

Examen annuel des enfants atteints de neurofibromatose de type 1

BM Dunning-Davies, APJ Parker

Département de neurosciences pédiatriques, Hospital Addenbrooke, Cambridge, Royaume-Uni

Publié en ligne le 20 octobre 2015

Traduction libre par Monsieur Jean-Philippe Régimbald, non révisée par le ADC/BMJ.

Résumé

L'objectif de ce texte est de fournir un cadre concis, appuyé par des faits, pour aider les pédiatres à faire un examen annuel de 20 à 60 minutes d'enfants atteints de neurofibromatose de type 1. Cette revue ne couvre pas tous les aspects de la pathologie. Nous reconnaissons l'importance d'une vue d'ensemble de la pathogenèse, des tests de génétique moléculaire, des manifestations cliniques et de leur gestion et, même si ces points seront couverts brièvement, ce n'est pas notre objectif ici. Nous allons nous concentrer plutôt sur les aspects suivants : (A) quelles questions devraient être posées pendant l'examen annuel, (B) qu'est-ce qui devrait être inclus dans un examen complet, (C) quand demander une enquête approfondie et (D) quand faut-il référer les patients à des spécialistes et autres membres d'une équipe multidisciplinaire. Des débats sont toujours en cours concernant les examens dans certains domaines, particulièrement en ce qui concerne l'imagerie et le suivi ophtalmologique. Ici, nous résumerons les différentes opinions et ferons une recommandation basée sur les preuves disponibles en ce moment.

Objectif

La neurofibromatose de type 1 (NF1), aussi connue sous le nom de la maladie de Von Recklinghausen, est un trouble héréditaire neurocutané autosomique dominant qui affecte 1 enfant sur 3000.¹ Bien qu'il s'agisse principalement d'un problème neurocutané, ses effets sont vastes et d'autres organes peuvent être affectés. Il y a plusieurs complications possibles et les effets de la maladie varient grandement d'une personne à l'autre. Malgré ces variations, il y a plusieurs facteurs communs qui permettent de faire un diagnostic. La NF1 est différente de la NF2 qui a un impact beaucoup plus faible sur la peau, un impact plus élevé sur les tumeurs du système nerveux central et un plus mauvais pronostic.

¹ Friedman JM. Vascular and endocrine abnormalities. In: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM, eds. *Neurofibromatosis. Phenotype, Natural History, and Pathogenesis*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1999:274–96.

La NF2 est caractérisée par des névromes acoustiques bilatéraux (neurinomes de l'acoustique) et autres tumeurs du système nerveux central et périphérique, mono neuropathies et cataractes. Le but de cet article n'est pas de traiter de la NF2 qui est dix fois plus rare que la NF1. Sa gestion diffère de façon significative de celle de la NF1 et implique une routine d'imagerie qui joue un rôle clé dans le suivi des patients ainsi qu'une plus grande implication de spécialistes, particulièrement dans la gestion des variantes plus sévères qui se présentent plus tôt et avec plus d'éléments atypiques. Nous référons les lecteurs vers d'autres sources pour de l'aide concernant la NF2.²

Un examen annuel des enfants atteints de NF1 est recommandé pour suivre de près les manifestations multiviscérales. Ce n'est pas une tâche facile pour un pédiatre étant donné les différentes variations possibles et le faible nombre de cas de NF1.

Notre objectif est de fournir un cadre concis, appuyé par des faits, pour aider les pédiatres lors d'un examen annuel de 20 à 60 minutes d'enfants atteints de neurofibromatose de type 1. Cette revue ne couvre pas tous les aspects du trouble. Nous reconnaissons l'importance d'une vue d'ensemble de la pathogenèse, des tests de génétique moléculaire, des manifestations cliniques et de leur gestion et, même si ces points seront couverts brièvement, nous recommandons la lecture additionnelle d'autres articles récents qui se concentrent sur ces aspects. Nous allons plutôt nous concentrer sur les questions suivantes :

- A. Quelles questions devraient être posées lors de l'examen annuel
- B. Qu'est-ce qui devrait être inclus dans un examen complet
- C. Quand demander un examen approfondi
- D. Quand faut-il référer les patients à des spécialistes et autres membres d'une équipe multidisciplinaire.

Des débats sont toujours en cours concernant les examens dans certains domaines, particulièrement en ce qui concerne l'imagerie et le suivi ophtalmologique. Ici, nous résumerons les différentes opinions et ferons une recommandation basée sur les preuves disponibles en ce moment.

La génétique de la NF1

2. Evans DG. Neurofibromatosis type 2 (NF2): a clinical and molecular review. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:16.

La NF1 est causée par la perte hétérozygote de la mutation fonctionnelle du gène de la NF1, ce qui code la neurofibromine, un gène suppresseur de tumeurs. C'est un trouble autosomique pour lequel 50% des cas sont des mutations spontanées. Il existe une variabilité considérable avec différentes mutations. Le lien entre le génotype et le phénotype n'est pas seulement expliqué par l'allèle mutante, bien qu'il y ait quelques mutations exceptionnelles qui mènent à un phénotype clinique constant.³ Les mutations somatiques peuvent mener à une forme mosaïque de NF1. Si une mutation somatique arrive tôt, alors le phénotype peut être très similaire à une maladie non-mosaïque, quoique celle-ci soit moins grave. Les mutations mosaïques qui surviennent plus tard causent une maladie plus localisée, qui est souvent unilatérale.

Confirmer le diagnostic

Les critères de diagnostic de la NF1 pour usage clinique général ont été développés par la National Institute of Health (tableau 1). La plupart des enfants vus à chaque année ont déjà reçu un diagnostic clair, mais une des fonctions du rendez-vous annuel est de confirmer ou de rejeter un diagnostic. Chez certains enfants, la NF1 sera probable mais non confirmée ; l'enfant pourra être suivi pour surveiller s'il y a des développements. Les caractéristiques de la NF1 s'accroissent avec l'âge et, par conséquent, bien que la plupart des enfants atteints de NF1 répondent aux critères de la National Institute of Health (NIH) avant d'avoir eu 8 ans, les enfants plus jeunes ont moins de chance de l'avoir fait. Ils peuvent être suivis par une clinique pour voir s'ils accumulent plus de critères. Les tests génétiques ne sont nécessairement requis pour faire un diagnostic, quoiqu'ils puissent être utilisés occasionnellement lorsque le diagnostic est incertain et qu'il y a un symptôme comme un gros gliome optique où le diagnostic peut influencer le traitement ou encore lorsqu'il y a consultation de planification familiale.

Critères de diagnostic pour la neurofibromatose de type 1 (NF1)⁴

Fonction	Caractéristiques	Nombre	Détails
Dermatologi	Taches café au lait	6	Plus grand diamètre : >5 mm si pré-pubère >15 mm si post-pubère
Ophtalmolo	Axillaire/taches de	n/a	
	Gliome des voie optiques	1	
Neurologie	Nodules de Lisch	2	Aussi appelées hamartomes de l'iris
	Neurofibromes	2*	*seulement 1 si neurofibrome plexiforme

³ Ruggieri M, Huson SM. The clinical and diagnostic implications mosaicism in the neurofibromatosis. *Neurology* 2001;56:1433–43.

⁴ [No authors listed]. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md, USA, July 13–15, 1987. *Neurofibromatosis* 1988;1:172–8.

Squelette	Lésion osseuse distinctive	1	Exemples : Dysplasie sphénoïdale ;
Historique familial	Proche au premier degré avec NF1	1	Avec diagnostic selon les critères précédents

Un diagnostic clinique peut être fait si un enfant rencontre deux des critères précédents ou plus.

L'histoire naturelle de la NF1

La NF1 est une maladie progressive et ses caractéristiques s'accumulent avec le temps. Sa progression exacte ne peut être décrite car elle varie pour chaque individu. Cependant, il y a certaines caractéristiques qui sont plus fréquentes dans différents groupes d'âge. Nous avons illustré la progression naturelle des caractéristiques selon l'âge, procurant ainsi un guide pour les fonctions qui ont besoin de plus d'attention selon le groupe d'âge (tableau 1).

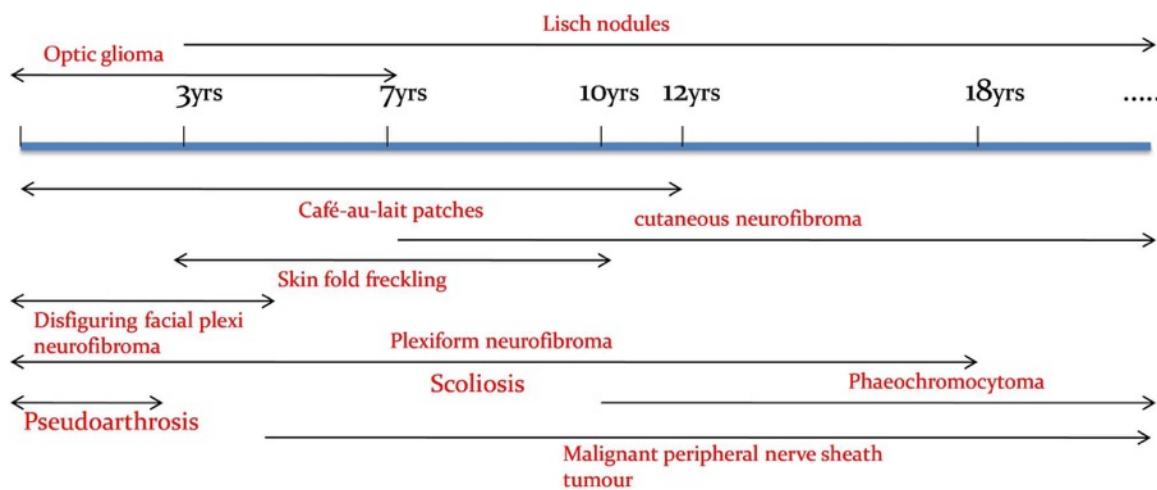


Tableau 1- Ligne de temps pour la NF1. Ce tableau illustre à quel âge les différentes caractéristiques de la maladie apparaissent.

Une vue d'ensemble de ce qu'un examen annuel devrait contenir

L'examen annuel devrait surveiller les principaux symptômes et complications. Certains symptômes et signes peuvent mener à une consultation avec des spécialistes mais ce n'est pas automatiquement nécessaire sauf pour l'examen ophtalmologique.

Le consensus général au Royaume-Uni est que l'imagerie n'est pas nécessaire pour surveiller les complications ou les caractéristiques de la NF1 (sauf pour la mammographie régulière que les femmes de 40 et plus doivent passer). Cela devrait être réservé aux cas où le diagnostic est incertain ou lorsque des complications apparaissent. L'imagerie comme la radiographie pour les lésions des os, l'imagerie des neurofibromes plexiformes et l'échocardiographie pour les lésions cardiaques congénitales n'est pas nécessaire en l'absence de symptômes et des signes qui pourraient suggérer des trouvailles significatives. Il y a un débat sur le rôle de l'IRM du cerveau dans le diagnostic de la NF1 et dans le dépistage des gliomes des voies optiques (GVOs).^{5,6,7} Les objets brillants non-identifiés, aussi appelés zones focales de l'intensité du signal ou intensité du signal focal anormal, vus sur l'imagerie du cerveau IRM peuvent aider le diagnostic mais actuellement ils ne font pas partie des critères de diagnostic.⁸ Une étude rétrospective de King et al (voir note 6) ne montre aucune différence entre les patients avec un GVO, qui se sont présentés à cause de symptômes ou de signes ophtalmologiques, et les patients asymptomatiques identifiés grâce à l'IRM. Les diagnostics précoces au stade asymptomatique ne changent pas le traitement. Une anesthésie générale peut être requise pour passer une IRM et le fait de savoir que l'enfant a une « tumeur au cerveau » peut causer de l'anxiété et peut mener à la pression de passer des scans répétés, ce qui encore une fois ne change rien au traitement. L'opinion générale demeure donc que l'IRM et le dépistage des GVOs grâce à l'IRM n'est pas nécessaire (notes 5 à 7) ; elle ne serait envisagée que pour la détection de GVO si l'enfant est complètement incapable de coopérer lors d'un examen ophtalmologique.

⁵Ferner RE, Huson SM, Thomas N, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of individuals with Neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2007;44:81–8.

⁶ King A, Listernick R, Charrow J, *et al.* Optic pathway gliomas in neurofibromatosis type 1: the effect of presenting symptoms on outcome. *Am J Med Genet A* 2003;122A:95–9.

⁷ Listernick R, Ferner RE, Liu GT, *et al.* Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189–98.

⁸ Sabol Z, Resić B, Gjergja Juraski R, *et al.* Clinical sensitivity and specificity of multiple T2-hyperintensities on brain magnetic resonance imaging in diagnosis of neurofibromatosis type 1 in children: diagnostic accuracy study. *Croat Med J* 2011;52:488–96.

L'examen annuel est une occasion idéale d'offrir des renseignements et de l'aide aux enfants et à leurs familles, tout en leur laissant du temps pour tirer au clair leurs inquiétudes et questions précises. Les parents et les enfants devraient être impliqués dans les décisions concernant les examens et les traitements. Certaines familles seront très informées et auront des inquiétudes par rapport à ce qu'elles ont lu qui devront être abordées. Ces problèmes doivent être discutés. Les familles devraient aussi être dirigées vers d'autres sources de soutien comme l'Association de la Neurofibromatose. Il est aussi utile d'avoir de l'information écrite à portée de main ; l'Association de la Neurofibromatose (RU) (<http://www.nfauk.org/what-is-neurofibromatosis/nf-type-1/nf1-info-sheets/>) et la Children's Tumor Foundation (USA) (<http://www.ctf.org/Patient-Information/Patient-Information-Brochures.html>) ont des pamphlets utiles à télécharger. (Ceux de l'étranger, devront être adaptés pour usage au RU).

L'examen annuel d'un patient ayant la NF1 implique la vérification de symptômes et des signes impliquant de nombreuses fonctions. Pour faciliter cette étape, nous allons discuter chaque spécialité séparément et nous conseillons d'utiliser les tableaux 2 et 3 comme liste de contrôle.

Dermatologie

Les manifestations dermatologiques incluent les taches café au lait, des taches de rousseur sur la peau, des neurofibromes qui peuvent être cutanés, sous-cutanés ou plexiformes, et des xanthogranulomes. Bien que les deux premiers soient importants dans le diagnostic, ce sont les neurofibromes qui doivent être surveillés car ils représentent une cause de morbidité importante, incluant défiguration, douleur et paresthésie.

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes de la gaine des nerfs périphériques qui s'accumulent avec l'âge. Les neurofibromes cutanés sont papuleux et deviennent pédunculés à mesure qu'ils grandissent. Ils ne subissent pas de changement malin mais peuvent quand même justifier un retrait. Ils peuvent occasionnellement causer un léger inconfort, mais les principales raisons pour les retirer sont qu'ils s'accrochent aux vêtements et qu'ils saignent ou pour des raisons esthétiques. Lorsque le retrait est considéré, les enfants devraient être référés à un chirurgien plastique pour discuter des risques comme la réapparition ou les cicatrices hypertrophiques.

Les neurofibromes sous-cutanés peuvent être palpables sous la surface de la peau ; ils doivent être examinés attentivement car ils ont la possibilité de subir un changement malin. Ils occasionnent moins de problèmes cosmétiques mais peuvent être plus délicats et causer la paresthésie dans la distribution des nerfs affectés. Le retrait peut être considéré en raison de ces symptômes ou parce qu'un changement de taille peut indiquer un possible changement malin. L'avis d'un expert en chirurgie plastique est nécessaire car le retrait présente un risque de déficit neurologique.

Les neurofibromes plexiformes se retrouvent chez 50% des patient atteints de NF1. Ils sont habituellement internes, grandissant lentement et ne sont pas visibles à l'extérieur initialement. Ils sont beaucoup plus étendus et peuvent se former près de longs troncs nerveux, des racines vertébrales ou impliquer de multiples branches nerveuses. Ils ont également la possibilité de subir une transformation maligne mais cela est rare. Ils peuvent infiltrer les tissus mous et les os, et s'ils sont importants, ils peuvent déplacer des structures avoisinantes, causant ainsi de la douleur, de la défiguration et la détérioration de fonctions. Bien qu'il ne s'agisse pas principalement d'un problème dermatologique, ils peuvent être remarqués lors d'un examen de la peau car ils sont parfois associés à la pigmentation de la peau au-dessus de la lésion. Les signes de changements malins peuvent inclure une croissance rapide, une douleur constante ou un déficit neurologique. Par contre, ces signes peuvent être constatés même en l'absence de malignité. La référence à une équipe de spécialistes de sarcome est requise s'il y a des inquiétudes par rapport à la malignité ou si le retrait est justifié. Le retrait peut être très difficile selon les structures associées de près à la tumeur et il y a un haut risque d'hémorragie car elles sont très vasculaires. Les risques de l'opération et la possibilité que les neurofibromes repoussent sont à prendre en considération.⁹

Les xanthogranulomes sont des lésions rouges ou jaunes, bénignes, isolées et palpables, dues à la prolifération de cellules histiocytes. Elles sont pertinentes en raison de leur association à la leucémie myéloïde chronique lorsque vu chez les patients atteints de NF1. Cette association n'est pas assez forte pour justifier un test hématologique de routine mais si les xanthogranulomes sont identifiés, un seuil inférieur de dépistage est justifié (voir note 5).

Les tumeurs glomiques émergent du corps glomique, une dérivation artério-veineuse impliquée dans la régulation de la température, et se retrouvent sous les ongles. Elles sont souvent présentées comme une douleur sous les ongles, qui empire lorsque le doigt est placé dans l'eau froide. Elles sont habituellement bleues ou blanches et le lit de l'ongle est parfois légèrement soulevé. Il est important de savoir que les tumeurs glomiques sont associées à la NF1¹⁰ puisque parfois les tumeurs ne sont pas clairement visibles et se présentent

⁹ Kim DH, Murovic JA, Tiel RL, *et al.* A series of 397 peripheral neural sheath tumors: 30-year experience at Louisiana State University Health Sciences Center. *J Neurosurg* 2005;102:256–66.

¹⁰ De Smet L, Sciot R, Legius E. Multifocal glomus tumours of the fingers in two patients with neurofibromatosis type 1.

simplement comme un doigt tendre et douloureux. Le patient devrait être référé à un orthopédiste pour retirer les lésions si elles sont douloureuses.

Pendant l'examen annuel, les cliniciens doivent se renseigner sur la progression des manifestations cutanées et sur les neurofibromes connus ainsi que sur le développement de nouveaux, tout en mettant l'accent sur leurs effets sur la qualité de vie de l'enfant. L'examen de la peau doit se faire tout en considérant la consultation possible avec des spécialistes si les lésions sont débilitantes ou s'il y a des inquiétudes au sujet de changements malins.

Ophthalmologie

Les GVOs et les nodules de Lisch sont les deux caractéristiques ophtalmologiques principales. Les exophtalmies peuvent apparaître dans les cas de dysplasie de l'aile sphénoïdale. Les nodules de Lisch ou hamartomes de l'iris sont vus par examen à la lampe à fente et sont utiles au diagnostic, mais n'affectent pas la vision et ne requièrent pas de suivi lorsque la NF1 est diagnostiquée.

Les GVOs sont des astrocytomes pilocytiques de grade 1. Ils se produisent chez 15% des enfants atteints de NF1 et sont plus fréquemment symptomatiques chez les enfants de moins de sept ans. S'ils sont symptomatiques, ils requièrent un traitement de chimiothérapie. La chirurgie peut également être requise. Si l'anomalie peut être identifiée lorsque les effets sont minimaux, la perte de la vue peut être évitée.

Les enfants atteints de NF1 ont besoin d'un examen ophtalmologique annuel jusqu'à l'âge de sept ans pour dépister des signes de GVOs. L'examen devrait inclure :

A : Examen pour des signes de strabisme et de proptose

B : Test d'acuité visuelle

C : Test pour la vision des couleurs

D : Test du champ de vision

E : Visualisation des disques optiques pour identifier des disques pâles et des élévations.

La directive du Royaume-Uni est pour l'instant de faire un examen annuel jusqu'à ce que l'enfant ait sept ans, car la majorité des problèmes ophtalmologiques qui requièrent une intervention surviennent lorsque l'enfant a

moins de sept ans¹¹ et que les enfants de cet âge ne signalent pas de troubles de la vue avant qu'ils ne soient graves. Certains groupes suggèrent que les examens annuels continuent jusqu'à l'âge de dix ans ou même de vingt-cinq ans car les troubles peuvent se présenter plus tard et que les conséquences d'un retard de traitement peuvent être graves (voir note 6).

Une approche raisonnable est de prévoir un examen ophtalmologique complet à chaque année jusqu'à l'âge de sept ans, et de continuer par la suite si les symptômes sont présents. À partir de l'âge de huit ans, si l'enfant a de sérieux problèmes d'apprentissage et de communication qui peuvent empêcher les symptômes d'être facilement détectés, d'autres examens annuels peuvent être requis, alors que dans les autres cas, un examen tous les trois ans peut être offert. Il faut toujours mentionner qu'une évaluation doit être demandée si l'un des symptômes apparaît.

Neurologie

Il y a un large éventail de complications neurologiques pour la NF1. Les problèmes cognitifs, que nous couvrons séparément, sont les plus fréquents. Les enfants atteints de NF1 ont souvent une macrocéphalie. Cela ne requiert pas d'examen supplémentaire sauf s'il y a une croissance rapide dépassant les limites normales. D'autres complications incluent des tumeurs du système nerveux central et périphérique, des malformations osseuses, différents types d'épilepsies, perte sensorielle de l'ouïe (5%)¹² et des maladies vasculaires cérébrales. Les tumeurs du système nerveux central incluent des gliomes de l'appareil optique, du tronc cérébral et du cervelet. Les neurinomes acoustiques (schwannome) ne sont pas caractéristiques de la NF1 et surviennent rarement. Les neurofibromes plexiformes peuvent causer de la pression sur les racines rachidiennes et les nerfs périphériques. La sténose de l'aqueduc peut mener à une augmentation de la pression intracrânienne (PIC), tandis que la scoliose peut causer de la pression sur la moelle épinière.

Il est important de faire un historique et un examen neurologique approfondi, incluant une évaluation sensorielle, motrice et de coordination, visant à déceler :

A. Des indices de dommage aux nerfs périphériques

¹¹ Listernick R, Gutmann DH. Tumors of the optic pathway. In: Friedman JM, Gutmann DH, MacCollin M, Riccardi VM, eds. *Neurofibromatosis: phenotype, natural history, and pathogenesis*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1999:203–30.

¹² Pensak ML, Keith RW, Dignan PS, et al. Neuroaudiologic abnormalities in patients with type 1 neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1989;99(7 Pt 1):702–6.

- B. Des manifestations du motoneurone supérieur suggérant une tumeur au système nerveux central (SNC).
- C. Des indices cérébelleux suggérant une tumeur cérébelleuse.
- D. Des symptômes d'une augmentation de pression intracrânienne.
- E. Des indices et des symptômes de compression de la moelle épinière.

De plus, la circonférence de la tête devrait être mesurée et tracée pour vérifier s'il y a un dépassement des rangs centiles et un control épileptique devrait être envisagé.

S'il y a des signes de troubles neurologiques graves ou progressifs, une consultation en neurologie devrait être faite. En présence de manifestations d'une augmentation de PIC intracrânienne, une imagerie devrait être faite de toute urgence et une consultation avec un neurochirurgien devrait être demandée. S'il y a perte de l'ouïe, une consultation pour un examen en audiologie devrait être faite. L'épilepsie se produit chez 6 à 7 % des gens atteints de NF1. Cela peut aller des spasmes chez le nourrisson, ce qui est rare, à des crises d'épilepsie partielles à mesure que l'enfant vieillit. Les procédures standards devraient être suivies avec une IRM au moment du diagnostic.¹³

Squelettique

L'incurvation des os longs, souvent le tibia, se voit dans 2 % des cas au cours des premiers mois de la vie et est secondaire à un défaut intrinsèque de la formation osseuse (voir note 5). Des fibromes non-ossifiant bénins peuvent se produire et être douloureux. Des fractures pathologiques qui sont lentes à guérir peuvent mener à une pseudarthrose. La NF1 est liée à une diminution de la minéralisation des os. Pour les patients qui ont subi des fractures, il peut être conseillé de prendre des suppléments de vitamine D et de calcium.

Un examen annuel devrait se concentrer principalement sur une évaluation de la colonne vertébrale. La scoliose idiopathique et dystrophique est répandue chez ces patients, affectant principalement la colonne thoracique supérieure et le bas de la colonne cervicale¹⁴. La scoliose idiopathique est généralement moins grave et génère moins de complications que la scoliose dystrophique, mais elle peut se transformer en scoliose dystrophique qui comporte un plus grand degré de déviation et est généralement associée à la cyphose. La

¹³ Vivarelli R, Grosso S, Calabrese F, *et al.* Epilepsy in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2003;18:338–42.

¹⁴ Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop* 1986;6:72–88.

chirurgie est envisagée plus tôt pour la scoliose dystrophique. Le rôle du pédiatre consiste à surveiller l'apparition d'une scoliose et, si c'est le cas, de référer le patient à une équipe orthopédique qui a de l'expérience avec des patients atteints de NF1.

Développement physique

Les enfants devraient être mesurés minutieusement à chaque visite. Ceci inclut la taille, le poids et la circonférence de la tête. Leur statut pubère doit aussi être évalué. Des troubles hypothalamiques ou pituitaires peuvent être causés par un GVO et peuvent retarder ou devancer la puberté. Une augmentation macrocéphale rapide peut indiquer l'augmentation de la taille d'une tumeur ou une hydrocéphalie.

Cardiovasculaire

La maladie cardiaque congénitale, en particulier la sténose pulmonaire, est associée à la NF1. La fréquence de maladie cardiaque congénitale (MCC) dans la NF1 se situe entre 0,4% à 6,4%, mais la plupart des études tendent vers la valeur la plus basse de cette échelle. Une échographie cardiaque pour détecter une MCC n'est requise que lorsqu'un murmure est entendu.

L'hypertension artérielle est fréquente pour la NF1 et cette fréquence augmente avec l'âge. Bien qu'il s'agisse d'hypertension essentielle, il y a un nombre important de symptômes différents qui surviennent plus fréquemment : coarctation de l'aorte, sténose de l'artère rénale et phéochromocytome¹⁵.

Compte tenu de cette situation :

A : Contrôler la pression artérielle annuellement

B : Faire passer une échographie cardiaque aux enfants qui font de l'hypertension artérielle ou qui montrent des écarts pulsations/pressions entre les membres pour détecter des signes de coarctation.

C : Si l'échographie est normale, passer une échographie rénale avec Doppler.

D : Penser à passer un test pour phéochromocytome si l'hypertension artérielle est réfractaire au traitement ou s'il y a des symptômes d'excès de catécholamine. À noter que le phéochromocytome se retrouve rarement chez les enfants.

¹⁵ Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, *et al.* Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 Cardiovascular Task Force. *Genet Med* 2002;4:105–11.

La NF1 est associée à une vasculopathie à fréquence inconnue. Les anévrismes, sténoses, ruptures et fistules ont été observés chez ces patients. (Voir note 15) Le trait le plus fréquent est la sténose de l'artère rénale qui serait diagnostiquée lors d'examens relatifs à l'hypertension. Toute détérioration neurologique grave chez un patient de NF1 devrait semer un doute de maladie vasculaire cérébrale ; chez les enfants, les déficits sévères reflètent habituellement un évènement thromboembolique.

Autres fonctions selon les symptômes

Davantage d'examens ou de tests des autres fonctions peuvent être requis selon ce qui a été découvert dans l'historique médical et dans les autres examens. L'examen abdominal n'est pas requis pendant l'examen annuel de routine mais, si des symptômes tels que la douleur, le gonflement ou des saignements gastro-intestinaux sont mentionnés ou s'il y a une possibilité d'anémie, alors l'abdomen devrait être examiné. L'imagerie doit également être envisagée puisque les neurofibromes gastro-intestinaux et les tumeurs stromales peuvent survenir avec la NF1.¹⁶

Éducation et comportement

L'examen annuel offre une belle occasion de revoir les performances scolaires et le comportement. Des problèmes d'apprentissage se retrouvent chez 30 à 60% des enfants et ces problèmes cognitifs persistent à l'âge adulte.¹⁷ Le QI est souvent au niveau moyen-bas mais le QI général est rarement sous le niveau 70. On retrouve fréquemment des troubles du déficit de l'attention, de l'hyperactivité et des troubles du spectre de l'autisme.¹⁸

Lors de l'examen annuel, on devrait vérifier les progrès scolaires (incluant les bulletins et contacter l'école si nécessaire), les cycles de sommeil, la concentration, la distractibilité, les interactions sociales et les troubles de motricité fine et globale. Si des problèmes sont identifiés, l'enfant devrait être référé pour une évaluation plus détaillée. La consultation la plus appropriée dépendra des problèmes qui ont été identifiés mais peut inclure la

¹⁶ Miettinen M, Fetsch JF, Sobin LH, *et al.* Gastrointestinal stromal tumors in patients with neurofibromatosis 1: a clinicopathologic and molecular genetic study of 45 cases. *Am J Surg Pathol* 2006;30:90–6.

¹⁷ Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;65:1037–44.

¹⁸ Mautner V-F, Kluwe L, Thakker SD, *et al.* Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:164–70.

psychologie, la pédiatrie communautaire, la thérapie familiale ou la neurologie. La détection précoce de ces problèmes permet la mise en place de soutien et de stratégies qui peuvent avoir un impact important pour ces enfants. On a démontré que le déficit d'attention chez les enfants avec NF1 répond bien à la thérapie cognitivo-comportementale et au Ritalin (voir note 18). Un spécialiste en coordination de besoins éducatifs particuliers devrait être impliqué.

Psychologique

Le fardeau psychologique de la NF1 est important. Les patients peuvent avoir de la difficulté lorsqu'ils comprennent les conséquences du diagnostic et également à accepter la défiguration causée par les neurofibromes qui ont tendance à se développer tard pendant l'adolescence. Les problèmes psychologiques apparaîtront souvent lors des discussions sur le parcours scolaire et sur le comportement. Chez les enfants plus vieux et chez les jeunes adultes, il est important de demander s'il y a des symptômes de dépression ou d'anxiété et d'envisager une consultation pour de l'aide psychologique ou des services psychiatriques. Une consultation avec un chirurgien plastique ou un dermatologue peut également être appropriée si les lésions, qui autrement n'aurait pas requis d'examen, causent de la détresse psychologique.

Transition

Une planification active doit être entreprise à partir de l'âge mental de 13 ans ou à l'âge chronologique de 15 ans, pour la transition vers les services pour adultes de 16 à 18 ans (selon la maturité et l'âge mental). Idéalement, ils devraient avoir accès à un spécialiste des problèmes neurogénétiques, comme la NF1, pour leur examen annuel. Quand ce n'est pas possible, le jeune adulte, la famille et le médecin de famille devraient prendre le patient en charge, mais l'examen annuel devrait continuer au minimum jusqu'à l'âge de 25 ans. Il est vital que le jeune adulte et/ou ses parents soient pleinement conscients des symptômes qui devraient les pousser à demander un examen médical et particulièrement quels symptômes pourraient éveiller les soupçons de tumeurs malignes de l'enveloppe de nerfs périphériques.

Le suivi annuel de 16 ans jusqu'à 25 ans représente une bonne occasion d'éduquer les patients et devrait continuer d'inclure des évaluations en dermatologie, ophtalmologie, neurologie et cardiovasculaire. Si l'hypertension artérielle est diagnostiquée chez les jeunes adultes, en particulier si la personne est enceinte, une maladie rénovasculaire devrait être envisagée ; cela arrive rarement chez les patients plus âgés. Le phéochromocytome devrait être envisagé chez celles qui font de l'hypertension pendant la grossesse ou s'il ne réagit pas au traitement ou encore s'il est associé aux symptômes d'un excès de catécholamine. Le pédiatre,

avec l'aide du spécialiste de NF1, devrait résumer ses recommandations dans un format qui permet d'être compris par les jeunes adultes (selon leur âge mental) et par leurs parents et médecin de famille.

Considérations supplémentaires chez les jeunes adultes

Tous les patients de NF1 qui envisagent d'avoir des enfants devraient se voir offrir une consultation dans une clinique en génétique et se faire expliquer les possibilités des tests prénataux et de pré-implantation. Les femmes devraient également se faire conseiller sur les complications potentielles de la grossesse¹⁹, ce qui inclut l'hypertension et la possibilité que leurs neurofibromes puissent grandir en taille et en nombre et qu'ils puissent démanger davantage durant la grossesse.

Le risque de cancer du sein est accru chez les patients avec la NF1. Les jeunes adultes doivent être informés à propos de ce risque, particulièrement s'ils arrêtent leur suivi annuel après l'âge 25 ans. Le risque du cancer du sein est cinq fois plus grand chez les femmes de moins de 50 ans et le risque est le plus élevé entre 40 et 50 ans. Elles se retrouvent dans la catégorie « à risque modéré » et devraient passer une mammographie annuelle à partir de l'âge de 40 ans.²⁰

On a vu aussi des cas particuliers d'hommes atteints. Il est donc probablement sage de conseiller aux patients mâles de faire un auto-examen de la poitrine.

Il est recommandé de continuer les suivis annuels jusqu'à ce que les patients soient dans la mi-vingtaine, après quoi le suivi dépendra de la gravité de la maladie et de ce que le patient désire. Après 25 ans, un adulte asymptomatique peut n'avoir besoin que d'une vérification annuelle de la pression artérielle et une consultation vers des services spécialisés seulement s'il y a des complications ou s'il y a des questions au sujet de la

¹⁹ Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet* 1996;66:7-10.

²⁰ Sharif S, Moran A, Huson SM, 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.

grossesse. Cependant, un cas plus grave pourrait nécessiter un suivi hospitalier continu, comme mentionné plus haut.

Dans sa pratique, l'auteur recommande que les jeunes adultes qui atteignent l'âge de 25 ans demandent une rencontre médicale annuelle avec leur médecin de famille, mais il n'y a pas de règle reconnue à ce sujet.

La conclusion de la consultation

La NF1, avec ses multiples manifestations complexes, peut causer une anxiété parentale importante et peut devenir un fardeau social, émotionnel et économique pour la famille. Les familles auront souvent plusieurs questions à poser lors de l'examen médical. Les organismes de soutien aux patients, comme l'Association de la neurofibromatose, peuvent être très utiles en procurant l'appui nécessaire et des réponses aux questions. À part l'inquiétude au sujet du bien-être se trouvent les questions concernant les recherches en cours. Bien qu'un pédiatre n'ait pas les réponses à toutes les questions qu'un parent pourrait avoir sur les recherches en cours ou sur la gestion complexe des décisions, il est important que les parents soient dirigés vers des sources où ils pourront trouver de l'information. Nous espérons que cet article pourra vous procurer quelques réponses aux questions des parents. Lorsque les questions sont hors de sa portée, le pédiatre devrait contacter un expert régional en NF1.

Tableau 2 Manifestations de la peau pour la NF1

Manifestation	Description
	<p>Taches café au lait</p> <p>Bénin</p> <p>Diagnostic de NF1 requiert 6 ou plus</p> <p>Apparaissent avant 2 ans, le nombre et la taille augmentent avec l'âge</p>
	<p>Taches de rousseur aux articulations</p> <p>Apparaît dans les zones non exposées au soleil-</p>

Bénin

Critère diagnostique pour la NF1



Neurofibromes cutanés

Tumeurs bénignes des nerfs périphériques de la peau

Pas de risque d'évolution maligne

Retirés pour des raisons cosmétiques ou s'ils causent de l'inconfort

(neurofibromes sous-cutanés: bosses dans la peau moins visibles; causent de la douleur et paraesthésie; transformation maligne rare.)



Neurofibrome plexiforme

Neurofibrome interne peu visible initialement

Affectent de grands troncs nerveux, des racines vertébrales ou impliquent de multiples branches nerveuses. Peuvent infiltrer les tissus mous et les os

Peuvent causer de la douleur, défiguration ou des désordres fonctionnels ; rarement malins

Peau peut être pigmentée



Xanthogranulome

Papules rouges ou jaunes ,habituellement <0.5 cm diamètre (jusqu'à 2 cm possible)

May become scaly

Non-Langerhans cell histiocytosis



Tumeurs glomiques

Près de l'ongle ou sous l'ongle- de couleur bleue ou blanche

Se présente comme un ongle douloureux- pire sous l'eau froide

Remerciements:

Les auteurs remercient DernNet NZ qui ont permis la reproduction des photos du tableau 2. Les auteurs remercient aussi les Northwest Regional Genetics Services qui ont produit le diagramme sur l'examen annuel qui a servi à développer cet article. http://www.mangen.co.uk/CubeCore/uploads/Clinical%20Documents/Useful%20Documents/nf1_checklist.pdf

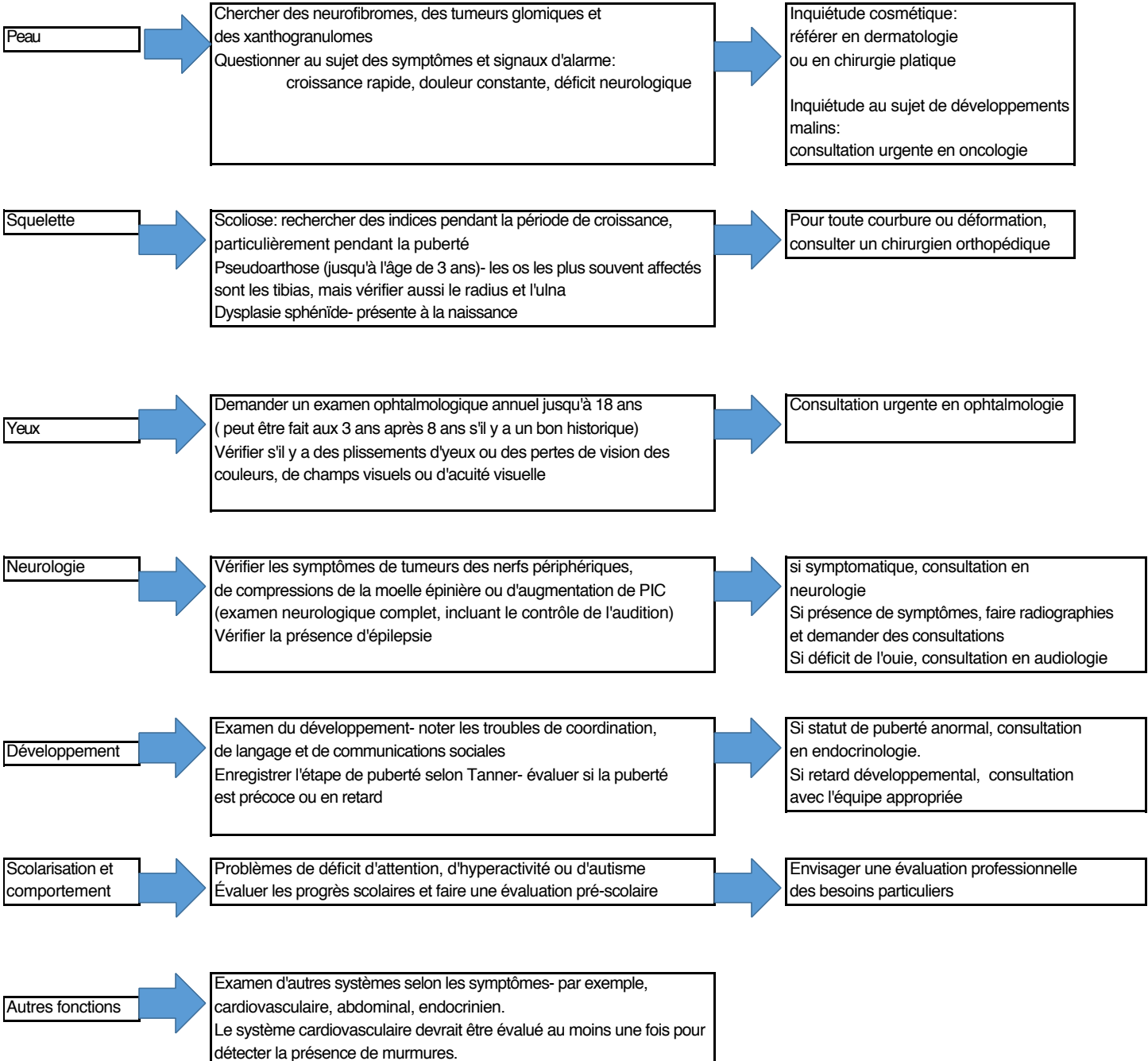
Liste de contrôle pour l'examen annuel d'enfants entre 0 et 16 ans avec la NF1

Mesures à chaque examen

Circonférence de la tête: Si changement dans le rang centile envisager l'imagerie et une référence urgente en neurologie

Grandeur et poids: envisager un examen endocrinien s'il y a des anomalies

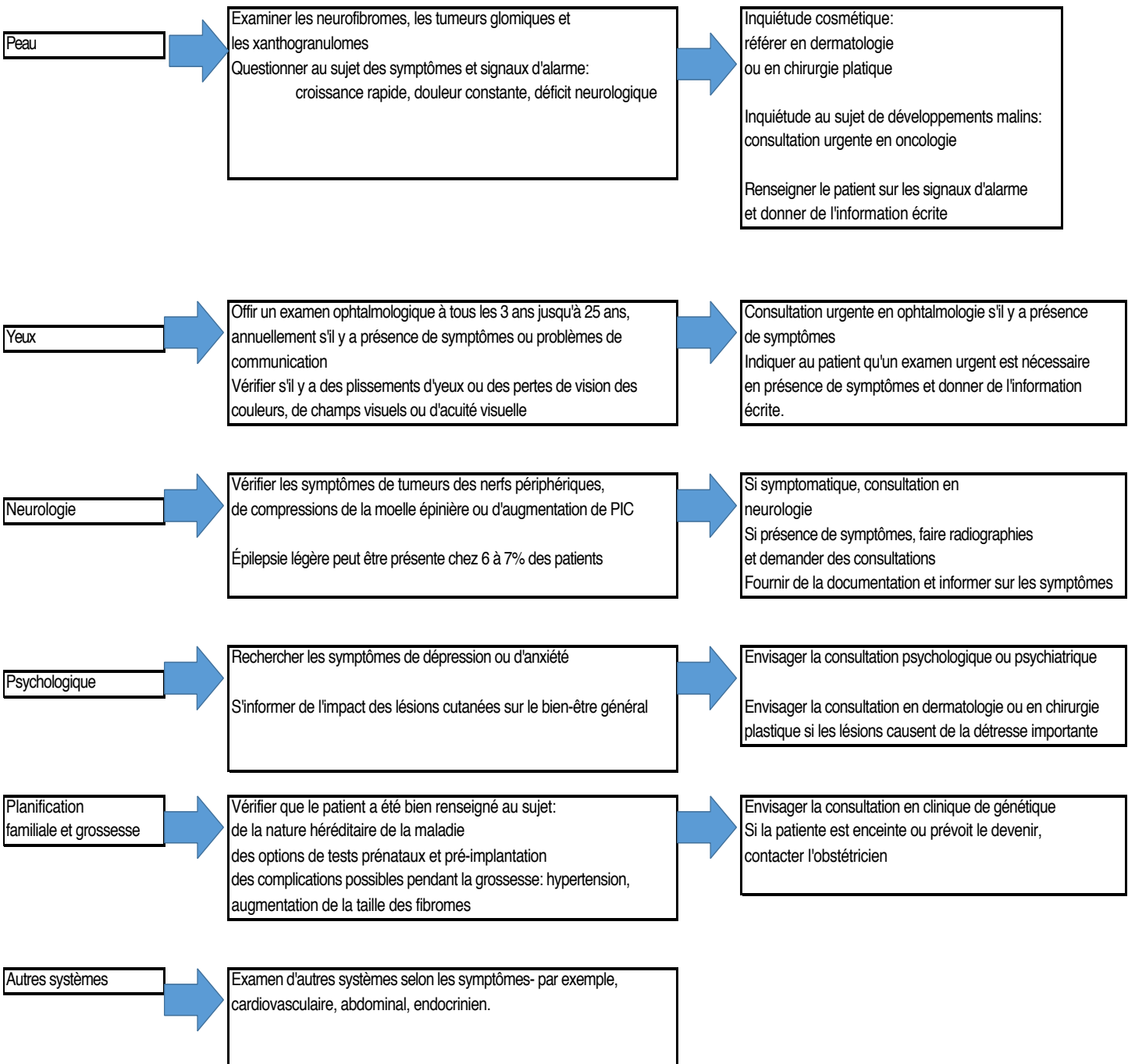
Pression artérielle: si hypertension, chercher des indices de coartation; s'enquérir de symptômes d'excès de catecholamine; envisager l'échographie et l'imagerie pour détecter des sténoses de l'artère rénale



Liste de contrôle pour l'examen annuel de patients avec la NF1, en particulier entre 16 et 25 ans

Mesures à chaque examen

Pression artérielle: si hypertension, chercher des indices de coartation; s'enquérir de symptômes d'excès de catecholamine;
envisager l'échographie et l'imagerie pour détecter des sténoses de l'artère rénale



Les objectifs de l'examen à cet âge:

Planifier le suivi après l'âge de 25 ans:

Minimum= contrôle de la pression artérielle à chaque année par le médecin de famille si NF1 légère

NF1 plus sévère peut demander des examens annuels plus poussés

Après 40 ans, les femmes devraient subir une mammographie annuelle

S'assurer que les patients sont bien renseignés sur leur maladie pour qu'ils puissent prendre la responsabilité de leur suivi médical lorsque c'est possible.

