

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1**

Texte du PNDS

**Centre de référence labellisé NEUROFIBROMATOSES**

**Décembre 2016**

# Sommaire

<b>1</b>	<b>Introduction.....</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins ....</b>	<b>7</b>
<b>3</b>	<b>Diagnostic et évaluation initiale.....</b>	<b>9</b>
3.1	Objectifs.....	10
3.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	10
3.3	Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic.....	11
3.4	Confirmation du diagnostic.....	12
3.5	Principales manifestations et complications.....	13
3.6	Evaluation de la sévérité et du pronostic .....	30
-	Dépister les complications.....	30
-	Dépister les patients à haut risque de complications .....	30
-	Evaluation du retentissement physique et psychologique .....	31
3.7	Annonce du diagnostic et information du patient .....	32
3.8	Conseil génétique.....	33
3.9	Grossesse et NF1.....	34
3.10	Cas particulier de la neurofibromatose segmentaire.....	35
<b>4</b>	<b>Prise en charge thérapeutique.....</b>	<b>35</b>
4.1	Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	36
4.2	Prise en charge thérapeutique .....	36
<b>5</b>	<b>Suivi.....</b>	<b>45</b>
5.1	Objectifs.....	45
5.2	Professionnels impliqués (et modalités de coordination) .....	46
5.3	Rythme et contenu des consultations .....	46

# Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
ANRIL	Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GH	Growth Hormone
GnRH	Gonadotropin-Releasing Hormone
GVO	Gliome des Voies Optiques
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LOH	Loss Of Heterozygosity
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
miRNA	micro-ARN
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
NetSarc-ResOs	Réseau de Référence Clinique des Sarcomes
NF	Neurofibromes
NF1	Neurofibromatose 1
NIH	National Institutes of Health

OBNI	Objets Brillants Non Identifiés
OCT	Optical Coherence Tomography
ORL	Oto-Rhino-Laryngologistes
PEC	Prise En Charge
PEV	Potentiels Evoqués Visuels
PTH	Hormone Parathyroïdienne
QI	Quotient Intellectuel
RRePS	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes
SPRED1	Sprouty-related, EVH1 domain containing 1 protein
SUV	Standard Uptake Value
TCL	Taches café-au-lait
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité
TDM	Tomodensitométrie
TEP	Tomographie par émission de positons
TMGNP	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques

# Synthèse à destination du médecin traitant

La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen, est une maladie multiviscérale d'origine génétique, fréquente et de sévérité très variable. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant, cependant, il s'agit de mutations *de novo* dans 50% des cas.

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique et repose sur les critères NIH (National Institutes of Health).

<b>Critères diagnostiques de la NF1 (NIH)</b>
Diagnostic retenu en présence de $\geq 2$ critères cliniques
$\geq 6$ taches café-au-lait $> 5\text{mm}$ dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou $> 15\text{mm}$ après la puberté
$\geq 2$ neurofibromes quelque soit le type ou $\geq 1$ neurofibrome plexiforme
« éphélides » axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
$\geq 2$ nodules de Lisch
$\geq 1$ lésion osseuse caractéristique : dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...
$\geq 1$ parent du 1 <sup>er</sup> degré atteint de NF1 selon les critères précédents

Tout enfant présentant au moins 1 critère ou tout adulte présentant  $\geq 2$  critères diagnostiques de la NF1 doivent être adressés à un expert pour l'évaluation initiale et décision de la stratégie de surveillance.

Les facteurs associés à un risque de morbi-mortalité doivent être recherchés (cf chapitre 3.6) ainsi que les principales complications lors de chaque consultation auprès du médecin traitant (cf chapitre 5.3).

## CONTACTS UTILES (cf Annexe 2)

- Centre de référence labellisé neurofibromatoses
- Centres de compétences régionaux
- Associations de patients
  - Association Neurofibromatoses et Recklinghausen
  - Association Kokcinelo

- Ligue française de lutte contre les neurofibromatoses
- Association Neuro cocci

# Texte du PNDS

## 1 Introduction

La neurofibromatose 1 (NF1) est la plus fréquente des maladies génétiques autosomiques dominantes, avec une incidence de 1 naissance sur 3000 à 3500 dans le monde. Cependant, près de la moitié des mutations du gène *NF1* responsables de la maladie est sporadique. *NF1* est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour une protéine ubiquitaire: la neurofibromine.

La pénétrance est complète dès l'enfance (autour de 8 ans) mais pour une même mutation et une même famille, l'expressivité est variable. Le diagnostic est donc parfois difficile et tardif chez les jeunes enfants et dans les formes frustres.

Bien que les lésions dermatologiques soient souvent au premier plan, la NF1 est une maladie touchant de multiples organes, dont le diagnostic est avant tout clinique. Elle est associée à un risque accru de cancers et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10 ans par rapport à la population générale.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de neurofibromatose 1. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment

d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de neurofibromatose 1. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) sera rédigé dans un 2<sup>ème</sup> temps et sera disponible sur le site internet du centre de référence (<http://www.neurofibromatoses.aphp.fr>).

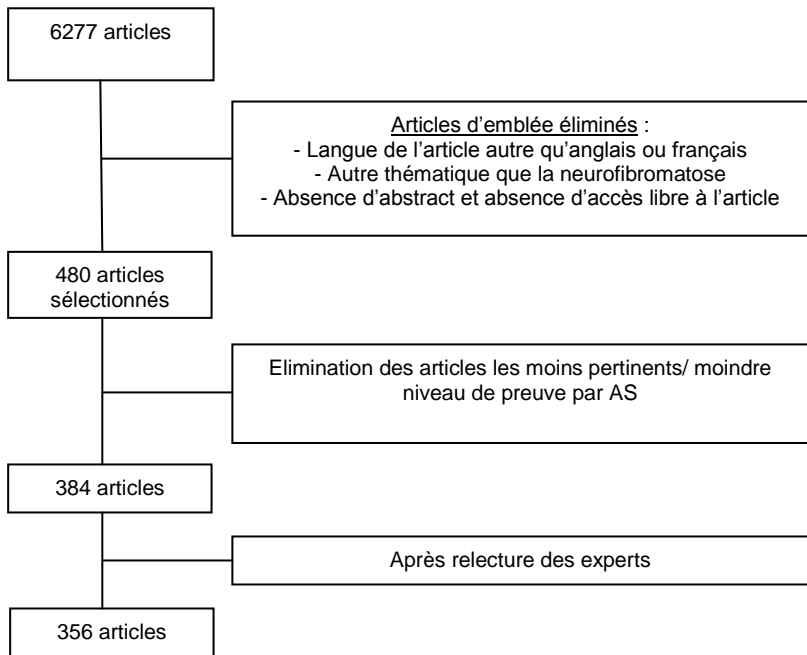
### Méthodes de travail

Notre groupe d'experts sur la NF1 (réseau NF-France) a réalisé les précédentes recommandations sur la base d'une recherche bibliographique de 1966 à 1999. Pour ce programme national de diagnostic et de soins (PNDS), la revue de la littérature des articles publiés entre le 1<sup>er</sup> janvier 2000 et le 11 Août 2013 a été réalisée par l'un d'entre nous sur le moteur de recherche Pubmed avec les mots-clés « neurofibromatosis » et « segmental neurofibromatosis ».

Dans un 1<sup>er</sup> temps, seuls les articles publiés en langue française ou anglaise, concernant notre sujet et possédant un abstract ou un accès libre, ont été retenus. Dans un 2<sup>ème</sup> temps, seuls les articles pertinents avec le meilleur niveau de preuve par thématique ont été pris en compte pour la rédaction d'un 1<sup>er</sup> texte soumis à l'expertise de divers professionnels prenant en charge fréquemment des patients atteints de NF1. Chaque expert, en fonction de ses propres connaissances, a ajouté les références manquantes qui auraient pu être enlevées ou en dehors des dates de recherche initiale.



Mots- clé	Recherche détaillée automatique	Nombre d'articles proposés par le moteur de recherche	Nombre d'articles initialement sélectionnés
neurofibromatosis	"neurofibromatoses"[MeSH Terms] OR "neurofibromatoses"[All Fields] OR "neurofibromatosis"[All Fields]	6204	463
segmental neurofibromatosis	"neurofibromatosis type 5"[Supplementary Concept] OR "neurofibromatosis type 5"[All Fields] OR "segmental neurofibromatosis"[All Fields]	73	17



### 3 Diagnostic et évaluation initiale

### 3.1 Objectifs

- Diagnostic précoce de la NF1
- Dépistage des complications
- Identifier les patients à risque de complications
- Proposer une prise en charge adaptée

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients atteints de NF1. Ces professionnels travaillent conjointement et sont coordonnés par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence sur la NF1.

<b>Professionnels concernés par les recommandations</b>	<b>Champs de compétences</b>
Anatomopathologistes	Diagnostic des différentes lésions cutanées ou sous cutanées (NF, TMGNP...)
Cardiologues	Prise en charge des anomalies cardio-vasculaires
Cancérologues	Traitement des tumeurs de bas grades ou de hauts grades (TMGNP, phéochromocytome...)
Chirurgiens plasticiens et reconstructeurs, chirurgiens maxillo-faciaux	Traitement des neurofibromes
Chirurgiens viscéraux	Exérèse de neurofibromes internes
Dermatologues	Dépistage, diagnostic, surveillance
Endocrinologues	Prise en charge de la puberté précoce, du retard staturo-pondéral, du phéochromocytome...
Ergothérapeutes, Psychomotriciens	Diagnostic et prise en charge des troubles de la motricité générale et fine
Gastroentérologue	Prise en charge des tumeurs neuroendocrines digestives, des somatostatines
Génétiiciens cliniciens, conseillers en génétique et biologistes	Conseil génétique, diagnostic moléculaire
Gynécologue-obstétricien	Prise en charge obstétricale

Infirmières	Dépistage, diagnostic, surveillance
Pneumologues	Evaluation et prise en charge du retentissement respiratoire des déformations rachidiennes
Pédiatres (neuropédiatres, pédiatres oncologues, pédiatres endocrinologues...), neuropsychologues	Surveillance et prise en charge des patients NF1 pédiatriques. Surveillance du développement et dépistage des troubles des apprentissages. Dépistage et prise en charge des atteintes d'organes, d'un trouble de la croissance.
Psychiatres, psychologues	Dépistage, diagnostic et surveillance des troubles psychologiques et psychiatriques
Néphrologues	Dépistage et surveillance des anomalies vasculaires à retentissement rénal, hypertension artérielle
Neurologues	Diagnostic, surveillance des complications et traitement du GVO et épilepsie
Neurochirurgiens	Traitement des complications principalement des gliomes de bas grades du SNC
Médecins généralistes	Dépistage, diagnostic, surveillance
Ophthalmologues	Dépistage, diagnostic, surveillance spécifiquement des GVO
ORL	Traitement des neurofibromes de la face et cervicaux, dépistage de l'hypoacousie et de l'atteinte des nerfs crâniens
Orthopédistes	Traitement des complications squelettiques, suivi de scoliose
Orthophonistes, médecins phoniatres	Diagnostic et prise en charge des troubles du langage oral et écrit et des compétences mathématiques
Radiologues	Dépistage, diagnostic, surveillance
Equipe de rééducation fonctionnelle	Prise en charge et rééducation des complications neurologiques et rhumatologiques

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique et repose sur les critères du NIH (National Institutes of Health). Ces critères sont validés chez les enfants et les adultes. En effet, dès 8 ans, 97% des enfants NF1 présentent au moins les 2 critères permettant d'affirmer le diagnostic. L'âge moyen au diagnostic varie de 1,7 à 3,8 ans.

<b>Critères diagnostiques de la NF1 (NIH)</b>
Diagnostic retenue en présence de ≥2 critères cliniques
≥ 6 taches café-au-lait > 5mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou > 15mm après la puberté
≥ 2 neurofibromes quelque soit le type ou ≥1 neurofibrome plexiforme « éphélides » axillaires ou inguinales
1 gliome des voies optiques
≥ 2 nodules de Lisch
≥1 lésion osseuse caractéristique (dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...)
≥1 parent du 1 <sup>er</sup> degré atteint de NF1 selon les critères précédents

La cinétique d'apparition des lésions cutanées est habituellement la suivante : taches café-au-lait (TCL) ; neurofibrome (NF) plexiforme; lentigines (ou éphélides) axillaires et/ou inguinales; nodules de Lisch; NF sous-cutanés; NF cutanés. Le gliome des voies optiques (GVO) symptomatique apparaît souvent dans la petite enfance et les lésions osseuses caractéristiques de la NF1 sont détectées au cours de la première année de vie.

La présence d' « objets brillants non identifiés » (OBNI) sur l'imagerie cérébrale est fréquente chez les enfants atteints de NF1 (>70%) et reste exceptionnelle dans la population générale. Il est actuellement discuté une révision de ces critères diagnostiques prenant notamment en compte la présence d'OBNI comme un critère supplémentaire de la NIH. Cette révision pourrait permettre de diagnostiquer plus tôt la maladie (sensibilité 70-97%; spécificité 79-100%).

### **3.4 Confirmation du diagnostic**

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique. Le génotypage n'est pas indispensable si le diagnostic est déjà validé par les critères cliniques de la NIH. Chez l'adulte, de rares formes ont une présentation clinique incomplète et nécessitent une analyse génétique pour confirmation diagnostique. Chez l'enfant, le diagnostic moléculaire permet différencier notamment la NF1 et le syndrome de Légitius, qui présentent toutes deux de nombreuses TCL chez l'enfant, d'organiser une prise en charge et une surveillance spécifique précoce mais

également de réaliser un conseil génétique chez les parents pour la fratrie à venir.

Dans le cadre d'un projet parental, le génotypage permettra de réaliser un diagnostic anténatal. Environ 95% des mutations du gène *NF1* peuvent actuellement être identifiées grâce à différentes méthodes d'analyse moléculaire.

## 3.5 Principales manifestations et complications

La NF1 est une maladie à expressivité variable et de nombreuses présentations cliniques sont possibles. Les diverses manifestations et complications varient selon l'âge du patient et doivent être recherchées régulièrement (cf chapitre 5).

### 3.5.1 Manifestations dermatologiques

Les troubles pigmentaires sont des manifestations bénignes.

- Les taches café-au-lait (TCL) (>90%) sont des macules brunes bien délimitées, plus ou moins grandes, habituellement ovale.
- Les lentigines sont également très fréquentes (80%). Il s'agit de TCL millimétriques dont la disposition axillaire et/ou inguinale est caractéristique de la NF1.
- L'hamartome anémique, souvent localisé sur le décolleté, est plus rare (40%) mais très évocateur de NF1.

Les neurofibromes (NF) sont des tumeurs bénignes de présentation clinique, d'évolution et de pronostic différents. On en distingue trois types.

- Les **NF cutanés** sont des tumeurs molles, mobiles, de couleur chair ou violacée à prédominance axiale. Ils apparaissent souvent à la puberté et 95% des adultes NF1 en sont porteurs. Le risque de dégénérescence est faible mais ils peuvent entraîner un préjudice esthétique majeur justifiant une prise en charge spécifique.

- Les **NF sous-cutanés** (ou NF nodulaires périphériques) touchent 20% des adultes NF1. Ils apparaissent vers l'adolescence et se présentent sous la forme de nodules bombant sous la peau. Ils peuvent être isolés ou groupés en chapelet. Ces lésions se développent sur le trajet de troncs nerveux et sont sensibles voire douloureuses, spontanément ou à la palpation. Elles peuvent être responsables de paresthésies. Les NF (**nodulaires**) **internes** sont associés à un « phénotype à risque » (cf chapitre 3.6) justifiant une surveillance et prise en charge plus rapprochée. Une forme particulière plus rare, de localisation profonde (paraspinale principalement) est de moins bon pronostic.

- Les **NF plexiformes** sont des lésions congénitales de taille très variable, évoluant avec le temps et notamment au décours de la puberté. La peau est anormale en regard avec une pigmentation brune ou rosée, une hypertrichose et une texture molle, « fripée ». Ils sont retrouvés chez 20 à 26% des patients et s'accompagnent souvent de dysplasie à la fois cutanée, musculaire et également osseuse. Les NF plexiformes de la face peuvent être associés à une héli-hypertrophie sous-jacente, une dysplasie osseuse et notamment fente sphénoïdale. Ces lésions sont responsables d'un préjudice esthétique majeur justifiant d'une orientation spécifique.

Les NF nodulaires internes et les NF plexiformes peuvent également entraîner un **préjudice fonctionnel** avec des compressions d'organes, douleurs et syndrome déficitaire pouvant survenir dès l'adolescence (compression médullaire, infiltration médiastinale, dyspnée, torticolis...). Parmi les complications associées, le **risque de transformation maligne** doit systématiquement être évalué.

La classification histopathologique des NF n'est pas consensuelle selon les références. Elle distingue, schématiquement, différentes variantes architecturales que sont les NF localisés (NF cutanés), diffus et intraneuraux, ces derniers pouvant être solitaires (nodulaires) ou plexiformes (WHO classification of tumours of soft tissue and bone, 2013). Il y a quelques années des formes de

transition entre neurofibrome et sarcome de bas grade ont été caractérisées sous l'appellation de "NF dysplasiques".

Les tumeurs glomiques sont plus fréquentes au cours de la NF1. Il s'agit de tumeurs bénignes souvent localisées au niveau des doigts. Une lyse osseuse en regard peut être mise en évidence sur la radiographie. La prise en charge chirurgicale est indiquée en cas de douleur associée.

#### Le xanthogranulome juvénile

Le xanthogranulome juvénile est une histiocytose non langerhansienne qui se présente sous la forme d'une papule ou d'un nodule rouge orangé de quelques millimètres à quelques centimètres dont le diagnostic est clinique. Dans la NF1, il s'agit d'un facteur associé chez l'enfant de moins de 17 ans à la présence de NF internes. La fréquence des leucémies myélomonocytaires juvéniles chroniques est augmentée dans la population NF1 porteur de xanthogranulome juvénile (surtout si le nombre est élevé) mais cette affection reste rarissime. L'examen clinique doit donc être minutieux et orienté et une NFS doit être réalisée (accord d'expert).

### **3.5.2 Manifestations ophtalmologiques**

Elles mènent parfois au diagnostic. Tout enfant avec un diagnostic de NF1 doit bénéficier d'un suivi spécifique en ophtalmologie pédiatrique tous les 6 mois au minimum jusqu'à l'âge de 18 ans. Le but de celui-ci est avant tout de mettre en évidence une altération de la fonction visuelle en lien avec un GVO et le cas échéant d'en quantifier l'évolution grâce à une surveillance rapprochée.

#### **Manifestations ophtalmologiques sans conséquences fonctionnelles**

- Les nodules de Lisch comptent au rang des critères de la maladie (deux nodules ou plus). Ils constituent de petites surélévations iriennes d'aspect variable en fonction de l'âge du patient et de la couleur de l'iris et ne sont visibles que lors d'un examen soigneux

de l'iris non dilaté à la lampe à fente. Ils apparaissent progressivement avec l'âge avec une prévalence proche de 100% vers 30 ans.

- Les taches choroïdiennes hyperréfectives, récemment décrites par Yasunari *et al*, ne sont visibles qu'en imagerie infra-rouge du fond d'œil. Elles sont parfois présentes avant les nodules de Lisch et peuvent constituer une aide diagnostique.
- Une anomalie discrète, généralement unique, isolée et unilatérale, d'une petite veinule rétinienne de deuxième ou troisième ordre, à type de tortuosité en tire-bouchon, est présente dans un tiers des cas, lors d'un examen attentif du fond d'œil (par exemple examen des clichés en infra-rouge grand champ).

### **Manifestations ophtalmologiques avec conséquences fonctionnelles**

- Les manifestations ophtalmologiques du GVO sont parfois les suivantes :
  - nystagmus de type *spasmus nutans* chez un nourrisson (nystagmus fin, rapide, pendulaire dans toutes les positions du regard, souvent multidirectionnel, souvent asymétrique voire monoculaire, souvent d'apparition après l'âge de trois mois) en lien avec un volumineux gliome du chiasma
  - exophtalmie discrète associée à une hypotropie, un déficit d'élévation de l'œil, un déficit pupillaire afférent relatif, en lien avec un gliome antérieur du nerf optique chez un enfant
  - strabisme dit « sensoriel » secondaire à une amblyopie organique
  - altération de la fonction visuelle exceptionnelle

Le suivi systématique des enfants atteints de NF1 doit rechercher tout signe clinique de GVO et doit donc comporter, dès que cela est possible : une mesure de l'acuité visuelle, la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif, une évaluation du champ visuel (idéalement évaluation formelle par champ visuel cinétique ; à défaut champ visuel par attraction du regard ou par confrontation), un examen clinique des papilles optiques, une mesure OCT de la couche des fibres ganglionnaires péripapillaires (*Retinal Nerve Fibre Layer*). En cas de doute sur la normalité de l'examen, des potentiels évoqués visuels et/ou une imagerie des voies visuelles sont indiqués.

- Un ectropion irien congénital (parfois visible à l'œil nu sous la forme d'une ligne ou tache festonnée sombre sur le bord



pupillaire de l'iris) peut être observé, là encore souvent en association avec un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure ipsilatérale. Il constitue, ainsi que ce dernier, un facteur de risque de glaucome congénital ou juvénile sévère.

- Une myopie forte axiale unilatérale est une manifestation classique de la NF1. Elle est souvent associée à un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure ipsilatérale. Elle peut ou non s'associer à un glaucome unilatéral congénital ou juvénile, ce qui pose des problèmes spécifiques de diagnostic. En cas d'absence de glaucome associé, on parle de buphtalmie sans glaucome.
- Le glaucome associé à la NF1 est présent chez 20 à 50% des enfants présentant une atteinte orbito-faciale. Il résulterait d'un hypo-développement, mais surtout d'une endothélialisation progressive de l'angle irido-cornéen. Il s'agit d'un glaucome congénital ou juvénile souvent sévère, qui doit être dépisté précocement et bénéficier d'un traitement spécifique en milieu spécialisé.
- La présence d'un œdème papillaire de stase peut résulter d'un GVO, d'une sténose de l'aqueduc ou d'un syndrome de *pseudotumor cerebri* secondaire à une tumeur de la moelle épinière. En fonction de son ancienneté et de sa sévérité, tout œdème papillaire de stase peut évoluer vers l'atrophie optique.
- Certaines manifestations rétinienne rares peuvent avoir des conséquences dramatiques : hamartomes rétiens pouvant se compliquer de décollement de rétine ; tumeurs rétiennes vasoprolifératives ; ischémie rétinienne par vasculopathie rétinienne.

### **3.5.3 Manifestations rhumatologiques et orthopédiques**

#### Dysplasie osseuse et pseudarthrose des os longs

- La dysplasie congénitale des os longs (tibia++, avant-bras) est classique (7,2%). Elle se diagnostique cliniquement devant une courbure d'un membre ou après une fracture pathologique pouvant se compliquer de pseudarthrose secondaire (2-3,6%).

- La dysplasie de l'aile du sphénoïde est une caractéristique distinctive de la NF1 présente chez une minorité des patients (1%-7%). Elle est unilatérale et se caractérise par une anomalie de la

petite et de la grande aile du sphénoïde avec herniation du lobe temporal. Dans la plupart des cas, elle est reconnaissable dans les premières années de vie et peut progresser au fil du temps. La physiopathologie de cette dysplasie reste encore incertaine (origine mésodermique, anomalie ossification endochondrale ?). La possibilité d'un « second hit » sur une vulnérabilité de l'os sphénoïdal due à la NF1 a été suggérée pour expliquer cette anomalie rare mais caractéristique de la NF1.

On distingue classiquement deux formes :

- L'anomalie osseuse peut être primaire et s'associe à une anomalie des méninges au niveau temporal qui peut modifier la position du pôle temporal ou bien s'accompagner d'une accumulation de liquide céphalo-rachidien.
- La déformation de l'aile du sphénoïde peut aussi être secondaire à neurofibrome plexiforme de la région orbitaire.

## Scoliose

Les scolioses sont fréquentes (10-28%) et souvent associées aux dysplasies vertébrales, retrouvées chez plus de 70% des patients avec NF1 à l'IRM du rachis. Deux grands types de courbures scoliotiques sont observés: des courbures non dystrophiques qui sont observées à l'adolescence avec des critères radiologiques et évolutifs qui sont apparentés aux scolioses idiopathiques et des scolioses dysplasiques, survenant souvent chez des enfants jeunes.

La progression des scolioses dysplasiques peut être très rapide (5% des cas) entraînant un préjudice non seulement esthétique mais également fonctionnel: syndromes restrictifs pulmonaires dûs au trouble de croissance en hauteur du rachis et risque de paraplégie due à la dislocation rotatoire du rachis. Les facteurs de risque d'aggravation d'une scoliose chez un patient NF1 sont les dystrophies squelettiques associées, principalement du rachis (rib penciling, vertebral rotation, posterior vertebral scalloping, anterior vertebral scalloping, lateral vertebral scalloping, vertebral wedging, spindling of the transverse process, widened interpedicular distance, and enlarged intervertebral foramina.)

Des déformations thoraciques congénitales sont fréquentes (25%) à type de pectus excavatum ou carinatum. Des perturbations du bilan

phosphocalcique avec notamment une hypovitaminose D (50%) sont retrouvées chez l'enfant et l'adulte sans variation saisonnière. Ces anomalies souvent sous-estimées des cliniciens, peuvent être source de douleur. Les troubles de la minéralisation osseuse sont fréquents avec des anomalies avérées sur l'ostéodensitométrie (45% ostéopénie, 18% ostéoporose). Il semble exister un lien entre la diminution de la densité osseuse et l'existence de malformations du squelette, notamment du rachis, tant chez les adultes que chez les enfants. Le risque fracturaire est plus élevé du fait des dysplasies congénitales et de troubles de la minéralisation osseuse.

### 3.5.4 Manifestations endocriniennes

#### Trouble pubertaire et retard staturopondéral

La **puberté** survient plus tardivement chez 20-30% des adolescents NF1. A l'inverse, une puberté précoce est constatée chez 3% des patients, souvent associée à un GVO (22,6% de ces cas) qui doit donc être systématiquement recherché. De même, les enfants avec un GVO ont plus souvent une puberté précoce (10-64,7%).

Selon les séries, 17,9 à 44,8% des patients NF1 présentent une **petite taille** parfois secondaire à une puberté précoce ou à un déficit en hormone de croissance (GH).

#### Influence hormonale au cours de la NF1

Différents **récepteurs hormonaux** ont été décrits à la surface des neurofibromes (oestrogènes, progestérone, hormone de croissance et androgènes) ce qui expliquerait leur développement à la puberté ou pendant la grossesse (cf chapitre 3.9). Les hormones stéroïdiennes influencent *in vitro* l'initiation et la progression de ces tumeurs bénignes mais également des TMGNP. Aucun élément clinique ou épidémiologique ne contre indique cependant leur usage dans la NF1. Il en est de même pour l'hormone de croissance.

La **contraception** avec de fortes doses de progestérone augmenterait également la taille des neurofibromes alors qu'une

contraception oestro-progestative ne poserait aucun problème. Cependant, au vu du peu de données de la littérature, aucun mode de contraception n'est contre-indiqué chez les patientes NF1. A notre connaissance, il n'y a pas de données publiées concernant la stimulation ovarienne chez les patientes NF1.

La co-existence d'une NEM est possible chez les patients NF1 sans que l'incidence en soit augmentée et sans qu'il y ait de lien entre ces 2 maladies. Certaines complications de la NF1 sont décrites dans la NEM comme le phéochromocytome et les anomalies squelettiques.

Les tumeurs endocrines digestives, rares dans la NF1, siègent communément dans l'ampoule duodénale (somatostatinoïde), plus rarement le pancréas (somatostatinoïde, insulinome) ou dans le grêle (tumeur carcinoïde). Ces tumeurs, lorsqu'elles sont détectées, doivent faire éliminer une NEM1.

### 3.5.5 Manifestations cardiaques et vasculaires

L'**hypertension artérielle** (HTA) labile ou permanente est fréquente chez les enfants (16-29,3%) et les adultes (61,5%) atteints de NF1.

La présence d'une HTA chez un sujet NF1, doit faire rechercher une dysplasie vasculaire (sténoses, anévrismes...) en particulier des sténoses de l'artère rénale (environ 1% des patients NF1). L'HTA chez l'enfant est plus souvent secondaire à une sténose de l'artère rénale (50% des cas). Ainsi en présence d'une HTA chez un patient atteint de NF1, il faut faire un angioscanner des artères rénales. Le doppler moins sensible ne permettra pas d'infirmier le diagnostic. Ces malformations vasculaires peuvent récidiver après revascularisation et il est donc nécessaire de surveiller ces patients au long cours.

L'autre étiologie classique d'HTA est le paragangliome (20-50% des HTA des NF1). Le paragangliome est une atteinte rare dans la NF1 qui concerne environ 1% des patients. Exceptionnellement diagnostiqué pendant l'enfance, l'âge moyen au diagnostic est de 40 ans. Il est le plus souvent unilatéral (90.4%), de localisation surrénalienne (93.9%, on parle alors de phéochromocytome) et bénin (88.5%). Il s'agit d'une tumeur classiquement sécrétante, de façon préférentielle de l'adrénaline, mais pouvant être longtemps

asymptomatique. Ce diagnostic doit être suspecté chez un sujet NF1 devant des signes cliniques de poussées hypertensives (sueurs, palpitations, céphalées...) et une HTA classiquement fluctuante et/ou résistante aux traitements habituels. Des signes mineurs comme les malaises, un amaigrissement, des douleurs abdominales ou lombaires sont également possibles, ainsi qu'une hyperglycémie intermittente ou un diabète avéré. Le diagnostic de paragangliome/phéochromocytome repose sur le dosage plasmatique et/ou urinaire des métanéphrines et l'imagerie abdominale. Une élévation du taux des métanéphrines doit conduire à la réalisation d'une IRM ou d'un scanner explorant les aires surrénales. Une TEP F DOPA lorsqu'elle est accessible, d'avantage qu'une scintigraphie au MIBG peut également se révéler utile, notamment pour détecter des paragangliomes extra-abdominaux. Le traitement est chirurgical et non spécifique à la NF1. La survenue d'un phéochromocytome contralatéral étant possible, la surveillance doit être poursuivie sur le long cours. Devant un tableau atypique (atteinte bilatérale, survenue avant 35 ans ou atteinte extrasurrénalienne), une autre étiologie génétique devra être recherchée (NEM2, une maladie de Von Hippel Lindau (VHL) ou un tableau de phéochromocytome familial).

Les **anomalies cardiaques** sont classiques chez l'enfant NF1 (18,8-27%), variées (« flow defects », sténoses pulmonaires, coarctation de l'aorte..) et un retentissement sur la fonction cardiaque est possible.

Les **dysplasies vasculaires** sont la 2<sup>nde</sup> cause de mortalité (après les tumeurs malignes), en particulier chez l'enfant et l'adulte jeune, par HTA ou AVC. La vasculopathie constitutionnelle liée à la NF1 débute avant l'âge de 6 ans et concerne le plus souvent le territoire artériel cérébral et rénal. Les anomalies sont variées, à type de sténoses, occlusions, anévrismes, fistules, malformations artérioveineuses... De nombreuses atteintes restent asymptomatiques plusieurs années. Elles concernent à la fois les gros vaisseaux (HTA et sténose de l'artère rénale...) mais également les vaisseaux de petits calibres (dysplasies des cellules endothéliales) responsables de saignements spontanés (hémothorax...), lors de traumatismes mineurs ou d'interventions chirurgicales. Les **manifestations hémorragiques** pourraient être également favorisées par des anomalies de l'hémostase associées. Cependant les anomalies biologiques décrites (élévation du temps de thromboplastine, diminution du facteur XII, diminution du facteur de

Willebrand, anomalies des fonctions plaquettaires...) ne sont pas forcément corrélées aux saignements cliniques.

Des **atteintes cérébrovasculaires** sont retrouvées dans environ 5% des cas, atteignant les enfants et jeunes adultes. On peut observer une occlusion des artères cérébrales de gros calibre, à prédominance antérieure. Au niveau de la carotide interne, l'atteinte se situe en général à la sortie du sinus caverneux, après l'origine de l'artère ophtalmique. Dans sa forme la plus sévère, cette atteinte vasculaire peut être responsable d'un syndrome de Moya-Moya. A l'âge adulte, des AVC peuvent compliquer un anévrisme par rupture ou embolie ischémique ou suite à une fistule artério-veineuse, touchant principalement l'artère cérébrale sur son trajet cervical. Il existe également un risque accru d'AVC et de syndrome de Moya-Moya après irradiation cérébrale. L'irradiation cérébrale est donc à éviter dans ce contexte.

### 3.5.6 Douleur

La douleur (prévalence 7%) est un motif de consultation très fréquent. Celle-ci peut être causée par des NF nodulaires (sous-cutanés ou internes, compressifs ou non), des NF plexiformes, la survenue d'une TMGNP, des déformations squelettiques, une fracture, de l'ostéoporose, etc... Il faudra éliminer en priorité une TMGNP.

### 3.5.7 Retentissement psychologique personnel et familial. Impact sur la qualité de vie

La NF1 est associée à des **troubles psychologiques et psychiatriques** plus fréquents que ce soit chez l'enfant ou l'adulte. Environ 20% des patients présentent une dysthymie et 7% une humeur dépressive avec un risque suicidaire plus élevé. Une anxiété et des troubles de la personnalité sont également observés. Les troubles cognitifs pouvant perdurer à l'âge adulte et l'insertion professionnelle peut être impactée. La **qualité de vie** est **altérée** chez les patients NF1, ce d'autant plus que l'atteinte est sévère.

### 3.5.8 Manifestations neurologiques

## **Gliome des voies optiques (GVO)**

Le GVO est une tumeur bénigne fréquente (3-5%) au cours de la NF1, correspondant à un astrocytome de bas grade lors des rares exérèses chirurgicales. Elle est symptomatique dans 18-59% des cas, liée à sa localisation fréquente sur le nerf ou le chiasma optique (>90%), sa taille et son évolutivité, se traduisant par des manifestations ophtalmologiques (cf chapitre 3.5.2), une amputation du champ visuel, une altération de la vision des couleurs, une puberté précoce, ou plus exceptionnellement, des signes d'hypertension intracrânienne. Cette tumeur apparaît précocément avec un âge médian de découverte autour de 2,2 à 5,2 ans. La quasi-totalité des cas est diagnostiquée avant l'âge de 12 ans. Le diagnostic est confirmé par IRM cérébrale.

Le GVO est une tumeur de bon pronostic vital chez l'enfant NF1 avec une survie à 5 ans de 90%. La principale complication est visuelle avec une baisse de l'acuité visuelle séquellaire qui peut parfois être minimisée par les traitements. L'évolution fonctionnelle visuelle des GVO chez les patients NF1 est imprévisible avec une absence de progression tumorale dans la majorité des cas, même en cas d'abstention thérapeutique. Les patients ayant un GVO doivent être surveillés sur le long terme même si l'évolutivité est rare après la puberté.

Le risque d'autres tumeurs cérébrales de haut grade est élevé chez les patients NF1 atteints d'un GVO, le siège le plus fréquent étant le tronc cérébral.

## **Epilepsie**

L'épilepsie est plus fréquente chez le patient NF1 que dans la population générale (8% versus 0,5%), débutant le plus souvent dans l'enfance ou chez le jeune adulte. Les crises sont majoritairement partielles (85%) et doivent faire rechercher systématiquement une lésion du système nerveux central par imagerie (tumeurs, sténoses de l'aqueduc, vasculopathie). Près de 30% des épilepsies sont résistantes aux traitements et seraient associées à un retard mental sévère. Le lien épidémiologique avec la NF1 reste à confirmer.

## **Objets brillants non identifiés (OBNI)**

Les OBNI sont des hamartomes bénins du système nerveux, apparaissant dans l'enfance, le plus souvent après 4 ans, et se majorent jusqu'à 10 ans. Leur prévalence est de plus de 93% avant 15 ans, 57% de 16 à 30 ans et 29% après 30 ans. Les OBNI sont des images très évocatrices de NF1 sur les IRM et il est possible que leur présence devienne un nouveau critère diagnostique NIH de NF1 devant leur forte sensibilité et spécificité. Par définition, ces lésions sont généralement asymptomatiques. Les localisations préférentielles sont les noyaux gris centraux (pallidum dans 30% des cas), la substance blanche cérébelleuse (23%) et le tronc cérébral (16%). Les lésions thalamiques, cérébelleuses et du tronc cérébral sont souvent diffuses et à contours flous. On les retrouve aussi dans le thalamus, le corps calleux, et au niveau de la substance blanche sous corticale (centre ovale en particulier). On ne trouve en général pas d'OBNI au niveau du cortex ou en périventriculaire. Les OBNI apparaissent en hypersignal sur les coupes axiales pondérées T2 et Flair, sont d'aspect souvent nodulaires et bien circonscrites, d'une taille < 1,5 cm. Les images sont habituellement en isosignal en T1. Il n'y a classiquement pas d'effet de masse ni de prise de contraste après injection de gadolinium. Le non-respect de ces critères doit faire suspecter une lésion tumorale.

Les OBNI seraient statistiquement associés à d'autres manifestations de la NF1 comme les tumeurs cérébrales (dont le GVO) et les problèmes de langage et de visualisation spatiale.

## **Troubles des apprentissages**

Des difficultés spécifiques ont été mises en évidence chez les enfants atteints de NF1.

Les *troubles visuo-spatiaux* sont les troubles les plus fréquemment rencontrés et constituent une caractéristique essentielle de la NF1. Ils affectent la perception et la reconnaissance visuelle, l'orientation spatiale, la mémoire spatiale, etc... Le domaine visuo-constructif peut également être touché (difficultés en géométrie).

Les *troubles moteurs* peuvent se manifester, chez les petits, par une maladresse globale. Par la suite, ils peuvent se traduire par des difficultés dans le contrôle moteur et la coordination de la motricité



fine, du graphisme, de l'organisation spatiale, ou par un déficit visuo-moteur.

Les troubles du langage oral peuvent toucher les aspects structurels du langage (difficultés articulatoires, enrrouement ou hypernasalité fréquemment constatés chez ces enfants), ou les aspects fonctionnels, avec notamment des difficultés lexicales, phonologiques, syntaxiques, morphosyntaxiques, en raisonnement verbal.

Les troubles du langage écrit se manifestent lors de l'acquisition de la lecture (en particulier au niveau du déchiffrement) et de l'orthographe. Des difficultés peuvent également être retrouvées en compréhension de lecture.

Les troubles en mathématiques : les troubles visuo-spatiaux sont responsables des difficultés rencontrées par les enfants NF1 dans la pose des opérations et la géométrie. Le calcul mental et le raisonnement logico-mathématique peuvent également poser problème.

Les fonctions exécutives peuvent également être altérées chez certains enfants atteints de NF1. Ils peuvent présenter des difficultés de flexibilité mentale, d'inhibition, de planification, d'organisation, de mise en place de stratégies, dans la formation de concepts abstraits, mais également en mémoire de travail et de faibles capacités d'attention sélective et continue. Des persévérations peuvent également être observées.

Des troubles mnésiques sont parfois constatés : la fréquence des déficits en mémoire n'est pas clairement établie chez les enfants atteints de NF1. Des difficultés ont été mises en évidence en mémoire à court terme et en mémoire à long terme. L'encodage des informations en mémoire serait particulièrement difficile. Certaines études suggèrent également que les capacités mnésiques pourraient être touchées en modalité verbale et visuelle chez ces enfants.

D'autre part, une lenteur est fréquemment retrouvée chez ces enfants, pouvant être observée à différents niveaux : une lenteur motrice, graphomotrice, de réalisation, d'idéation. Une importante fatigabilité est également très souvent rapportée par l'entourage, scolaire et familial, de l'enfant, et apparaît en lien avec le coût attentionnel généré par ses difficultés d'apprentissages. Il peut enfin exister des troubles du comportement, un trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité (TDAH) et des difficultés de gestion des émotions.

## **Efficienne intellectuelle**

Toutes les études convergent pour souligner un glissement vers la gauche de la distribution des QI dans la population NF1 avec une moyenne autour de 90. La déficience intellectuelle définie par un QI < 70 n'est retrouvée que chez 6 à 7 % des enfants (soit 2 à 3 fois la fréquence de la population générale).

**Les neuropathies périphériques** sont rares (1,3-2,3%) mais néanmoins plus fréquentes chez les adultes NF1 que dans la population générale. Il s'agit de polyneuropathies sensitives symétriques démyélinisantes ou axonales. L'atteinte du nerf est souvent chronique (88,9%). Il existe une forte association entre l'existence d'une neuropathie et la présence de neurofibromes multiples, de neurofibromes sous-cutanés et de TMGNP. Devant l'apparition d'une neuropathie, il faut par conséquent systématiquement rechercher un neurofibrome compressif ou une TMGNP sous-jacente (22-25% des cas).

**Les céphalées** sont classiquement retrouvées chez les patients NF1 (61,4%) avec 34% de patients migraineux. L'existence de céphalées ne semble pas associer à la présence de tumeurs intra craniennes ni d'OBNI. Il faut préciser cependant les caractéristiques de la céphalée, son caractère habituel ou non, son mode d'installation, dépister des signes d'une HTA maligne, d'hypertension intracrânienne ou d'hydrocéphalie. Les examens radiologiques doivent être discutés en cas de modification de symptômes anciens, de douleurs récentes ou de modification de l'examen neurologique.

La **compression médullaire** est plus rare, secondaire à un NF ou TMGNP, une tumeur intramédullaire, à une scoliose.... L'adulte est le plus souvent concerné. Une prise en charge en urgence peut être nécessaire en cas de déficit neurologique.

L'**hydrocéphalie** est présente dans 2% des cas, principalement chez l'adulte, le plus souvent par sténose de l'aqueduc de Sylvius (par prolifération bénigne de cellules gliales sous épendymaires ou plus rarement par obstruction par un gliome mésencéphalique). L'apparition de signes cliniques d'hydrocéphalie (hypertension intracrânienne) doit amener à une prise en charge neurochirurgicale urgente en raison du risque vital et visuel. Certaines hydrocéphalies sont bien tolérées, ne nécessitant aucune intervention de dérivation préventive.

Chez l'adulte et chez l'enfant, les **tumeurs cérébrales** (extra-optiques), se localisent dans le tronc cérébral, le cervelet ou sont hémisphériques. L'astrocytome pilocytique est le plus fréquent mais des tumeurs de plus haut grade (II, III et IV (glioblastome)) sont possibles.

### **3.5.9 Cancers, diminution de l'espérance de vie**

Le risque pour un patient NF1 de développer un cancer dans sa vie est 4 fois supérieur à celui de la population générale; ainsi, à 50 ans, 20% d'entre eux auront un cancer. Dans 60% des cas, il s'agit d'une TMGNP.

#### **Tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP)**

##### **Description clinique et épidémiologie**

Les patients NF1 ont un risque accru de développer une TMGNP dans leur vie (prévalence 2-13%) en comparaison de la population générale (0,001%). L'existence de nombreux NF sous-cutanés, d'au moins un NF interne (risque x20) ou d'une neuropathie périphérique est associée à un risque plus élevé de TMGNP chez un patient NF1.

Les TMGNP dans le cadre de la NF1 surviennent plus précocement que dans les formes sporadiques. Elles se développent généralement dans la 2<sup>ème</sup> et 3<sup>ème</sup> décennie. Soixante-dix pourcent des tumeurs sont de haut grade. La médiane de survie et la survie à 5 ans sont respectivement de 18 mois et 21% (vs 42% dans les formes sporadiques). Les tumeurs se développent principalement (91,7%) au dépens d'un NF plexiforme préexistant (le plus souvent profond) ou bien dans un NF sous-cutané. Les symptômes les plus évocateurs sont l'apparition de douleur et une augmentation rapide de taille d'un NF mais également la survenue d'un déficit neurologique ou le changement de consistance du NF. Il faut néanmoins savoir que les NF plexiformes grandissent naturellement (mais lentement) avec le temps chez les patients de moins de 25 ans et ce d'autant plus rapidement que les patients sont jeunes.

La TMGNP reste exceptionnelle chez l'enfant. La survie et l'efficacité des traitements semblent identiques à ceux des adultes.

## Confirmation diagnostique

Devant une suspicion clinique de TMGNP, la réalisation d'une IRM et d'un TEP/TDM au FDG est recommandée (recommandation grade B) et le patient doit être adressé dans un centre compétent (membre du réseau NetSarc-ResOs ou Resap) en urgence où une concertation multidisciplinaire aura lieu entre radiologue, chirurgien, clinicien et anatomo-pathologiste. Devant des critères radiologiques de malignité (lésion de grande taille ou ayant augmenté rapidement de volume, hétérogène, invasive, associée à une hyperfixation importante au TEP/TDM), l'étude histologique de la lésion suspecte est nécessaire. Une biopsie percutanée à l'aiguille sous contrôle radiologique avec tatouage du point de biopsie doit être privilégiée (SOR 2006, accord d'expert). Elle est généralement suffisante pour déterminer le diagnostic, éliminer certains diagnostics différentiels par une étude phénotypique adaptée, orientée par la topographie et l'aspect morphologique de la tumeur en coloration standard, préciser le sous-type et le grade histologique de la TMGNP et orienter la stratégie de prise en charge thérapeutique. La biopsie chirurgicale en première intention à visée diagnostique n'est pas recommandée car associée à plus de complications notamment à un risque de dissémination tumorale (accord d'expert). L'analyse histologique de la pièce issue de la biopsie est nécessaire à la confirmation du diagnostic et doit être effectuée ou confirmée par un pathologiste expert dans le domaine des sarcomes, membre du réseau RRePS labellisé par l'INCa (accord d'expert). La pièce opératoire doit également être précisément analysée afin de déterminer la taille tumorale, la qualité de la résection et confirmer le grade histologique le plus élevé prenant en compte la différenciation cellulaire, l'index mitotique et l'importance de la nécrose selon le système de la FNCLCC.

## Facteurs pronostiques

Les facteurs de mauvais pronostiques des TMGNP du patient adulte NF1 sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Facteurs de mauvais pronostiques d'une TMGNP	
Clinique et radiologique	Localisation : axiale/tronc
	Présence de localisations secondaires
	Taille de la tumeur

<b>Histologique</b>	Grade histologique élevé selon la FNCLCC
<b>Génotypique</b>	Activité télomérase présente et surexpression de TERT
	Certaines aberrations chromosomiques somatiques

Chez l'enfant, les facteurs de mauvais pronostics sont la taille de la tumeur, le grading histologique, l'extension tumorale et la résecabilité du sarcome.

### **Autres cancers**

L'ensemble des cancers est plus fréquent chez le patient NF1, de survenue souvent plus précoce et de pronostic variable. Chez l'enfant, le cancer est rare (excepté le GVO) et sont régulièrement localisés au niveau abdominal comme les rhabdomyosarcomes urogénitaux. Les cancers des tissus mous et du cerveau sont les plus fréquents. Le risque relatif de développer un cancer est de 2 à 3 fois celui de la population générale pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du colon, du foie et du poumon ; de 3 à 7 fois celui de la population générale pour le lymphome malin non hodgkinien, la leucémie myéloïde chronique, le mélanome, le cancer de l'ovaire et cancer du sein chez la femme ; et de près de 20 fois celui de la population générale pour les cancers des os. Des GIST intestinaux multiples sans mutation de kit sont spécifiquement associés à la NF1. Devant ce risque majoré de développer une néoplasie, il est recommandé un examen clinique régulier soigneux à chaque consultation et une information précise aux patients et aux familles de consulter précocement en cas de symptômes atypiques. Les recommandations de dépistage biologique et radiologique des cancers reste identique à celui de la population générale. Cependant, l'apparition de cancers du sein parfois agressif chez des patientes jeunes de moins de 50 ans, amène à conseiller la mammographie dès l'âge de 40 ans (recommandation d'experts).

### **Espérance de vie**

Les patients atteints de NF1 ont une espérance de vie diminuée d'environ 10 ans. Les principales causes de surmortalité sont les cancers et les maladies cardiovasculaires.

### 3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic

- **Dépister les complications**
- **Dépister les patients à haut risque de complications**

Un **phénotype à risque** de morbi-mortalité est désormais décrit et le dépistage précoce de ces patients à haut risque de complications (patients dits « à risque ») permet d'adapter la surveillance (recommandation d'expert).

Les facteurs de risque de développer une TMGN sont la présence de nombreux NF sous-cutanés associée souvent à une neuropathie périphérique et la présence d'au moins un NF interne.

Les NF internes n'étant pas tout le temps symptomatiques, des facteurs de risques d'en avoir ont été décrits :

- Nombreux NF sous-cutanés
- NF1 Score (cf tableau ci-dessous) élevé chez le patient  $\geq 17$  ans. La probabilité d'avoir des NF internes est de 0.05 si le NF1 Score est nul et de 0.79 pour un Score de 40.
- Patient  $< 17$  ans avec un xanthogranulome juvénile
- Patient  $< 17$  ans avec l'association NF sous-cutané et NF plexiforme
- Grandes délétions du locus *NF1*

NF1 score	
Facteurs indépendants associés à la présence de NF internes	Points
Age $\leq 30$ ans	10

Absence de NF cutané	10
≥ 2 NF sous cutanés	15
< 6 taches café au lait	5

En pratique, si le score NF1 est élevé, nous recommandons le dépistage des NF internes par imagerie (IRM de préférence) au diagnostic de la NF1 (accord professionnel). Si cet examen ne met pas en évidence de NF internes, il n'y a pas d'indication à renouveler l'examen ; en revanche, en présence de NF internes, la surveillance clinique sera orientée et une nouvelle imagerie sera proposée en cas de symptômes.

#### - **Evaluation du retentissement physique et psychologique**

L'évaluation du retentissement physique et psychique est importante pour mieux prendre en charge les patients NF1 et les orienter vers des équipes spécialisées. Cette évaluation peut être guidée par des échelles non spécifiques de la NF1, détaillées ci-dessous et en annexe 3.

#### Echelles d'évaluation de la sévérité de l'atteinte physique

L'*index de sévérité de Riccardi* permet de classer les patients en fonction de l'importance de l'atteinte cutanée et des complications invalidantes. L'*index de visibilité d'Ablon* permet de grader les conséquences esthétiques de la NF1.

#### Echelles d'évaluation de la qualité de vie

La qualité de vie est souvent altérée chez les patients, et ce même pour une atteinte minime de la maladie ou en zone couverte. Il existe une grande variabilité individuelle de l'acceptabilité de la maladie et de la conservation de l'estime de soi. Il est donc difficile pour un médecin de présumer du retentissement psychologique de la NF1 sur son patient et l'évaluation doit être systématique et renouvelée régulièrement. Des échelles d'autoévaluation (Skindex-France) peuvent aider mais la relation de confiance médecin-malade est primordiale et le dialogue est à privilégier. Les parents surévaluent cependant la gêne occasionnée par la maladie de leur enfant. Pour

ces derniers, des échelles spécifiques ont été mises au point comme le ChildrenDLQI et DISABKIDS

### **3.7 Annonce du diagnostic et information du patient**

#### **L'annonce du diagnostic**

L'annonce du diagnostic peut souvent être un vrai traumatisme et garde un vécu fort où sont mélangées : l'anxiété d'une maladie inconnue dans les formes non familiale, la culpabilité dans les formes familiales et pour tous la crainte du devenir et des complications éventuelles.

Quelles que soient les circonstances de l'annonce: découverte imprévue de signes cutanés au hasard d'une consultation, ou bien confirmation de la maladie évoquée par la famille ou le praticien, cet état de l'annonce est vécu comme un deuil : *«on ne sera jamais plus comme avant»*.

L'annonce est donc une étape essentielle qui selon les cas pourra perturber la relation médecin malade sur le long terme. Elle n'est jamais improvisée et doit être réalisée au cours d'une consultation dédiée après avis d'expert et/ou résultat des examens complémentaires.

L'annonce est adaptée à l'histoire familiale selon qu'il s'agisse d'une forme familiale ou isolée. Cette confirmation du diagnostic est souvent synonyme de stress familial intense dans lequel on retrouve le déni, la révolte, l'angoisse qui peuvent s'exprimer bruyamment. La qualité de l'échange se bâtit autour de l'empathie et d'une information adaptée aux questions de la famille. Cohérente et constructive l'information doit déboucher sur l'avenir: *«le vivre avec»*.

En fonction de l'âge du patient, l'histoire naturelle de la maladie sera abordée ainsi que les risques de complications et la stratégie de suivi personnalisé. Le partage de la prise en charge avec d'autres professionnels doit être explicité et la coordination médicale dans l'intérêt du patient mise en avant.

L'information sur les associations de patient est transmise dès les premières consultations mais le contact avec les différentes associations reste une démarche volontaire de la famille ou des patients.

#### **Information du patient**



A l'annonce du diagnostic, le patient (ou sa famille) doit être informé quant à l'évolution variable d'un patient à l'autre et des signes d'alerte qui doivent l'amener à consulter rapidement : douleur, augmentation de taille d'un NF, déficit neurologique... Une consultation d'information génétique doit être proposée. Les coordonnées d'un centre spécialisé (centre de référence ou centre de compétence) et des diverses associations doivent lui être communiquées (Annexe 2).

### **Internet concurrent ou partenaire ?**

Internet est un mode d'information incontournable pour le patient porteur d'une maladie rare. Ses dangers sont connus: surinformation, absence de validation, divergences des avis ; mais internet est aussi un vecteur d'information primordial, accessible, disponible et sur certains sites validés.

C'est aussi un moyen de partage d'expériences avec d'autres patients (blogs d'association) même s'il y a souvent besoin d'un référent qui personnalise les connaissances retrouvées à son cas personnel. Dans la mesure où ce média est aujourd'hui incontournable, il est donc préférable d'orienter les patients vers les sites reconnus et fiables leur permettant d'avoir accès à des données honnêtes, utiles et non agressives (Annexe 2).

## **3.8 Conseil génétique**

L'information génétique, réalisée par des équipes spécialisées, s'adresse au patient atteint de NF1 et à tous ses apparentés au 1<sup>er</sup> degré (parents, frères et sœurs, enfants) qui le souhaitent. Il comprend le dépistage familial et une information claire et adaptée sur la maladie mais aussi sur la finalité du test génétique, les conséquences familiales du résultat et le droit de ne pas recourir au test génétique.

Pour les couples désirant des enfants, le risque de transmission de la maladie à la descendance est de 50%. Cependant, l'expressivité de la maladie étant variable, il est impossible d'anticiper la sévérité du phénotype. Le diagnostic prénatal (DPN) et préimplantatoire (DPI) peuvent être discutés dans la NF1 mais sont soumis dans chaque cas l'avis d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Ces techniques sont actuellement possibles, qu'il s'agisse d'une forme familiale (plusieurs personnes atteintes dans la même famille) ou d'une forme sporadique de la maladie (une seule personne atteinte), à condition que l'anomalie moléculaire responsable de la NF1 ait été identifiée au préalable. Les techniques

moléculaires seront adaptées aux informations disponibles pour chacune des familles.

### 3.9 Grossesse et NF1

La grossesse est autorisée chez les patientes NF1, cependant leur suivi sera plus attentif et rapproché. En effet, les neurofibromes peuvent apparaître ou grossir sous l'influence hormonale et une TMGNP peut également se développer chez ces jeunes patientes. Le suivi obstétrical est particulier avec la nécessité de réaliser une IRM lombosacrée (2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> trimestre) permettant d'autoriser la réalisation d'une péridurale en l'absence de neurofibrome localisé sur la zone de ponction (recommandation d'expert). L'HTA serait plus fréquente durant la grossesse des patientes NF1 et pourrait conduire à une prééclampsie. Ces patientes NF1 sont susceptibles de présenter des dysplasies vasculaires (anévrismes, amincissement pariétal...); la grossesse, du fait de l'augmentation du débit sanguin, des sécrétions hormonales, des distensions peut être compliquée de ruptures artérielles, saignement et hémorragie de la délivrance plus fréquentes.... Le risque de saignement et de troubles de l'hémostase doit être connu des anesthésistes et des chirurgiens notamment lors des césariennes qui sont par ailleurs plus fréquemment pratiquées. La mortalité maternelle hospitalière ne semble pas plus élevée pour autant. Parmi les complications fœtales, il existe un risque de prématurité et de retard de croissance in utero.

Grossesse et NF1		
<b>Complications maternelles</b>	Evolution de la NF1	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Apparition de neurofibromes</li> <li>➤ Croissance des neurofibromes</li> <li>➤ Complications vasculaires</li> </ul>
	Complications obstétricales	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ HTA et prééclampsie</li> <li>➤ Risque hémorragique</li> <li>➤ Césarienne</li> <li>➤ Péridurale déconseillée si NF en regard de la zone d'injection</li> </ul>
<b>Complications fœtales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>➤ Retard de croissance intra-utérin</li> <li>➤ Prématurité</li> </ul>	

### **3.10 Cas particulier de la neurofibromatose segmentaire**

La NF1 est la forme la plus fréquente des neurofibromatoses. La neurofibromatose segmentaire (anciennement NF5) est une forme particulière de neurofibromatose. Il s'agit d'une forme rare (une centaine de cas publiés ; prévalence estimée entre 0,0014 et 0,002%) de localisation unilatérale ou plus rarement bilatérale et plurifocale (6%).

Elle est historiquement décrite comme une atteinte cutanée (TCL et/ou NF) touchant un segment de corps sans croiser la ligne médiane, localisée le plus souvent au niveau du tronc (55%). L'ensemble des lésions cutanées de la NF1 peuvent être observées avec une prédominance des lésions pigmentaires (56-74% des cas) mais les autres manifestations « systémiques » de la NF1 peuvent également être retrouvées (nodules de Lisch, déformations osseuses, cardiopathie...) soit dans le même segment de corps soit à distance.

Le pronostic des patients atteints de neurofibromatose segmentaire est meilleur que celui des patients NF1 mais certaines études trouvent néanmoins une association possible avec un surrisque de cancers et la surveillance clinique des patients doit être régulière. Les patients porteurs d'une neurofibromatose segmentaire n'ont pas d'antécédent familiaux de neurofibromatose car elle est secondaire à une mutation post-zygotique tardive conduisant à un mosaïcisme somatique accompagné ou non d'un mosaïcisme germinale. Les anomalies moléculaires à l'origine de ces formes particulières de neurofibromatose sont semblables à celles retrouvées dans la NF1 mais leur présence est restreinte à un territoire limité de l'organisme d'où la difficulté de leur mise en évidence. La possibilité d'une mosaïque germinale associée génère un risque de transmission à la descendance et, en conséquence, la nécessité de proposer un conseil génétique.

## **4 Prise en charge thérapeutique**

## 4.1 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients NF1 (cf paragraphe 3.2).

## 4.2 Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de traitement curatif de la NF1 d'un point de vue génétique.

Il est détaillé dans ce paragraphe 4.2, la prise en charge thérapeutique des principales complications spécifiques de la NF1 ou des complications dont les traitements diffèrent dans cette population. L'avis d'un centre expert est souhaitable. Dans le texte ci-dessous, en l'absence de précision, les recommandations reposent sur un accord professionnel.

Plusieurs spécialités pharmaceutiques mentionnées dans ce PNDS pour la prise en charge thérapeutique sont utilisées dans une indication ou des conditions d'utilisation non prévues dans l'AMM.

Il est rappelé que :

- la prescription de la spécialité est possible<sup>1</sup>, en l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, si l'indication (ou les conditions d'utilisation) a(ont) fait l'objet d'une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) ou si le prescripteur juge indispensable, au regard des données acquises de la science, le recours à cette spécialité pour améliorer ou stabiliser l'état clinique du patient. Dans ce cas :
  - le patient doit être informé du caractère hors AMM de la prescription, « de l'absence d'alternative médicamenteuse appropriée, des risques encourus et des contraintes et bénéfices susceptibles d'être apportés par le médicament », des conditions de prise en charge par l'assurance maladie ;
  - la mention "Prescription hors autorisation de mise sur le marché" doit figurer sur l'ordonnance ;

---

<sup>1</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique

- la prescription doit être motivée dans le dossier médical du patient ;
- l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) peut s'appuyer sur le PNDS pour élaborer une RTU de la spécialité dans l'indication hors AMM, s'il n'existe pas d'alternative médicamenteuse appropriée<sup>2</sup>.

La spécialité peut faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'assurance maladie dans l'indication hors AMM, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis de la HAS, à condition qu'elle ait fait l'objet au préalable d'une RTU et que son utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>3</sup> ».

Les actes, produits ou prestations non remboursés doivent également être signalés dans le PNDS. Les produits ou prestations non remboursés peuvent également faire l'objet d'une prise en charge ou d'un remboursement par l'Assurance maladie, à titre dérogatoire et pour une durée limitée, après avis ou recommandation de la HAS et consultation de l'ANSM, s'il n'existe pas d'alternative appropriée et à condition que leur utilisation soit indispensable à l'amélioration de l'état de santé du patient ou pour éviter sa dégradation<sup>4</sup>.

## 4.2.1 Manifestations dermatologiques

### Les neurofibromes (NF)

#### NF cutanés (accord d'expert)

Les NF cutanés ne présentant pas de risque de transformation maligne, leur prise en charge n'est pas systématique et doit être préconisée qu'en cas de manifestation clinique et/ou de gêne esthétique avec retentissement psychologique. Il sera discuté avec le patient en fonction du nombre de lésions à traiter, de leur localisation et de la rançon cicatricielle, en 1<sup>ère</sup> intention, une exérèse chirurgicale et/ou un traitement par LASER CO<sub>2</sub>. D'autres traitements peuvent

---

<sup>2</sup> Article L. 5121-12-1 du code de la santé publique.

<sup>3</sup> Article L. 162-17-2-1 du code de la sécurité sociale (CSS).

<sup>4</sup> Article L. 162-17-2-1 du Code de la sécurité sociale (CSS)

êtres envisagés en 2<sup>ème</sup> intention comme l'électrochirurgie et la radiofréquence.

- Exérèse chirurgicale avec analyse histologique.

Bilan préopératoire : hémostasie, pas d'imagerie.

Modalités opératoires : exérèse simple. Penser au risque hémorragique (anesthésie locale avec sérum adrénaliné, ciseau bipolaire...)

- LASER CO<sub>2</sub> après un test thérapeutique sur 1 lésion.  
Indications : nombreux NF cutanés avec taille généralement <1cm de diamètre, souhait du patient...

### NF plexiformes ou sous-cutanés (accord professionnel)

L'exérèse précoce (dans l'enfance) de NF plexiformes est préconisée par certains afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique. La lésion étant moins volumineuse, le geste est de réalisation plus facile et le risque opératoire moins important. Cette exérèse plus précoce pourrait participer à limiter la dysplasie osseuse sous jacente ainsi que le risque de transformation maligne.

La prise en charge des NF sous-cutanés n'est pas systématique et doit être préconisée en cas de manifestation clinique et/ou de gêne esthétique avec retentissement psychologique.

Pour les NF plexiformes et sous-cutanés, seul le traitement chirurgical est recommandé en 1<sup>ère</sup> intention. L'exérèse doit être pratiquée par un chirurgien expérimenté et entraîné. Les lésions doivent être caractérisées au préalable par imagerie. L'IRM est privilégiée et doit explorer l'intégralité des trajets nerveux depuis leur émergence rachidienne jusqu'à leur terminaison de façon à identifier avec le plus de certitude possible le NF symptomatique. La stratégie du traitement est décidée en concertation pluridisciplinaire spécialisée. Pour les NF sous-cutanés et profonds, le geste

chirurgical à privilégier lorsqu'il est possible est l'énucléation du NF permettant de respecter la continuité nerveuse et d'éviter des déficits neurologiques séquellaires. Pour les NF plexiformes, l'excision-suture (exérèse modelante) est recommandée. Parfois, la réalisation de greffes cutanées, de lambeaux ou d'expansion cutanée est nécessaire pour remplacer la perte de substance. Certains cas relèvent d'interventions maxillo-faciales complexes: ostéotomies bimaxillaires, comblement de la fosse temporale, intervention en double équipe avec les neurochirurgiens pour les exophtalmies, etc... L'allogreffe reste d'indication exceptionnelle dans le cadre de neurofibrome plexiforme de la face pour lequel aucune alternative chirurgicale n'est réalisable (destruction fonctionnelle totale de l'orbiculaire des lèvres notamment). Le risque opératoire repose essentiellement sur les complications hémorragiques accrues chez ces patients, principalement pour les NF plexiformes qui sont des lésions parfois volumineuses et hypervascularisées. Les vaisseaux sont dysplasiques, responsables de saignement en nappes. L'hémostase doit être rigoureuse avec un matériel et une technique adaptés et spécifiques. L'infiltration au sérum adrénaliné est une étape importante. L'utilisation de ciseaux bipolaires est recommandée. La mise en place d'un drain est systématique après exérèse de lésions volumineuses afin de limiter le risque d'hématome post opératoire. Les cicatrices hypertrophiques ou chéloïdes sont rares. Le NF plexiforme peut récidiver au décours du temps et il est parfois nécessaire d'effectuer une ou plusieurs reprises à distance du geste initial.

D'autres thérapies médicamenteuses sont à l'étude pour la prise en charge des NF plexiformes difficilement opérables (thalidomide, pirfénidone, imatinib, association sorafénib et everolimus, sirolimus, anti-MEK) (hors AMM).

#### **4.2.2 Manifestations rhumatologiques et orthopédiques**

### Pseudarthrose secondaire

La prise en charge est chirurgicale et guidée par un consensus d'expert (fixation osseuse et débridement de la zone pathologique). Des traitements associés sont en cours d'évaluation (lovastatine, biphosphonates, cellules souches hématopoïétiques...) (hors AMM).

### Scolioses (accord d'expert)

Pour les formes d'évolution rapide ou en cas de déformation évoluée, le traitement orthopédique est inefficace. Le traitement chirurgical est indiqué dans ce cas. Il repose classiquement sur une fusion vertébrale de la zone déformée et dysplasique. Ce dernier n'est cependant pas sans risque (intervention lourde, infection, risque neurologique et stérilisation de la croissance rachidienne délétère pour la fonction respiratoire chez le petit enfant). Ces dernières années, des interventions préservant la croissance du rachis (tige de croissance vertébrale) ont été développées et trouvent de bonnes indications dans la NF1.

Devant une scoliose, un suivi pneumologique avec EFR peut être nécessaire afin d'apprécier le retentissement.

Le traitement de la dysplasie du sphénoïde est indiqué en cas d'exophtalmie pulsatile ou bien dans le cadre d'une chirurgie de neurofibrome plexiforme. Une prise en charge multidisciplinaire est indispensable. La reconstruction de la paroi temporale est en effet complexe. Le risque de résorption des greffons osseux et de récurrence de l'herniation temporale est élevé. Un drainage du LCR est souvent nécessaire.

### **4.2.3 Douleur**

La prise en charge thérapeutique n'est pas codifiée et est identique aux patients n'ayant pas une NF1. Les antalgiques de différents paliers seront proposés après évaluation de la douleur nociceptive et les antidépresseurs ou antiépileptiques seront privilégiés dans les douleurs neuropathiques. Des thérapies non médicamenteuses



peuvent être proposées en complément comme la kinésithérapie, l'ergothérapie (semelle orthopédique, appareillage adapté...) et la réadaptation fonctionnelle.

#### **4.2.4 Retentissement psychologique personnel et familial. Impact sur la qualité de vie**

Un **soutien psychologique** du patient et de sa famille peut être proposé au moment de l'annonce du diagnostic ou lors de l'annonce de complications somatiques, d'interventions chirurgicales lourdes ou dans le cadre d'un projet parental. Plus généralement, l'impact des symptômes esthétiques, de la douleur chronique, des troubles de l'apprentissage et/ou de la concentration, du caractère génétique et transmissible à la descendance, et de l'imprévisibilité de l'évolution de la neurofibromatose peuvent être générateurs de souffrance psychique (anxiété, baisse de l'estime de soi, perte de confiance, isolement social, etc..) qui peuvent affecter les relations sociales et l'insertion professionnelle. Peu exprimée d'emblée par les patients, il revient au médecin de s'en enquérir et de proposer une prise en charge psychologique individuelle ou familiale.

#### **4.2.5 Manifestations neurologiques**

##### GVO

La prise en charge thérapeutique est mal codifiée et nécessite une concertation pluridisciplinaire auprès de médecins spécialistes (ophtalmologistes, neurochirurgiens, radiologues, pédiatres neurologues, oncologues...).

- L'abstention thérapeutique est proposée aux enfants asymptomatiques et/ou dont la maladie ne progresse pas cliniquement ou radiologiquement (avis d'expert).
- Pour les autres patients, le traitement doit être à la fois efficace et avoir le moins d'effets secondaires. Des études sont en cours

pour individualiser les différentes formes de GVO et leur réponse au traitement.

La chimiothérapie est dorénavant proposée en première intention avec 28-30% de réponses partielles et complètes (RP+RC), 85% de stabilisation. Même si le contrôle de la tumeur est acceptable avec la chimiothérapie, l'évolution peut être marquée par une dégradation visuelle compte tenu de la plus grande fragilité des nerfs optiques dans la NF1 ou une nouvelle progression tumorale à l'arrêt de la chimiothérapie. Elle est assez bien tolérée. Plusieurs molécules et combinaisons (carboplatine+/-vincristine, vinblastine, irinotécan+ avastin...) peuvent être utilisées hors AMM. L'analyse de la littérature ne peut conclure à un bénéfice d'une stratégie plus qu'une autre.

La chirurgie du GVO est plus rarement proposée en raison du risque de lésion des voies optiques et doit être réalisée par des équipes spécialisées et entraînées. Elle peut être proposée devant un syndrome compressif ou une lésion localisée au niveau d'un nerf optique sur un œil non fonctionnel.

La radiothérapie conformationnelle est de moins en moins proposée du fait de nombreux effets secondaires notamment chez l'enfant de moins de 5 ans. Des retards de croissance ont été rapportés, des pubertés précoces, des anomalies du développement, des troubles neurocognitifs, des vasculopathies cérébrales, des cancers secondaires, des insuffisances de l'axe hypothalamo-hypophysaire avec des anomalies du développement statural ou pubertaire, une insuffisance thyroïdienne... Le traitement par irradiation augmente considérablement le risque de seconde tumeur et de dysplasie vasculaire cérébrale après GVO chez les patients porteurs d'une NF1. Le risque d'AVC est multiplié par 5 en cas de NF1 après l'irradiation d'un GVO et justifie à lui seul l'abandon de cette approche thérapeutique dans la majorité des cas de GVO en cas de NF1.

L'intérêt des thérapeutiques ciblées dans le traitement du GVO telles que les inhibiteurs de MEK, la rapamycine, les autres inhibiteurs de PI3K/mTOR ou des phosphodiesterases 4 est actuellement en cours d'évaluation dans le cadre de protocoles expérimentaux et d'essais thérapeutiques (hors AMM).

### Compression médullaire par un NF

Le traitement repose sur une décompression chirurgicale en urgence et l'exérèse du neurofibrome responsable en cas de syndrome déficitaire. Une plastie durale d'agrandissement peut-être discutée. Une attention particulière doit être portée sur les déformations rachidiennes post-opératoires secondaires aux voies d'abord par laminectomie (recommandation d'expert).

### Retard de développement et/ou difficultés d'apprentissages

Le repérage d'un retard dans les acquisitions psychomotrices et/ou au niveau du langage doit amener le médecin de l'enfant à proposer une prise en charge précoce auprès du professionnel adapté (ex : orthophoniste pour les retards de parole et langage ; psychomotricien...).

La mise en évidence de difficultés dans les apprentissages doit conduire à proposer des rééducations ciblées à partir des données du bilan neuropsychologique (ex : prise en charge d'un syndrome dysexécutif ou entraînement des processus phonologiques responsable de difficultés d'apprentissage de la lecture). Le méthylphénidate à l'AMM dans le cadre de la prise en charge du TDAH et peut être proposé aux patients NF1 (accord d'expert) dans ce cadre.

## **4.2.6 TMGNP**

### Prise en charge des TMGNP (SOR 2006)

La stratégie diagnostique et thérapeutique des TMGNP doit être systématiquement validé, avant tout geste biopsique ou chirurgical,

dans un centre spécialisé en lien avec les centres de références des sarcomes (Netsarc, RRepS, Resap), lors d'une Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP). Le bilan d'extension est mal codifié mais doit comporter une TDM thoracique coupes fines ainsi qu'une imagerie corps entier (accord professionnel). Le traitement est avant tout chirurgical avec des marges d'exérèses larges et à distance de la tumeur (SOR 2006 sarcomes) si possible de 3 cm dans tous les plans (accord professionnel). L'objectif est d'obtenir des marges d'exérèse histologique complètes R0. Une chirurgie R1 doit conduire à une évaluation des possibilités de reprise chirurgicale (SOR 2006) et d'un traitement adjuvant.

La radiothérapie post-opératoire sur le lit tumoral est le plus souvent recommandée, notamment dans les sarcomes des membres, car elle semble diminuer le risque de récurrence locale, mais doit être adaptée à l'âge du patient, au grade histologique et au volume tumoral.

La place de la chimiothérapie adjuvante est débattue et peut être proposée, notamment dans le cadre d'essais thérapeutiques. Les médicaments de chimiothérapies ou de thérapies ciblées potentiellement actives sont la doxorubicine (AMM), la trabectédine (AMM), l'ifosfamide (AMM), la dacarbazine (AMM) et le pazopanib (hors AMM). Au stade métastatique, l'efficacité de la chimiothérapie est voisine de ce qui est observé dans les autres sarcomes des tissus mous, avec environ 20% de réponses objectives et une survie sans progression médiane voisine de 4 mois chez l'adulte. Ce taux semble encore plus faible chez les patients atteints de NF1. Une chimiothérapie néoadjuvante se discute si la tumeur est inopérable ou métastatique, avant une reprise chirurgicale et une possible radiothérapie.

La radiothérapie exclusive ou après chirurgie incomplète est palliative (SOR 2006), et ne doit être effectuée qu'après qu'un geste chirurgical curateur ait été récusé par une RCP sarcome experte.

Du fait de la rareté de cette pathologie et des difficultés de stratégie thérapeutique, les patients atteints de TMGNP doivent être traités dans des protocoles prospectifs nationaux voir internationaux. Le

protocole Européen de traitement des sarcomes de l'enfant, EpSSG NRSTS 05, classe ces tumeurs dans le groupe des « sarcomes de type adulte ». Les indications de chimiothérapie de type doxorubicine – holoxan dépendent de la taille de la tumeur initiale, du grading histologique, de l'étendue de la maladie et de l'opérabilité prévisible initiale.

La surveillance des TMGNP est avant tout clinique mais une imagerie est recommandée pour les localisations profondes. Le rythme de la surveillance est variable selon la localisation tumorale et le grade histologique (SOR 2006). Une surveillance minimale tous les 3 mois pendant 3 ans puis tous les 6 mois pendant 2 ans puis annuellement est recommandée par le groupe d'expert (accord professionnel, SOR 2006).

#### **4.2.7 Prise en charge sociale**

Une prise en charge sociale peut être proposée au patient et à sa famille afin de le conseiller, de l'orienter et de l'accompagner dans les différents domaines d'intervention sociales: le handicap, la régularisation des droits sécurités sociales, la précarité, l'insertion professionnelle, le maintien au domicile, la scolarité...

C'est une prise en charge globale qui ne peut pas se faire sans un travail de partenariat avec les équipes pluridisciplinaires ou avec les partenaires extérieurs (MDPH, la caisse primaire d'assurance maladie, le service social départemental...)

L'accompagnement social d'un patient doit prendre en compte le retentissement médical, psychologique et environnemental afin d'adapter au mieux l'intervention sociale.

Une prise en charge ALD peut être demandée pour les formes sévères (hors liste) ou en présence de tumeurs malignes (ALD 30). L'élaboration d'un dossier AEEH ou AAH peut également être justifié selon la sévérité de l'atteinte.

## **5 Suivi**

### **5.1 Objectifs**

- Dépister et prendre en charge des complications
- Dépister les patients à risque de complications

## **5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)**

Ces recommandations s'adressent à l'ensemble du personnel médical et paramédical prenant en charge les patients NF1 (cf paragraphe 3.2).

## **5.3 Rythme et contenu des consultations**

(accord d'experts)

### **5.3.1 Rythme des consultations**

Une surveillance à vie est recommandée dès la suspicion diagnostique de NF1.

En l'absence de complication, la surveillance clinique doit être annuelle pour les enfants et adultes. Cette surveillance doit être réalisée par un spécialiste de la NF1 annuellement pour les enfants et pour les adultes avec un phénotype à risque ou tous les 2 à 3 ans pour les adultes sans phénotype à risque ni complication. Les autres consultations pourront être effectuées par le médecin traitant, le dermatologue ou le pédiatre de ville.

### **5.3.2 Contenu des consultations**

#### 1/ Dépister les complications

Les examens complémentaires ne sont en aucun cas systématiques et doivent être orientés par l'examen clinique (cf Tableau en fin de chapitre 5.3.2). Cette surveillance doit être réalisée dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire en interaction avec le médecin référent du patient. Les patients à risque et les enfants devront être suivis en priorité par une équipe spécialisée (cf Annexe

2). Un examen clinique complet avec prise de la tension artérielle est primordial lors de chaque consultation d'un patient NF1 chez un médecin.

2/ Evaluation du retentissement de la NF1 et de ses complications (cf chapitre 3.6)

3/ Dépister les patients à risque de complications (cf chapitre 3.6)

Tableau : Modalités de dépistage des principales complications de la NF1

Complications à rechercher		Patients concernés	Modalités dépistage des complications
Manifestations dermatologiques	NF sous-cutanés, internes et plexiformes : Transformation maligne ? Gêne esthétique ou fonctionnelle?	Enfants, adultes	Examen clinique : Douleur, déficit neurologique, augmentation de taille, retentissement fonctionnel et psychologique...  Examens complémentaires : optionnels Indications : suspicion de malignité, préopératoire, facteur de risque de NF interne
	Xanthogranulome juvénile (XG)	Enfants	Examen clinique Si présence de XG : palpation des aires ganglionnaires et NFS
Manifestations rhumatologique et orthopédiques	Dysplasie osseuse et pseudarthrose des os longs, fractures	Enfants, adultes	Examen clinique : recherche de gibbosité, déformation osseuse... Radiographies si anomalie de l'examen clinique
	Scoliose	Enfants, adultes	Examen clinique Examens complémentaires optionnels : Radiographies du rachis de face et de profil si anomalies cliniques (1ère intention) L'IRM doit être réservée aux formes avec dysplasie vertébrale et/ou costale (accord d'expert) EFR pour évaluer le retentissement des scolioses sévères
	Trouble de la minéralisation osseuse, ostéoporose	Enfants, adulte	Discuter l'ostéodensitométrie selon la clinique, les dosages vitaminiques et les radiographies
Manifestations endocriniennes	Troubles pubertaires, croissance	Enfants	Suivre le développement pubertaire, la courbe statur pondérale, mesure du périmètre crânien...
Manifestations cardiaques et vasculaires	HTA primaire et secondaire	Enfants, adultes	Examen clinique : Prise de TA à chaque consultation (au moins annuellement), discuter MAPA Chercher des signes évocateurs de phéochromocytome Examens complémentaires si HTA, réaliser en 1ère intention : Angioscanner des artères rénales et scanner abdominal Dosage plasmatique et/ou urinaire des métanéphrines chez l'adulte.
	Anomalies cardiaques	Enfants, adultes	Examen clinique



	Manifestations hémorragiques	Enfants, adultes	Recherche de syndrome hémorragique à l'interrogatoire et à l'examen physique Bilan d'hémostase systématique avant tout geste chirurgical, dentaire ou obstétrical	
	Douleur, retentissement psychologique, qualité de vie...	Enfants, adultes	Examen clinique Proposition d'un suivi psychologique, consultation douleur	
	Manifestations ORL	Surdité, neurinome, trouble phonatoire, NF laryngé	Enfants, adultes	Examen ORL avec diapason
Manifestations neurologiques	GVO	Enfants	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Interrogatoire : chutes à répétition faisant suspecter une BAV ou amputation CV</li> <li>Examen clinique neurologique et oculaire : strabisme, nystagmus baisse de l'acuité visuelle, déficit neurologique, signes d'HTIC... Puberté précoce, cassure staturopondérale, mesure du PC,</li> <li>- Consultation ophtalmologique de dépistage au minimum annuelle jusqu'à 18 ans puis si signe d'appel</li> <li>- IRM des voies optiques et cérébrale non systématique : <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ Au diagnostic chez le jeune enfant asymptomatique (indication controversée) : recherche d'OBNI et complication</li> <li>➢ Si suspicion clinique de GVO</li> </ul> </li> </ul>	
	Epilepsie, hydrocéphalie, HTIC, AVC, céphalée	Enfants, adultes	Examen neurologique IRM cérébrale et EEG orientée par les anomalies de l'examen clinique	
	Tr devt et apprentissage, tr comportement	Enfants++	Evaluation du développement psychomoteur puis efficience scolaire à chaque consultation Recherche de difficultés pour les apprentissages Bilan neuro-psychomoteur complet avant l'entrée au primaire et au collège, aide à l'insertion scolaire	
	Compression médullaire et nerveuse, neuropathie périphérique, insertion socioprofessionnelle	Adultes	Examen clinique	
Cancers	TMGNP (60% des cancers du NF1)	Enfants, adultes++	Examen clinique : majoration récente d'un NF, apparition de douleurs... Examens complémentaires si signes d'appel	
	Tous les autres cancers	Enfants, adultes++	Examen clinique : AEG, HTA, tableau d'HIC, masse abdominale, signe vésicaux, apparition d'une masse, syndrome compressif Dépistage identique à celui de la population générale sauf dépistage du sein plus précoce (>40ans)	

# Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par les Dr Valeyrie-Allanore Laurence et Amandine Servy, sous la direction du Pr Wolkenstein Pierre (Coordonateur du Centre de référence labellisé neurofibromatoses, Service de dermatologie, CHU, Hôpital Henri Mondor, 51 av du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil cedex).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

## Rédacteurs

- D<sup>r</sup> Amandine Servy, dermatologue, Créteil,
- D<sup>r</sup> Laurence Valeyrie-Allanore, dermatologue, Créteil,

**Recherche bibliographique initiale** : Dr Amandine Servy, Créteil

## Groupe de travail multidisciplinaire

- D<sup>r</sup> Henri Adamski, dermatologue, Rennes,
- D<sup>r</sup> Christiane Ajzenberg, endocrinologue, Créteil,
- Dr Laurence Amar, endocrinologue, Paris
- Mme Marie-Laure Armand, psychologue, Créteil
- Pr J-Y Blay, oncérologue, Lyon
- Dr Franck Bourdeaut, oncopédiatre, Paris
- Mme Aline Bourgeois, assistante sociale, Créteil
- Pr Yves Chaix, pédiatre, Toulouse
- Pr Patrick Combemale, dermatologue, Lyon
- Pr Jacques De Blic, pneumologue, Paris
- Pr Philippe Decq, neurochirurgie, Paris
- Dr Dalia Dimitri, neurologue, Créteil
- Dr Federico Di Rocco, neurochirurgien pédiatrique, Lyon
- Dr Nathalie Dorison, neuropédiatre, Paris
- Pr François Doz, oncopédiatre, Paris
- Pr Alain Dupuy, dermatologue, Rennes
- Dr Shahab Fardjad, médecine physique et réadaptation, Créteil
- Dr Salah Ferkal, rhumatologue, Créteil
- Pr Benoît Funalot, généticien, Créteil
- Pr A-P Gimenez-Roqueplo, généticienne, Paris
- Dr Jacques Grill, oncopédiatre, Villejuif
- Dr Bernard Guillot, dermatologue, Montpellier
- Pr Smail Hadj-Rabia, dermatologue, Paris
- Mme Bérénice Hebrard, conseillère en génétique, Créteil

- Pr Emmanuel Itti, médecine nucléaire, Créteil
- Dr Isabelle Kemlin, neuropédiatre, Paris
- Dr M-N Loiseau-Corvez, pédiatre, Poitiers
- Pr Stanislas Lyonnet, généticien, Paris
- Pr Juliette Mazereeuw-Hautier, dermatologue, Toulouse
- Dr J-C Moreno, dermatologue, Créteil
- Pr J-P Méningaud, chirurgien maxillo-facial, Créteil
- Pr Thierry Odent, orthopédiste pédiatrique, Tours
- Dr Daniel Orbach, oncopédiatre, Paris
- Dr Nicolas Ortonne, anatomo-pathologiste, Créteil
- Dr Eric Pasmant, généticien, Paris
- Dr Stéphane Pinson, généticien, Lyon
- Dr Alain Piolot, unité de soins palliatifs, Créteil
- Dr Matthieu Robert, ophtalmologue, Paris
- Pr Diana Rodriguez, pédiatre, Paris
- Pr Pierre Sarda, généticien, Montpellier
- Pr Sabine Sarnacki, chirurgien pédiatrique, Paris
- Dr Emilie Sbidian, dermatologue, Créteil
- Dr Amandine Servy, dermatologue, Créteil
- Pr J-F Stalder, dermatologue, Nantes
- Pr Christophe Tournigand, oncologue, Créteil
- Dr Laurence Valeyrie-Allanore, dermatologue, Créteil
- Dr Dominique Vidaud, généticienne, Paris
- Pr Michel Vidaud, généticien, Paris
- Pr Pierre Wolkenstein, dermatologue, Créteil
- Dr Ouidad Zehou, dermatologue, Créteil

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

# Annexe 2. Coordonnées des centres spécialisés et des associations de patients

## A. Centres spécialisés

<http://www.neurofibromatoses.aphp.fr>

### 1. Centre de référence labellisé neurofibromatoses

#### Médecin coordinateur NF1 adulte:

Pr Pierre Wolkenstein

Service de dermatologie, CHU, hôpital Henri Mondor. 51 av du Maréchal de Lattre de Tassigny. 94010 Créteil cedex

Mail : pierre.wolkenstein@aphp.fr

Tel : 01 49 81 45 13. Fax : 01 49 81 25 08.

#### Médecins coordinateurs NF1 enfant :

- Pr Diana Rodriguez

Hôpital Armand Trousseau. 26, av du Docteur Arnold-Netter. 75571 PARIS cedex 12

Tél : 01 44 73 65 75. Fax : 01 44 73 69 64. Mail : [pediatrie.neuro@aphp.fr](mailto:pediatrie.neuro@aphp.fr)

- Pr Smail Hadj-Rabia (service de dermatologie) et Pr Stanislas Lyonnet (service de génétique médicale)

Hôpital Necker-Enfants Malades. Tel : 01 44 49 51 53. Fax : 01 44 49 51 50 (service de génétique) / Tel : 01 44 49 46 58 et Fax 01 44 49 46 60 (service de dermatologie). Mail : [smail.hadj@inserm.fr](mailto:smail.hadj@inserm.fr), [stanislas.lyonnet@inserm.fr](mailto:stanislas.lyonnet@inserm.fr)

### 2. Centres de compétences NF1

#### Centres Grand Est

➤ Site Dijon

Médecin coordinateur : Pr Pierre Vabres

Service de dermatologie, CHU, Hôpital du Bocage. 2 bd du Maréchal de Lattre de Tassigny. BP 77908. 21079 Dijon cedex

Tel : 03 80 29 33 36. Fax : 03 80 29 34 26

➤ Site Strasbourg

Médecin coordinateur : Pr Hélène Dollfus  
Service de Génétique Médicale, Hôpital de Hautepierre. av, Molière.  
67098 Strasbourg cedex  
Tel : 03 88 12 81 20. Fax : 03 88 12 81 25

➤ Site Nancy

Médecin coordinateur : Dr. Jean-François Cuny  
Service de Dermatologie, Hôpital Fournier. 36, quai de la Bataille.  
54000 Nancy  
Mail : jf.cuny@chu-nancy.fr  
Tel : 03 83 85 24 65. Fax : 03 83 85 24 12

➤ Site Reims

Médecin coordinateur : Pr Dominique Gaillard  
Service de génétique et de biologie de la reproduction, de Maison  
Blanche. 45, rue Cognacq-Jay. 51092 Reims cedex  
Tel : 03 26 78 85 84. Fax : 03 26 05 87 47  
Co-responsable: Pr Philippe Bernard  
Service de Dermatologie, Hôpital Robert Debré. av, du Général  
Koenig. 51092 Reims cedex  
Tel : 03 26 78 92 92. Fax : 03 26 78 43 71

➤ Site Besançon

Médecin coordinateur : Dr Michelle Senez  
Service de pédiatrie, Hôpital Saint Jacques. 2, Place Saint Jacques.  
25000 Besançon  
Tel : 03 81 21 81 38. Fax : 03 81 21 87 92

### **Centres Grand Ouest**

➤ Site Nantes

Médecin coordinateur : Pr Jean-François Stalder  
Service de dermatologie, Hôtel Dieu .C.H.U. de Nantes. 44035  
Nantes cedex  
Tel : 02 40 08 31 18. Fax: 02 40 08 31 17

➤ Site Caen

Médecin coordinateur: Dr Jean-Sébastien Guillamo  
Service de neurologie « Déjerine », CHU av, de la Côte de Nacre. BP  
95182. 14033 Caen cedex 5

Tel : 02 31 06 46 17. Fax : 02 31 06 46 27 ou 02 31 06 51 16

Co- responsable: Dr Anne Domp martin  
Service de Dermatologie, C.H.U. av, Georges Clemenceau. BP  
95182. 14033 Caen cedex 5

Tel : 02 31 27 25 10. Fax : 02 31 27 25 11

➤ Site Rennes

Médecin coordinateur : Dr Henri Adamski  
Service de Dermatologie, Hôpital Pontchaillou. 2, rue Henri Le  
Guilloux. 35033 Rennes cedex

Tel : 02 99 28 43 68. Fax : 02 99 28 41 00

➤ Site Rouen

Médecin coordinateur : Dr Xavier Balguerie  
Service de Dermatologie, Hôpital Charles Nicolle. 1, rue de Germont.  
76031 Rouen cedex

Tél : 02 32 88 89 90. Tel secrétariat : 02 32 88 80 54. Fax : 02 32 88  
88 55

### **Centre Languedoc- Roussillon**

➤ Site Montpellier

Médecin coordinateur : Pr Bernard Guillot  
Service de Dermatologie , Hôpital Saint Eloi. 80, av Augustin Fliche.  
34295 Montpellier cedex 5

Tel secrétariat d'hospitalisation : 04 67 33 69 32. Tel secrétariat des  
rendez-vous : 04 67 33 69 06. Fax : 04 67 33 69 58

### **Centre Midi-Pyrénées**

➤ Site Toulouse

Médecin coordinateur : Pr Yves Chaix

Unité de Neurologie Pédiatrie, Hôpital des Enfants. 330, av de Grande Bretagne. BP 3119. 31026 Toulouse cedex 3. Tel : 05 34 55 85 77. Fax : 05 35 55 85 73.

Responsable Enfants : Y Chaix – Service de Neurologie Pédiatrie

Responsable Adultes : J Mazereeuw Hautier – Service de Dermatologie, Hôpital Purpan

## **Centre PACA**

### ➤ Site Marseille

Coordinateur : Dr Frédérique Audic  
Pédiatrie et Neurologie Pédiatrique, Hôpital de la Timone Enfants.  
13385 Marseille cedex 05

Tel : 04 42 33 50 31. Mail : faudic@ch-aix.fr et josette.mancini@ap-hm.fr

Co-Responsable : Pr. Philippe Berbis

Service de Dermatologie, Hôpital Nord. Chemin des Bourrelly. 13915  
Marseille cedex 20

Mail : philippe.berbis@ap-hm.fr

Tel : 04 91 96 49 66. Fax : 04 91 96 49 67

### ➤ Site Nice

Médecin coordinateur : Pr Jean-Philippe Lacour

Service de Dermatologie, Hôpital Archet 2. BP 3079. 06202 Nice  
cedex.

Tel : 04 92 03 64 89. Tel secrétariat : 04 92 03 92 11. Fax : 04 92 03  
65 09

## **Centres Auvergne-Rhône-Alpes**

### ➤ Site Lyon

Responsable Coordinateur: Dr. Patrick Combemale

Centre Leon Berard, 28, rue Laennec 69008 Lyon.

Tel : 04 78 78 51 26. Fax : 04 72 36 66 81

Co-responsable : Dr. Stéphane Pinson

Unité de Génétique Moléculaire - Pavillon E, Hôpital Edouard Herriot.  
5, place Arsonval. 69003 Lyon

Tel : 04 72 11 73 80. Fax : 04 72 11 73 81

➤ Site Auvergne

Responsables : Pr. Michel d'Incan  
Service de Dermatologie, CHU Hôtel-Dieu. 63058 Clermont-Ferrand  
cedex 1  
Tel: 04 73 75 05 51. Fax : 04 73 75 05 52  
Mail : mdincan@chu-clermontferrand.fr  
Co-responsable : Dr. Christine Francannet  
Service de Génétique Médicale. CHU Hôtel-Dieu. 63058 Clermont-  
Ferrand cedex 1  
Tel : 04 73 75 00 01. Fax : 04 73 75 06 55

**Centres Limoges- Poitiers-Tours**

➤ Site Tours

Médecin coordinateur : Pr Pierre Castelnau  
Unité de Neurologie Pédiatrique - Pôle de Pédiatrie Médicale, Hôpital  
Clocheville – C.H.R.U. de Tours. 2, Bd Tonnellé. 37044 Tours cedex  
9  
Tel : 02 47 47 82 00. Fax : 02 47 47 82 50  
Co-responsable : Pr Gérard Lorette  
Service de Dermatologie, Hôpital Trousseau. av, de la République.  
Chambray-les-Tours. 37044 Tours cedex 9  
Tel : 02 47 47 46 25. Fax : 02 47 47 82 47

➤ Site Poitiers

Responsable : Dr. Marie Noëlle Loiseau-Corvez  
Service de Pédiatrie, C.H.U. de Poitiers. 2, rue de Milétrie. 86021  
Poitiers cedex  
Mail : m.loiseau-corvez@chu-poitiers.fr  
Tel : 05 49 44 43 22. Fax : 05 49 44 38 20

➤ Site Limoges

Responsable : Pr. Jean-Marie Bonnetblanc  
Service de Dermatologie, Hôpital Dupuytren. 2, av Martin Luther-  
King. 87042 Limoges cedex  
Mail: jean-marie.bonnetblanc@chu-limoges.fr  
Tel : 05 55 05 64 34. Fax : 05 55 05 64 47



## **Centres Nord**

### ➤ Site d'Amiens

Médecin coordinateur : Dr Ali Dadban  
Service de Dermatologie, Hôpital Sud - C.H.U. 80054 AMIENS cedex  
1  
Tel : 03 22 45 58 41. Fax : 03 22 45 57 94

### ➤ Site Berck

Responsable : Dr. Jean-Claude Léonard  
Service de Pédiatrie, Institut Calot. Fondation Hopale. Rue du Dr  
Calot. 62600 Berck sur Mer  
Tel : 03 21 89 20 34. Fax : 03 21 89 20 21

### ➤ Site Lille

Responsable : Pr Emmanuel Delaporte  
Clinique de Dermatologie, Hôpital Claude Huriez – C.H.R.U. rue  
Michel Polonovski. 59037 Lille cedex  
Mail : edelaporte@chu-lille.fr  
Tel : 03 20 44 48 68. Fax : 03 20 44 59 16

## **Centre des DOM-TOM**

### ➤ Site des Antilles

Médecin coordinateur : Dr Nicola Briand  
Service de dermatologie, CHU de Fort de France - Hôpital Pierre Z.  
Quitman. BP 632. 97261 Fort de France cedex  
Tel secrétariat : 05 96 55 21 11

## **B. Associations de patients**

**Association Neurofibromatoses et Recklinghausen**, 53 rue Jule  
Verne 59960 Neuville-en-Ferrain. Mail :  
neurofibromatoses@orange.fr. Tel : 03.20.54.72.76

**Association Kokcinelo**, 10 avenue Professeur Grasset, Bâtiment D,  
34090 Montpellier. Mail : [www.kokcinelo.fr](http://www.kokcinelo.fr)

**Ligue française de lutte contre les neurofibromatoses**, 2 chemin  
des Mésanges. 17540 Anais. Mail: [Ligue-  
Contre.neurofibromatoses@wanadoo.fr](mailto:Ligue-Contre.neurofibromatoses@wanadoo.fr)

**Association Neuro cocci** : 5 rue de Bruxelles 28110 Lucé. Lien:  
<http://neurococci.com>. Tel : 09 50 07 17 74

## Annexe 3. Echelles d'évaluation

### Echelles de sévérité

Index de Riccardi		
Grades de sévérité	Formes de sévérité	Description clinique
Grade 1	Forme frustrée	Présence minimale de quelques signes de NF1
Grade 2	Forme bénigne	Présence de signes suffisants pour en faire une maladie évidente mais sans atteinte significative pour la santé (ex : nombre modeste de TCL et quelques NF)
Grade 3	Forme modérée	Présence de signes affectant la santé de manière maîtrisable. Pas de réduction de l'espérance de vie.
Grade 4	Forme grave	Présence d'une atteinte grave difficile à prendre en charge (scoliose sévère, retard mental...) ou diminution de l'espérance de vie (néoplasie...)

Index d'Ablon		
Grades de sévérité	Formes de sévérité	Description clinique
Grade 1	Peu visible	Pas de NF visible en dehors des zones couvertes par les médecins.
Grade 2	Modérément visible	Quelques NF visibles, légère scoliose ou malformations osseuses sans boiterie.
Grade 3	Très visible	Nombreux NF sur le visage, scoliose grave, boiterie.

### Echelles d'évaluation de la qualité de vie

Skindex-France					
Avec quelle fréquence, au cours des derniers 7 jours, les phrases suivantes s'appliquent-elles à votre cas ?	Jamais	Rarement	De temps en temps	Souvent	Tout le temps
Ma peau me fait mal.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau perturbe mon sommeil.	1	2	3	4	5
Je crains que mon problème de peau soit grave.	1	2	3	4	5
J'ai du mal à travailler ou à avoir des activités à cause de mon	1	2	3	4	5

problème de peau.					
Mon problème de peau influence ma vie sociale.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau me déprime.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau me cause des sensations de brûlures ou de picotements.	1	2	3	4	5
J'ai tendance à rester chez moi à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
J'ai peur d'avoir des cicatrices à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
Ma peau me démange.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau modifie mes contacts avec les gens que j'aime.	1	2	3	4	5
J'ai honte de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
J'ai peur que mon problème de peau s'aggrave.	1	2	3	4	5
J'ai tendance à faire les choses tout(e) seul(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau me met en colère.	1	2	3	4	5
Le contact avec l'eau est gênant physiquement pour mon problème de peau (me doucher ou me laver les mains).	1	2	3	4	5
L'état de ma peau rend les démonstrations d'affection difficiles.	1	2	3	4	5
Je suis inquiet(e) au sujet des effets secondaires des traitements/médicaments pour ma peau.	1	2	3	4	5
Ma peau est irritée.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau perturbe mes relations avec les autres.	1	2	3	4	5
Je suis gêné(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
L'état de ma peau est un problème pour les gens que j'aime.	1	2	3	4	5
Je me sens frustré(e) à cause de mon problème de peau.	1	2	3	4	5
J'ai la peau sensible	1	2	3	4	5
Mon problème de peau modifie mon désir d'être avec les gens.	1	2	3	4	5
Je me sens humilié(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau me cause des saignements.	1	2	3	4	5
Je suis ennuyé(e) par mon problème de peau.	1	2	3	4	5
Mon problème de peau perturbe ma vie sexuelle.	1	2	3	4	5
Je suis fatigué(e) à cause de mon	1	2	3	4	5

problème de peau.					
-------------------	--	--	--	--	--

<b>Index de qualité de vie en dermatologie (DLQI)</b>				
Au cours des derniers 7 jours, ...	Enormément	Beaucoup	Un peu	Pas du tout/Non concerné(e)
Votre peau vous a-t-elle démangée, fait souffrir ou brûlée?	3	2	1	0
Vous êtes vous senti(e) gêné(e) ou complexé(e) par votre problème de peau?	3	2	1	0
Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour faire vos courses, vous occuper de votre maison ou pour jardiner ?	3	2	1	0
Votre problème de peau vous a-t-il influencé(e) dans le choix des vêtements que vous portiez?	3	2	1	0
Votre problème de peau a-t-il affecté vos activités avec les autres ou vos loisirs?	3	2	1	0
Avez-vous eu du mal à faire du sport à cause de votre problème de peau?	3	2	1	0
Votre problème de peau vous a-t-il gêné(e) pour travailler ou étudier?	3	2	1	0
Votre problème de peau vous a-t-il rendu difficiles vos relations avec votre conjoint(e), vos amis proches ou votre famille?	3	2	1	0
Votre problème de peau vous a-t-il rendu votre vie sexuelle difficile ?	3	2	1	0
Le traitement que vous utilisez pour votre peau a-t-il été un problème (prise de temps, salissure...) ?	3	2	1	0

# Références bibliographiques

DeBella K, Szudek J, Friedman J M. Use of The National Institutes of Health Criteria for Diagnosis of Neurofibromatosis 1 in Children. *Pediatrics*, 2000

Pinson S, Créange A, Barbarot S. [Recommendations for the treatment of neurofibromatosis type 1]. *J Fr Ophtalmol*. 2002.

Sbidian E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L. NF-1Score: A Prediction Score for Internal Neurofibromas in Neurofibromatosis-1. *Journal of Investigative Dermatology*. 2010.

Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012.

Standards, Options et Recommandations 2006 pour la prise en charge des patients adultes atteints de sarcome des tissus mous, de sarcomes utérin ou de tumeur stromale gastro-intestinale. Mise à jour mars 2006