMIN - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Frédéric MARCHAL
3ème sous-section : ***(Immunologie)***
Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie-réanimation)***

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2ème sous-section : ***(Réanimation)***

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; addictologie)***

Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Luc TAILLANDIER - Professeure Louise TYVAERT

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Jean AUQUE - Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre KAHN - Professeur Raymund SCHWAN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie ; addictologie)***

Professeur Bernard KABUTH

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean PAYSANT

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur Daniel MOLE - Professeur François SIRVEAUX

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie ; addictologie)***

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE
Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Thierry FOLLIGUET - Professeur Juan-Pablo MAUREIRA

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)***

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD

3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***
Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET
Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER
2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***
Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE
3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***
Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL
4ème sous-section : ***(Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)***
Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***
Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER
2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***
Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD
3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***
Professeure Muriel BRIX

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61ème Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Professeur Walter BLONDEL

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Professeure Céline HUSELSTEIN

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Professeur associé Sophie SIEGRIST

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE
1ère sous-section : ***(Anatomie)***
Docteur Bruno GRIGNON
2ème sous-section : ***(Histologie, embryologie et cytogénétique)***
Docteure Chantal KOHLER

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : ***(Biophysique et médecine nucléaire)***
Docteur Antoine VERGER (stagiaire)
2ème sous-section : ***(Radiologie et imagerie médicale)***
Docteur Damien MANDRY

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***
Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle AIMONE-GASTIN
Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteur Marc MERTEN - Docteur Abderrahim OUSSALAH
2ème sous-section : ***(Physiologie)***
Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Mathias POUSSEL – Docteur Jacques JONAS (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Biologie Cellulaire)***
Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : ***(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)***
Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD
2ème sous-section : (Parasitologie et mycologie)
Docteure Anne DEBOURGOGNE

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : ***(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)***
Docteure Nelly AGRINIER - Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE
2ème sous-section ***(Médecine et Santé au Travail)***
Docteure Isabelle THAON
3ème sous-section ***(Médecine légale et droit de la santé)***
Docteur Laurent MARTRILLE

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***
Docteure Aurore PERROT – Docteur Julien BROSEUS
2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***
Docteure Lina BOLOTINE – Docteur Guillaume VOGIN
4ème sous-section : ***(Génétique)***
Docteure Céline BONNET

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
2ème sous-section : ***(Réanimation ; Médecine d'urgence)***
Docteur Antoine KIMMOUN
3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)***
Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA
4ème sous-section : ***(Thérapeutique ; Médecine d'urgence ; addictologie)***
Docteur Nicolas GIRERD

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE
1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***
Docteure Anne-Christine RAT
3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***
Docteure Anne-Claire BURSZTEJN
4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)***
Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE
3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)***
Docteur Fabrice VANHUYSE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE
1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)***
Docteur Jean-Baptiste CHEVAUX – Docteur Anthony LOPEZ (stagiaire)

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE, CHIRURGIE GÉNÉRALE ET MÉDECINE GÉNÉRALE
2ème sous-section : (Chirurgie générale)
Docteur Cyril PERRENOT (stagiaire)
3ème sous-section : ***(Médecine générale)***
Docteure Elisabeth STEYER

54ème Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)***
Docteure Isabelle KOSCINSKI

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU
1ère sous-section : ***(Oto-Rhino-Laryngologie)***
Docteur Patrice GALLET

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5ème Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES
Monsieur Vincent LHUILLIER

7ème Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES
Madame Christine DA SILVA-GENEST

19ème Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Joëlle KIVITS

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65ème Section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS Monsieur Hervé MEMBRE - Monsieur Christophe NEMOS

66ème Section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE
Docteur Pascal BOUCHE – Docteur Olivier BOUCHY - Docteur Arnaud MASSON – Docteur Cédric BERBE
Docteur Jean-Michel MARTY

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

Je souhaite remercier en premier lieu mon Maître et Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Jean-Luc Schmutz

Professeur de Dermatologie et Vénéréologie, CHU de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce Jury.

Merci pour la confiance que vous m'avez accordée en acceptant d'encadrer ce travail.

Merci pour votre aide et vos conseils.

Merci pour votre générosité au cours de ces années d'internat, pour les connaissances que vous avez pu nous transmettre, et pour votre bienveillance.

Merci de nous avoir confortés dans notre attrait à la Dermatologie.

Veuillez trouver dans ce travail l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

A mon Maître et Directrice de Thèse

Mme le Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénéréologie, CHU Nancy

Merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger ce travail après l'avoir dirigé.

Merci de votre patience et du temps que vous m'avez accordé pour mener à bien ce travail.

Merci pour votre rigueur et votre souci de perfection, qui ont permis de finaliser cette thèse.

Merci d'avoir partagé vos connaissances chaque jour avec l'ensemble des internes.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

A mon Juge,

Le Docteur Guillaume VOGIN,

Maître de Conférences des Universités - Praticien Hospitalier de Radiothérapie, Institut Cancérologique de Lorraine

Merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de juger ce travail.

Merci de votre patience et du temps que vous m'avez accordé pour mener à bien ce travail.

Merci de l'intérêt que vous avez porté au sujet et à mon travail.

Merci de m'avoir bien accueillie dans votre service.

Merci d'avoir contribué à mon intérêt pour la cancérologie.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

A mon Juge,

Le Docteur Patrick BEAUCHESNE

Docteur en médecine, Praticien Hospitalier de neurologie, CHU de Nancy

Merci de l'honneur que vous me faites en ayant accepté de faire partie de mon Jury.

Merci de votre motivation et votre disponibilité afin de pouvoir réaliser ce travail.

Veuillez recevoir l'expression de ma respectueuse gratitude et de mon profond respect.

Aux médecins qui ont contribué à ma formation,

Au Dr Truchetet,

Merci de ce que vous nous avez apporté, de votre gentillesse, de votre disponibilité et d'avoir partagé ainsi vos connaissances.

Un semestre auprès de vous aura été très enrichissant.

Au Pr Saiag,

Merci de m'avoir initiée dans votre service à la chirurgie dermatologique.

Merci de m'avoir fait partager vos grandes connaissances en oncologie.

Merci de m'avoir aussi bien accueillie dans votre service et de m'avoir fait confiance.

A Aude,

Merci de ta patience lors de mes premiers pas d'interne et dans la Dermatologie.

Merci de m'avoir aussi bien guidée dans mes débuts en Dermatologie.

A toute l'équipe du service de Maladies Infectieuses et Tropicales du CHU de Nancy. A mes chefs de clinique Manal et Eliette, merci de m'avoir accompagnée dans mes premiers pas au CHU et de m'avoir tant appris.

A l'équipe du service d'oncologie médicale d'Epinal : au Dr Ruck, Dr Dietemann, Dr Diab et aux infirmières. Merci de m'avoir initié à l'oncologie. Merci pour votre humanité et votre écoute avec les patients.

A l'équipe du service de radiothérapie de l'ICL. Merci à Sophie de m'avoir transmis les bases de la radiothérapie. Merci à l'équipe infirmière du 1er Droit pour leur bonne humeur permanente et leur soutien.

Merci aux autres médecins du service avec qui j'ai travaillé,

A Claire, Florence, Fadia et Julie. Merci pour votre présence et votre aide dans le service. Merci pour votre sympathie.

A Astrid et Christine d'Ambroise Paré. Merci de m'avoir autant transmis.

Aux Dr Pouaha et Dr Muller pour votre partage de connaissances.

A l'équipe para médicale. Aux infirmières qui sont d'une grande aide.

Aux secrétaires, pour leur patience pour la frappe de nos courriers.

Merci à toute ma famille,

A mes parents, merci pour vos encouragements tout au long de mes études, pour votre présence dans mes moments de doute. Merci de m'avoir donné la possibilité de faire ce que je souhaitais dans la vie. Merci d'avoir contribué à mon intérêt à la médecine.

A mes frères Laurent et Julien, et ma belle-sœur Juhyeon. A Laurent pour ses talents en informatique. A Juhyeon pour ta gentillesse. A Julien pour ta sérénité à toute épreuve.

A mon grand-père, merci pour tes précieux conseils.

A mes grand-mères, j'aurais tellement aimé que vous soyez là.

A ma marraine et mon parrain, pour leur soutien.

A mes amis et co-internes :

Merci à toutes les personnes exceptionnelles que j'ai rencontrées en Lorraine :

A Floriane, ma plus belle rencontre, qui aura été présente à chaque instant. Merci de m'avoir supportée sous le même toit. Merci d'avoir été à l'écoute.

A Linda, le soleil qui manque à la Lorraine. A Fatima et son pouvoir de faire raccourcir les allers-retours à travers la forêt vosgienne. A Marie-Astrid et nos restaus pour affronter l'hiver lorrain.

A Mika, merci de m'avoir donné l'opportunité d'être l'assistante d'un futur grand chirurgien.

A Rithy, même si ton séjour en Lorraine fut beaucoup trop court.

Merci aussi à tous les autres que j'ai rencontré: Simon, Kunga, Hugo, Audrey, Rita, Camille, Chloé…

Merci à mes co-internes,

A Gabrielle, et tes paillettes qui ont su illuminer tout mon internat.

A Julie, le plaisir de travailler avec Kate, le rire communicatif en plus.

A mes autres co-internes Marie L, Camille, Léa, Ambre, Anne, Hélène S, Léa, Chloé, Marie F, Hélène M, Valérie…

Merci à mes chefs de clinique,

A Laurent, Sandra et Fanny, merci de vos conseils et encouragements.

A Amélie, Clothilde, Anne-Laure, Estelle et Adeline, merci de vos connaissances partagées.

A mes amis de toujours, auxquels je tiens tant :

A Blandine pour le 11 Aout et toutes les épreuves traversées ensemble.

A Chachou et Cam pour leur soutien infaillible.

A Damien pour ta grande leçon de courage.

A Astrid, Kty, Aubé, Hélène, Marine, Loulou, Paupau, Margotte, Cha, Fixou, Bono, Pierre, Claire… j'ai toujours pu compter sur vous.

A Axel, merci d'avoir été à mes côtés et d'avoir toujours cru en moi.

SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. PRESENTATION DU SUJET 22
1. Epidémiologie 22
2. Physiopathologie 22
a. Gène NF1 22
b. L'ARNm et la neurofibromine 23
c. Corrélation phénotype/génotype 24
3. Manifestations cliniques 25
a. Critères diagnostiques 25
4. Dépistage et suivi 29
5. Principales complications 30
a. Complications neurologiques 30
b. Complications vasculaires 31
c. Complications cutanées 31
d. Complications osseuses 32
6. Complications tumorales 32
a. Tumeurs malignes des gaines nerveuses 32
b. Phéochromocytome 33
c. Tumeurs stromales gastro-intestinales 33
II. ARTICLE 34
1. Résumé 35
2. Summary 36
3. Introduction 37
4. Patients et Méthodes 38
5. Résultats 39
a. Caractéristiques cliniques (Tableau 1) 39

b. Caractéristiques des cancers (Tableau 2) 40
c. Patients atteints de TMGN (Tableau 3) 40
6. Discussion 41
7. Conclusion 46
8. Références 47
9. Tableaux 49
III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES 53
1. Différentes recommandations pour le suivi 53
2. Cas particulier du dépistage des gliomes des voies optiques 60
3. Corrélation phénotype-génotype 65
4. Conclusion 66
IV. REFERENCES 67

Abréviations

ARN : acide ribonucléique

GVO : gliome des voies optiques

IC : intervalle de confiance

IRM : imagerie par résonnance magnétique

NF1 : neurofibromatose de type 1

NF : neurofibrome

PET : tomographie par émission de positon

TCL : tâches café au lait

I. PRESENTATION DU SUJET

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de Recklinghausen, est la génodermatose autosomique dominante la plus fréquente. Cette phacomatose causée par la mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *NF1* (1) provoque l'atteinte de plusieurs organes, prédisposant au développement de tumeurs bénignes mais aussi malignes.

1. Epidémiologie

L'incidence de la NF1 est estimée à une naissance sur 3 à 4000 individus (2). Cette incidence peut varier selon les pays et est corrélée aux facteurs influençant l'apparition des mutations *de novo* comme un âge paternel élevé (3) ou l'ethnicité. Environ 50% des cas de NF1 proviennent de mutations sporadiques et les autres étant des formes familiales (4). L'espérance de vie est diminuée d'environ 15 ans par rapport à la population générale. Il existe un excès de mortalité chez les sujets jeunes de moins de 40 ans, notamment à cause de la survenue de néoplasies malignes (5).

2. Physiopathologie

a. Gène *NF1*

Toutes les personnes ayant une mutation germinale de *NF1* ont la maladie car la pénétrance du gène est complète (6). Cependant il existe une grande variabilité phénotypique, même au sein des membres d'une même famille ayant une mutation germinale identique, pouvant faire méconnaitre des cas familiaux antérieurs. Le gène *NF1* est localisé sur la région péricentromérique du bras long du chromosome 17 (17q11.2). Ce gène de grande taille comprend 60 exons s'étendant sur 350 kb d'ADN génomique. C'est un gène suppresseur de tumeur. Il contient trois autres gènes dans l'intron 27 : le gène codant pour l'oligodendrocyte myelin glycoprotein (OMGP), un peptide de surface du système nerveux central, et deux autres gènes codant pour des protéines transmembranaires (EVI2A, EVI2B) ; ainsi qu'un pseudogène de l'adénylate kinase (AK3) dans l'intron 39. Aucun de ces gènes n'a été impliqué dans les manifestations cliniques de la NF1 (7). L'analyse du gène est

complexe en raison de sa grande taille et des nombreuses mutations existantes. La grande variété des mutations comprend les anomalies chromosomiques, les larges délétions ou insertions, les micro-délétions ou insertions, les altérations des phénomènes d'épissage et les mutations faux-sens et non-sens. Les analyses de l'ADN génomique, de l'ARNm et la technique par FISH (*Fluorescent in situ hybridization*) ont permis d'identifier plus de 95% des mutations (8). Actuellement, il existe plus de 3000 mutations germinales décrites. Il s'agit le plus souvent (90 à 95%) de mutations intragéniques soit non-sens, soit avec un décalage du cadre de lecture entrainant l'apparition prématurée d'un codon STOP et provoquant la synthèse d'une protéine défective tronquée. Les autres mutations sont représentées par les microdélétions comportant le gène *NF1* et les gènes contigus.

b. L'ARNm et la neurofibromine

Différents ARN messagers sont transcrits à partir du gène *NF1*. Leur expression varie selon les tissus et semblent évoluer selon l'âge. La protéine synthétisée est la neurofibromine. Il s'agit d'une protéine cytoplasmique de 2812 acides aminés. Elle est exprimée dans plusieurs cellules : neurones, cellules gliales, cellules immunitaires, cellules endothéliales ou dans la médullosurrénale. Sa fonction varie selon les types de cellules. Elle contient une région centrale de 300 acides aminés ayant une homologie de séquence avec les protéines GAP (*GTPase Activating Protein*) qui inhibent la voie d'activation cellulaire du proto-oncogène RAS (9). La voie RAS/MAPK joue un rôle important dans la régulation de la prolifération, la survie, la différenciation et la migration cellulaire. Les protéines GAP inactivent cette voie en accélérant la conversion de la forme activée GTP liée à RAS en forme inactive GDP. La perte de fonction de la neurofibromine conduit à une hyperactivation permanente de la voie de signalisation RAS et donc une perte de contrôle de la croissance et de la différenciation des cellules atteintes. L'activation de RAS provoque la stimulation des voies de signalisation RAS/MAPK et PI3K/AKT. Dans la voie MAPK, la protéine RAS-GTP recrute la protéine kinase RAF-1 qui va activer par phosphorylation la protéine MEK (MAPK-ERK-Kinase). MEK active à son tour ERK qui entraine l'expression de facteurs de transcription de gènes initiant le cycle cellulaire (10). De façon similaire, l'activation de la voie PI3K-AKT-mTOR va stimuler la croissance, la prolifération et la

survie cellulaire (11). De plus, RAS contrôle la génération d'AMP cyclique à travers la protéine kinase C suite à l'activation des récepteurs couplés à la protéine G.

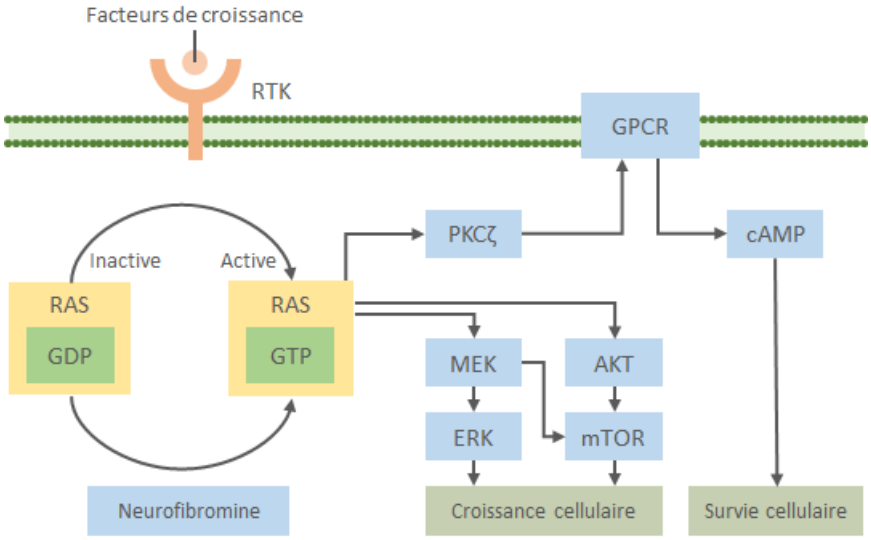

Figure 1 : Voies de signalisation de la neurofibromine (12)

c. Corrélation phénotype/génotype

De très nombreuses mutations du gène *NF1* ont été décrites, mais les corrélations génotypes-phénotypes sont rares. En effet il existe un manque de données car le plus souvent le diagnostic est clinique et la mutation n'est pas systématiquement recherchée. De plus les caractéristiques cliniques ne sont pas entièrement précisées chez les patients concernés par l'analyse génétique. A ce jour, trois corrélations génotypes-phénotypes ont clairement été identifiées. Les patients ayant la délétion c.2970-2972 delAAT de l'exon 17 du gène *NF1* n'ont pas de neurofibromes (NF) cutanés ou plexiformes (13). Un pour cent des patients NF1 ont une mutation faux sens du codon 1809 et présentent de multiples tâches café au lait (TCL), une taille plus petite, une sténose pulmonaire, un retard mental et/ou d'acquisition des apprentissages, mais moins de NF cutanés ou plexiformes (14). Par ailleurs les patients ayant une microdélétion de 1,4M de paires de bases englobant le gène *NF1* et des gènes voisins révèlent un phénotype plus sévère avec un dysmorphisme facial, une taille plus grande, un retard du développement cognitif, de larges mains et pieds, une hyperflexibilité des articulations et une hypotonie musculaire, ainsi que des anomalies cardiovasculaires et de nombreux NF sous-cutanés, plexiformes et spinaux. De plus, ils présentent de très nombreux NF internes, caractérisé par un

volume tumoral supérieur à 3000 ml et un risque élevé de tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) (16-26% vs 8-13% pour les patients NF1 avec mutations intra-géniques) (15).

Les manifestations cliniques de la NF1 résultent de différents mécanismes génétiques : de l'haplo-insuffisance du gène *NF1*, de l'inactivation allélique du gène et d'autres facteurs comme les hormones ou l'influence d'autres gènes. Le développement des TCL et des NF requiert l'inactivation biallélique.

Les formes cliniques sont très variables au sein d'une même famille NF1. L'expression phénotypique pourrait être influencée par d'autres gènes modificateurs, déterminant des caractéristiques spécifiques de la maladie (16). Par exemple, la modulation de l'expression du gène *ANRIL* favoriserait une susceptibilité au développement des NF plexiformes (17). De même, une mutation du gène *TP53* serait nécessaire pour la formation des TMGN.

3. Manifestations cliniques

a. Critères diagnostiques

En 1988, la Conférence de Consensus du *National Institute of Health* (NIH) a établi les critères diagnostiques de la NF1 (18). Ces sept critères cardinaux ont par la suite été validés par la biologie moléculaire. Le diagnostic est fait si deux ou plus des signes sont trouvés : au moins six TCL de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez les individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères ; pseudo-éphélides axillaires ou inguinales; deux NF ou plus de n'importe quel type ou un NF plexiforme ; deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens) ; un gliome des voies optiques (GVO) ; lésion squelettique spécifique (dysplasie sphénoide, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose) ; et un parent atteint du premier degré. L'expression de ces signes cliniques varie en fonction de l'âge (19) (Tableau 1).

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

Critères diagnostiques	Fréquence (%)	Age
Peau		
Taches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Pseudo-éphélides	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes sous cutanés	15 à 24	Enfance, adulte
Neurofibromes plexiformes	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	Petite enfance
Gliome Symptomatique	2 à 4	-
Squelette		
Dysplasie sphénoïde	1	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant une chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence

i. Taches café au lait

Elles sont souvent présentes dès la naissance ou apparaissent généralement avant l'âge de 2 ans. Elles peuvent constituer le seul signe chez l'enfant chez qui elles sont retrouvées dans 99% des cas avant l'âge d'un an. Ces macules à contours nets ont une teinte marron plus ou moins foncées qui s'éclaircie à l'âge adulte. Elles peuvent mesurer entre 0,5 et 50 cm, mais dans la majorité leur diamètre est inférieur à 10 cm. Biologiquement, elles correspondent à une population dense de mélanocytes avec une inactivation biallélique de *NF1* (20). Leur croissance cellulaire est stimulée par l'activation de leur récepteur tyrosine kinase par des facteurs de croissance comme le facteur de croissance hépatocytaire ou le ligand KIT.

ii. Pseudo-éphélides

Ces macules correspondent à des TCL de petites tailles de 1 à 3 mm, situées dans les plis axillaires, inguinaux et sous-mammaires. Leur présence multiple au niveau

axillaire a une grande spécificité et est nommé le signe de Crowe. Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, elles sont présentes dans 90% des cas dès l'âge de 7 ans.

iii. Neurofibromes

Ces tumeurs bénignes de la gaine des nerfs périphériques sont quasi constantes dans la NF1. Les NF sont constitués d'une association de cellules de Schwann, de fibroblastes et de cellules péri-neurales. La classification de Riccardi, établie en 1992, classe les NF en 4 catégories : cutanés, sous-cutanés, plexiformes et internes (21).

1) Neurofibromes cutanés

Ces petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, parfois sensibles, sont de couleur chair, rosée ou violacée. Leur taille et leur nombre sont variables. Ces NF apparaissent à la puberté et sont présents chez 95% des adultes. Ils sont localisés principalement sur le tronc mais aussi la face, le cuir chevelu et les membres. Durant la grossesse, ils peuvent augmenter en taille et en nombre. En effet des cellules de Schwann de certaines tumeurs ont montré une prolifération accrue en réponse à des hormones stéroïdiennes dans des modèles de souris (22).

2) Neurofibromes sous cutanés

Appelés aussi NF nodulaires, ils se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les NF cutanés. Ces nodules fermes, plus palpables que visibles, sont douloureux à la pression et peuvent provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance.

3) Neurofibromes plexiformes

D'après les modèles de souris, une perte biallélique de N*F1* des progéniteurs des cellules de Schwann produit ces tumeurs contenant des mastocytes, macrophages, fibroblastes, cellules périneuriales-*like* et des cellules de Schwann (23). Les NF plexiformes peuvent être diffus ou nodulaires. Les NF plexiformes diffus sont le plus souvent congénitaux, toujours présents avant 5 ans, mais tendent à croître à l'adolescence et sont présents chez 20 à 40% des patients NF1 (24). Les NF plexiformes diffus sont des NF cutanés et sous cutanés qui envahissent toutes les

couches de la peau et possiblement les muscles, les os et les viscères sous-jacents. Cliniquement, ces tuméfactions molles présentent un épiderme marqué par une hypertrophie, une hypertrichose et une hyperpigmentation. Elles sont de taille variable allant de quelques centimètres à tout un segment du corps et se localisent sur le tronc, la tête, les membres ou le cou. Les NF plexiformes nodulaires (moins fréquents) correspondent à de multiples NF sous cutanés regroupés en grappes, développés en réseau à partir des racines nerveuses. Ces NF plexiformes nodulaires peuvent être superficiels ou profonds (nommés alors NF internes).

4) Neurofibromes internes

Environ 50% des individus NF1 ont des tumeurs internes. Même si elles sont bénignes, elles peuvent être responsables de douleur, d'un déficit neurologique, de difficultés de déglutition et de respiration, d'une hémorragie potentiellement mortelle et d'un risque de transformation maligne.

iv. Nodules de Lisch

Ces petits hamartomes iriens ont l'aspect de nodules jaunes-brun situés sur la face antérieure de l'iris. Ils n'entrainent pas de modification de la fonction visuelle. Rares dans l'enfance, ils sont présents dans plus de 90% des cas après 16 ans. Histologiquement, les cellules fusiformes recouvrent un groupement de cellules naeviques. Un examen ophtalmologique minutieux à la lampe à fente permet de mettre en évidence ces lésions quasi pathognomoniques.

v. Gliome des voies optiques

Il s'agit de la tumeur intracérébrale la plus fréquente avec une incidence comprise entre 1,5 et 15% au cours de la NF1. Cette tumeur bénigne est symptomatique dans 50% des cas. Le microenvironnement tumoral, notamment la microglie, facilite leur formation en soutenant leur prolifération (25).

vi. Anomalies squelettiques

Les défauts de l'os observé sont dus à la perte des 2 copies du gène NF1 dans les ostéoclastes et/ou les ostéoblastes. Dans des modèles de souris NF1, l'hyperactivation de la voie RAS/MAPK engendre une augmentation de la fonction des ostéoclastes et une altération de celle des ostéoblastes (26). Les dysplasies des

os longs sont congénitales et sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthroses secondaires difficiles à traiter (1 à 3% des patients NF1). L'atteinte préférentielle est le tibia responsable d'une courbure congénitale d'une jambe.

Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont rares mais très spécifiques de la maladie. Souvent associées à un NF plexiforme orbitaire, elles peuvent causer une asymétrie faciale, une exophtalmie ou enophtalmie.

Les dysplasies vertébrales correspondent à des malformations des corps vertébraux, pédicules ou des trous de conjugaison. Elles sont fréquemment responsables de cyphoscoliose. Mais dans 5% des cas, des scolioses majeures existent avec ou sans dystrophie costale. Les conséquences peuvent être graves avec une altération de la fonction cardio-respiratoire ou des méningocèles.

4. Dépistage et suivi

La NF1 est le plus souvent diagnostiquée après analyse de l'histoire familiale et l'examen clinique recherchant les critères de la Conférence de Consensus *NIH* de 1987. Dans certaines formes précoces, le diagnostic demeure en suspens, par exemple pour un jeune enfant présentant uniquement des TCL ou sans histoire familiale (27). L'examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch ou une IRM (imagerie par résonance magnétique) cérébrale sont peu rentables. Les radiographies des os longs peuvent aider au diagnostic. La pénétrance de la maladie est complète à l'âge de 8 ans. Les experts recommandent un test génétique en cas de phénotype inhabituel de NF1 ou chez les patients âgés de plus de 8 ans ne remplissant pas les critères diagnostiques de NF1 (28). L'analyse moléculaire permet de confirmer le diagnostic dans 90% des cas. Elle est surtout utile pour le conseil génétique et le diagnostic anténatal.

En effet, un diagnostic anténatal voire pré-implantatoire est envisageable si la mutation *NF1* a été identifiée dans la famille.

Le suivi doit être régulier pour la détection précoce des complications. L'examen clinique se justifie ainsi par la recherche des complications en fonction de l'âge du patient (Tableau 2). Il comprend aussi le conseil génétique et le traitement des manifestations cutanées. Les recommandations françaises du réseau NF-France de 2002 (19) ne préconisent pas d'examens complémentaires systématiques.

Tableau 2 : Fréquence des complications avec leur âge d'apparition.

Complications	Fréquence (%)	Age
Peau		
Neurofibrome plexiforme	30 à 39	< 5 ans
Xanthogranulome juvénile	1 à 2	Enfance
Œil		
Gliome des voies optiques	15	Petite enfance
Symptomatique	2 à 4	-
Squelette		
Pseudarthrose	3 à 4	Petite enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence
Système nerveux		
Difficultés d'apprentissage	33 à 70	Enfance
Epilepsie	6 à 7	Enfance
Hydrocéphalie	1,5 à 2,6	Enfance
Cancers		
Tumeur maligne des gaines nerveuses	3 à 4	Adolescence, adule
Leucémie	<0,1	-
Tumeur carcinoïde	0,6 à 1,5	-
Hypertension artérielle	5	Adulte
Phéochromocytome	<1	Adulte
Sténose de l'artère rénale	1	Enfance, adolescence

5. Principales complications

a. Complications neurologiques

i. Difficultés d'apprentissage

Trente à quarante pour cent des patients présentent des troubles neurocognitifs altérant la scolarité. Le quotient intellectuel (QI) moyen est abaissé à 85. Ces déficits perturbent les fonctions exécutives, l'alphabétisation, la mémoire immédiate et la coordination motrice. Des difficultés d'élocution sont responsables parfois d'une véritable dysarthrie. Certains enfants souffrent d'un trouble du déficit de l'attention/ hyperactivité, pour lesquels peuvent être indiqués des psychostimulants. Ces difficultés d'apprentissage engendrent des difficultés sociales à l'âge adulte. Une sensibilisation des parents et du personnel scolaire sur ces difficultés

d'apprentissage est donc nécessaire afin de proposer précocement une évaluation et un soutien adaptés.

ii. Autres complications neurologiques

Quarante à quatre-vingt-dix pour cent des sujets jeunes ont des hypersignaux en T2 sur une IRM cérébrale. Il s'agit de zones bien circonscrites, hyperintenses, sans effet de masse, appelés des objets brillants non identifiés (OBNI) (29). Leur corrélation avec les troubles cognitifs n'a pas été prouvée. Ces anomalies disparaissent souvent à l'âge adulte. Leur distinction avec des gliomes cérébraux peut être difficile. Il est alors nécessaire d'utiliser des critères radiographiques définis de tumeurs (par exemple une masse avec un rehaussement par le gadolinium et associée à une hyperactivité en T2).

Des gliomes cérébraux peuvent être découverts fortuitement à l'imagerie cérébrale chez certains enfants. Leur taille reste le plus souvent stable et ils demeurent asymptomatiques (30). Des céphalées de type migraineuses ont été rapportées chez 40 % des patients. D'autres complications neurologiques plus rares telles que l'épilepsie, l'hydrocéphalie et des astrocytomes ont déjà été décrites.

b. Complications vasculaires

Une vasculopathie peut toucher tous les vaisseaux artériels. Toutes les couches de la paroi des vaisseaux peuvent être atteinte, conduisant jusqu'à un rétrécissement de la lumière vasculaire. Une hypertension artérielle secondaire à une sténose artérielle rénale doit être suspectée dans les cas d'hypertension réfractaire ou d'hypertension chez les enfants. Si cette hypertension n'est pas contrôlée par les antihypertenseurs, il sera nécessaire d'avoir recours à une angioplastie transluminale percutanée (31). Des cas d'accidents vasculaires cérébraux ont également été rapportés.

c. Complications cutanées

Des xanthogranulomes juvéniles peuvent apparaitre chez 1% des enfants, généralement au cours des 2 premières années (32). Ils correspondent à de petites papules jaunâtres, de consistance molle, siégeant sur le tronc ou l'extrémité céphalique et régressant lentement. Une association à une leucémie myéloïde juvénile a été décrite plusieurs fois dans la littérature (33).

d. Complications osseuses

La prévalence de l'ostéoporose est élevée chez les patients NF1. Ils sont plus à risque de fracture des os non dysplasiques (34). Des mesures prophylactiques telles qu'une activité physique régulière ou une supplémentation en vitamine D sont recommandées.

6. Complications tumorales

a. Tumeurs malignes des gaines nerveuses

Les TMGN se développent généralement sur des NF plexiformes préexistants, même si parfois elles peuvent apparaître spontanément. Cette complication redoutable concerne 1 à 2% des patients NF1 (35) et apparait plutôt vers la deuxième et troisième décade. Les facteurs de risque incluent un volume important de NF internes, de nombreux NF sous cutanés, des NF atypiques, des neuropathies neurofibromateuses (36,37), un traitement antérieur par radiothérapie (35), une histoire personnelle (38) ou familiale (39) de TMGN ou une micro-délétion du locus *NF1* (40). Les TMGN sont classiquement de volumineuses tumeurs supérieures à 5 cm d'aspect hétérogène avec remaniements nécrotico-hémorragiques. Histologiquement, les cellules sont de différenciation schwannienne, fibroblastique ou périneuriale. Les signes de malignité sont marqués par des zones de cellules pleïomorphes, géantes, mono ou polynucléaires, un excès de mitoses, une invasion vasculaire ou des tissus environnants. L'IRM peut délimiter le site et l'extension de la lésion, mais le PET-scan est l'imagerie la plus spécifique et sensible pour diagnostiquer les TMGN. Des prélèvements radioguidés sont préférables pour biopsier les zones de malignité de ces tumeurs hétérogènes. Les topographies privilégiées sont les membres notamment le nerf sciatique (premier nerf atteint) et le plexus brachial, et le rétropéritoine en région parachidienne. Les signes faisant suspecter une transformation maligne d'un NF sont l'augmentation brutale de volume, une douleur spontanée sans facteur déclenchant, persistante ou nocturne et l'apparition d'un déficit neurologique sensitivomoteur. Les TMGN ont une dissémination hématogène avec une grande fréquence de métastases pulmonaires. Les récidives locales intraneuronales sont fréquentes. La survie globale à 5 ans est de 30% (41).

b. Phéochromocytome

Il concerne moins de 1% des patients NF1 et l'âge moyen d'apparition est de 42 ans. Les signes cliniques intermittents sont des crises hypertensives avec sueurs et flush. Les phéochromocytomes sont représentés par une tumeur surrénalienne unique, plus rarement bilatérale ou de la chaine sympathique abdominale. Onze pour cent de ces phénchromocytomes deviennent malins avec de possibles métastases à distance. Le diagnostic se fait par le dosage des métanéphrines plasmatiques et par IRM. La chirurgie constitue le traitement standard (42).

c. Tumeurs stromales gastro-intestinales

Les symptômes révélateurs sont une obstruction intestinale, une douleur abdominale, des troubles du transit, une hématémèse ou un méléna. Chez les patients NF1, elles ont tendance à apparaître à un âge plus jeune et sont plus distales dans le tube digestif par rapport à la population générale. Histologiquement, elles ne présentent pas la mutation de KIT ou PDGFRA commune aux tumeurs sporadiques et ont un indice mitotique plus faible. Le traitement comprend la chirurgie, optionnellement une thérapie par imatinib en cas de lésions à risque élevé (43).

II. ARTICLE

TITRE

Neurofibromatose de type 1 et tumeurs malignes :

Etude rétrospective dans un centre de compétence

Sophie Calès[1], Jean Luc Schmutz[1], Patrick Beauchesne[2], Anne Claire Bursztejn[1]

1 : Service de dermatologie et allergologie, CHRU de Nancy, Hôpitaux de Brabois, rue du Morvan, 54511 Vandoeuvre-les-Nancy

2 : Service de neurologie, CHRU de Nancy, Hôpital Central, 29 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 54035 Nancy

1. Résumé

Introduction : La neurofibromatose de type 1 (NF1) est la phacomatose la plus fréquente. Cette maladie autosomique dominante causée par une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur NF1 prédispose au développement de tumeurs bénignes, les neurofibromes (NF), mais aussi malignes.

Objectif : Evaluer la prévalence et l'impact des tumeurs malignes au sein d'une cohorte NF1.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective à partir d'une cohorte de 300 patients atteints de NF1 suivie au CHU de Nancy. Le critère d'inclusion était le développement d'une tumeur maligne, excepté le gliome des voies optiques (GVO). Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques, le mode de découverte et le traitement.

Résultats : Dix patients ont été inclus. Le sexe ratio était de 1 et l'âge moyen au diagnostic de 40,6 ans. Les cancers étaient : 4 tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) (40%), 2 carcinomes mammaires (20%), une leucémie lymphoïde chronique, un liposarcome du genou, un sarcome indifférencié abdominal et une tumeur stromale de l'intestin grêle. Le délai moyen entre le diagnostic de la tumeur et la dernière consultation de suivi était de 16,5 mois. Les signes d'appels étaient l'apparition d'une masse, parfois douloureuse, d'augmentation rapide de volume, une adénopathie ou un déficit moteur. Dans 5/10 cas, le patient donnait lui-même l'alerte. Tous les patients avaient des TCL, 8 des pseudo-éphélides (80%). L'ensemble des patients avaient des NF cutanés (100%) dont 7/10 qualifiés de multiples (70%), 9 des NF sous cutanés (90%) dont 6 qualifiés de multiples (60%) et 4 de multiples NF internes (40%). Toutes les TMGN étaient associées à un ou plusieurs NF plexiformes diffus. Une prise en charge chirurgicale était réalisée dans 9/10 cas avec radiothérapie complémentaire chez 7/10 cas. On notait un seul décès chez le patient atteint d'un sarcome indifférencié, lié à une évolution pulmonaire métastatique. La survie était caractérisée par un handicap marqué chez l'ensemble des patients ayant une TMGN.

Discussion : Cette étude montre une moyenne d'âge jeune au moment du diagnostic de tumeur chez les patients NF1 en dehors du cas de leucémie lymphoïde chronique mais un taux de mortalité faible. Soixante-pour-cent des patients avaient des NF

sous cutanés multiples, suggérant que ce phénotype sévère, serait lié à un risque augmenté de cancer, comme rapporté dans la littérature. L'impact important de ces tumeurs justifie une surveillance clinique régulière et une éducation des patients aux signes d'appel.

Conclusion : Ces 10 cas de tumeurs malignes, avec une prédominance pour les TMGN et les cancers du sein, soulignent l'importance des conseils de dépistage des signes d'appel chez les patients NF1, notamment en cas de phénotype à risque.

2. Summary

Introduction: Neurofibromatosis type 1 (NF1) is the most frequent phacomatosis. This autosomal dominant disease, caused by a germline mutation of the NF1 tumor suppressor gene, predisposes to the development of benign tumors, neurofibromas, and also malignant tumors.

Objective: To assess the prevalence and impact of malignant tumors within a NF1 cohort.

Methods: We performed a retrospective descriptive study from a cohort of 300 patients with NF1 followed at Nancy University Hospital. The main outcome was the development of a malignant tumor (excluding optical gliomas). We collected the clinical and treatment characteristics, especially onset circumstances

Results: Ten patients were included. The sex ratio was 1 and the mean age at diagnosis was 40.6 years. Cancers were: 4 malignant peripheral nerve sheath tumor (MPNST) (40%), 2 breast cancers (20%), chronic lymphocytic leukemia, knee liposarcoma, undifferentiated abdominal sarcoma and gastro-intestinal stromal tumor. The mean time between the diagnosis of the tumor and the last follow-up visit was 16.5 months. Onset signs were the appearance of a mass, sometimes painful, a rapid increase in volume, adenopathy or motor deficit. In 5/10 cases,the patient warned himself. All patients had café au lait macules, 8 some skinfold freckling (80%). All patients had cutaneous neurofibromas (100%) of which 7 / 10 qualified as multiple (70%), 9 subcutaneous NF (90%), 6 of which were classified as multiple (60%) and 4 multiple internal NF (40%). All MPNST were associated with one or more diffuse plexiform NF. Surgical management was performed in 9/10 cases with additional radiotherapy in 7/10 cases. There was only one death in the patient with

undifferentiated sarcoma associated with metastatic pulmonary evolution. Survival was characterized by a marked disability in all patients with MPNST.

Discussion: This study shows a young mean age at the time of tumor diagnosis in NF1 patients except for chronic lymphocytic leukemia but a low mortality rate. Sixty-percent of patients had multiple subcutaneous NF, suggesting that this risk phenotype could be linked to an increased cancer risk, as reported in the literature. The significant impact of these tumors warrants regular clinical monitoring and patient education with warning signs.

Conclusion: These 10 cases of malignant tumors, with a predominance for MPNST and breast cancers, highlight the importance of counseling for warning signs in NF1 patients, especially in case of risk phenotype.

3. Introduction

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est la génodermatose la plus fréquente avec une incidence estimée à une naissance sur 3 à 4000 individus [1]. Cette maladie autosomique dominante causée par la mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *NF1* [2] prédispose au développement de tumeurs bénignes, les NF mais aussi à des tumeurs malignes. L'espérance de vie est diminuée d'environ 15 ans par rapport à la population générale, en lien avec un excès de mortalité chez les sujets de moins de 40 ans, notamment à cause de la survenue de néoplasies malignes [3]. Le gène *NF1*, localisé sur le chromosome 17 (17q11.2) code pour une protéine, la neurofibromine, inhibant la voie d'activation du proto-oncogène RAS. La perte de fonction de la neurofibromine conduit à une hyperactivation permanente de la voie de signalisation de la protéine RAS et une perte de contrôle de la croissance et de la différenciation des cellules mutées [4]. La pénétrance du gène est complète [5], mais il existe une grande variabilité phénotypique, même au sein des membres d'une même famille ayant une mutation germinale identique. Les patients doivent bénéficier d'un suivi régulier pour la détection précoce des signes cliniques associés tels que neurologiques, notamment les difficultés d'apprentissage, les lésions cérébrales à l'imagerie tels que les OBNI (Objets brillants non identifiés) ou les neurinomes, les complications vasculaires comme l'hypertension artérielle secondaire à une sténose de l'aorte ou un phéochromocytome, ainsi que les fractures osseuses. La surveillance doit considérer aussi le risque majoré de

malignité observé chez les patients NF1, dans le contexte du rôle suppresseur de tumeur du gène *NF1*. L'objectif principal de ce travail était d'évaluer la prévalence et l'impact des tumeurs malignes au sein d'une cohorte NF1 suivie dans un centre de compétence.

4. Patients et Méthodes

Il s'agissait d'une étude descriptive rétrospective ayant porté sur les patients atteints de NF1 suivis au CHU de Nancy et ayant eu une tumeur maligne, excepté un GVO.

La population étudiée était constituée de patients NF1 ayant consulté au centre de compétence de la neurofibromatose du CHU de Nancy, soit une cohorte de 300 patients. Les patients éligibles devaient être atteints de NF1 selon la définition du *National Institute of Health* (NIH). Les informations recueillies sur la NF1 étaient l'âge au moment du diagnostic, le mode d'apparition de novo ou héréditaire et l'analyse moléculaire confirmant la mutation du gène *NF1*.

Les caractéristiques cliniques des patients étaient recueillies : le nombre de TCL et leur topographie, les pseudo-éphélides, la présence et la quantité de NF cutanés, de NF sous-cutanés, de NF plexiformes diffus, de NF internes (c'est-à-dire des NF plexiformes nodulaires profonds), les hamartomes iriens, un GVO et des anomalies osseuses. Les complications éventuelles telles que les difficultés d'apprentissage étaient également renseignées. Les NF, quel que soit leur type, étaient considérés comme multiples lorsque leur nombre était supérieur à 50. Parmi les NF plexiformes, il était distingué les NF plexiformes diffus (NF cutanés et sous cutanés envahissant toutes les couches de la peau et possiblement les muscles, les os et les viscères sous-jacents) des NF plexiformes nodulaires (NF sous cutanés regroupés en grappes, développés en réseau à partir des racines nerveuses) superficiels ou profonds (nommés alors NF internes).

Le critère d'inclusion était le développement d'une tumeur maligne, excepté les GVO. Chaque diagnostic était confirmé par une analyse anatomopathologique.

Pour ces tumeurs, il était noté : l'âge au moment du diagnostic, le type histologique et leur grade, leur localisation, leur traitement et leur évolution. La qualité de vie, en cas de survie, était évaluée, en fonction notamment des effets secondaires des traitements.

Le mode de révélation de cette tumeur, le délai d'apparition par rapport à la précédente consultation de suivi étaient également spécifiés.

L'ensemble des données a fait l'objet de statistiques descriptives à l'aide des moyennes et des écarts-types (déviation standard) pour les variables quantitatives, des effectifs et des pourcentages pour les variables qualitatives. Toutes les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel Excel.

5. Résultats

Dix patients ont été inclus. Le sexe ratio était de 1 et l'âge moyen au diagnostic de 40,6 ± 17,7 ans. Les cancers étaient : 4 TMGN (40%), 2 carcinomes mammaires (20%), une leucémie lymphoïde chronique (10%), un liposarcome du genou (10%), un sarcome indifférencié abdominal (10%) et une tumeur stromale de l'intestin grêle (10%).

a. Caractéristiques cliniques (Tableau 1)

Chez 5 patients (50%), le diagnostic de NF1 avait été fait tardivement, entre l'âge de 20 et 50 ans. La majorité des patients avaient une NF1 sporadique (8/10) (80%). Les diagnostics tardifs intervenaient tous dans un contexte de mode d'apparition sporadique. Six patients (60%) ont eu un diagnostic moléculaire. Cette recherche de mutation correspondait à 5 des 8 patients atteints de NF1 sporadiques (62,5%). Parmi les 6 analyses réalisées, il y avait 4 avec mutations entrainant un décalage du cadre de lecture et arrêt prématuré de la synthèse protéique, 1 anomalie d'épissage entrainant une délétion de 3 acides aminés de la neurofibromine et 1 analyse non précisée. Concernant les caractéristiques phénotypiques, l'ensemble des patients avaient des TCL (100%), 8 des pseudo-éphélides (80%), 6 des anomalies osseuses (60%) et 3 des hamartomes iriens (30%). Aucun antécédent de GVO n'était recensé chez ces patients. Les patients avaient tous des NF cutanés (dont 7 qualifiés de nombreux), 9 avaient des NF sous-cutanés (90%) (dont 6 multiples), 4 de multiples NF internes (40%), et 5 des NF plexiformes diffus (50%). Concernant les signes cliniques associés la NF1, 4 des patients avaient des lésions cérébrales à l'imagerie (40%), 2 un phéochromocytome (20%) et 3 des difficultés d'apprentissage (30%).

b. Caractéristiques des cancers (Tableau 2)

L'âge moyen au moment du diagnostic du cancer était de 40,6 ans. Pour les 2 patientes atteintes d'un cancer du sein, l'âge au moment du diagnostic était de 35 et 46 ans (soit un âge moyen de 40,5 ans). Le délai moyen entre la consultation révélant la tumeur maligne et celle du dernier suivi au CHU était de 16,5 mois. Cette donnée excluait 2 des 10 patients, car ils n'avaient pas eu de suivi au centre de compétence du CHU pour leur NF1 avant la découverte de leur cancer. Dans 5/10 cas, le patient donnait lui-même l'alerte lors de la consultation. Les signes d'appels à l'examen clinique étaient l'apparition d'une masse, parfois douloureuse, d'augmentation rapide de volume, une adénopathie ou un déficit neurologique moteur et/ou sensitif, voire une amyotrophie. Dans le cas de la patiente atteinte de leucémie lymphoïde chronique, il s'agissait d'une découverte fortuite d'une hyperlymphocytose sur un bilan biologique sanguin systématique. Une prise en charge chirurgicale était réalisée dans 9 cas sur 10 (90 %) des cas avec radiothérapie complémentaire dans 7/10 des cas (70%). On notait un seul décès chez le patient atteint d'un sarcome indifférencié, lié à une évolution pulmonaire métastatique.

c. Patients atteints de TMGN (Tableau 3)

Trois patients étaient des hommes (75%), et l'âge moyen de découverte du cancer était de 29,3 ans. Une transmission familiale de la NF1 était notée chez 2 cas (50%). Trois patients avaient fait l'objet d'une analyse moléculaire (75%). Concernant les caractéristiques phénotypiques, l'ensemble des patients avaient des TCL (100%), 3 des pseudo-éphélides (75%), 3 des anomalies osseuses (75%) et 2 des hamartomes iriens (50%). Un patient était atteint d'un phéochromocytome associé (20%). Deux avaient des lésions cérébrales (OBNI ou neurinomes cérébraux) sur l'imagerie (50%) et les mêmes avaient des difficultés d'apprentissage, sans que le lien entre les deux n'ait pu être établi. On notait la forte prévalence des NF chez ces patients : tous avaient des NF cutanés et sous cutanés, qualifiés de multiples dans ¾ des cas. Trois avaient de multiples NF internes (75%). Des NF plexiformes diffus étaient observés chez tous les patients. Trois avaient 2 ou plusieurs NF plexiformes diffus (75%).

Deux des 4 TMGN (25%) se sont développées aux dépends d'un NF plexiforme préexistant (NF plexiforme diffus cervical droit et NF plexiforme nodulaire profond

sciatique gauche). Les autres TMGN s'étaient développés soit à partir du nerf sciatique soit du nerf fémoral. L'ensemble des TMGN ont bénéficié d'une prise en charge chirurgicale et en radiothérapie, excepté un cas qui n'a pas pu recevoir d'irradiation. En effet, la TMGN du nerf fémoral droit de ce cas s'était développé 11 ans après une irradiation de la fesse droite pour une TMGN et une nouvelle irradiation de ce territoire n'était pas réalisable après celle des champs antérieurs.

Parmi les 4 patients avec TMGN, 2 ont eu une récidive locale, dont une précédée d'une métastase osseuse fémorale à distance. La survie était caractérisée par un handicap marqué chez l'ensemble des patients traités pour une TMGN. Trois patients avaient une boiterie séquellaire à chirurgie de la TMGN primitive ou d'une métastase osseuse. Dans le quatrième cas, une paralysie quadricipitale droite secondaire à la chirurgie avait rendu la marche impossible. Dans le cas de la TMGN cervicale droite, la chirurgie s'était compliquée d'une dyspnée inspiratoire et d'une dysphonie.

6. Discussion

Cette étude montre une moyenne d'âge jeune au moment du diagnostic de tumeur chez les patients NF1 en dehors du cas de leucémie lymphoïde chronique et un taux de mortalité faible. Bien que le risque de cancer ne représente pas la majeure complication chez les patients, la NF1 est responsable d'un risque significativement majoré de malignité par rapport à la population générale. D'autres études ont mis en évidence la susceptibilité des patients NF1 à développer des tumeurs, notamment à un âge jeune. A partir des certificats de décès d'une cohorte anglaise de 1186 patients NF1, Evans et al [6] montraient que les TMGN et les gliomes étaient les principales causes d'une espérance de vie limitée chez les patients NF1. Les décès par cancer du sein étaient 3,5 fois plus fréquents chez les femmes atteintes de NF1 par rapport à la population générale. Ces auteurs ont aussi montré que l'excès de mortalité dans la NF1 concernait la tranche d'âge avant 50 ans et que la NF1 ne contribuait qu'à une petite minorité des décès après cet âge. En effet, la NF1 était considérée comme une cause directe de la mort dans 5 ou 6 cas parmi les 50 morts (10-12%) après 50 ans, mais 48/80 (60%) des morts âgés de 50 ans ou moins. Ainsi les patients vivant au-delà de 50 ans, n'ayant pas de complications graves de la NF1, pouvaient espérer atteindre une espérance de vie normale. Par ailleurs,

d'autres études ont estimé un risque cumulatif de malignité à 50 ans chez les individus NF1 à 20-39% avec un risque de cancer d'environ 60% durant l'ensemble du suivi. Ainsi Uusitalo et al [7], dans une étude finlandaise de 1404 patients (recrutés à partir de 5 CHU et 15 hôpitaux), montraient une augmentation de l'incidence des cancers de 5 fois dans la population NF1. Le taux cumulé de cancer était de 25,1% à 30 ans et de 38,8% à l'âge de 50 ans, alors qu'il était respectivement de 0,8 et 3,9% dans la population générale finlandaise. Ceci soulignait aussi un excès de risque de cancer plus prononcé à un âge inférieur à 50 ans chez les patients NF1. Ces études montrent une surmortalité engendrée par les TMGN. Cette notion n'est pas retrouvée dans notre cohorte où l'ensemble des TMGN sont vivants (suivi médian = 6 ans).

Ces études montrent une proportion plus élevée de patients NF1 atteints de cancer par rapport à notre étude. La moindre prévalence de cas de tumeurs malignes dans notre cohorte peut s'expliquer par l'inclusion de larges cohortes issues de centres de référence (recrutement de patients plus graves) dans les autres études. Un biais de recrutement peut aussi s'expliquer par le suivi de certains patients uniquement dans des services de cancérologie. De plus, il aurait été pertinent de comparer nos résultats à un groupe contrôle de patients sans NF1 appariés sur l'âge et le sexe de la population générale pour comparer l'incidence des tumeurs malignes.

Nous avons recensé 4 cas de TMGN dans notre cohorte de 300 patients (1,3%). Dans la littérature, le risque de développer une TMGN est de 8 à 13% au cours de la vie chez les patients NF1 [7]. L'âge moyen au moment du diagnostic était de 29 ans. En effet, la majorité des TMGN chez les patients NF1 apparaissent dans la deuxième ou troisième décade soit plus précocement que dans la population générale des TGMN [8].

Dans les 4 cas de TMGN, la tumeur avait atteint un volume très élevé au moment du diagnostic. L'exérèse chirurgicale était ainsi conséquente. Il en résultait un handicap marqué avec une boiterie pour les TMGN des membres inférieurs ou une dysphonie et une dyspnée inspiratoire pour la TMGN cervicale. L'association d'une TMGN à une NF1 est connue comme un facteur de mauvais pronostic pour les patients NF1 par rapport à la population générale des TGMN [9]. Ceci pourrait être lié à un diagnostic tardif de la tumeur chez les patients NF1. En effet, ces patients ayant déjà de nombreux nodules, eux-mêmes et leurs médecins ne sont pas inquiétés par

l'apparition d'un nouveau nodule. Par contraste, l'apparition d'un nodule de croissance rapide, a fortiori s'il est douloureux, induira des investigations complémentaires chez un patient sans NF1. Le diagnostic étant tardif chez les NF1, la chirurgie était alors plus mutilante. Les patients atteints de TMGN avaient ainsi une qualité de vie particulièrement altérée liée à un handicap marqué pouvant mener parfois jusqu'à un reclassement professionnel. La prise en charge dans un centre de compétence multidisciplinaire est alors essentielle pour orienter ces patients dans des services de rééducation adaptée.

Seulement un cas sur 4 TMGN s'était développé sur un NF plexiforme diffus. Il est donc important d'expliquer au patient que les TMGN n'apparaissent pas toujours sur un NF plexiforme diffus mais aussi à partir d'un NF atypique ou d'un NF interne.

Dans un cas, la TMGN était apparue dans un territoire irradié 13 ans auparavant. Il s'agissait une radiothérapie pour une TMGN de la fesse droite. Les informations recueillies ne permettaient pas de savoir si la TMGN du nerf fémoral droit correspondait à une récidive de la TMGN traitée 13 ans avant. Une étude de Ducatman et al [8] notait 12 cas de TGMN post-irradiation avec un délai moyen d'apparition de 16,9 ans après celle-ci, dont 7 cas dans le cadre d'une NF1. Les radiations ionisantes provoquent des anomalies chromosomiques et une prolifération atypique des cellules de Schwann [10]. Ces TMGN radio-induites auraient un pronostic défavorable par rapport à celles de novo [11]. Une surveillance rapprochée parait ainsi justifiée chez les patients avec NF1 aux antécédents d'irradiation.

Dans le cadre de la détection des GVO chez les jeunes enfants, les recommandations françaises de 2002 préconisent un examen ophtalmologique mais celui-ci peut être rendu difficile si l'enfant est jeune ou a des troubles cognitifs associés à la NF1. Cependant la place d'une IRM des voies optiques systématique reste controversée, notamment chez les patients asymptomatiques.

Concernant les TMGN, les recommandations françaises de 2002 [12] mentionnent l'intérêt d'un diagnostic précoce en faisant attention aux signes d'appel tels que l'augmentation rapide de taille que le NF soit ancien ou nouvellement apparu, des douleurs, l'apparition ou la modification de signes neurologiques préexistants. Il n'est pas recommandé d'examen complémentaire systématique en l'absence de ces signes évocateurs.

Dans notre étude, les patients ayant une TMGN avaient tendance à avoir un phénotype clinique sévère c'est-à-dire avec de multiples NF sous cutanés ou internes, suggérant la nécessité d'un dépistage dans ces cas. Dans une étude de 464 patients avec NF1 suivis dans un centre de référence, Tucker et al [13] ont mis en évidence l'association de TMGN avec la présence de NF sous cutanés (odds ratio = 2,8, intervalle de confiance (IC) 95% : 1,1-6,9). Une forte association était observée entre la présence de NF internes et les TMGN chez ses patients (odds ratio = 18,1, IC 95% : 4,6-73,4 après ajustement sur l'âge et les NF sous cutanés). Dans une étude cas-témoins de 110 patients atteints de NF1 (à partir d'un centre de référence et de 2 centres de compétences), Sbidian et al [14] décrivaient que l'association entre un phénotype caractérisé par la présence de multiples NF sous cutanés décelables cliniquement et la présence NF internes était associée à un fort risque de complications. Les NF sous cutanés étaient plus fortement associés avec les NF internes chez les patients avec 10 ou plus de NF sous cutanés par rapport à ceux qui en avaient moins [par exemple pour les NF internes du nerf sciatique, odds ratio ajusté = 29,1 (8,5-100) vs 4,3 (2,1 à 9,0)]. Dans une autre étude, Mautner et al [15] ont montré que le nombre et le volume médian de NF plexiformes internes, sur une IRM corps-entier, étaient plus élevés chez 6 patients NF1 avec une TMGN dont l'âge était inférieur à 30 ans que chez 11 témoins NF1 sans TMGN appariés sur l'âge et le sexe. Cette association n'était pas observée chez les patients avec une TMGN plus âgés.

Ces études soulignent que les patients NF1, notamment les jeunes adultes, avec un volume corps entier de tumeur bénigne élevé, ou avec de multiples NF sous cutanés, ont un risque majoré de malignité. Une surveillance rapprochée après réalisation d'une IRM avec analyse volumétrique tumorale pourrait être justifiée. Ainsi Evans et al [16] ont proposé la réalisation d'une IRM corps-entier lors de la transition avec l'âge adulte, c'est-à-dire entre 16 et 20 ans, afin d'identifier les sujets avec une masse tumorale interne élevée, car plus à risque de TMGN. La tomographie par émission de positons (TEP) au (18)Fluoro-deoxyglucose permet aussi une détection très sensible et spécifique des TMGN [17,18]. La réalisation d'une IRM ou d'un PET scanner de dépistage chez les patients ayant un phénotype à risque (nombreux NF sous cutanés ou NF internes) pourrait permettre d'identifier plus précocement la transformation des TMGN.

Nous avons recensé 2 cas de cancer du sein dans notre cohorte, soit une prévalence de 0,67%, avec un âge moyen de 40,5 ans. Il est maintenant admis que les patients NF1 ont un risque plus élevé de cancer du sein. Diverses études ont ainsi montré un risque de cancer du sein de survenue précoce (< 40-50 ans) augmenté de 4 à 11 fois. Dans une étude rétrospective à Manchester au Royaume Uni, Sharif et al [19] ont identifié une cohorte de 304 femmes atteintes de NF1 âgées de 20 ans et plus (à partir du *North Western Cancer Registry*). Ces femmes NF1 avaient un risque de cancer du sein augmenté de 5 fois par comparaison avec la population générale. Le risque apparaissait plus élevé chez les femmes de moins de 50 ans. Une autre étude a mis en évidence que les femmes avec une NF1 avaient 3,5 fois plus de risque de décéder d'un cancer du sein que la population générale (ratio de mortalité proportionnel = 3,5 ; IC 95% 1,3-1,7) [6]. De même, à partir d'une cohorte de 126 patientes NF1 d'un centre de référence aux Etats-Unis colligée par Madanikia et al [20], le ratio standardisé d'incidence pour le cancer du sein dans la population NF1 entre 20 et 49 ans était de 2,68 (p=0,076, IC 95% 0,68-7,29) par comparaison au taux d'incidence du cancer du sein aux Etats Unis. Ceci confirmait le nombre plus élevé qu'attendu de cancer du sein chez les femmes de moins de 50 ans. En France, la *Haute Autorité de Santé* (HAS) a établi en 2014 des recommandations pour le dépistage du cancer du sein pour la population générale, et pour les femmes avec des facteurs génétiques tels que les syndromes BRCA1 ou 2. Dans la population générale, les femmes âgées de 50 à 74 ans doivent bénéficier d'un examen clinique des seins et d'une mammographie de dépistage tous les 2 ans. Il n'existe pas actuellement de telles recommandations pour les patients NF1. Au Royaume-Uni, les patientes NF1 âgées de moins de de50 ans sont considérées à risque modéré de développer un cancer d'après l'étude de Sharif et al [19]. Les recommandations stipulent un dépistage par mammographie à partir de 40 ans chez ces patientes [19]. Dans leur étude, Madakinia et al [20] recommande pour les patientes NF1 > 18 ans, un examen clinique mammaire annuel par un médecin expérimenté. Une IRM mammaire est réalisée si une masse est palpée. Les femmes de plus de 40 ans doivent réaliser un examen clinique mammaire et une mammographie annuels. C'est pourquoi nous suggérons que la NF1 pourrait être reconnu en France comme un syndrome de prédisposition génétique au cancer du sein à l'instar des syndromes PTEN ou TP53 dont les mutations génétiques prédisposent au cancer du sein.

Par ailleurs dans notre étude, deux patients n'avaient pas de suivi spécifique de leur NF1 lors de la découverte de leur NF1. Comme décrit précédemment, la NF1 est une pathologie complexe dont les complications sont variables et potentiellement graves. Il est donc important de sensibiliser les pédiatres et les médecins généralistes à adresser dès le plus jeune âge leurs patients atteints de NF1 vers les centres de consultation du réseau NF France.

Le délai moyen entre la consultation révélant la tumeur maligne et celle du dernier suivi au CHU était de 16,5 mois, et dans 50% des cas le patient donnait lui-même l'alerte sur le signe clinique révélateur. Les recommandations françaises de 2002 [12] conseillent une consultation tous les un à deux ans. Cette fréquence paraît cohérente par rapport aux résultats de notre étude. Néanmoins il est crucial d'éduquer les patients sur les symptômes pouvant faire suspecter l'apparition d'une tumeur maligne.

Nous n'avons pas eu les moyens nécessaires pour analyser le type de mutation pour l'ensemble des patients dans notre étude. Aucune microdélétion du gène NF1 a été identifiée parmi les 6 analyses génétiques réalisées. En effet les patients NF1 dont la mutation est une microdélétion de l'ensemble du gène NF1 ont un risque de 16 à 25% de développer une TMGN [21–23]. Il serait intéressant de développer une stratégie de dépistage de TMGN chez les patients ayant une microdélétion de leur gène NF1.

7. Conclusion

Ces 10 cas de tumeurs malignes avec une prédominance pour les TMGN et les cancers du sein, soulignent l'importance des conseils de dépistage des signes d'appel chez les patients NF1, notamment en cas de phénotype sévère défini par de multiples NF sous cutanés. Ces patients doivent bénéficier d'une surveillance clinique régulière dès le jeune âge. La réalisation d'une IRM ou d'un PET scanner de dépistage chez les patients ayant un phénotype à risque pourrait permettre d'identifier plus précocement la transformation des TMGN. La détection des groupes à risque de TMGN comme les patients avec une microdélétion du gène NF1 ou un volume tumoral interne élevé, pourrait aussi être intéressante afin de leur proposer un suivi rapproché par imagerie. De même, l'âge de début de dépistage du cancer du sein chez les patientes NF1 pourrait être avancé. Des études prospectives avec

des cohortes plus nombreuses sont nécessaires pour déterminer une stratégie de dépistage chez ces patients afin de diminuer la mortalité par un diagnostic précoce.

8. Références

[1] Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol 2000;151:33–40.

[2] Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. Proc Natl Acad Sci USA 1991;88:9658–62.

[3] Zöller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. Acta Derm Venereol 1995;75:136–40.

[4] Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. Nature 1992;356:713–5.

[5] Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet 1989;26:704–11.

[6] Evans DGR, O'Hara C, Wilding A, Ingham SL, Howard E, Dawson J, et al. Mortality in neurofibromatosis 1: in North West England: an assessment of actuarial survival in a region of the UK since 1989. Eur J Hum Genet 2011;19:1187–91.

[7] Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. J Clin Oncol 2016;34:1978–86.

[8] 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.

[9] Ghosh BC, Ghosh L, Huvos AG, Fortner JG. Malignant schwannoma. A clinicopathologic study. Cancer 1973;31:184–90.

[10] Scheithauer BW, Erdogan S, Rodriguez FJ, Burger PC, Woodruff JM, Kros JM, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumors of cranial nerves and intracranial contents: a clinicopathologic study of 17 cases. Am J Surg Pathol 2009;33:325–38.

[11] Yamanaka R, Hayano A. Radiation-Induced Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: A Systematic Review. World Neurosurg 2017.

[12] Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. [Neurofibromatosis 1: recommendations for management]. Ann Dermatol Venereol 2001;128:567–75.

[13] Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology 2005;65:205–11.

[14] Sbidian E, Bastuji-Garin S, Valeyrie-Allanore L, Ferkal S, Lefaucheur JP, Drouet A, et al. At-risk phenotype of neurofibromatose-1 patients: a multicentre case-control study. Orphanet J Rare Dis 2011;6:51.

[15] Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro Oncol 2008;10:593–8.

[16] Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res 2017;23:e46–53.

[17] Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multimodal Imaging in Neurofibromatosis Type 1-associated Nerve Sheath Tumors. Rofo 2015;187:1084–92. doi:10.1055/s-0035-1553505.

[18] Van Der Gucht A, Zehou O, Djelbani-Ahmed S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, Brugières P, et al. Metabolic Tumour Burden Measured by 18F-FDG PET/CT Predicts Malignant Transformation in Patients with Neurofibromatosis Type-1. PLoS ONE 2016;11:e0151809.

[19] Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. J Med Genet 2007;44:481–4.

[20] Madanikia SA, Bergner A, Ye X, Blakeley JO. Increased risk of breast cancer in women with NF1. Am J Med Genet A 2012;158A:3056–60.

[21] De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated Risk for MPNST in NF1 Microdeletion Patients. Am J Hum Genet 2003;72:1288–92.

[22] Mautner V-F, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Högel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. J Med Genet 2010;47:623–30.

[23] Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet 2002;39:311–4.

9. Tableaux

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients.

Tableau 2. Caractéristiques des cancers des patients.

Tableau 3. Caractéristiques des 4 patients ayant une TMGN.

Tableau 1. Caractéristiques cliniques des patients.

Variables	**Distribution**
Sexe (homme)	5 (50%)
Age de découverte	5 (50%) dans l'enfance (1 à la naissance, 1 à l'âge de 3 ans, non précisés pour 3) 5 (50%) tardivement (1 à 26 ans, 1 vers 20-25ans, 1 à 34 ans, 1 non précisé)
Mode d'apparition sporadique	8 (80%)
Diagnostic moléculaire réalisé	6 (60%) 4 avec mutations entrainant un décalage du cadre de lecture et arrêt prématuré de la synthèse protéique 1 anomalie d'épissage entrainant une délétion de 3 acides aminés de la neurofibromine 1 non précisé
Taches café au lait	Présence : 10 (100%) Entre 3 et 10 : 5 (50%) >10 : 5 (50%)
Hamartomes iriens	3 (30%)
Gliomes optiques	0 (0%)
Phéochromocytome	2 (20%)
Lésions cérébrales à l'imagerie	Présence : 4 (40%) OBNI : 3 (30%) Neurinomes cérébraux : 1 (10%)
Difficultés d'apprentissage	3 (30%)
Anomalies osseuses	Présence : 6 (60%) Scoliose : 6 (60%) Dysplasie sphéno-orbitale : 1 (10%)
Neurofibromes cutanés	Présence : 10 (100%) Multiples : 7 (70%)
Neurofibromes sous cutanés	9 (90%) Multiples : 6 (60%)
Neurofibromes plexiformes diffus	Présence : 5 (50%) ≥2 : 3 (30%)
Neurofibromes internes	Présence : 4 (40%) Multiples : 4 (40%)

Tableau 2. Caractéristiques des cancers des patients.

Âge du diagnostic de la NF1	**Type tumeur maligne**	**Âge de diagnostic de tumeur**	**Symptômes cliniques révélateurs**	**Délai entre dernière consultation et diagnostic tumeur**	**Traitement**	**Evolution**	**Recul sur la survie[1]**	**Retentissement sur la qualité de vie**
A la naissance	TMGN du nerf sciatique droit	19	Douleur du membre inférieur droit, réflexe achilléen plus faible, amyotrophie modérée de la cuisse	12 mois	Chirurgie et radiothérapie	Rémission	9 ans	Boiterie
3 ans	TMGN cervical droit	28	Modification rapide du NF plexiforme diffus latéro-cervical droit associé à une adénopathie	4 mois	Chirurgie et radiothérapie	Métastase osseuse fémorale droite à 4 ans traité par chirurgie, radio-chimiothérapie ; récidive locale à 5 ans traité par chirurgie	7 ans	Dysphonie, dyspnée inspiratoire, boiterie, thrombose veineuse profonde
Enfance	TMGN sciatique gauche	24	Déficit moteur avec absence de dorsiflexion du pied et douleur mal soulagé par antalgiques	48 mois	Chirurgie et radiothérapie	Rémission	4 ans	Boiterie
Enfance	TMGN du nerf fémoral droit	46	Douleur de la jambe droite et déficit quadricipital	10 mois	Chirurgie	Récidive locale à 3ans traitée par chirurgie	4 ans	Marche impossible
26 ans	Carcinome mammaire droit	46	Palpation d'une masse mammaire	Non disponible	Chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie	Rémission	1 an	
20-25 ans	Carcinome mammaire droit	35	Autopalpation d'un nodule mammaire	36 mois	Chirurgie, radiothérapie et hormonothérapie	Rémission	1 an	
50 ans	Sarcome indifférencié abdominal droit	73	Augmentation d'une tuméfaction abdominale droite, gênante pour l'habillage	12 mois	Chirurgie	Métastases pulmonaires à 3 ans	Décès à 3 ans	
Enfance	Liposarcome du genou droit	27	Lésion douloureuse augmentant de volume	6 mois	Chirurgie et radiothérapie	Rémission	9 ans	
34 ans	Leucémie lymphoïde chronique	65	Hyperlymphocytose	4 mois	Chimiothérapie	Rémission	16 ans	
Tardive	Tumeur stromale de l'intestin grêle	43	Découverte masse latéro-pelvienne droite	Non disponible	Chirurgie et chimiothérapie	Rémission	6 ans	

[1] A partir de la date du diagnostic de tumeur

NF1 : neurofibromatose de type 1 ; TMGN : tumeur maligne des gaines nerveuses ; NF : neurofibrome

Tableau 3. Caractéristiques des 4 patients ayant une TMGN.

Variables	**Distribution**
Sexe, (homme)	3 (75%)
Age de découverte)	4 dans l'enfance (1 à la naissance, 1 à 3 ans et 3 non précisés)
Mode d'apparition sporadique	5 (50%)
Diagnostic moléculaire réalisé	3 (75%) 2 mutations entrainant un décalage du cadre de lecture et arrêt prématuré de la synthèse protéique 1 anomalie d'épissage entrainant une délétion de 3 acides aminés de la neurofibromine 1 non précisé
Taches café au lait	Présence : 4 (100%) Entre 1 et 10 : 3 (30%) >10 : 1 (10%)
Pseudoéphélides	3 (75%)
Hamartomes iriens	2 (50%)
Gliomes optiques	0 (0%)
Phéochromocytome	1 (25%)
Lésions cérébrales à l'imagerie	2 (50%) OBNI : 1 (25%) Neurinomes cérébraux : 1 (25%)
Difficultés d'apprentissage	2 (50%)
Anomalies osseuses	Présence : 3 (75%) Scoliose : 3 (75%) Dysplasie sphéno-orbitaire : 1 (25%)
Neurofibromes cutanés	Présence : 4 (100%) >50 : 3 (75%)
Neurofibromes sous cutanés	Présence : 4 (100%) >50 : 3 (75%)
Neurofibromes plexiformes diffus	Présence : 4 (100%) ≥ 2 : 3 (75%)
Neurofibromes internes	Présence : 3 (75%) >50 : 2 (50%)

III. CONCLUSION ET PERSPECTIVES

1. Différentes recommandations pour le suivi

La NF1 est une pathologie dont la gravité varie d'un sujet à l'autre et au sein d'une même famille. Aucun signe n'est prédictif de l'évolution et un suivi doit être mis en place pour chaque patient. Dans l'ensemble, la population NF1 n'a pas de complication majeure, avec des diagnostics portés tardivement. Ces patients ont généralement pour seuls signes des lésions cutanées non gênantes.

En 2002, le réseau NF-France a publié des recommandations pour la prise en charge de la NF1 (19). L'objectif était de « donner aux malades une qualité de soins identiques dans les différents centres constituant le réseau ». Les experts appartenaient à diverses spécialités : dermatologie, génétique médicale, génétique moléculaire, neurologie, neurochirurgie, neuropédiatrie, pédiatrie et oncologie pédiatrique. Elles ont été élaborées à partir d'articles obtenus par une recherche dans la base Medline de 1966 à 1999 et des ouvrages de référence. Dans ces recommandations françaises, il est préconisé une approche clinique et non le dépistage paraclinique systématique, comme développé dans la Conférence de Consensus du *NIH* (18) : « les tests devraient être dictés par l'évaluation clinique. Les examens paracliniques quand ils visent des malades asymptomatiques ont peu de valeur, en particulier scanner et IRM cérébrale, électroencéphalogramme et potentiels évoqués». Aucun examen complémentaire réalisé de façon systématique n'a prouvé de bénéfice pour le patient (44,45). L'attitude recommandée est un examen clinique attentif annuel sauf en cas de complications (Tableau 3). La demande principale des malades concerne le conseil génétique et le traitement des symptômes cutanés. Le suivi se justifie par la détection précoce des complications dont beaucoup surviennent dès l'enfance. Une surveillance clinique suffit généralement pour identifier une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle secondaire ou des difficultés d'apprentissage. Les examens complémentaires systématiques n'ont qu'une place limitée au cours de la NF1 par rapport au suivi clinique. En effet, les complications restent rares (Tableau 2) et surtout ont souvent un caractère symptomatique. Les investigations complémentaires sont utiles dans le cadre des protocoles de recherche clinique. La

prise en charge rationnelle du patient NF1 est garantie dans les centres de référence où les limites entre la recherche et le nécessaire sont bien distinctes.

Tableau 3 : Evaluation d'un malade atteint de neurofibromatose de type 1 (19)

A) Enfant
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 GVO). Examens complémentaires si anomalie clinique Information de la famille (pronostic, conseil génétique, éducation, résultats d'éventuels examens complémentaires)
Évaluation annuelle systématique Examen clinique complet (cf. supra) Recherche de signes de complications selon l'âge du patient Examen ophtalmologique. Évaluation des troubles de l'apprentissage
B) Adulte
Interrogatoire Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial) Céphalées Gêne esthétique Douleurs
Examen clinique Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose de type 1 (examen initial) Mesure de la pression artérielle Existence de neurofibromes plexiformes (taille, évolutivité) Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement Existence de neurofibromes sous-cutanés (douleurs, taille, évolutivité) Existence d'une masse évolutive (cutanée ou intra-abdominale) Examen neurologique
Dialogue Explication répétée de la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires Réponses aux questions Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires Conseil génétique Visite tous les un à deux ans conseillée

IRM : imagerie par résonnance magnétique ; GVO : gliome des voies optiques

Au Royaume Uni, Ferner et al (46) ont publié des recommandations pour le diagnostic et la prise en charge de la NF1 en 2007. Dans le cadre de la *United Kingdom Neurofibromatosis Association Clinical Advisory Board*, des propositions ont été élaborées à partir d'études cliniques publiées et de la connaissance générale des experts en NF1 basée sur l'expérience des services multidisciplinaires cliniques et moléculaires. De même que dans les recommandations françaises, les examens de dépistage de routine ne sont pas recommandés pour la détection de la majorité des complications associées à la maladie. Cependant, un examen ophtalmologique devrait être effectué chez les jeunes enfants car ils ne se plaignent pas spontanément d'un déficit visuel. L'IRM cérébrale et médullaire, ainsi qu'une radiographie pulmonaire ou une échographie abdominale, pour identifier les tumeurs asymptomatiques, n'influencent pas leur gestion et ne devraient pas être entreprises. La prise en charge doit consister en un suivi en fonction de l'âge des manifestations cliniques et en l'éducation du patient. A tous les âges, les complications graves de la maladie telles que les TMGN peuvent devenir symptomatiques entre les consultations de suivi. Les recommandations anglaises recommandent donc aux médecins d'encourager leur patient à rechercher les symptômes inhabituels et à se demander s'ils sont liés à la NF1. Il est préconisé que les enfants soient examinés une fois par an par un pédiatre pour faciliter la coordination des soins. Les jeunes de 16 à 25 ans, qui sont à un stade vulnérable de leur vie, nécessitent une formation sur la NF1 et ses complications possibles. Enfin, les adultes devraient avoir la possibilité de bénéficier d'une consultation de suivi spécifique chaque année. En effet, après 25 ans, la surveillance dépendra de la préférence du patient et de la gravité de la maladie, dont le degré est identifié vers cet âge. Le minimum requis pour un adulte asymptomatique est d'avoir une mesure de la pression artérielle et la prise en compte des symptômes inhabituels, en particulier les caractéristiques cliniques des TMGN. Les patients atteints de NF1 devraient bénéficier d'un avis urgent d'expert spécialisé en NF1 ou en sarcomes des tissus mous s'ils développent l'un des symptômes suivants en association avec un NF sous cutané ou plexiforme: douleur persistante de plus d'un mois ou insomniante, déficit neurologique nouveau ou inexpliqué ou troubles sphinctériens, durcissement ou augmentation rapide de taille d'un NF. Les médecins doivent savoir que parfois les symptômes peuvent survenir sur un NF plexiforme qui n'est pas visible ou palpable. Ces recommandations décrivent également un groupe de patients à risque de développer une TMGN et

nécessitant une surveillance clinique minutieuse : antécédent de traitement par radiothérapie, antécédent personnel ou familial de cancer, GVO, délétion entière d'un gène, multiples NF sous cutanés ou une neuropathie neurofibromateuse. En cas de suspicion clinique, il est conseillé la réalisation d'un PET scanner pour visualiser et quantifier le métabolisme glucidique cellulaire pour différencier les NF plexiformes bénins des TMGN.

Dans une étude anglaise de 2017, Evans et al (47) propose un schéma de surveillance des enfants atteints NF1 afin de détecter les complications, notamment les néoplasies (Tableau 5). La première étape consiste en un interrogatoire et un examen clinique annuel comprenant un examen neurologique et dermatologique, prise de la pression artérielle (devant le risque de sténose rénale artérielle/ phéochromocytome), poids, taille et développement pubertaire. La deuxième étape comporte une évaluation ophtalmologique. Une troisième étape doit se baser sur l'évaluation de l'interrogatoire et l'examen clinique annuels des symptômes spécifiques des TMGN : tout NF non dermique avec une croissance rapide, perte d'une fonction neurologique ou douleur d'augmentation progressive ou changement de consistance. Ces symptômes suspects doivent conduire à des examens d'imagerie adaptés (Tableau 6). La surveillance doit inclure plusieurs étapes. De plus, Evans et al ont formulé des recommandations pour la transition à l'âge adulte. Les jeunes adultes doivent être éduqués sur le risque de TMGN et leurs symptômes révélateurs. Les femmes de 30 à 50 ans doivent être averties du risque de 4 à 5 fois supérieur du cancer du sein (48,49) et doivent accepter un dépistage supplémentaire du cancer du sein. Etant donné que le risque de TMGN est associé à un volume tumorale élevé, l'IRM corps entier devrait être envisagé entre 16 et 20 ans pour évaluer celui-ci (50,51). Les individus NF1 ayant un volume tumorale interne élevé et/ ou une délétion entière du gène *NF1* (40) doivent être adressés dans une centre de compétence de NF1 pour une surveillance à long terme. Tous les adultes NF1 devraient avoir au moins un contrôle de la pression artérielle annuel et un accès aux centres de compétences s'ils développent un signe spécifique d'une TMGN, d'une tumeur stromale gastro-intestinale ou d'autre localisation.

Tableau 5 : Recommandations pour la prise en charge des enfants concernant la surveillance tumorale (47)

Critères	**Surveillance**
GVO	Examen ophtalmologique tous les 6 à 12 mois de la naissance à 8 ans. Evaluation de base des couleurs et des champs visuels dès que l'enfant est en mesure de le faire.
TMGN	Evaluation par interrogatoire et clinique tous les ans des signes spécifique des TMGN : tout NF non dermique avec une croissance rapide, perte d'une fonction neurologique, ou douleur d'augmentation croissante ou changement de consistance
Leucémie myélomonocytaire juvénile	Evaluation du risque de leucémie myélomonocytaire juvénile en cas de xanthogranulomes juvéniles
Volume interne	IRM corps-entier de base à considérer entre 16 et 20 ans pour évaluer la charge tumorale pour déterminer un schéma de surveillance de l'adulte
IRM systématique	Surveillance par IRM recommandée uniquement si le patient est symptomatique ou qu'une tumeur est déjà diagnostiquée. Surveillance biologique ou imagerie spécifique pour les tumeurs avec un risque <1% chez l'enfant, non recommandé, comme pour le phéochromocytome, tumeurs neuroendocrines, TMGN ou gliome non optique

GVO : gliome des voies optiques ; TMGN : tumeur maligne des gaines nerveuses; IRM : imagerie par résonnance magnétique

Tableau 6 : Critères devant faire suspecter une TMGN (47)

Critères	**Evaluation**
Grande charge interne de NF nodulaire	IRM corps entier
NF sous cutanés durs et douloureux	Interrogatoire et examen cliniques
Région corporelle précédemment irradiée	Interrogatoire
Microdélétion *NF1* germinale incluant SUZ12	Analyse moléculaire
NF atypique (NF avec des régions d'hypercellularité et atypies nucléaires)	Interrogatoire et biopsie
Symptôme / signe aigu :	
Douleur, notamment insomniante	IRM ou FDG-PET
Signe de localisation / déficit neurologique	IRM ou FDG-PET
Croissance rapide d'un NF ou d'une partie d'un NF plexiforme	IRM ou FDG-PET

TMGN : tumeur maligne des gaines nerveuses ; NF : neurofibrome ; NF1 : neurofibromatose de type 1 ; IRM : imagerie par résonnance magnétique ; FDG-PET : Tomographie par émission de positons marqués au fluoro-desoxy-glucose

2. Cas particulier du dépistage des gliomes des voies optiques

Dans le cadre de la détection des GVO chez les jeunes enfants, la réalisation systématique d'une IRM des voies optiques peut être discutée. Cette attitude reste controversée dans la littérature.

Ces tumeurs de faible grade peuvent impliquer les voies optiques (nerf optique, chiasma, tractus optique) et parfois l'hypothalamus. Bien que les GVO soient rarement mortels, les patients atteints ont souvent une perte de la vision (52), l'apparition d'endocrinopathies (53) ou des difficultés pour accomplir des activités de la vie quotidienne. Contrairement aux GVO sporadiques, ceux qui apparaissant dans un contexte de NF1 n'altèrent pas leur survie globale (54). Les deux tiers des GVO demeureront asymptomatiques chez les patients NF1 (46,55).

Les GVO se développant majoritairement avant l'âge de 7 ans, les examens ophtalmologiques doivent débuter dès que le diagnostic de NF1 est établi et doivent continuer durant la croissance. Mais l'examen ophtalmologique peut être difficile en raison de l'âge (moins de 6 ans) ou de la présence de troubles cognitifs.

Un suivi par imagerie cérébrale chez l'enfant asymptomatique paraît bénéfique s'il permet la détection précoce d'un GVO et le début rapide d'une thérapie pour préserver la vision.

Il est difficile de déterminer quel enfant pourra bénéficier d'une chimiothérapie ou quel enfant sera mieux surveillé sans traitement

Une étude longitudinale n'avait pas permis d'identifier une tumeur pour laquelle un diagnostic précoce avait un bénéfice sur l'évolution des enfants atteints de NF1 (56). En effet, les GVO peuvent se développer rapidement après la réalisation d'une IRM cérébrale normale (57). En dépit d'une imagerie fréquente et d'évaluations ophtalmologiques, certains enfants auront une perte de vision progressive avant d'être traité. Par ailleurs, la découverte d'une image suspecte ne changera pas l'attitude thérapeutique. Le traitement du GVO n'est requis qu'en cas d'une perturbation progressive de la vision ou l'apparition d'une exophtalmie.

Les indications pour la chimiothérapie reposent généralement sur une évaluation quantitative et quantitative de la vision, mais une évaluation de la vision fiable peut être difficile chez les jeunes enfants atteints de NF1. Le but du traitement est de

diminuer la morbidité visuelle. La chimiothérapie est considérée comme la première ligne de traitement et la radiothérapie est discutée en raison du risque de deuxième cancer radio-induit et des complications cognitives et neurovasculaires chez ces jeunes patients (58). La chirurgie est indiquée seulement dans certaines circonstances telles qu'une exophtalmie défigurante avec un œil presque aveugle ou un effet de masse de la tumeur sur les structures adjacentes (59). Cependant, même la chimiothérapie ne permet pas de préserver la vision efficacement. Dans une étude rétrospective de 115 enfants NF1 ayant reçu une chimiothérapie pour un GVO, Fisher et al (60) décrivaient une acuité visuelle améliorée dans 32% des cas, stable dans 40% des cas et diminuée dans 28% des cas. De nombreux GVO associés à la NF1 resteront asymptomatiques et tous les cas symptomatiques ne nécessiteront pas de traitement (61). Dans une étude sur 57 enfants NF1 avec un GVO (62), seulement 32 (59%) avaient des symptômes attribuables à leur tumeur au moment du diagnostic. Trente-six (50%) ont eu une progression clinique sur un suivi moyen de 8,6 ans dont 6 (11%) ont progressé après un an de stabilité. Une surveillance ophtalmique avec ou sans imagerie apparaît essentielle pour évaluer la progression tumorale et sa morbidité associée. L'indication d'un traitement devrait dépendre de la vision actuelle et de l'impact d'un déclin visuel potentiel. Cependant, les troubles cognitifs et les déficits de l'attention chez les patients NF1 peuvent compliquer l'évaluation de la vision et occasionnellement mener à des examens ophtalmologiques non fiables ou non reproductibles. De plus, la réalisation d'une IRM est délicate chez les jeunes enfants et nécessite en général une sédation.

Dans les cas où l'examen ophtalmologique peut être difficile en raison de l'âge ou de la présence de troubles cognitifs, les neuro- et onco-pédiatres du Réseau NF France conseillent alors une IRM cérébrale (19). Si la coopération lors de l'examen ophtalmologique annuel systématique reste insuffisante, une nouvelle IRM cérébrale sera prescrite au bout de 2 ans. Une fois que l'enfant pourra être coopérant, l'IRM sera réalisée uniquement en cas d'anomalie à l'examen ophtalmologique.

Ainsi, s'il existe une imagerie suspecte de GVO, les recommandations françaises précisent que seuls les GVO à évolution agressive justifieront une prise en charge thérapeutique. Pour évaluer le potentiel agressif de la tumeur, il est alors proposé de réaliser 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 la puberté.

Les recommandations anglaises de Ferner et al (46) rappellent que le risque d'un GVO symptomatique est plus grand avant 7 ans et les individus plus âgés développent plus rarement des tumeurs nécessitant une intervention chirurgicale. L'acuité visuelle peut être évaluée à l'âge de 3 ans, la vision des couleurs à 5 ans et les champs visuels à 8 ans. Il est précisé qu'au Royaume Uni, aucun enfant asymptomatique n'a été détecté lors du dépistage et n'a nécessité un traitement plus tard. Les enfants de moins de 7 ans devraient bénéficier annuellement d'une évaluation de leur acuité visuelle et d'un fond d'œil pour contrôler la papille optique. Lorsque l'enfant est assez mature, une évaluation de base de la vision des couleurs et des champs visuels devra être entreprise. Un dépistage par IRM cérébrale n'est pas requis en l'absence de troubles visuels ou d'exophtalmie.

Aux Etats unis, la *North American Neuro-Ophtalmology Society* (63) a publié en 2017 des recommandations pour la surveillance des enfants NF1 à risque de GVO. Dans leur travail, la *North American Neuro-Ophtalmology Society* discute de différents biomarqueurs quantitatifs de la perte visuelle pour aider à prendre des décisions cliniques en plus de l'évaluation de l'acuité visuelle et prenant en compte le risque de futurs déficits. Le Tableau 7 décrit les recommandations de surveillance des patients NF1 avec ou sans GVO d'après leur expérience clinique et les données disponibles limitées. Les enfants doivent avoir une évaluation ophtalmologique (ou neuro-ophtalmologique) comprenant une évaluation de l'acuité visuelle, les champs visuels, la vision des couleurs, le testing pupillaire, les mouvements oculaires et l'apparence de la papille optique. La fréquence de ce dépistage visuel est tous les ans jusqu'à 8 ans, puis tous deux ans jusqu'à 18 ans, la perte de la vision étant moins fréquente chez les enfants plus âgés. Lorsqu'un enfant a un GVO confirmé par l'IRM, les examens ophtalmologiques et d'imagerie doivent être réalisés tous les 3 mois la première année, la plupart des enfants traités pour un GVO initiant leur traitement la première année. Dès que la taille de la tumeur et la vision semblent stables, la fréquence des examens peut être allongée à tous les 6 mois. Comme les tumeurs paraissant stables plus de 3 ans ont moins tendance à devenir symptomatique, elles peuvent être suivies annuellement par une IRM mais les examens ophtalmologiques doivent être poursuivis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 8 ans et ensuite réalisés tous les ans. Les GVO restant stables à l'examen ophtalmologique et à la neuro-imagerie pendant plus de 5 ans peuvent être suivis par une imagerie moins fréquente. Les

examens ophtalmologiques doivent être maintenus jusqu'à 18 ans. Puisque la vision chez les patients NF1 ayant un GVO est stable après 18 ans, la surveillance d'un GVO connu peut être interrompue après cet âge en cas de stabilité clinique.

Tableau 7 : Recommandations pour la surveillance des patients NF1 avec ou sans GVO (63)

Evaluation	**Fréquence**
NF1 suspect ou connu sans GVO :	
Ophtalmologique	Tous les ans jusqu'à 8 ans Puis tous les 2 ans jusqu'à 18 ans
GVO-NF1 confirmé par l'IRM :	
Ophtalmologique*	Tous les 3 mois la première année Puis tous les 6 mois pendant 2 ans et âge ≥ 8 ans Puis tous les ans jusqu'à l'âge de 18 ans si stabilité
Neuro-imagerie †	Tous les 3 mois la première année Puis tous les 6 mois pendant 2 ans Puis tous les ans pendant 3 à 5 ans Puis imagerie moins fréquente selon l'appréciation clinique jusqu'à l'âge de 18 ans

*Ophtalmologique (ou neuro-ophtalmologique) incluant l'acuité visuelle quantitative, l'évaluation du champ visuel, la vision des couleurs et l'évaluation de la papille optique.

† Neuro-imagerie comprenant les séquences d'IRM T1 et pondérées T2 du cerveau avec et sans contraste. Une imagerie haute résolution des nerfs optiques et du chiasma devrait être incluse.

NF1 : neurofibromatose de type 1 ; GVO : gliome des voies optiques

Evans et al (47) préconisaient un examen ophtalmologique tous les 6 à 12 mois de la naissance à l'âge de 8 ans, comprenant l'acuité visuelle objective et quantitative, les champs visuels, les réflexes pupillaires et un examen du fond d'œil, puis tous les 1 à 2 ans après l'âge de 20 ans. Une évaluation de la vision des couleurs et des champs visuels doit être entreprise dès que l'enfant est assez mature pour coopérer. Lors de chaque examen ophtalmologique, une tomographie par cohérence optique doit être considérée comme une mesure objective de l'intégrité ou de perte axonale et de l'épaisseur de la couche de fibres rétiniennes. Pendant le dépistage, si une baisse de la vision est détectée et qu'une autre cause est exclue (anomalie de la réfraction, opacité…), un deuxième examen doit être répété à 2 semaines. Si la baisse de la vision persiste, une IRM sera indiquée. Une fois le GVO diagnostiqué, le suivi doit

être mené lors des réunions de concertation pluridisciplinaire. Une chimiothérapie est alors nécessaire mais une radiothérapie n'est pas recommandée. Ensuite, une évaluation par IRM est réalisée tous les 3 à 6 mois

Au total, l'ensemble des recommandations insistent sur un dépistage essentiellement clinique annuel des complications de la NF1. La détection précoce du GVO passe par des examens ophtalmologiques réguliers adaptés à l'âge. Les études anglophones mettent l'accent sur l'éducation des patients pour les signes faisant suspecter une tumeur maligne et devant amener à consulter rapidement dans un centre de référence. Une campagne de prévention doit être menée auprès des patients et des médecins traitants dans les centres de compétence de NF1. Ces centres doivent travailler conjointement avec les services de cancérologie afin de ne pas perdre de temps dans le diagnostic et la prise en charge thérapeutique du patient.

3. Corrélation phénotype-génotype

Le gène *NF1* est un gène suppresseur de tumeur, augmentant le risque de néoplasie. En absence de neurofibromine, la forme active (lié au GTP) de RAS accélère la prolifération cellulaire, une étape importante dans la tumorigenèse, notamment des NF. Cependant, notre étude suggère que le cancer se manifeste avec diverses formes dans la NF1. Le gène *NF1* pourrait avoir des effets plus divers sur la carcinogenèse. Les mutations du gène suppresseur de tumeur *NF1* pourraient avoir un impact dans la transformation maligne des cellules. L'accumulation de ces mutations menant à la malignité chez les patients NF1 pourrait augmenter le risque de cancer précocement par rapport à la population générale. Le microenvironnement induit par la déficience du gène *NF1* pourrait stimuler le processus cancéreux et être responsable d'une augmentation de la mortalité chez ces patients. Ainsi, en accélérant la croissance et l'invasion, la mutation germinale du gène *NF1* augmenterait l'agressivité des cellules malignes provoquée par des mutations somatiques (48).

Tous les patients inclus n'avaient pas bénéficié d'analyse moléculaire et le nombre de patients est bien trop faible pour envisager une corrélation génotype-phénotype, de plus aucun d'entre eux n'avait de délétion complète du gène *NF1*. Dans la littérature, les patients NF1 dont la mutation est une microdélétion de l'ensemble du gène *NF1* auraient un risque de 16 à 25% de développer une TMGN (40,64). Les TMGN apparaissent plus tôt chez les patients ayant une microdélétion de *NF1* par rapport à ceux ayant une mutation intragénique (40). Une codélétion du gène *SUZ12* augmente le risque de TMGN chez les patients ayant une microdélétion de *NF1*. Une inactivation bi-allélique de *SUZ12* est retrouvée dans les TMGN suggérant une fonction de gène suppresseur de tumeur (65). Les patients ayant une microdélétion *NF1*, sont aussi hémizygotes pour 3 autres gènes suppresseurs de tumeur : ATAD5 (66), et les gènes des micro-acides ribonucléiques (ARN) MIR193A et MIR365B (67). D'autres études sont nécessaires pour déterminer leur implication dans la tumorigenèse chez les patients ayant une microdéletion *NF1*.

4. Conclusion

La NF1 est une maladie génétique affectant divers organes et nécessitant une prise en charge multidisciplinaire. Même si le développement d'une tumeur maligne n'est pas la principale complication à laquelle un patient NF1 devra faire face au cours de sa vie, il existe un risque de malignité significativement augmenté par rapport à la population générale. Plus précisément, la NF1 est associée avec un risque plus élevé de TMGN, de cancer du sein et de GVO, représentant ainsi un enjeu dans leur dépistage et leur prise en charge. Des études prospectives, avec des cohortes plus nombreuses, sont nécessaires pour affiner la stratégie de dépistage précoce afin de diminuer la mortalité chez ces patients.

IV. REFERENCES

1. Gutmann DH, Wood DL, Collins FS. Identification of the neurofibromatosis type 1 gene product. Proc Natl Acad Sci USA. 1 nov 1991;88(21):9658‑62.
2. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. Am J Epidemiol. 1 janv 2000;151(1):33‑40.
3. Snajderova M, Riccardi VM, Petrak B, Zemkova D, Zapletalova J, Mardesic T, et al. The importance of advanced parental age in the origin of neurofibromatosis type 1. Am J Med Genet A. mars 2012;158A(3):519‑23.
4. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. Ulster Med J. sept 2008;77(3):160‑3.
5. Zöller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L. Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve-year follow-up of an epidemiological study in Göteborg, Sweden. Acta Derm Venereol. mars 1995;75(2):136‑40.
6. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. J Med Genet. nov 1989;26(11):704‑11.
7. Bernards A. Neurofibromatosis type 1 and Ras-mediated signaling: filling in the GAPs. Biochim Biophys Acta. 28 juill 1995;1242(1):43‑59.
8. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. Hum Mutat. 2000;15(6):541‑55.
9. DeClue JE, Cohen BD, Lowy DR. Identification and characterization of the neurofibromatosis type 1 protein product. Proc Natl Acad Sci U S A. 15 nov 1991;88(22):9914‑8.
10. Basu TN, Gutmann DH, Fletcher JA, Glover TW, Collins FS, Downward J. Aberrant regulation of ras proteins in malignant tumour cells from type 1 neurofibromatosis patients. Nature. 23 avr 1992;356(6371):713‑5.

11. Dasgupta B, Yi Y, Chen DY, Weber JD, Gutmann DH. Proteomic analysis reveals hyperactivation of the mammalian target of rapamycin pathway in neurofibromatosis 1-associated human and mouse brain tumors. Cancer Res. 1 avr 2005;65(7):2755‑60.
12. Gutmann DH, Ferner RE, Listernick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. Nat Rev Dis Primers. 23 févr 2017;3:17004.
13. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An Absence of Cutaneous Neurofibromas Associated with a 3-bp Inframe Deletion in Exon 17 of the NF1 Gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a Clinically Significant NF1 Genotype-Phenotype Correlation. Am J Hum Genet. janv 2007;80(1):140‑51.
14. Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype–Phenotype Correlation. Hum Mutat. nov 2015;36(11):1052‑63.
15. Kehrer-Sawatzki H, Mautner V-F, Cooper DN. Emerging genotype–phenotype relationships in patients with large NF1 deletions. Hum Genet. 2017;136(4):349‑76.
16. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. Am J Hum Genet. août 1993;53(2):305‑13.
17. Pasmant E, Sabbagh A, Masliah-Planchon J, Ortonne N, Laurendeau I, Melin L, et al. Role of noncoding RNA ANRIL in genesis of plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1. J Natl Cancer Inst. 16 nov 2011;103(22):1713‑22.
18. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. Arch Neurol. mai 1988;45(5):575‑8.
19. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. [Neurofibromatosis 1: recommendations for management]. Ann Dermatol Venereol. avr 2001;128(4):567‑75.
20. De Schepper S, Maertens O, Callens T, Naeyaert J-M, Lambert J, Messiaen L. Somatic mutation analysis in NF1 café au lait spots reveals two NF1 hits in the melanocytes. J Invest Dermatol. avr 2008;128(4):1050‑3.

21. Riccardi V. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. 2nd. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press; 1992.
22. Li H, Zhang X, Fishbein L, Kweh F, Thompson MC, Perrin GQ, et al. Analysis of steroid hormone effects on xenografted human NF1 tumor Schwann cells. Cancer Biol Ther. 15 oct 2010;10(8):758‑64.
23. Chen Z, Liu C, Patel AJ, Liao C-P, Wang Y, Le LQ. Cells of origin in the embryonic nerve roots for NF1-associated plexiform neurofibroma. Cancer Cell. 10 nov 2014;26(5):695‑706.
24. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. Am J Med Genet. 16 mai 1997;70(2):138‑43.
25. Daginakatte GC, Gutmann DH. Neurofibromatosis-1 (Nf1) heterozygous brain microglia elaborate paracrine factors that promote Nf1-deficient astrocyte and glioma growth. Hum Mol Genet. 1 mai 2007;16(9):1098‑112.
26. Sharma R, Wu X, Rhodes SD, Chen S, He Y, Yuan J, et al. Hyperactive Ras/MAPK signaling is critical for tibial nonunion fracture in neurofibromin-deficient mice. Hum Mol Genet. 1 déc 2013;22(23):4818‑28.
27. Nunley KS, Gao F, Albers AC, Bayliss SJ, Gutmann DH. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. Arch Dermatol. août 2009;145(8):883‑7.
28. Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, Miles E, Garg S, Scott-Kitching V, et al. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. EBioMedicine. 13 avr 2016;7:212‑20.
29. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of « unidentified bright objects » on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. Neurology. 25 avr 2000;54(8):1646‑51.
30. Ullrich NJ, Raja AI, Irons MB, Kieran MW, Goumnerova L. Brainstem lesions in neurofibromatosis type 1. Neurosurgery. oct 2007;61(4):762-766; discussion 766-767.
31. Han M, Criado E. Renal artery stenosis and aneurysms associated with neurofibromatosis. J Vasc Surg. mars 2005;41(3):539‑43.

32. Cambiaghi S, Restano L, Caputo R. Juvenile xanthogranuloma associated with neurofibromatosis 1: 14 patients without evidence of hematologic malignancies. Pediatr Dermatol. avr 2004;21(2):97‑101.

33. Cham E, Siegel D, Ruben BS. Cutaneous xanthogranulomas, hepatosplenomegaly, anemia, and thrombocytopenia as presenting signs of juvenile myelomonocytic leukemia. Am J Clin Dermatol. 2010;11(1):67‑71.

34. Heervä E, Koffert A, Jokinen E, Kuorilehto T, Peltonen S, Aro HT, et al. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. J Bone Miner Res. nov 2012;27(11):2333‑7.

35. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. J Med Genet. mai 2002;39(5):311‑4.

36. Drouet A, Wolkenstein P, Lefaucheur J-P, Pinson S, Combemale P, Gherardi RK, et al. Neurofibromatosis 1-associated neuropathies: a reappraisal. Brain. sept 2004;127(Pt 9):1993‑2009.

37. Ferner RE, Hughes R a. C, Hall SM, Upadhyaya M, Johnson MR. Neurofibromatous neuropathy in neurofibromatosis 1 (NF1). J Med Genet. nov 2004;41(11):837‑41.

38. Doorn PF, Molenaar WM, Buter J, Hoekstra HJ. Malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with and without neurofibromatosis. Eur J Surg Oncol. févr 1995;21(1):78‑82.

39. Poyhonen M, Niemela S, Herva R. Risk of malignancy and death in neurofibromatosis. Arch Pathol Lab Med. févr 1997;121(2):139‑43.

40. De Raedt T, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti S, Perrone F, et al. Elevated Risk for MPNST in NF1 Microdeletion Patients. Am J Hum Genet. mai 2003;72(5):1288‑92.

41. Porter DE, Prasad V, Foster L, Dall GF, Birch R, Grimer RJ. Survival in Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumours: A Comparison between Sporadic and Neurofibromatosis Type 1-Associated Tumours. Sarcoma. 2009;2009:756395.

42. Pappachan JM, Raskauskiene D, Sriraman R, Edavalath M, Hanna FW. Diagnosis and management of pheochromocytoma: a practical guide to clinicians. Curr Hypertens Rep. juill 2014;16(7):442.
43. Joensuu H, Hohenberger P, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. Lancet. 14 sept 2013;382(9896):973‑83.
44. Wolkenstein P, Frèche B, Zeller J, Revuz J. Usefulness of screening investigations in neurofibromatosis type 1. A study of 152 patients. Arch Dermatol. nov 1996;132(11):1333‑6.
45. Huson SM. What level of care for the neurofibromatoses? The Lancet. 3 avr 1999;353(9159):1114‑6.
46. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. J Med Genet. févr 2007;44(2):81‑8.
47. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res. 15 juin 2017;23(12):e46‑53.
48. Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpää RA, Pöyhönen M, Leppävirta J, Ylä-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. J Clin Oncol. 10 juin 2016;34(17):1978‑86.
49. Sharif S, Moran A, Huson SM, Iddenden R, Shenton A, Howard E, et al. Women with neurofibromatosis 1 are at a moderately increased risk of developing breast cancer and should be considered for early screening. J Med Genet. août 2007;44(8):481‑4.
50. Mautner V-F, Asuagbor FA, Dombi E, Fünsterer C, Kluwe L, Wenzel R, et al. Assessment of benign tumor burden by whole-body MRI in patients with neurofibromatosis 1. Neuro Oncol. août 2008;10(4):593‑8.
51. Tucker T, Wolkenstein P, Revuz J, Zeller J, Friedman JM. Association between benign and malignant peripheral nerve sheath tumors in NF1. Neurology. 26 juill 2005;65(2):205‑11.
52. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. Ann Neurol. mars 2007;61(3):189‑98.

53. Cnossen MH, Stam EN, Cooiman LC, Simonsz HJ, Stroink H, Oranje AP, et al. Endocrinologic disorders and optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1. Pediatrics. oct 1997;100(4):667‑70.

54. Singhal S, Birch J, Kerr B, Lashford L, Evans D. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. Arch Dis Child. juill 2002;87(1):65‑70.

55. Cassiman C, Legius E, Spileers W, Casteels I. Ophthalmological assessment of children with neurofibromatosis type 1. Eur J Pediatr. oct 2013;172(10):1327‑33.

56. Listernick R, Darling C, Greenwald M, Strauss L, Charrow J. Optic pathway tumors in children: the effect of neurofibromatosis type 1 on clinical manifestations and natural history. J Pediatr. nov 1995;127(5):718‑22.

57. Listernick R, Charrow J, Greenwald M. Emergence of optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis type 1 after normal neuroimaging results. J Pediatr. oct 1992;121(4):584‑7.

58. Sievert AJ, Fisher MJ. Pediatric low-grade gliomas. J Child Neurol. nov 2009;24(11):1397‑408.

59. Avery RA, Fisher MJ, Liu GT. Optic pathway gliomas. J Neuroophthalmol. sept 2011;31(3):269‑78.

60. Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Visual outcomes in children with neurofibromatosis type 1-associated optic pathway glioma following chemotherapy: a multicenter retrospective analysis. Neuro-oncology. juin 2012;14(6):790‑7.

61. King A, Listernick R, Charrow J, Piersall L, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. Am J Med Genet A. 1 oct 2003;122A(2):95‑9.

62. Thiagalingam S, Flaherty M, Billson F, North K. Neurofibromatosis type 1 and optic pathway gliomas: follow-up of 54 patients. Ophthalmology. mars 2004;111(3):568‑77.

63. De Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. J Neuroophthalmol. sept 2017;37 Suppl 1:S23‑32.

64. Mautner V-F, Kluwe L, Friedrich RE, Roehl AC, Bammert S, Högel J, et al. Clinical characterisation of 29 neurofibromatosis type-1 patients with molecularly ascertained 1.4 Mb type-1 NF1 deletions. J Med Genet. sept 2010;47(9):623‑30.
65. Lee W, Teckie S, Wiesner T, Ran L, Prieto Granada CN, Lin M, et al. PRC2 is recurrently inactivated through EED or SUZ12 loss in malignant peripheral nerve sheath tumors. Nat Genet. nov 2014;46(11):1227‑32.
66. Bell DW, Sikdar N, Lee K, Price JC, Chatterjee R, Park H-D, et al. Predisposition to Cancer Caused by Genetic and Functional Defects of Mammalian Atad5. PLOS Genetics. août 2011;7(8):e1002245.
67. Sedani A, Cooper DN, Upadhyaya M. An emerging role for microRNAs in NF1 tumorigenesis. Hum Genomics. 17 nov 2012;6(1):23.

RÉSUMÉ

Introduction : La neurofibromatose de type 1 (NF1) est la phacomatose la plus fréquente. Cette maladie autosomique dominante causée par une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *NF1* prédispose au développement de tumeurs bénignes, les neurofibromes (NF), mais aussi malignes.
Objectif *:* Evaluer la prévalence et l'impact des tumeurs malignes au sein d'une cohorte *NF1*.
Méthodes : Nous avons réalisé une étude descriptive rétrospective à partir d'une cohorte de 300 patients atteints de NF1 suivie au CHU de Nancy. Le critère d'inclusion était le développement d'une tumeur maligne, excepté le gliome des voies optiques (GVO). Nous avons recueilli les caractéristiques cliniques, le mode de découverte et le traitement.
Résultats: Dix patients ont été inclus. Le sexe ratio était de 1 et l'âge moyen au diagnostic de 40,6 ans. Les cancers étaient : 4 tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) (40%), 2 carcinomes mammaires (20%), une leucémie lymphoïde chronique, un liposarcome du genou, un sarcome indifférencié abdominal et une tumeur stromale de l'intestin grêle. Le délai moyen entre le diagnostic de la tumeur et la dernière consultation de suivi était de 16,5 mois. Les signes d'appels étaient l'apparition d'une masse, parfois douloureuse, d'augmentation rapide de volume, une adénopathie ou un déficit moteur. Dans 5/10 cas, le patient donnait lui-même l'alerte. Tous les patients avaient des taches café au lait (TCL), 8 des pseudo-éphélides (80%). L'ensemble des patients avaient des NF cutanés (100%) dont 7/10 qualifiés de multiples (70%), 9 des NF sous cutanés (90%) dont 6 qualifiés de multiples (60%) et 4 de multiples NF internes (40%). Toutes les TMGN étaient associées à un ou plusieurs NF plexiformes diffus. Une prise en charge chirurgicale était réalisée dans 9/10 cas avec radiothérapie complémentaire chez 7/10 cas. On notait un seul décès chez le patient atteint d'un sarcome indifférencié, lié à une évolution pulmonaire métastatique. La survie était caractérisée par un handicap marqué chez l'ensemble des patients ayant une TMGN.
Discussion : Cette étude montre une moyenne d'âge jeune au moment du diagnostic de tumeur chez les patients NF1 en dehors du cas de leucémie lymphoïde chronique mais un taux de mortalité faible. Soixante-pour-cent des patients avaient des NF sous cutanés multiples, suggérant que ce phénotype sévère, serait lié à un risque augmenté de cancer, comme rapporté dans la littérature. L'impact important de ces tumeurs justifie une surveillance clinique régulière et une éducation des patients aux signes d'appel.
Conclusion : Ces 10 cas de tumeurs malignes, avec une prédominance pour les TMGN et les cancers du sein, soulignent l'importance des conseils de dépistage des signes d'appel chez les patients NF1, notamment en cas de phénotype à risque.

TITRE EN ANGLAIS : MALIGNANT TUMORS AND NEUROFIBROMATOSIS TYPE 1: RETROSPECTIVE STUDY IN A CENTER OF COMPETENCE

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2017

MOTS CLÉS : NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1, CANCER, TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES, CANCER DU SEIN, NEUROFIBROME

INTITULÉ ET ADRESSE :

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex