

La Rubrique Scientifique #3

Les difficultés d'apprentissage et du comportement associés à NF1:

les avancées de la recherche et le développement de traitements.

La Neurofibromatose de type 1 est associée pour plus de la moitié des patients à des difficultés d'apprentissage et des troubles du comportement. Après la mise au point d'un traitement focalisé sur les tumeurs, nous pouvons voir maintenant plusieurs laboratoires s'intéresser aux conséquences sociales de la maladie.

Un enfant sur deux ayant la NF1 est en dessous du niveau ou en échec scolaire. Cette situation entraîne une diminution du niveau d'instruction et diminue les possibilités offertes à l'âge adulte. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour cette complication de la NF1, mais plusieurs projets sont en cours d'évaluation, comprenant des inhibiteurs de la voie RAS, comme par exemple le Selumetinib, ou des antioxydants comme le N-acétylcystéine (NAC).

Quels types de difficultés chez les enfants NF1 ?

Plusieurs études ont démontré des déficits en matière de langage, de lecture et de compréhension de la lecture chez les enfants atteints de NF1. Le docteur Cosyns a constaté que l'inventaire phonétique des enfants était incomplet pour leur âge : les réalisations des sibilants /R/et/ou/a/n' étaient pas correctes. Les distorsions étaient le type d'erreur phonétique prédominant. Il y avait également des erreurs de substitution et de structure des syllabes, en particulier la suppression de la consonne finale des mots.

L'équipe du docteur Orraca-Castillo a évalué les compétences en mathématiques et en lecture d'enfants atteints de la NF1 et n'a montré aucun déficit dans les capacités numériques de base, ce qui suggère que celles-ci ne sont pas responsables du dysfonctionnement des calculs. Il est intéressant de noter que le docteur Orraca-Castillo et ses collaborateurs ont identifié une prévalence de 50 % de dyslexie développementale dans leur échantillon, presque trois fois plus élevée que la dyscalculie (18,8 %).

Intelligence et pensée

Les enfants atteints de la NF1 ont un rendement légèrement inférieur aux tests d'intelligence que les autres enfants, et obtiennent généralement des résultats moyens ou inférieurs à la moyenne en matière de QI.



Le désaccord persiste quant au profil précis du QI des enfants atteints de NF1. En particulier, les recherches mentionnent de mauvais résultats en matière d'aptitudes de planification, d'intelligence verbale et de mémoire de travail (mémoire à court terme) et parfois de mémoire à long terme. L'équipe du docteur Wessel a ajouté aux rapports précédents le fait intéressant que les patients atteints de NF1 présentent une forte prévalence de troubles d'apprentissage mais que celles-ci ne sont pas liées à des écarts de Quotient Intellectuel (QI).

D'où viendrait ce décalage ?

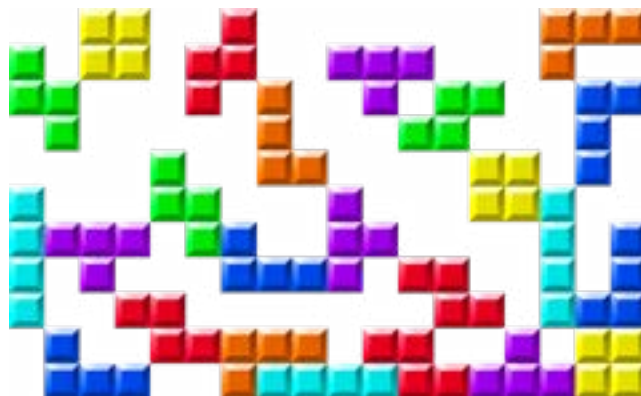
La Rubrique Scientifique #3

Les difficultés d'apprentissage et du comportement associés à NF1: les avancées de la recherche et le développement de traitements.

Fonctionnement visuo-spatial:

De nombreux troubles de l'apprentissage sont liés à un trouble visuo-spatial. Les capacités visuo-spatial représentent la capacité de votre cerveau à voir et analyser un objet pour pouvoir le saisir. Cela se manifeste par des difficultés à reconnaître des formes, s'orienter dans l'espace ou reconnaître sa droite de sa gauche, de même que des difficultés chez l'enfant à effectuer des gestes fins comme entourer une lettre ou bien des lenteurs dans l'accomplissement de tâches. Un mauvais apprentissage visuo-spatial ou même hautement déficient a été identifié comme un trait phénotypique majeur chez les enfants atteints de NF1.

Des chercheurs ont comparé la réactivité aux signaux visuels de 20 enfants atteints de NF1 à celle de 20 témoins. Les auteurs suggèrent que le groupe NF1 se caractérise par une réactivité excessive aux signaux visuels se produisant en dehors du champ d'attention, ils ont trouvé que les neurones de la vision restent stimulés trop longtemps après le déclenchement. Les enfants atteints de NF1 sont par conséquent distraits plus facilement. Ribeiro et ses collaborateurs ont de plus identifié une augmentation des ondes cérébrales alpha probablement due à des problèmes d'allocation de l'attention.



Les Fonctions visuo-motrice ont un contrôle sur les capacités motrices et de coordination:

Les enfants atteints de NF1 présentent des troubles moteurs, pour des tâches motrices



simples et complexes, dans les deux cas à nouveau potentiellement associés à des déficits de la fonction visuo motrice, notamment des difficultés de coordination oeil-main.

Les enfants atteints de NF1 ont démontré une diminution significative de la vitesse, de la cadence, et de la longueur des foulées. Cette étude a également montré que de mauvaises aptitudes à l'équilibre sont associées à des difficultés de certains types de

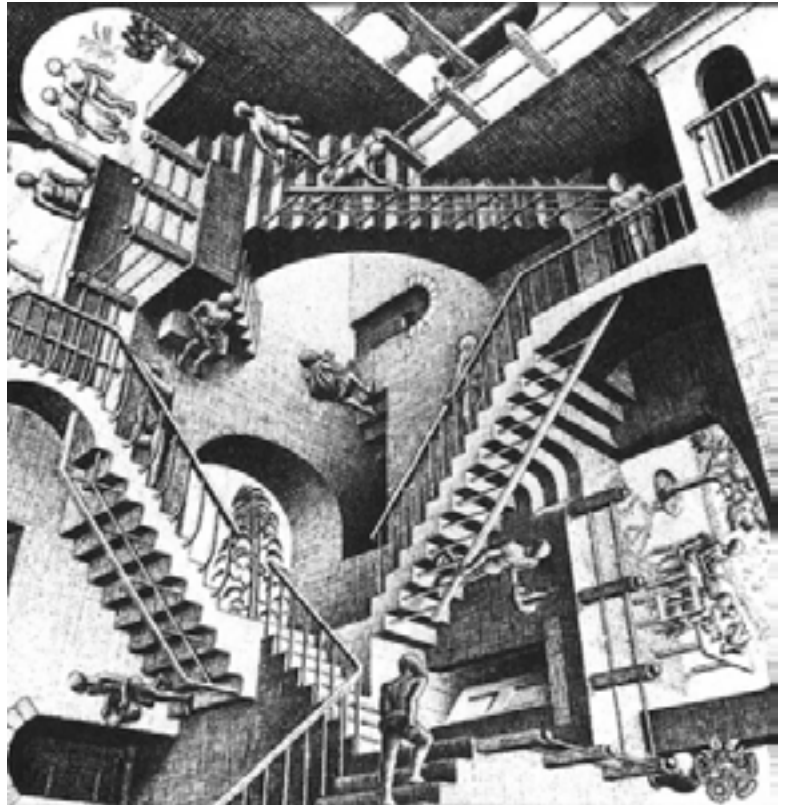
raisonnement et de mémoire à court terme. Il a été montré que la diminution de la vitesse de course et de l'agilité était liée à une détérioration de la mémoire de travail spatiale, de la mémoire de travail et de certains raisonnements.

La Rubrique Scientifique #3

Les difficultés d'apprentissage et du comportement associés à NF1: les avancées de la recherche et le développement de traitements.

L'attention des patients NF1

Les déficits d'attention ont été liés au phénotype NF1 et montrent une incidence de 40-50% chez les patients NF1. La présence du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, TDAH, chez les enfants atteints de NF1 est associée à un rendement moindre sur le plan des fonctions cognitives, de l'apprentissage, des aptitudes sociales et du rendement scolaire. L'inattention n'a pas que des conséquences sur l'apprentissage, ceci entraîne également des problèmes sociaux.



Émotivité, problèmes de comportement et compétence sociale

Les enfants atteints de NF1 présentent un fonctionnement social significativement plus faible dans l'ensemble mais également plus de problèmes d'intériorisation et d'extériorisation et plus de problèmes sociaux que les enfants au développement normal. De plus, il est intéressant de noter que les enfants atteints de NF1 reconnaissent moins bien les expressions faciales et les visages des enfants et des adultes.

Alors y a-t-il un lien avec l'Autisme?

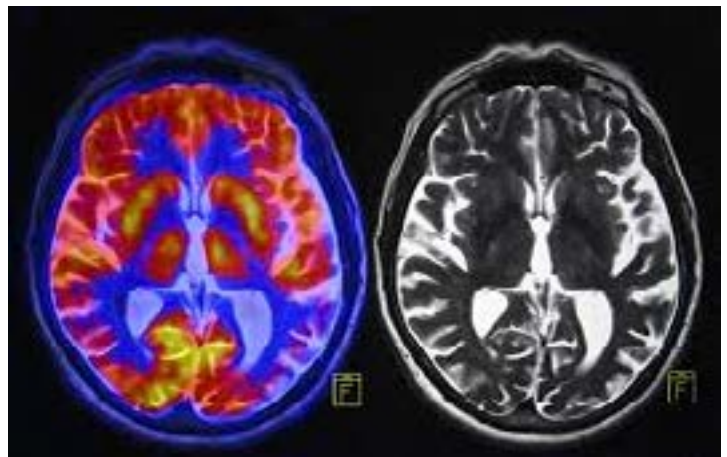
Les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 présentent de moins bonnes aptitudes et compétences sociales et un pourcentage élevé de personnes atteintes de NF1 ont des déficits sociaux. En général, les études suggèrent une prévalence plus élevée des traits autistiques.

Fait important, il a été démontré que les patients atteints de NF1 éprouvent également un degré de solitude plus élevé que leurs frères et sœurs et une participation plus faible à des activités qui exigent le développement d'habiletés spécifiques, y compris l'activité physique, plus de symptômes d'anxiété et plus de troubles du sommeil.

Quels peuvent être les mécanismes à la source des problèmes:

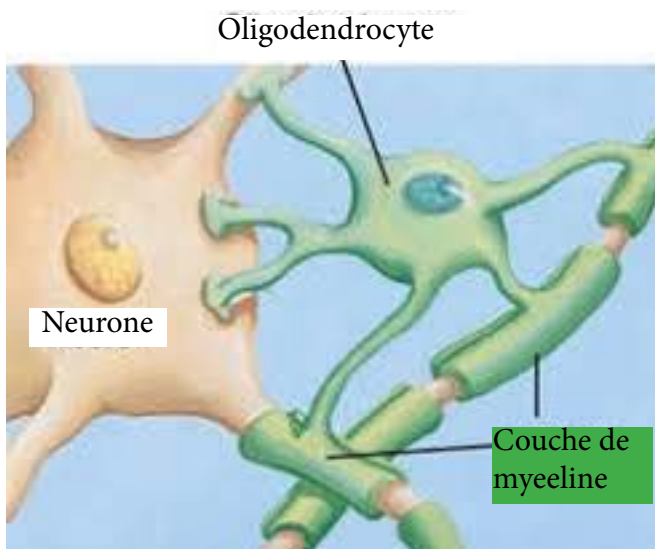
La Neuroimagerie est une source d'information majeure pour comprendre l'activité du système nerveux central. Les manifestations intracrâniennes de la NF1 présentent un intérêt, mais leur pathogénie et leurs effets sur la fonction neurocognitive n'ont pas été clairement décrits. Certains éléments du cerveau montrent une augmentation de volume comme le corps calleux, le putamen gauche, et d'une façon générale un plus grand volume total de substance blanche et une plus petite densité de substance grise, associés à une déficience neurocognitive et à un taux plus élevé de problèmes sociaux.

L'équipe du docteur Violante a utilisé l'IRM fonctionnelle pour étudier les voies corticales visuelles précoces et ont constaté que les enfants et les adultes atteints de NF1 présentaient une mauvaise activation du cortex visuel.



Le principal aspect de la NF1 concerne les cellules qui entourent les nerfs et qui forment une gaine isolante autour du nerf, comme la couche plastique entourant le fil de cuivre pour un fil électrique.

Ces cellules font partie d'un groupe s'appelant la myéline. Dans le cerveau ces cellules sont les oligodendrocytes. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) a montré des lésions qui semblent représenter des zones de démyélinisation (disparition de la myéline) ou d'augmentation de liquide dans la gaine de myéline, associées à une déficience cognitive chez des patients atteints de NF1. Cependant, ces lésions ont tendance à disparaître avec le temps et certains chercheurs ont constaté une amélioration significative de la fonction cognitive générale chez ces patients au cours du suivi.



Quels traitements sont envisagés?

Les oligodendrocytes formant la myéline ont un rôle dans le contrôle des synthèses d'oxyde nitrique (NOS) et leur produit, l'oxyde nitrique, dans le maintien de la structure et des fonctions du cerveau, y compris la régulation du comportement et le contrôle de la motricité.

Des chercheurs ont effectué des traitements sur des modèles animaux de NF1 avec un antioxydant: la NAC qui ont effectivement corrigé des anomalies cellulaires et comportementales. Ils ont donc tout récemment commencé des études cliniques préliminaires chez les enfants atteints de NF1 dont les résultats préliminaires suggèrent que l'antioxydant, la NAC, peut réduire ces déficiences.

Les Essais cliniques antérieurs pour le traitement des déficits cognitifs de la NF1 s'est concentré sur la correction de l'activation de la voie Ras (voir rubrique scientifique #1 A quand un médicament NF?). Bien que la lovastatine renverse les déficits d'apprentissage chez un modèle de souris de NF1, les avantages de ce médicament n'ont pas été clairement démontrés chez l'humain. Jusqu'à présent, des essais cliniques utilisant des statines, comme la lovastatine, n'ont pas réussi à fournir d'améliorations pour les enfants atteints de NF1. De nouvelles molécules d'une catégorie différente des statines, mais toujours inhibant la voie Ras: inhibiteur de MEK tels que le selumetinib, ont montré des résultats très positifs chez les cochons ayant NF1 et possédant des problèmes de comportement et de compétence sociale. Des études chez les enfants NF1 sont en cours d'évaluation et semblent avoir des résultats préliminaires positifs.

Le méthylphénidate (MPD), un psychostimulant fréquemment utilisé pour le TDAH, pourrait avoir des effets bénéfiques chez les patients atteints de NF1. Le méthylphénidate a montré des avantages en diminuant la symptomatologie du TDAH et présente un bon profil risques-avantages. Les scores de QI des enfants traités par le MPD et atteints de NF1 se sont améliorés de façon significative. Par contre, une étude a signalé que les enfants qui prenaient ces stimulants étaient plus inattentifs et oppositionnels. D'autres études sont nécessaires pour corroborer ces effets.

La recherche d'un traitement pour la neurofibromatose est en pleine expansion. Les résultats sur les tumeurs ont été le souci principale de la communauté NF en raison du potentiel danger vital et ont aboutis à développer des molécules efficaces. Les chercheurs se penchent maintenant sur les bénéfices des ces médicaments sur l'aspect sociale et les compétences dans l'apprentissage, et montrent même une créativité d'investigation apportant beaucoup d'espoir dans ce domaine.

Dr. Armelle Pindon



ger-nf@neurobromatosis.ch
www.gerneurobromatosis.ch
+41216347776

GER-NF
Chemin du Rossignol, 5
1110 Morges
Suisse