

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

Argumentaire

Centre de référence labellisé NEUROFIBROMATOSES

Août 2021

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence des neurofibromatoses. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur la Neurofibromatose 1. Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence <http://neurofibromatoses.aphp.fr>

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule	6
Argumentaire.....	7
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	34
Annexe 2. Liste des participants	35
Annexe 3. Autre	37
Références bibliographiques	38

Liste des abréviations

AAH	Allocation aux Adultes Handicapés
AEEH	Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AVC	Accident Vasculaire Cérébral
BMP-2	Bone morphogenetic protein 2
BRCA1	BRest CAncer gene
CDKN	Cyclin dependent kinase inhibitor
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DLQI	Dermatology Life Quality Index
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
FDG	Fluorodésoxyglucose
FNCLCC	Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer
GH	Growth Hormone
GIST	Gastrointestinal stromal tumor
GVO	Gliome des Voies Optiques
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Hypertension Artérielle
HTAP	Hypertension artérielle pulmonaire
INCa	Institut National du Cancer
IRM	Imagerie par Résonnance Magnétique
LMMJ	Leucémie myélomonocytaire juvénile
MAPA	Mesure Ambulatoire de la Pression Artérielle
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
PDGFRA	Platelet-derived growth factor receptor A
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
NetSarc-ResOs	Réseau de Référence Clinique des Sarcomes
NF	Neurofibromes
NF1	Neurofibromatose 1
NFS	Numération de la formule sanguine
NIH	National Institutes of Health
NYHA	New York Heart Association
OBNI	Objets Brillants Non Identifiés
OCT	Optical Coherence Tomography
ORL	Oto-Rhino-Laryngologistes
PCR	Polymerase Chain Reaction
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
RESAP	REseau Sarcome AP-HP

QI	Quotient Intellectuel
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
RRePS	Réseau de Référence en Pathologie des Sarcomes
SNC	Système nerveux central
SPRED1	Sprouty-related, EVH1 domain containing 1 protein
SUV	Standard Uptake Value
TA	Tension artérielle
TCL	Taches café-au-lait
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité
TDM	Tomodensitométrie
TSA	Trouble du spectre autistique
TEP	Tomographie par émission de positons
TERT	Telomerase reverse transcriptase
TMGNP	Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
SEP	Sclérose en plaques

Préambule

Le PNDS sur la neurofibromatose 1 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Argumentaire

Le PNDS pour la Neurofibromatose 1 avait initialement été élaboré en 2016 par le réseau NF-France, avec le soutien méthodologique de la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005-2008. Notre groupe d'experts sur la NF1 a réalisé les précédentes recommandations sur la base d'une recherche bibliographique de 1966 à 1999 initialement, suivie d'une revue de la littérature des articles publiés entre le 1er janvier 2000 et le 11 Août 2013. Il est renouvelé en 2021.

Pour cette mise à jour, le groupe de travail a consulté les principales références de la littérature (essais cliniques, études de cohortes cliniques et grandes séries de cas) et les principaux ouvrages de génétique, pédiatrie, médecine interne, dermatologie et neurologie, adulte et pédiatrique, publiés en langue anglaise et française indexés dans Pubmed de août 2013 à décembre 2020, à partir du mots-clé « neurofibromatosis 1 ». Seuls les articles concernant les manifestations cliniques et la prise en charge ont été retenus. Seuls les articles pertinents avec le meilleur niveau de preuve par thématique ont été pris en compte pour la rédaction d'un 1er 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. Lorsque les données étaient absentes ou insuffisantes, des avis d'experts ont été fournis. Ces recommandations sur la prise en charge clinique sont dérivées d'un consensus entre cette littérature et l'expertise collective des auteurs.

Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, et al. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics. 2018;20(7):671-82. Etats-Unis	Prise en charge des adultes atteints de NF1	Oui	Oui Experts en biologie osseuse, génétique, cancer, cancer du sein, neuropathie et douleur chronique et vasculopathie	Non	Adultes NF1	Grade B : Lignes directrices pour le suivi et des adultes NF1
Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, et al. Health Pediatrics. 2019;143(5). Etats-Unis	Prise en charge des enfants atteints de NF1	Non	Oui Généticiens, pédiatres, neurologues	Non	Enfants NF1	Grade B : Lignes directrices pour le suivi et des enfants NF1
Daly MB, Pilarski R, Berry M, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. J Natl Compr Canc Netw. 2017;15(1):9-20.	Dépistage du cancer du sein chez les patientes NF1	Non	Oui Généticiens, oncologues	Non	Adultes NF1	Grade A : Dépistage : mammographie annuelle et envisager une IRM mammaire avec contraste à partir de 30 ans
Casali PG, et al. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology 2018; 29: iv268-iv269.	Prise en charge des sarcomes	Non	Oui Oncologues	Non	Sarcomes	Grade A

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, et al. Hered Cancer Clin Pract 2019; 17: 12. Etats-Unis	Evaluation du risque du cancer du sein chez les patients NF1	oui	Études cas-témoins ou cohorte, études évaluant l'association entre NF1 et l'incidence du cancer du sein; risques rapporté (SIR, RR, OR, HR) avec IC.	NF1	Répartition par âge des cas incidents et répartition par âge des décès dus au cancer du sein chez la femme	Les patients NF1 <50 ans ont un risque 5 fois plus accru de cancer de sein, présentent avec une maladie plus avancée, et une mortalité plus élevée.
Beaussart ML, Barbarot S, Mauger C, Roy A. Systematic. J Int Neuropsychol Soc. 2018;24(9):977-94. France	Evaluation des fonctions exécutives chez les enfants NF1 d'âge préscolaire et scolaire	oui	Toutes les études ont été incluses	NF1	QI, TDAH, mémoire de travail, contrôle inhibiteur, flexibilité cognitive et planification / résolution de problèmes	Les déficits des fonctions exécutives sont une caractéristique essentielle chez les enfants atteints de NF1 et une identification précoce des dysfonctionnements exécutifs est essentielle pour limiter leur impact sur la qualité de vie.
Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA, et al. Neuropsychol Rev 2018; 28: 317-340. Australie	Evaluation du trouble du spectre autistique chez les enfants NF1	oui	Recherche originale Publiée dans une revue à comité de lecture. Rapport d'un parent ou d'un observateur concernant les symptômes	Enfants NF1	Questionnaires aux parents, instituteurs et patients	Il existe des déficits du fonctionnement social dans la NF1 ainsi que de traits de TSA dans un sous-ensemble d'individus atteints de NF1

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			de TSA Utilisation de mesures quantitatives ou des outils de diagnostic clinique. Comparaison des résultats à des données normatives standardisées. Participants humains			
Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, et al. Clin Genet 2015; 87: 401-410. Italie	Evaluation de l'histoire naturelle de la neurofibromatose rachidienne	oui	Toutes les études ont été incluses (20)	Patients NF1 avec neurofibromes rachidiens	La présence de plusieurs neurofibromes histologiquement prouvés avec atteinte bilatérale des racines nerveuses	Le diagnostic repose sur la visualisation des neurofibromes (l'IRM) impliquant chaque racine nerveuse, bilatéralement.
Vranceanu AM, et al. Journal of neuro-oncology 2013; 114: 257-262.	Evaluation de la qualité de vie des patients NF1 NF2, schwann	oui	Etudes originales, patients NF1, NF2, schwann, >18ans, Echelle standardisée de qualité de vie	Patients NF1, NF2, schwann	Patients ayant eu une évaluation de la qualité de vie	Compte tenu de la diminution de la qualité de vie des patients atteints de NF, il est important d'examiner plus en détail les facteurs psychosociaux de cette population
Vranceanu AM, et al. Journal of neuro-oncology 2015; 122: 219-228.	Evaluation de la qualité de vie des patients NF1	oui	Etudes originales, patients NF1, NF2, schwann, <18ans, Echelle standardisée de qualité de	Enfants NF1, NF2, schwann	Enfants ayant eu une évaluation de la qualité de vie	Diminution de la qualité de vie.

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
			vie			

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Widemann, B. C., et al. (2014) Pediatr Blood Cancer 61(9): 1598-1602.	Evaluation de la pirfenidone dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Pirfenidone	Temps de progression	Pas suffisamment d'avantage clinique
Widemann, B. C., et al. (2014). Neuro Oncol 16(5): 707-718.	Evaluation du tipifarnib dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Tipifarnib	Temps de progression	Pas suffisamment d'avantage clinique
Weiss B, et al. Pediatric blood & cancer 2014; 61: 982-986.	Evaluation du sirolimus dans le traitement des neurofibromes plexiformes non progressifs chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Sirolimus	Réduction de la taille du NF plexiforme	Pas suffisamment d'avantage clinique
Weiss, B., et al. (2015). Neuro Oncol 17(4): 596-603.	Evaluation du sirolimus dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Sirolimus	Temps de progression	Pas suffisamment d'avantage clinique
Jakacki, R. I., et al. (2017). Neuro Oncol 19(2): 289-297.	Evaluation de l'interferon alfa-2b dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Interferon alfa-2b	Temps de progression Réduction $\geq 20\%$ de la taille du NF plexiforme	Réduction de la taille des NF plexiformes chez un nombre très limité de patients
Robertson, K. A., et al. (2012). Lancet Oncol 13(12): 1218-1224	Evaluation de l'imatinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Imatinib	Temps de progression Réduction $\geq 20\%$ de la taille du NF plexiforme	Réduction de la taille des NF plexiformes chez un nombre très limité de patients
Dombi, E., et al.	Evaluation du	Essai phase	Enfants et jeunes	Selumetinib	Réduction	Réduction $\geq 20\%$ de

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
(2016). N Engl J Med 375(26): 2550-2560.	selumetinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	I, Grade B	adultes ayant des NF plexiformes		≥ 20% de la taille du NF plexiforme	la taille du NF plexiforme chez 71% des patients.
Gross, A. M., et al. (2020). N Engl J Med 382(15): 1430-1442.	Evaluation du selumetinib dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez les enfants et adultes NF1	Essai phase II, Grade B	Enfants et jeunes adultes ayant des NF plexiformes	Selumetinib	Réduction ≥ 20% de la taille du NF plexiforme	Réduction ≥ 20% de la taille du NF plexiforme chez 70% des patients.
Fangusaro J, et al. The Lancet Oncology 2019; 20: 1011-1022.	Evaluation du selumetinib dans le traitement du gliome de bas grade	Essai phase I, grade B	Enfants ayant des gliomes de bas grade	Selumetinib	Diminution de la taille du GVO	La survie sans progression de deux ans chez les patients NF1 était de 96% et 10 patients sur 25 (40%) ont obtenu une réponse partielle
Gururangan S, et al. Neuro Oncol 2014; 16: 310-317	Evaluation du bevacizumab + irinotecan dans le traitement du gliome de bas grade	Essai phase II, grade B	Enfants ayant des gliomes de bas grade	bevacizumab + irinotecan	Diminution de la taille du GVO ou progression	contrôle durable de la maladie
Higham CS, et al. Sarcoma 2017; 2017: 8685638.	Evaluation de la chimiothérapie dans le traitement des TMGPN	Essai phase II	Adultes ayant TMGPN	ifosfamide/ doxorubicin ifosfamide/ etoposide.	Réponse partielle, Maladie stable	La place de la chimiothérapie adjuvante est débattue et peut être proposée notamment dans le cadre d'essais thérapeutiques
Uusitalo E, et al (2016). J Clin Oncol; 34: 1978-1986.	Evaluation du risque de cancer chez les patients NF1	Etude de registre au niveau national, Grade B	Patients NF1	-	Prévalence de cancer	Risque accru de cancer
Uusitalo E, et al. (2017) Br J Cancer; 116: 211-217.	Evaluation du risque de cancer du sein chez les patientes NF1	Etude de registre au niveau national, Grade B	Patientes NF 1	-	Prévalence de cancer du sein	Risque accru de cancer du sein
Uusitalo E, et al. The Journal of investigative dermatology 2015; 135: 904-	Evaluation de l'incidence et mortalité de la NF1 dans la population finlandaise	Etude de registre comparative au niveau national,	Patients NF 1	-	Incidence, mortalité	Incidence à la naissance proche de 1/2000, mortalité 16.5 ans plus tôt chez les hommes et

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
906.		Grade B				26.1 ans plus tôt chez les femmes.
Evans DGR, et al. Genetics 2020; 22: 398-406.	Evaluation du risque de cancer du sein dans contralatéral chez les patientes NF1	Etude de cohorte, Grade B	Patientes NF 1	-	Prévalence de cancer du sein contralatéral	Risque accru de cancer du sein contralatéral
Kepenekian L, et al. Eur J Endocrinol 2016; 175: 335-344.	Evaluation de la prévalence du phéochromocytome / paragangliome chez les patients NF1	Etude de cohorte, prospective, Grade B	Patients NF1	-	Prévalence du phéochr. et paragangliome	Prévalence élevée justifiant un dépistage à partir de l'âge de 35 ans
Afridi SK, et al. Am J Med Genet A 2015; 167A: 2282-2285.	Evaluation de la prévalence des migraines chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Prévalence des migraine	Prévalence élevée de migraine
Akshintala S, et al. Neuro Oncol. 2020.	Analyse de croissance des NF plexiformes	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1	-	Croissance des NF plexiformes sur IRM	Les NF plexiformes ont leur taux de croissance le plus rapide durant l'enfance.
Amirian ES, et al, Journal of neuro-oncology 2014; 116: 609-616.	Evaluation des TMGPN chez les adultes et enfants NF1	Etude comparative, Grade B	Patients NF1		Facteurs pronostiques des TMGPN	Détermination des facteurs pronostiques des TMGPN chez les adultes et enfants NF1
Armand ML, et al. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 94.	Evaluation de la charge de morbidité spécifique à la NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Questionnaire Burden of NF1 (BoN)	Validation du questionnaire
Armstrong L, et al. Am J Med Genet A 2013; 161A: 1654-1661.	Evaluation du phénotype osseux des enfants NF1	Etude comparative, Grade C	Enfants NF1	-	pQCT, DXA	Phénotype osseux moins mature chez les patients NF1
Arrington DK, et al. Journal of neurosurgery Pediatrics 2013; 11: 410-416.	Evaluation des malformations du crâne et dysplasies chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	-	La majorité des malformations du crâne chez les patients NF1 sont associées à une lésion structurale adjacente (NF plexiforme)
Avery RA, et al.	Evaluation de la	Etude	Enfants ayant	OCT	Dépistage	L'OCT peut

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
JAMA Ophthalmol 2014; 132: 265-271.	sensitivité et spécificité de la tomographie par cohérence optique pour dépister des perturbations visuelles secondaires au GVO	transversale comparative prospective, Grade B	GVO		des perturbations visuelles	différencier les jeunes enfants avec et sans perte de vision des OPG
Azizi AA, et al. Neuro Oncol 2020.	Identifier les facteurs de risque associés à la progression visuelle et les indications de traitement chez les patients pédiatriques atteints de gliomes de la voie optique	Etude de cohorte, Grade B	Enfants NF1 ayant GVO	-	Données visuelles et d'imagerie	Symptomatologie, atrophie optique et antécédents de perte de vision sont des mauvais facteurs
Banerjee A, et al. Neuro Oncol 2017; 19: 1135-1144.	Evaluation du selumetinib dans le traitement des GVO	Etude phase I, Grade B	Enfants NF1 ayant GVO	Selumetinib	Diminution de la taille du GVO	Le sélumétinib a une activité antitumorale prometteuse chez les enfants atteints de GVO
Bardo-Brouard P, et al. Curr Med Res Opin 2018; 34: 887-891.	Evaluation de la capssaïcine dans le traitement des douleurs neuropathiques	Etude interventionnelle, série de cas, Grade C	Patients NF1 ayant des douleurs neuropathiques	Capsaïcine 8% locale en patch	Soulagement de la douleur	La capsaïcine 8% locale en patch est efficace chez un tiers des patients ayant une douleur neuropathique
Barnett C, et al. Muscle Nerve 2019; 60: 673-678.	Evaluation des neuropathies à petites fibres chez les patients NF1	Etude observationnelle, série de cas, Grade C	Patients NF1	Etudes de conduction nerveuse	Anomalies de conduction nerveuse	La neuropathie à petites fibres peut être fréquente
Belkin DA, JAMA dermatology 2017; 153: 1158-1161.	Traitement laser des taches café-au-lait (TCL)	Etude interventionnelle, série de cas, Grade C	Patients ayant des taches café-au-lait	Lasers : 755-nm alexandrite picosecond laser, Q-switched ruby laser, Q-switched alexandrite laser, or Q-switched 1064-nm Nd:YAG laser	Échelle visuelle analogique (EVA)	Les caractéristiques morphologiques des TCL prédisent la réponse au laser
Ben-Shachar S, et al. Eur J Hum Genet 2013; 21: 535-539.	Evaluation de la corrélation phenotype-génotype des patients NF1	Série de cas, Grade B	Patients NF1 ayant des sténoses pulmonaires	Génotypage	-	Les sténoses pulmonaires chez les patients NF1 sont associées à des

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	ayant des sténoses pulmonaires					mutations faux-sens (in frame)
Ben-Shachar S, et al. J Am Acad Dermatol 2017; 76: 1077-1083 e1073.	Evaluation des enfants ayant des TCL	Etude observationnelle retrospective, Grade C	Enfants ayant des TCL	-	Mutation NF1	Développement d'un algorithme permettant d'évaluer le risque d'avoir une NF1 à partir de la présence des TCL chez un enfant
Bergqvist C, et al. Orphanet J Rare Dis 2020; 15: 186.	Evaluation de la prévalence et risque des scléroses en plaques (SEP) chez les patients NF1	Etude observationnelle, Grade C	Adultes NF1	-	-	Risque accru de SEP chez les adultes NF1
Bernthal NM, et al. J Surg Oncol 2014; 110: 813-816.	Evaluation de l'effet des marges de résection sur l'évolution des TMGNP de bas grades et neurofibromes dysplasiques	Etude retrospective, Grade C	Patients ayant des TMGNP de bas grades et neurofibromes dysplasiques	Exérèse chirurgicale	Récurrence, métastase	Aucun patient n'a développé de maladie métastatique ni n'est décédé des suites de la maladie malgré un taux élevé de marges chirurgicales microscopiquement positives (78%)
Bessis D, et al. Annales de dermatologie et de venerologie 2019; 6368: A1-A374.	Traitement de neurofibromes profonds rachidiens par tramétinib.	Etude d'un cas, Grade C	Patient NF1 ayant des neurofibromes profonds rachidiens	Tramétinib	Régression des tumeurs, évaluation clinique et imagerie (IRM)	Le tramétinib peut être proposé aux patients NF1 ayant des neurofibromes profonds rachidiens inopérables.
Billiet T, et al. Neuroimage Clin 2014; 4: 649-658.	Caractérisation des objets brillants non identifiés à l'IRM	Etude observationnelle, Grade C	Patient NF1 ayant objets brillants non identifiés	3-Tesla dIRM	-	La démyélinisation et la dégénérescence axonale sont peu susceptibles d'être présentes dans les UBO
Blanchard G, et al. Eur J Paediatr Neurol 2016; 20: 275-281.	Evaluation de l'imagerie des voies optiques et cérébrale par IRM chez le jeune enfant NF1	Etude de cohorte, Grade B	Jeunes enfants NF1	IRM	Développement de GVO	L'imagerie systématique des voies optiques et cérébrale par IRM chez le jeune enfant NF1 sans symptôme n'est pas justifiée dans la mesure où seules les formes symptomatiques nécessitent un

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						traitement
Brahmi M, et al. PLoS One 2015; 10: e0138386.	Evaluation de la biopsie percutanée dirigée sur l'hyperfixation TEP-FDG pour discriminer les TMGNP	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1 avec suspicion de TMGNP	biopsie percutanée dirigée	TMGNP prouvée histologiquement	La biopsie percutanée dirigée sur l'hyperfixation TEP-FDG permet de discriminer avec certitude les TMGNP avec une valeur prédictive positive de 100 % et une valeur prédictive négative de 99 %
Brandicourt P, et al. Neurochirurgie 2018; 64: 63-67.	Rapport d'un cas d'un syndrome de Moyamoya après irradiation cérébrale	Rapport d'un cas, Grade I	Patients NF1 avec GVO	-	-	L'irradiation cérébrale est donc à éviter chez les patients NF1
Cambiaso P, et al. Am J Med Genet A 2017; 173: 2353-2358.	Evaluation de la prévalence d'excès d'hormone de croissance GH chez les enfants NF1 ayant un GVO	Etude de cohorte observationnelle, Grade C	Enfants NF1 ayant un GVO	-	Taux GH	L'excès de GH est fréquent chez les patients NF1
Cannon A, et al. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 31.	Evaluation de l'histoire naturelle des neurofibromes cutanés	Etude de cohorte, prospective, observationnelle, Grade C	Adultes NF1	-	Evaluation du nombre et volume des neurofibromes cutanés	Le taux d'augmentation est variable selon l'individu et la région du corps
Chamseddin BH, JCI Insight 2019; 5.	Description d'une technique qui consiste en un shaving à l'aide d'un bistouri ou d'une lame dermablade de la portion externe du neurofibrome suivi de sa composante dermique.	Etude prospective, Grade C	Patients NF1 avec neurofibromes cutanés	Exérèse chirurgicale	DLQI	Nouvelle technique d'exérèse des N cutanés
Cipolletta S, et al. Child Care Health Dev 2018; 44: 260-268.	Evaluation du retentissement psychologique	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Echelles psychiatriques	La NF1 est associée à une anxiété et des troubles de la personnalité
Cohen JS, et al.	Evaluation de la	Etude	Patients NF1	-	Echelles	La NF1 est associée

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Clin Genet 2015; 88: 425-430.	prévalence de syndrome dépressif chez les patients NF1	transversale, Grade C			de qualité de vie et dépression	à des syndromes dépressifs
Cohen PR. Et al. Dermatol Online J 2016; 22.	Rapport d'un cas de cancer chez un patient ayant une NF segmentaire	Rapport de cas, Grade I	Patient ayant une NF segmentaire	-	-	Possibilité d'un surrisque de cancers au cours de la NF segmentaire
Combemale P, et al. PLoS One 2014; 9: e85954.	Evaluation de la TEP-IRM pour détecter une TMGNP	Etude retrospective multicentrique, Grade B	Patients NF1 ayant une suspicion de TMGNP	TEP-IRM		Le rapport de fixation SUV maximale de la tumeur sur celle du foie a une valeur prédictive de 99 % de la bénignité de la lésion s'il est inférieur à 1,5
Corsello G, et al. Ital J Pediatr 2018; 44: 45.	Evaluation clinique et moléculaire des patients NF1	Etude observationnelle, Grade C	Patients NF1	-	-	Description du large spectre de manifestations cliniques chez les patients NF1
Crucis A, et al. Pediatric blood & cancer 2015; 62: 1733-1738.	Evaluation de la prévalence des rhabdomyosarcomes chez les patients NF1	Etude de cohorte observationnelle, Grade C	Patient NF1	-	-	Les rhabdomyosarcomes sont des sarcomes rares (1%) mais plus fréquemment retrouvés chez les enfants atteints de NF1 que dans la population générale
Cutruzzola A, Sci Rep. 2020;10(1):12070.	Evaluation de la fonction cardiaque des patients NF1	Etude transversale, Grade C	NF1	-	Fonction cardiaque	Les jeunes patients NF1 peuvent présenter des changements morphologiques et fonctionnels cardiaques précoces
D'Arco F, Radiol Med 2014; 119: 415-421.	Evaluation des sténoses des artères cérébrales chez les patients NF1	Etude observationnelle transversale, Grade C	Patients NF1	IRM cérébrale	Sténose cérébrale	De multiples sténoses artérielles intracrâniennes ont été trouvées chez six patients (7,4%)
Da Silva AV, et al. BMC Cancer 2015; 15: 183.	Rapport d'un cas de cancer de sein chez une patiente NF1	Rapport d'un cas, Grade I	Patiente NF1	-	-	Importance du dépistage précoce du cancer du sein chez les patientes NF1

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Demir Gundogan B, et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol 2020.	Rapport de cas co-existence d'un syndrome de néoplasie endocrinienne multiple (NEM) chez des patients NF1	Rapport de cas, Grade I	Patients NF1	-	-	La co-existence d'une NEM est possible chez les patients NF1
Descheemaeker MJ, et al. J Intellect Disabil Res 2013; 57: 874-886.	Evaluation des troubles neuropsychologiques chez les patients NF1	Etudes comparatives, Grade C	Patients NF1	-	Echelles psychologiques et psychiatriques	La NF1 est associée à des troubles neuropsychologiques
Dhers M, et al. Annales de dermatologie et de venerologie 2018; 145: S203-S204.	Suivi évolutif et diagnostic final des taches café-au-lait multiples du jeune enfant.	Etude rétrospective, Grade C	Enfants NF1 ayant des TCL	-	Diagnostic NF1	Un suivi identique à celui de la NF-1 est nécessaire lorsque les critères diagnostiques sont en nombre insuffisant lors de la première visite.
Doser K, Am J Med Genet A 2020; 182: 1704-1715.	Evaluation du retentissement psychologique au cours de la NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Echelles psychologiques	Une anxiété et des syndromes dépressifs sont associés à la NF1
Duat-Rodriguez A, et al. Pediatric neurology 2014; 50: 96-98.	Rapport d'un cas d'un syndrome de Moyamoya	Etude de cas, grade I	Patient NF1	-	-	La NF1 peut être associée à un syndrome de Moyamoya
Dubov T, et al. Pediatric nephrology (Berlin, Germany) 2016; 31: 131-136.	Evaluation de la tension artérielle des enfants NF1	Etude de cohorte, transversale, Grade C	Enfants NF1	-	Tension artérielle	La tension artérielle est élevée chez les enfants NF1
Dunn GP, J Neurosurg 2013; 118: 142-148.	Evaluation de l'excérèse chirurgicale des TMGNP	Etude rétrospective transversale, Grade C	Patients NF1 ayant eu un TMGNP résecté	-	Survie globale	La résection totale et le statut des marges ont un rôle statistiquement important dans la prolongation de la survie globale des patients atteints NF1
Ercolino T, et al. Gene 2014; 536: 332-335.	Rapport de cas, patient ayant mutations <i>NF1</i> et <i>RET</i>	Rapport de cas, Grade I	Patient ayant mutations <i>NF1</i> et <i>RET</i>	-	-	-
Evans DG, et al. EBioMedicine	Recherche de mutation génétique	Etude de cohorte,	Patients ayant des TCL entre 0-	-	Séquençage ARN	66% avaient une NF1, 9% avaient le

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2016; 7: 212-220.	chez des patients ayant des TCL	Grade B	20 ans			syndrome de Legius et 25% n'avaient aucune maladie associée
Fenot M, J Am Acad Dermatol. 2014 Aug;71(2):389-90.	Evaluation de la prévalence des xanthogranulomes juvéniles chez les enfants NF1	Etude rétrospective, Grade C	Enfants NF1	-	Survenue de xanthogranulome juvéniles	Le xanthogranulome juvénile est fréquent chez les enfants NF1 (38%). Il apparaît chez l'enfant de moins de 2 ans et disparaît généralement spontanément avant l'âge de 5 ans.
Ferkal S, et al. Annales de dermatologie et de vénéréologie 2018; 145: S71.	Evaluation des patients NF1 ayant un phénotype à risque par TEP/IRM pour dépister des transformations malignes de NF internes.	Etude de cohorte prospective, Grade B	Patients NF1 ayant un phénotype à risque	TEP/IRM	Transformation maligne de NF internes	La TEP-IRM permet d'étudier simultanément les paramètres scintigraphiques et IRM des lésions suspectes et ce, plus finement que sur une TEP-TDM, en un examen unique et non irradiant.
Ferner RE, et al. Health and quality of life outcomes 2017; 15: 34.	Evaluation et validation d'un questionnaire de qualité de vie spécifique à la NF1	Etude transversale, Grade B	Patients NF1	Questionnaire INF1-QOL	Corrélation avec EuroQol	Le questionnaire sur l'impact de la NF1 sur la qualité de vie (INF1-QOL) est un questionnaire spécifique à la NF1, qui corrèle bien avec la gravité de la maladie car il comprend le large spectre des manifestations liées à la NF1.
Ferrari F, et al. JAMA Dermatol 2014; 150: 42-46.	Evaluation de la prévalence des xanthogranulomes juvéniles et nævus anémiques chez les patients NF1	Etude rétrospective transversale, Grade C	Patients NF1	-	Présence de xanthogranulomes juvéniles et nævus anémiques	Les xanthogranulomes juvéniles et nævus anémiques sont fréquents chez les enfants NF1 <2 ans et pourraient servir de critères diagnostiques

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Fjermestad KW, et al. J Genet Couns 2018; 27: 1102-1110.	Evaluation de la qualité de vie des patients NF1	Etude de cas témoin, Grade B	Patients NF1	-	Questionnaire qualité de vie	La qualité de vie est altérée chez les patients NF1
Fjermestad KW. Occup Med (Lond) 2019; 69: 504-510.	Evaluation de l'insertion professionnelle des patients NF1	Etude de cas témoin, Grade B	Patients NF1	-	Questionnaire qualité de vie	L'insertion professionnelle des patients NF1 est impactée
Gabriel S, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2013; 79: 170-177.	Evaluation de la TEP/ F-DOPA pour détecter des paragangliomes extra-abdominaux	Etude transversale, Grade B	Patients ayant des paragangliomes	TEP/ F-DOPA	Détection de paragangliomes	La TEP/ F-DOPA permet de détecter des paragangliomes extra-abdominaux
Garcia-Martinez FJ, et al. J Am Acad Dermatol. 2020.	Evaluation des macules hypochromiques chez les patients NF1	Etude comparative, Grade C	Enfants NF1 ayant des macules hypochromiques	-	Macules hypochromiques	Prévalence 14%
Garg S, et al. Pediatrics 2013; 132: e1642-1648.	Evaluation de la prévalence des troubles du spectre autistique (TSA) chez les patients NF1	Etude de registre, grade B	Patients NF1	-	TSA	Les TSA sont fréquents chez les patients NF1
Glombova M, et al. Brain Dev 2019; 41: 678-690.	Evaluation de l'incidence des GVO et autres gliomes chez les enfants NF1	Etude de cohorte, Grade B	Enfants NF1	-	Survenue de gliomes	Les gliomes peuvent être responsables d'une hydrocéphalie obstructive sévère accompagnée de complications fréquentes
Goktas S, et al. J Pediatr Ophthalmol Strabismus 2014; 51: 204-208.	Evaluation de la fréquence des anomalies choroïdiennes chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Enfants et jeunes adultes NF1	-	Anomalies choroïdiennes sur fond d'œil	Les anomalies choroïdiennes sont fréquentes chez les patients NF1
Griffith JL, et al. Neurol Clin Pract 2018; 8: 283-291.	Définir les caractéristiques radiologiques qui différencient les hyperintensités T2 néoplasiques et non néoplasiques	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1	IRM	hyperintensités T2	L'hyperintensité T2 (T2H) est un marqueur très sensible et spécifique pour le diagnostic de NF1. Les OBNI constituent la majorité des T2H
Gross AM, et al. Neuro Oncol 2018; 20: 1643-1651.	Evaluer si l'augmentation du volume des NF plexiformes dans la	Etude rétrospective de cohorte, Grade B	Patients NF1 ayant des NF plexiformes	-	Douleur, dysfonctionnement moteur,	De nombreux NF plexiformes étaient associés à une morbidité

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	NF1 est associée à une augmentation de la morbidité liée aux NF plexiformes				perte de vision et chirurgie liée au NF plexiforme	cliniquement significative au départ
Gruber LM, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 141-149.	Décrire la prévalence, la présentation clinique des phéochromocytomes et paragangliomes chez les patients NF1	Etude rétrospective de cohorte, Grade C	Patients NF1	-	Présence de phéochromocytomes et paragangliomes	Prévalence de 3% Age médian 41
Guiraud M, et al. Orphanet J Rare Dis 2019; 14: 286.	Evaluation du fardeau lié aux NF cutanés	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Questionnaire	L'étude confirme le fardeau lié aux NFcut, la crainte liée à l'évolution et la chirurgie et le laser comme traitements actuels de référence.
Harrison B, et al. The Journal of hand surgery 2013; 38: 1571-1574.	Association entre NF1 et tumeurs glomiques	Etude transversale, Grade C	Patients avec tumeurs glomiques	-	Diagnostic NF1	Il existe une forte association épidémiologique entre les tumeurs glomiques et la NF1.
Heerva E, et al. Calcif Tissue Int 2014; 94: 608-612.	Evaluer le traitement de l'ostéoporose par alendronate chez les patients NF1	Etude prospective, Grade C	Patients NF1 ayant une ostéoporose	Alendronate	Densité minérale osseuse	L'apport de bisphosphonate ne semble pas efficace
Hernandez-Martin A, et al. Pediatric dermatology 2015; 32: 342-347.	Evaluation de la prévalence et aspects cliniques du nævus anémique chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Enfants NF1	-	Nævus anémique	Les nævus anémiques sont fréquents chez les enfants NF1
Higham C, et al. Journal of Clinical Oncology 2016; 34: 11035-11035.	Evaluation des neurofibromes dysplasiques	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1 ayant des neurofibromes plexiformes et dysplasiques	IRM, FDG-TEP	Diagnostic histologique de neurofibrome dysplasique	Les NF dysplasiques ont un aspect nodulaire à l'IRM et l'avidité en TEP au FDG est supérieure à celle du NF plexiforme environnant.
Higham CS, et al. Neuro Oncol 2018; 20: 818-825.	Evaluation des caractéristiques cliniques et histologiques des	Etude multicentrique transversale,	Patients NF1 ayant des NF dysplasiques	-	-	La croissance rapide de ces lésions nodulaires sur IRM, l'avidité en TEP et

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	neurofibromes dysplasiques	Grade B				l'apparition d'une douleur devraient faire suspecter la présence d'un NF dysplasique
Hirbe AC, et al. Sarcoma 2017; 3761292.	Evaluation de la chimiothérapie néoadjuvante dans le traitement des TMGPN	Etude retrospective, Grade C	Adultes ayant TMGPN	Epirubicin + ifosfamide	Réduction $\geq 30\%$ et 60%	Les TMGPN sont sensibles à la combinaison epirubicin + ifosfamide
Hua C, et al. Pediatrics 2014; 133: e1792-1797.	Evaluation du sirolimus dans le traitement des neurofibromes plexiformes chez trois patients NF1	Rapport de cas, Grade C	Trois patients NF1 ayant des NF plexiformes	Sirolimus	Réduction du volume des NF plexiformes	Pas de diminution du volume des NF plexiformes par contre le sirolimus améliore la douleur
Incecik F, et al. Turk Kardiyol Dern Ars 2015; 43: 714-716.	Evaluation des anomalies cardiaques au cours de la NF1	Etude retrospective, Grade C	Patients NF1	-	Anomalies cardiaques	La NF1 est associée à des malformations cardiaques congénitales
Jackson S, et al. Neurooncol Adv 2020; 2: vdaa095.	Evaluation du sélumétinib dans le traitement des neurofibromes rachidiens	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1 ayant des NF rachidiens	Selumetinib	Réduction du volume	Les selumetinib empêche l'aggravation de la compression médullaire par les NF para-vertébraux, réduisant potentiellement le besoin d'interventions chirurgicales chez certains patients ou bénéficiant aux patients chez qui l'intervention chirurgicale est contre-indiquée
Jain VV, et al. J Pediatr Orthop 2017; 37: e612-e618.	Evaluation de la tige de croissance vertébrale dans le traitement de la scoliose chez les patients NF1	Etude retrospective, Grade C	Patients NF1 ayant une scoliose	Tige de croissance	Croissance	La tige de croissance vertébrale contrôle efficacement la déformation de la colonne vertébrale et facilite la croissance de la colonne vertébrale.

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Jutant EM, et al. Am J Respir Crit Care Med 2020.	Evaluation de l'hypertension artérielle pulmonaire associée à la NF1	Etude de registre, Grade B	Patients NF1 ayant une hypertension artérielle pulmonaire	-	-	Elle est caractérisée par une prédominance féminine, un âge au diagnostic de 64 ans, une DLCO effondrée à 30 % et une insuffisance cardiaque
Kalin-Hajdu E, et al. Pediatric blood & cancer 2014; 61: 223-227.	Evaluation de l'acuité visuelle des enfants NF1 ayant un GVO	Etude rétrospective, Grade C	Enfants ayant un GVO	-	Acuité visuelle	L'évolution peut être marquée par une dégradation visuelle
Kallionpaa RA, et al. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2018; 20: 1082-1086.	Evaluation de la prévalence de la NF1 dans la population finlandaise	Etude de registre, Grade B	Patients NF1	-	-	La prévalence NF1 est de 1/4,088 et l'incidence est estimée à 1/2,052
Karvonen M, et al. Horm Res Paediatr 2013; 79: 97-102.	Evaluation de la circonférence crânienne chez les patients NF1	Etude rétrospective, grade C	Enfants NF1	-	Circonférence crânienne	La circonférence crânienne est augmentée chez les patients NF1. Elle peut se présenter sous forme de macrocéphalie relative par rapport à la taille ou de macrocéphalie absolue.
Kepenekian L, et al. Eur J Endocrinol 2016; 175: 335-344.	Evaluation de la prévalence des phéochromocytomes / paragangliomes chez les patients NF 1	Etude prospective, Grade B	Patients NF1	Imagerie abdominale + dosage urinaire	Diagnostic phéochr/ paragangliomes Les phéochromocytomes dans la NF1 sont dans 80% des cas asymptomatiques et	

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
					dans plus de la moitié des cas non sécrétants. Le dépistage est recommandé tous les 5 ans à partir de 35 ans.	
Kinori M, et al. Am J Ophthalmol 2020.	Suivi à long terme chez les enfants atteints de GVO associés à une NF1	Etude retrospective observationnelle, Grade C	Enfants NF1 ayant un GVO	-	Acuité visuelle Pâleur du nerf optique	L'acuité visuelle et une pâleur du nerf optique lors de la présentation initiale sont des facteurs pronostiques à long terme
Koczkowska M, et al. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics 2019; 21: 867-876.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude comparative , Grade B	Patients NF1 ayant la mutation p.Met992del	-	Phénotype	Phénotype moins sévère
Koczkowska M, et al. Am J Hum Genet 2018; 102: 69-87.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude comparative , Grade B	Patients NF1 ayant une mutation dans le domaine tiche en cysteine-serine	-	Phénotype	Phénotype plus sévère
Kongkriangkai AM, et al. Am J Med Genet A 2019; 179: 602-607.	Evalation de la douleur chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Echelles de douleur	La douleur est fréquente chez les patients NF1
Kriechbaumer LK, et al. Lasers Med Sci 2014; 29: 1083-1091.	Evaluation du traitement des NF par laser CO2 et Er :YAG	Etude comparative , Grade C	Patients NF1 ayant des NF cutanés	Laser CO2 et Er :YAG	Aspect cosmétique, douleur, érythème	Les délais de cicatrisation sont plus courts avec le laser Erbium qu'avec le laser CO2 continu
Kumar MG, et al. J Am Acad Dermatol 2014;	Evaluation des tumeurs glomiques chez des patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1 ayant des tumeurs	-	Analyse génétique	Les tumeurs glomiques doivent être considérées

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
71: 44-48.			glomiques			comme faisant partie du spectre tumoral de la NF1.
Langer FW, et al. Radiol Bras 2018; 51: 123-124.	Description d'une anomalie de la voûte crânienne impliquant la suture lambdoïde chez un patient NF1	Rapport de cas, Grade I	Patient NF1	-	-	Les anomalies de la voûte crânienne impliquant la suture lambdoïde sont décrites dans la NF1
Lehky T, et al. Neurology 2014; 82: P6.093.	Evaluation des douleurs neuropathiques chez les patients NF1	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1 ayant des NF plexiformes	-	IRM, EMG et étude des conductions nerveuses	Les neuropathies périphériques sont présentes chez 20% des patients NF1
Leppavirta J, et al. Am J Med Genet A 2019; 179: 1173-1183.	Evaluation du poids à la naissance des porteurs NF1	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1	-	Poids	Le poids à la naissance des porteurs NF1 est significativement plus élevé que celui de la population générale
Leppavirta J, et al. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 5.	Evaluation des malformations congénitales chez les porteurs NF1	Etude de registre comparative, Grade B	Patients NF1	-	Malformations congénitales	Les patients NF1 sont trois fois plus à risque de présenter des malformations cardiaques congénitales
Leppavirta J, et al. Am J Med Genet A 2017; 173: 2641-2648.	Evaluation de la grossesse chez les patientes NF1	Etude de registre rétrospective, Grade B	Grossesses au cours de la NF1	-	-	La NF1 est associée à un risque accru de complications de la grossesse
Lutterodt CG, et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg 2016; 69: 765-769.	Evaluation de l'électrochirurgie dans le traitement des NF cutanés	Etude de cohorte, Grade C	Patients NF1 ayant des NF cutanés	Electrochirurgie	Satisfaction du patient, aspect clinique	L'électrochirurgie permet de traiter des centaines de NF en une seule séance sous anesthésie générale, avec de faibles taux de complications et un bon niveau de satisfaction rapporté par les patients
Madubata CC, et al. Genetics in medicine : official journal of the American	Evaluation des maladies neurologiques chroniques chez les	Etude comparative, Grade B	Patients NF1	-	Survenue de maladie neurologique	Il existe une association en la NF1 et plusieurs maladies

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
College of Medical Genetics 2015; 17: 36-42.	patients NF1					neurologiques
Mahdi J, et al. Neurology 2017; 88: 1584-1589.	Evaluation des gliomes du tronc cérébral chez les patients NF1	Etude rétrospective transversale, Grade C	Enfants NF1 ayant des gliomes du tronc cérébral	-	-	La plupart des enfants atteints de gliomes du tronc cérébral sont asymptomatiques et peu d'individus décèdent des complications de leur tumeur.
Marque M, et al. J Am Acad Dermatol 2013; 69: 768-775.	Evaluation de la prévalence et aspects cliniques du nævus anémique chez les patients NF1	Etude prospective comparative, Grade B	Patients NF1	-	Présence de nævus anémique	Les nævus anémiques sont fréquents chez les enfants et peuvent servir de marqueur diagnostique
Meni C, et al. Dermatology 2015; 230: 263-268.	Evaluation du traitement par laser CO2 des NF cutanés	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1 ayant des NF cutanés	-	Questionnaire	Le laser CO2 permet de traiter des neurofibromes avec de faibles taux de complications et un bon niveau de satisfaction rapporté par les patients
Moramarco J, et al. Clin Endocrinol (Oxf) 2017; 86: 332-339.	Evaluation des phéochromocytomes chez les patients NF1	Etude comparative, Grade C	Patients ayant des phéochr.	-	Diagnostic NF1	Le phéo dans la NF1 survient chez des patients plus âgés sans antécédents familiaux par rapport à d'autres syndromes
Moreau A, et al. Nucl Med Commun 2017; 38: 771-779.	Evaluation du F-FDOPA PET/CT des glandes surrénales normales et pathologiques	Etude rétrospective comparative, Grade B	Patients ayant eu des scans F-FDOPA PET/CT	F-FDOPA PET/CT	Avidité en FDOPA	haute avidité de FDOPA du phéochromocytome sécrétant ou non.
Morris SM, et al. JAMA Psychiatry 2016; 73: 1276-1284.	Evaluation de la charge de morbidité spécifique aux TSA chez les patients NF1	Etude multicentrique transversale, Grade C	Patients NF1	-	Echelles psychologiques	Il existe une corrélation intra-familiale impliquant un degré élevé de spécificité mutationnelle pour le TSA associé
Morris SM, et al. Journal of child neurology 2016;	Evaluation du lien entre la macrocéphalie et les	Etude de registre,	Patients NF1 ayant des GVO	-	IRM	La macrocéphalie n'est pas associée à

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
31: 1540-1545.	GVO chez les patients NF1	Grade B				la survenue d'un GVO
Nelson CN, et al. J Neurosurg 2019; 1-11.	Evaluation des marges d'exérèse des NF dysplasiques	Etude rétrospective, Grade B	Patients NF1 ayant eu des NF1 dysplasiques réséqués	-	IRM	L'IRM et la TEP-FDG permettent de délimiter le NF dysplasique. Contrairement au TMGNP, les marges d'exérèses ne devraient pas être larges.
Nguyen R, et al. Clin Genet 2013; 84: 344-349.	Evaluation des manifestations cardiaques des patients NF1 ayant de larges délétions du gène NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1 ayant de larges délétions du gène NF1	-	Manifestations cardiaques	Les délétions larges du gène NF1 sont associées à diverses manifestations cardiaques
Niddam J, et al. Plast Reconstr Surg Glob Open 2017; 5: e1414.	Evaluation des troubles de l'hémostase chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Troubles de l'hémostase	Une évaluation minutieuse de l'hémostase peut être justifiée au moins chez ceux subissant une intervention chirurgicale
Nishida T, et al. J Gastroenterol 2016; 51: 571-578.	Evaluation de la prévalence des GISTs chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	TEP	Les GISTs sont présentes chez 6% des patients NF1
Ostendorf AP, et al. Epilepsia 2013; 54: 1810-1814.	Evaluation de l'épilepsie chez les patients NF1	Etude rétrospective transversale, Grade C	Patients NF1	-	Epilepsie	L'épilepsie est plus fréquente chez le patient NF1 que dans la population générale
Parrozzani R, et al. Invest Ophthalmol Vis Sci 2015; 56: 6036-6042.	Evaluation des anomalies choroïdiennes comme potentiel marqueur diagnostique chez les patients NF1	Etude prospective comparative, Grade B	Patients NF1	-	Examens ophtalmo, dermato et génétiques	Les anomalies choroïdiennes chez les enfants NF1 peuvent servir de marqueur diagnostique
Pasmant E, et al. Eur J Hum Genet 2015; 23: 596-601.	Evaluation de la méthode NGS pour détecter les mutations <i>NF1</i> et <i>SPRED1</i>	Etude rétrospective, Grade B	Patients avec suspicion de NF1	-	NGS (PCR multiplex)	Permet d'augmenter la sensibilité jusqu'à 98,5%
Payne JM, et al. J Atten Disord 2019; 10870547198943 84.	Evaluation du trouble déficitaire de l'attention et hyperactivité chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Echelles psychologiques	Les TDAH sont associés à une qualité de vie réduite chez les patients NF1

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Peltonen S, et al. Int J Cancer 2019; 145: 2926-2932.	Evaluation du risque du cancer chez les enfants NF1	Etude de registre, Grade B	Enfants NF1	-	Survenue de cancer	Les cancers des tissus mous et du cerveau sont les plus fréquents
Pemov A, et al. Neuro Oncol 2019.	Séquençage des NF dysplasiques	Etude génétique, Grade B	NF dysplasiques	-	Séquençage de l'exome entier	Les NF dysplasiques semblent témoigner de l'étape intermédiaire entre les tumeurs bénignes et les TMGNP, la délétion CDKN2A/B étant la première étape dans cette progression
Pemov A, et al. PLoS Genet 2014; 10: e1004575.	Evaluation du rôle des gènes modificateurs dans la NF1	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1	-	Corrélation génotype-phénotype	La variabilité phénotypique NF1 peut être liée à l'intervention de gènes modificateurs
Petr EJ, Else T. Clin Diabetes Endocrinol 2018; 4: 15.	Evaluation de la prévalence du phéochromocytome / paragangliome chez les patients NF1	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1	-	Prévalence du phéochr. et paragangliome	Prévalence élevée justifiant un dépistage à partir de l'âge de 35 ans
Pinho RS, et al. Pediatr Int 2014; 56: 865-867.	Evaluation de la prévalence des migraines chez les patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Prévalence des migraines	Prévalence élevée de migraine
Pinna V, et al. Genes (Basel) 2019; 10.	Evaluation des anomalies cardiaques au cours de la NF1 et leur association aux mutations <i>NF1</i>	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1	-	Evaluation cardiaque	Parmi les malformations cardiaques, les sténoses pulmonaires sont les plus fréquentes
Pinna V, et al. Eur J Hum Genet 2015; 23: 1068-1071.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude génétique, Grade B	Patients NF1 ayant la mutation p.Arg1809Cys	-	Phénotype	Phénotype moins sévère
Poyrazoglu HG, et al. J Pediatr Endocrinol Metab 2017; 30: 175-180.	Evaluation des troubles de la minéralisation osseuse chez les enfants NF1	Etude transversale, Grade C	Enfants NF1	-	Marqueurs métaboliques osseux, densité minérale osseuse	Troubles de minéralisation osseuse non-détectés
Prada CE, et al. The Journal of	Evaluation de l'imagerie des voies	Etude rétrospective	Jeunes enfants NF1	IRM	Développement de	Les GVO chiasmatiques et

Tableau 3. Etudes cliniques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
pediatrics 2015; 167: 851-856.e851.	optiques et cérébrale par IRM chez le jeune enfant NF1	e, Grade B			complications du GVO	postchiasmatiques chez les enfants atteints de NF1 présentent un risque le plus élevé de progression et de perte de vision.
Rodari G, et al. Arch Osteoporos 2018; 13: 93.	Evaluation des troubles de la minéralisation osseuse chez les enfants NF1	Etude transversale, Grade C	Enfants NF1	-	Densité minérale osseuse	Les troubles de la minéralisation osseuse sont fréquents
Rojnueangnit K, et al. Hum Mutat 2015; 36: 1052-1063.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude génétique, Grade B	Patients NF1	-	Phénotype	Mutation p.Arg1809 associée à un phénotype plus sévère
Roth J, et al. World Neurosurg 2019; 128: e664-e668.	Evaluation et prise en charge de l'hydrocéphalie chez les patients NF1	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1	-	Présence d'hydrocéphalie	L'apparition de signes de cliniques d'hydrocéphalie (hypertension intracrânienne) doit amener à une prise en charge neurochirurgicale urgente en raison du risque vital et visuel
Roth J, et al. World Neurosurg 2017; 107: 623-629.	Evaluation de la ventriculostomie endoscopique du troisième ventricule pour le traitement de l'hydrocéphalie chez les patients NF1	Etude rétrospective multicentrique, Grade C	Patients NF1 ayant une hydrocéphalie	Endoscopique du troisième ventricule	Récidive de l'hydrocéphalie	la ventriculostomie endoscopique du troisième ventricule est un bon traitement de l'hydrocéphalie chez les patients NF1
Sabbagh A, et al. Hum Mutat 2013; 34: 1510-1518.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1	-	Corrélation génotype – phénotype	aucune corrélation génotype – phénotype simple n'a été identifiée
Salvi PF, et al. International journal of surgical oncology 2013; 2013: 398570.	Evaluation de la prévalence et aspects cliniques des GISTs chez les patients NF1	Rapport de cas et revue systématique, Grade B	Patients NF1 ayant une GIST	-	-	Les GIST associés à la NF1 surviennent à un âge précoce, sont souvent multiples et sont fréquemment localisées dans l'intestin grêle NF1
Sani I, et al. Horm Res Paediatr 2017; 87: 179-188.	Evaluation des séquelles endocriniennes des GVO chez les enfants NF1	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1 ayant eu un GVO	-	Maladies endocriniennes	Risque accru de maladies endocriniennes chez les patients

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
						NF1 ayant un GVO
Santoro C, et al. J Clin Endocrinol Metab 2020; 105.	Evaluation de la prévalence des maladies endocriniennes chez les enfants NF1 ayant un GVO	Etude rétrospective, Grade C	Enfants NF1 ayant eu un GVO	-	Maladies endocriniennes	Un tiers des enfants ayant un GVO ont des maladies endocriniennes associées
Schenone AD, et al. Cancer Med 2014; 3: 603-612.	Evaluation de la chimiothérapie adjuvant dans le traitement des TMGPN	Etude rétrospective, Grade B	Patients NF1 ayant une TMGPN	Ifosfamide / Epirubicin	Survie	Les patients ayant une TMGPN bénéficient de la chimiothérapie adjuvante
Schnabel C, et al. Joint Bone Spine 2013; 80: 315-319.	Evaluation de l'effet d'un traitement à la vitamine D3 sur la densité osseuse chez les patients NF1	Etude rétrospective, Grade C	Patients NF1	Vitamine D3	Densité minérale osseuse	La vitamine D3 améliore la densité minérale osseuse des patients NF1
Sellmer L, et al. Orphanet J Rare Dis 2018; 13: 62.	Déterminer l'évolution naturelle des GVO	Etude de registre, Grade C	Patients NF1 ayant eu une IRM	IRM	GVO	Les GVO sont plus fréquentes chez les personnes âgées atteintes de NF1 qu'on ne le pensait auparavant
Seminog OO, et al. Br J Cancer 2013; 108: 193-198.	Evaluation du risque de cancer chez les patients NF1	Etude de registre, Grade B	Patients NF1	-	Survenue de cancer	Risque accru de cancer
Serdaroglu E, et al. Epilepsy Behav 2019; 98: 6-9.	Evaluation de l'épilepsie chez les patients NF1	Etude rétrospective, Grade C	Enfants NF1	-	Epilepsie	L'épilepsie est plus fréquente chez le patient NF1 que dans la population générale avec une prévalence estimée à 4%
Shinall MC, et al. Endocr Pract 2014; 20: 792-796.	Evaluation du phéochromocytome chez les patients NF1	Etude rétrospective comparative, Grade C	Patients ayant des phéochr.	-	-	Un dépistage systématique du phéochromocytome chez tous les patients NF1 peut être justifié
Stewart DR, et al. Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics	Déterminer si le syndrome de Jaffe-Campanacci est une entité génétique distincte ou une variante de la NF1.	Etude génétique, grade B	Patients ayant un syndrome Jaffe-Campanacci	-	Mutation <i>NF1</i>	Le syndrome de Jaffe-Campanacci, une forme particulière de NF1

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
2014; 16: 448-459.						
Terry AR, et al. Am J Obstet Gynecol 2013; 209: 46 e41-48.	Evaluation des complications de la grossesse chez les porteuses de NF1	Etude de cohorte rétrospective, Grade B	Grossesse chez des porteuses NF1	-	-	L'HTA, la prééclampsie, les décollements placentaires et les oligoamnios sont plus fréquents au cours de la NF1
Terry AR, et al. Stroke 2016; 47: 60-65.	Evaluation du risque des AVC chez les patients NF1	Etude de cas-témoins, Grade B	Patients NF1	-	Survenue AVC	Il existe également un risque accru d'AVC chez les patients NF1
Trevisson E, et al. Journal of neuro-oncology 2017; 134: 279-287.	Evaluation de l'évolution des GVO chez les patients NF1	Etude de cohorte rétrospective, Grade B	Patients NF1	-	Survenue de GVO	GVO apparaît souvent dans la petite enfance
Trevisson E, et al. Mol Genet Genomic Med 2019; 7: e616.	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude de cohorte, Grade B	Patients NF1 ayant des TCL	-	Génotype p.Arg1038 Gly	Absence de neurofibromes
Tritt S, et al. Eur J Paediatr Neurol 2018; 22: 615-619.	Comparer FLAIR et PD-w3T pour dépister des OBNI	Etude comparative, Grade C	Patients NF1	PD-w vs FLAIR 3T	Détection d'OBNI	PD-w est supérieur à FLAIR 3T
Valentin T et al. European journal of cancer (Oxford, England : 1990) 2016; 56: 77-84.	Prise en charge des sarcomes	Etude série de cas rétrospective, Grade B	Patients ayant TMGNP	-	Survie	Le pronostic des TMGNP survenant chez les patients NF1 est similaire aux TMGNP sporadiques
Watson KL, et al. J Neurosurg 2017; 126: 319-329.	Evaluer la différence entre les TMGNP associées à la NF1 et les TMGNP sporadiques	Etude comparative, Grade B	Patients ayant TMGNP	-	Survie	Les TMGNP dans le cadre de la NF1 surviennent plus précocement (environ 10 ans) que dans les formes sporadiques
Well L, et al. PLoS One 2020; 15: e0232031.	Evaluer l'effet de la grossesse sur la croissance des NF	Etude comparative, Grade B	Porteuses NF1 enceintes	-	Croissance des NF	Croissance similaire aux porteuses NF1 non enceintes
Wolters PL, et al. Am J Med Genet A 2015; 167A: 2103-2113.	Evaluation de l'impact de la douleur sur la qualité de vie des jeunes porteurs de	Etude transversale, Grade C	Jeunes patients NF1	-	Echelles de qualité de vie	La douleur a un impact négatif sur la qualité de vie

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
	NF1					
Yla-Outinen H, et al. Mol Genet Genomic Med 2019; 7: e927.	Evaluation du risque des tumeurs intestinales chez les patients NF1	Etude de registre national, Grade B	Patients NF1	-	Tumeur intestinale	Risque accru par rapport à la population générale
Yuan Z, et al. Oncotarget 2017; 8: 104785-104795.	Evaluer les caractéristiques clinico-pathologiques et le pronostic des TMGNP	Etude rétrospective, Grade C	Patients ayant des TMGNP	-	caractéristiques cliniques, survie	Les TMGNP sont agressives avec un pronostic péjoratif
Zessis NR, et al. Journal of child neurology 2018; 33: 762-766.	Evaluation de la croissance staturale des patients NF1	Etude transversale, Grade C	Patients NF1	-	Croissance staturale	Les enfants atteints de NF1 grandissent normalement jusqu'à la puberté ; c'est par la suite que la vitesse de croissance diminue par rapport au reste de la population
Zhang J, et al. Sci Rep 2015; 5: 11291	Evaluation d'une corrélation génotype – phénotype	Etude de cohorte, Grade C	Patients ayant un phénotype NF1	-	Génotypage	Pas de corrélation génotype – phénotype simple

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Pubmed https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov
Période de recherche	01/08/2013 à 31/12/2020
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	Neurofibromatosis 1
Nombre d'études recensées	1949
Nombre d'études retenues	184

Critères de sélection des articles

Seuls les articles concernant les manifestations cliniques et la prise en charge ont été retenus. Seuls les articles pertinents avec le meilleur niveau de preuve par thématique ont été pris en compte .

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Pierre Wolkenstein, Centre de référence de Neurofibromatoses (CHU Henri Mondor, 51 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny 94010 Créteil Cedex).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Christina Bergqvist, Dermatologue, Créteil

Groupe de travail multidisciplinaire :

- L'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen (A.N.R.)
- Dr. Adrien Paix, radiothérapeute, Créteil
- Mme. Agnes Sliwinski, neuropsychologue, Créteil
- Dr. Antoine Bertolotti, dermatologue, Saint-Pierre
- Dr. Anne-Claire Bursztejn, dermatologue, Nancy
- Dr. Anne Isabelle Bertozzi, oncopédiatre, Toulouse
- Dr. Ariane Lunati Rozié, généticienne, Créteil
- Dr. Arnaud Jannic, dermatologue, Créteil
- Pr. Benoit Funalot, généticien, Créteil
- Dr. Bruno Filhon, pédiatrie, Montivilliers
- Mme. Bérénice Hebrard, conseillère en génétique, Créteil
- Dr. Claire Abasq, dermatologue, Brest
- Dr. Claire Hotz, dermatologue, Créteil
- Dr. Claire Saule, gynécologue, Paris
- Dr. Delphine Wehrer, gynécologue, Villejuif
- Pr. Didier Bessis, dermatologue, Montpellier
- Dr. Dominique Thouvenin, ophtalmologue, Toulouse
- Dr. Dominique Vidaud, généticienne, Paris
- Dr. Elias Assaf, oncologue, Créteil
- Dr. Eloise Baudou, neuropédiatre, Toulouse
- Dr. Emmanuelle Fourme, généticienne, Paris
- Dr. Evelyne Meyblum, radiologue, Créteil
- Dr. Fanny Morice-Picard, généticienne, Bordeaux
- Dr. Isabelle Aerts, oncopédiatre, Paris
- Dr. Jacques Grill, oncopédiatre, Villejuif
- Dr Jean-Sebastien Guillamo, neurologue, Nîmes
- Pr. Khaled Ezzedine, dermatologue, Créteil
- Dr. Laura Fertitta, dermatologue, Créteil
- Pr. Laurence Amar, endocrinologue, Paris
- Dr. Léa Guerrini-Rousseau, pédiatre, Villejuif
- Dr. Marie-Laure Armand, psychologue, Créteil
- Dr. Matthieu Robert, ophtalmologue, Paris
- Dr. Michel Bahuau, généticien, Créteil
- Pr. Michel d'Incan, dermatologue, Clermont-Ferrand
- Dr. Mona Amini-Adle, dermatologue, Lyon
- Dr. Nicola Briand, dermatologue, Fort de France
- Dr. Olivier Caron, généticien clinique, Villejuif
- Dr. Ouidad Zehou, dermatologue, Créteil
- Pr. Patrick Combemale, dermatologue, Lyon

- Pr. Philippe Berbis, dermatologue, Marseille
- Pr. Pierre Vabre, dermatologue, Dijon
- Pr. Pierre Wolkenstein, dermatologue, Créteil
- Dr. Raphaëlle Billon, chirurgien plasticien, Créteil
- Dr. Romain Bosc, chirurgien plasticien, Créteil
- Mme. Sabine Bellaïche, infirmière, Créteil
- Dr. Salah Ferkal, rhumatologue, Créteil
- Dr. Samuel Abbou, oncopédiatre, Villejuif
- Dr. Séverine Audebert-Bellanger, généticienne, Brest
- Dr. Sophie Frank, gynécologue-oncologue, Paris
- Dr. Thu Ha Dao, radiologue, Créteil
- M. Vincent Caumette, conseiller en génétique, Créteil
- M. Vincent Renard, médecin généraliste, Créteil
- Pr. Yves Chaix, neuropédiatre, Toulouse

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur la neurofibromatose 1 ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence <http://neurofibromatoses.aphp.fr>.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

1 réunion visioconférence le 15 mars 2021

Multiples échanges de mails

Annexe 3. Autre

Références bibliographiques

- Afridi SK, Leschziner GD, Ferner RE. Prevalence and clinical presentation of headache in a National Neurofibromatosis 1 Service and impact on quality of life. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 2282-2285.
- Akshintala S, Baldwin A, Liewehr DJ, Goodwin A, Blakeley JO, Gross AM, et al. Longitudinal evaluation of peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1: Growth analysis of plexiform neurofibromas and distinct nodular lesions. *Neuro Oncol.* 2020.
- Amirian ES, Goodman JC, New P, Scheurer ME. Pediatric and adult malignant peripheral nerve sheath tumors: an analysis of data from the surveillance, epidemiology, and end results program. *Journal of neuro-oncology* 2014; 116: 609-616.
- Armand ML, Taieb C, Bourgeois A, Bourlier M, Bennani M, Bodemer C, et al. Burden of adult neurofibromatosis 1: development and validation of a burden assessment tool. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 94.
- Armstrong L, Jett K, Birch P, Kendler DL, McKay H, Tsang E, et al. The generalized bone phenotype in children with neurofibromatosis 1: a sibling matched case-control study. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 1654-1661.
- Arrington DK, Danehy AR, Peleggi A, Proctor MR, Irons MB, Ullrich NJ. Calvarial defects and skeletal dysplasia in patients with neurofibromatosis Type 1. *Journal of neurosurgery Pediatrics* 2013; 11: 410-416.
- Avery RA, Hwang EI, Ishikawa H, Acosta MT, Hutcheson KA, Santos D, et al. Handheld optical coherence tomography during sedation in young children with optic pathway gliomas. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 265-271.
- Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked recovery of vision in children with optic pathway gliomas treated with bevacizumab. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 111-114.
- Azizi AA, Walker DA, Liu JF, Sehested A, Jaspan T, Pemp B, et al. NF1 optic pathway glioma. Analysing risk factors for visual outcome and indications to treat. *Neuro Oncol* 2020.
- Banerjee A, Jakacki RI, Onar-Thomas A, Wu S, Nicolaides T, Young Poussaint T, et al. A phase I trial of the MEK inhibitor selumetinib (AZD6244) in pediatric patients with recurrent or refractory low-grade glioma: a Pediatric Brain Tumor Consortium (PBTC) study. *Neuro Oncol* 2017; 19: 1135-1144.
- Bardo-Brouard P, Luizard C, Valeyrie-Allanore L, Goujon C, Do B, Colin A, et al. High-concentration topical capsaicin in the management of refractory neuropathic pain in patients with neurofibromatosis type 1: a case series. *Curr Med Res Opin* 2018; 34: 887-891.
- Barnett C, Alon T, Abraham A, Kim RH, McCuaig JM, Kongkham P, et al. Evidence of small-fiber neuropathy in neurofibromatosis type 1. *Muscle Nerve* 2019; 60: 673-678.
- Beaussart ML, Barbarot S, Mauger C, Roy A. Systematic Review and Meta-analysis of Executive Functions in Preschool and School-Age Children With Neurofibromatosis Type 1. *J Int Neuropsychol Soc.* 2018;24(9):977-94.

Belkin DA, Neckman JP, Jeon H, Friedman P, Geronemus RG. Response to laser treatment of café au lait macules based on morphologic features. *JAMA dermatology* 2017; 153: 1158-1161.

Bellampalli SS, Khanna R. Towards a neurobiological understanding of pain in neurofibromatosis type 1: mechanisms and implications for treatment. *Pain* 2019; 160: 1007-1018.

Ben-Shachar S, Constantini S, Hallevi H, Sach EK, Upadhyaya M, Evans GD, et al. Increased rate of missense/in-frame mutations in individuals with NF1-related pulmonary stenosis: a novel genotype-phenotype correlation. *Eur J Hum Genet* 2013; 21: 535-539.

Ben-Shachar S, Dubov T, Toledano-Alhadeff H, Mashiah J, Sprecher E, Constantini S, et al. Predicting neurofibromatosis type 1 risk among children with isolated cafe-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 1077-1083 e1073.

Bergqvist C, Hemery F, Ferkal S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis I and multiple sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2020; 15: 186.

Bernardo P, Cinalli G, Santoro C. Epilepsy in NF1: a systematic review of the literature. *Childs Nerv Syst* 2020.

Bernthal NM, Jones KB, Monument MJ, Liu T, Viskochil D, Randall RL. Lost in translation: ambiguity in nerve sheath tumor nomenclature and its resultant treatment effect. *Cancers (Basel)* 2013; 5: 519-528.

Bernthal NM, Putnam A, Jones KB, Viskochil D, Randall RL. The effect of surgical margins on outcomes for low grade MPNSTs and atypical neurofibroma. *J Surg Oncol* 2014; 110: 813-816.

Bessis D, Best M, Durand L, Wolkenstein P. Neurofibromatose de type 1 compliquée de neurofibromes profonds rachidiens traités par tramétinib. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2019; 6368: A1-A374.

Bhouri R, Hebrard B, Wolkenstein P, Funalot B. Stratégies du diagnostic moléculaire dans la neurofibromatose type 1. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2020; 147: 247-251.

Billiet T, Madler B, D'Arco F, Peeters R, Deprez S, Plasschaert E, et al. Characterizing the microstructural basis of "unidentified bright objects" in neurofibromatosis type 1: A combined in vivo multicomponent T2 relaxation and multi-shell diffusion MRI analysis. *Neuroimage Clin* 2014; 4: 649-658.

Blanchard G, Lafforgue MP, Lion-Francois L, Kemlin I, Rodriguez D, Castelnau P, et al. Systematic MRI in NF1 children under six years of age for the diagnosis of optic pathway gliomas. Study and outcome of a French cohort. *Eur J Paediatr Neurol* 2016; 20: 275-281.

Brahmi M, Thiesse P, Ranchere D, Moggetti T, Pinson S, Renard C, et al. Diagnostic Accuracy of PET/CT-Guided Percutaneous Biopsies for Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *PLoS One* 2015; 10: e0138386.

Brandicourt P, Bonnet L, Bejot Y, Drouet C, Moulin T, Thines L. Moya-Moya syndrome after cranial radiation for optic glioma with NF1. Case report and literature review of syndromic cases. *Neurochirurgie* 2018; 64: 63-67.

Cambiaso P, Galassi S, Palmiero M, Mastronuzzi A, Del Bufalo F, Capolino R, et al. Growth hormone excess in children with neurofibromatosis type-1 and optic glioma. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2353-2358.

Campen CJ, Gutmann DH. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1. *Journal of child neurology* 2018; 33: 73-81.

Cannon A, Chen MJ, Li P, Boyd KP, Theos A, Redden DT, et al. Cutaneous neurofibromas in Neurofibromatosis type I: a quantitative natural history study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 31.

Casali PG, Abecassis N, Aro HT, Bauer S, Biagini R, Bielack S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* 2018; 29: iv268-iv269.

Cassina M, Frizziero L, Opocher E, Parrozzani R, Sorrentino U, Viscardi E, et al. Optic Pathway Glioma in Type 1 Neurofibromatosis: Review of Its Pathogenesis, Diagnostic Assessment, and Treatment Recommendations. *Cancers (Basel)* 2019; 11.

Chamseddin BH, Hernandez L, Solorzano D, Vega J, Le LQ. Robust surgical approach for cutaneous neurofibroma in neurofibromatosis type 1. *JCI Insight* 2019; 5.

Chisholm AK, Anderson VA, Pride NA, Malarbi S, North KN, Payne JM. Social Function and Autism Spectrum Disorder in Children and Adults with Neurofibromatosis Type 1: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuropsychol Rev* 2018; 28: 317-340.

Cipolletta S, Spina G, Spoto A. Psychosocial functioning, self-image, and quality of life in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Child Care Health Dev* 2018; 44: 260-268.

Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression among adults with neurofibromatosis type 1: prevalence and impact on quality of life. *Clin Genet* 2015; 88: 425-430.

Cohen PR. Segmental neurofibromatosis and cancer: report of triple malignancy in a woman with mosaic Neurofibromatosis 1 and review of neoplasms in segmental neurofibromatosis. *Dermatol Online J* 2016; 22.

Combemale P, Valeyrie-Allanore L, Giammarile F, Pinson S, Guillot B, Goulart DM, et al. Utility of 18F-FDG PET with a semi-quantitative index in the detection of sarcomatous transformation in patients with neurofibromatosis type 1. *PLoS One* 2014; 9: e85954.

Corsello G, Antona V, Serra G, Zara F, Giambrone C, Lagalla L, et al. Clinical and molecular characterization of 112 single-center patients with Neurofibromatosis type 1. *Ital J Pediatr* 2018; 44: 45.

Crucis A, Richer W, Brugieres L, Bergeron C, Marie-Cardine A, Stephan JL, et al. Rhabdomyosarcomas in children with neurofibromatosis type I: A national historical cohort. *Pediatric blood & cancer* 2015; 62: 1733-1738.

Cutruzzola A, Irace C, Frazzetto M, Sabatino J, Gullace R, De Rosa S, et al. Functional and morphological cardiovascular alterations associated with neurofibromatosis 1. *Sci Rep*. 2020;10(1):12070.

D'Arco F, D'Amico A, Caranci F, Di Paolo N, Melis D, Brunetti A. Cerebrovascular stenosis in neurofibromatosis type 1 and utility of magnetic resonance angiography: our experience and literature review. *Radiol Med* 2014; 119: 415-421.

Da Silva AV, Rodrigues FR, Pureza M, Lopes VG, Cunha KS. Breast cancer and neurofibromatosis type 1: a diagnostic challenge in patients with a high number of neurofibromas. *BMC Cancer* 2015; 15: 183.

Daly MB, Pilarski R, Berry M, Buys SS, Farmer M, Friedman S, et al. NCCN Guidelines Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2017. *J Natl Compr Canc Netw*. 2017;15(1):9-20.

de Blank PMK, Fisher MJ, Liu GT, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, et al. Optic Pathway Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: An Update: Surveillance, Treatment Indications, and Biomarkers of Vision. *J Neuroophthalmol* 2017; 37 Suppl 1: S23-S32.

Demir Gundogan B, Sagcan F, Tug Bozdogan S, Balci Y, Tuncel Daloglu F, Citak EC. Vandetanib in a child affected by neurofibromatosis type 1 and medullary thyroid carcinoma with both NF1 and homozygous RET proto-oncogen germ-line mutations. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2020.

Descheemaeker MJ, Plasschaert E, Frijns JP, Legius E. Neuropsychological profile in adults with neurofibromatosis type 1 compared to a control group. *J Intellect Disabil Res* 2013; 57: 874-886.

Dhers M, Bonniaud B, Jeudy G, Faivre L, Vabres P. Suivi évolutif et diagnostic final des taches café-au-lait multiples du jeune enfant. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2018; 145: S203-S204.

Diggs-Andrews KA, Brown JA, Gianino SM, Rubin JB, Wozniak DF, Gutmann DH. Sex Is a major determinant of neuronal dysfunction in neurofibromatosis type 1. *Annals of neurology* 2014; 75: 309-316.

Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2016; 375: 2550-2560.

Doser K, Andersen EW, Kenborg L, Dalton SO, Jepsen JRM, Kroyer A, et al. Clinical characteristics and quality of life, depression, and anxiety in adults with neurofibromatosis type 1: A nationwide study. *Am J Med Genet A* 2020; 182: 1704-1715.

Duat-Rodriguez A, Carceller Lechon F, Lopez Pino MA, Rodriguez Fernandez C, Gonzalez-Gutierrez-Solana L. Neurofibromatosis type 1 associated with moyamoya syndrome in children. *Pediatric neurology* 2014; 50: 96-98.

Dubov T, Toledano-Alhadeff H, Chernin G, Constantini S, Cleper R, Ben-Shachar S. High prevalence of elevated blood pressure among children with neurofibromatosis type 1. *Pediatric nephrology* (Berlin, Germany) 2016; 31: 131-136.

Dunn GP, Spiliopoulos K, Plotkin SR, Hornicek FJ, Harmon DC, Delaney TF, et al. Role of resection of malignant peripheral nerve sheath tumors in patients with neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2013; 118: 142-148.

Ercolino T, Lai R, Giache V, Melchionda S, Carella M, Delitala A, et al. Patient affected by neurofibromatosis type 1 and thyroid C-cell hyperplasia harboring pathogenic germ-line mutations in both NF1 and RET genes. *Gene* 2014; 536: 332-335.

Evans DG, Bowers N, Burkitt-Wright E, Miles E, Garg S, Scott-Kitching V, et al. Comprehensive RNA Analysis of the NF1 Gene in Classically Affected NF1 Affected Individuals Meeting NIH Criteria has High Sensitivity and Mutation Negative Testing is Reassuring in Isolated Cases With Pigmentary Features Only. *EBioMedicine* 2016; 7: 212-220.

Evans DGR, Kallionpaa RA, Clementi M, Trevisson E, Mautner VF, Howell SJ, et al. Breast cancer in neurofibromatosis 1: survival and risk of contralateral breast cancer in a five country cohort study. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2020; 22: 398-406.

Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res* 2017; 23: e46-e53.

Fangusaro J, Onar-Thomas A, Young Poussaint T, Wu S, Ligon AH, Lindeman N, et al. Selumetinib in paediatric patients with BRAF-aberrant or neurofibromatosis type 1-associated recurrent, refractory, or progressive low-grade glioma: a multicentre, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2019; 20: 1011-1022.

Fenot M, Stalder J-F, Barbarot S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *Journal of the American Academy of Dermatology* 71: 389-390.

Ferkal S, Zehou O, Calvo-Bota E, Sbidian E, Ortonne N, Hodel J, et al. Expérience de la TEP-IRM au cours de la neurofibromatose 1. *Annales de dermatologie et de venerologie* 2018; 145: S71.

Ferner RE, Thomas M, Mercer G, Williams V, Leschziner GD, Afridi SK, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health and quality of life outcomes* 2017; 15: 34.

Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile xanthogranuloma and nevus anemicus in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *JAMA Dermatol* 2014; 150: 42-46.

Fisher MJ, Loguidice M, Gutmann DH, Listernick R, Ferner RE, Ullrich NJ, et al. Gender as a disease modifier in neurofibromatosis type 1 optic pathway glioma. *Annals of neurology* 2014; 75: 799-800.

Fjermestad KW, Nyhus L, Kanavin OJ, Heiberg A, Hoxmark LB. Health Survey of Adults with Neurofibromatosis 1 Compared to Population Study Controls. *J Genet Couns* 2018; 27: 1102-1110.

Fjermestad KW. Health complaints and work experiences among adults with neurofibromatosis 1. *Occup Med (Lond)* 2019; 69: 504-510.

Gabriel S, Blanchet EM, Sebag F, Chen CC, Fakhry N, Deveze A, et al. Functional characterization of nonmetastatic paraganglioma and pheochromocytoma by (18) F-FDOPA PET: focus on missed lesions. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013; 79: 170-177.

Garcia-Martinez FJ, Duat-Rodriguez A, Torrelo A, Noguera Morel L, Hernandez-Martin A. Hypopigmented macules in Neurofibromatosis type 1: a case control study. *J Am Acad Dermatol*. 2020.

Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics* 2013; 132: e1642-1648.

Glombova M, Petrak B, Lisy J, Zamecnik J, Sumerauer D, Liby P. Brain gliomas, hydrocephalus and idiopathic aqueduct stenosis in children with neurofibromatosis type 1. *Brain Dev* 2019; 41: 678-690.

Goktas S, Sakarya Y, Ozcimen M, Alpfidan I, Uzun M, Sakarya R, et al. Frequency of choroidal abnormalities in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 2014; 51: 204-208.

Griffith JL, Morris SM, Mahdi J, Goyal MS, Hershey T, Gutmann DH. Increased prevalence of brain tumors classified as T2 hyperintensities in neurofibromatosis 1. *Neurol Clin Pract* 2018; 8: 283-291.

Gross AM, Singh G, Akshintala S, Baldwin A, Dombi E, Ukwuani S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol* 2018; 20: 1643-1651.

Gross AM, Wolters PL, Dombi E, Baldwin A, Whitcomb P, Fisher MJ, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *The New England journal of medicine* 2020; 382: 1430-1442.

Gruber LM, Erickson D, Babovic-Vuksanovic D, Thompson GB, Young WF, Jr., Bancos I. Pheochromocytoma and paraganglioma in patients with neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 141-149.

Guiraud M, Bouroubi A, Beauchamp R, Bocquet A, Gregoire JM, Raully-Lestienne I, et al. Cutaneous neurofibromas: patients' medical burden, current management and therapeutic expectations: results from an online European patient community survey. *Orphanet J Rare Dis* 2019; 14: 286.

Gururangan S, Fangusaro J, Poussaint TY, McLendon RE, Onar-Thomas A, Wu S, et al. Efficacy of bevacizumab plus irinotecan in children with recurrent low-grade gliomas--a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol* 2014; 16: 310-317.

- Harrison B, Moore AM, Calfee R, Sammer DM. The association between glomus tumors and neurofibromatosis. *The Journal of hand surgery* 2013; 38: 1571-1574.
- Heerva E, Huilaja L, Leinonen P, Peltonen S, Peltonen J. Follow-up of six patients with neurofibromatosis 1-related osteoporosis treated with alendronate for 23 months. *Calcif Tissue Int* 2014; 94: 608-612.
- Hernandez-Martin A, Garcia-Martinez FJ, Duat A, Lopez-Martin I, Noguera-Morel L, Torrelo A. Nevus anemicus: a distinctive cutaneous finding in neurofibromatosis type 1. *Pediatric dermatology* 2015; 32: 342-347.
- Higham C, Bhaumik S, Dombi E, Baldwin A, Miettinen M, Goodwin A, et al. Atypical neurofibromas in neurofibromatosis 1 (NF1): Clinical, imaging and pathologic characteristics. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 11035-11035.
- Higham CS, Dombi E, Rogiers A, Bhaumik S, Pans S, Connor SEJ, et al. The characteristics of 76 atypical neurofibromas as precursors to neurofibromatosis 1 associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *Neuro Oncol* 2018; 20: 818-825.
- Higham CS, Steinberg SM, Dombi E, Perry A, Helman LJ, Schuetze SM, et al. SARC006: Phase II Trial of Chemotherapy in Sporadic and Neurofibromatosis Type 1 Associated Chemotherapy-Naive Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma* 2017; 2017: 8685638.
- Hirbe AC, Cosper PF, Dahiya S, Van Tine BA. Neoadjuvant Ifosfamide and Epirubicin in the Treatment of Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors. *Sarcoma* 2017; 2017: 3761292.
- Hua C, Zehou O, Ducassou S, Minard-Colin V, Hamel-Teillac D, Wolkenstein P, et al. Sirolimus improves pain in NF1 patients with severe plexiform neurofibromas. *Pediatrics* 2014; 133: e1792-1797.
- Incecik F, Herguner OM, Alinc Erdem S, Altunbasak S. Neurofibromatosis type 1 and cardiac manifestations. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2015; 43: 714-716.
- Jackson S, Baker EH, Gross AM, Whitcomb P, Baldwin A, Derdak J, et al. The MEK inhibitor selumetinib reduces spinal neurofibroma burden in patients with NF1 and plexiform neurofibromas. *Neurooncol Adv* 2020; 2: vdaa095.
- Jain VV, Berry CA, Crawford AH, Emans JB, Sponseller PD, Growing Spine Study G. Growing Rods Are an Effective Fusionless Method of Controlling Early-Onset Scoliosis Associated With Neurofibromatosis Type 1 (NF1): A Multicenter Retrospective Case Series. *J Pediatr Orthop* 2017; 37: e612-e618.
- Jakacki RI, Dombi E, Steinberg SM, Goldman S, Kieran MW, Ullrich NJ, et al. Phase II trial of pegylated interferon alfa-2b in young patients with neurofibromatosis type 1 and unresectable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2017; 19: 289-297.
- Jutant EM, Girerd B, Jais X, Savale L, O'Connell C, Perros F, et al. Pulmonary hypertension associated with neurofibromatosis type 1. *Eur Respir Rev* 2018; 27.

Jutant EM, Jais X, Girerd B, Savale L, Ghigna MR, Perros F, et al. Phenotype and Outcomes of Pulmonary Hypertension Associated with Neurofibromatosis Type 1. *Am J Respir Crit Care Med* 2020.

Kalin-Hajdu E, Decarie JC, Marzouki M, Carret AS, Ospina LH. Visual acuity of children treated with chemotherapy for optic pathway gliomas. *Pediatric blood & cancer* 2014; 61: 223-227.

Kallionpää RA, Uusitalo E, Leppavirta J, Poyhonen M, Peltonen S, Peltonen J. Prevalence of neurofibromatosis type 1 in the Finnish population. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2018; 20: 1082-1086.

Karvonen M, Saari A, Hannila ML, Lonnqvist T, Dunkel L, Sankilampi U. Elevated head circumference-to-height ratio is an early and frequent feature in children with neurofibromatosis type 1. *Horm Res Paediatr* 2013; 79: 97-102.

Kepenekian L, Moggetti T, Lifante JC, Giraudet AL, Houzard C, Pinson S, et al. Interest of systematic screening of pheochromocytoma in patients with neurofibromatosis type 1. *Eur J Endocrinol* 2016; 175: 335-344.

Kinori M, Armarnik S, Listernick R, Charrow J, Zeid JL. Neurofibromatosis type 1 associated optic pathway glioma in children - a follow up of 10 years or more. *Am J Ophthalmol* 2020.

Koczkowska M, Callens T, Gomes A, Sharp A, Chen Y, Hicks AD, et al. Expanding the clinical phenotype of individuals with a 3-bp in-frame deletion of the NF1 gene (c.2970_2972del): an update of genotype-phenotype correlation. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2019; 21: 867-876.

Koczkowska M, Chen Y, Callens T, Gomes A, Sharp A, Johnson S, et al. Genotype-Phenotype Correlation in NF1: Evidence for a More Severe Phenotype Associated with Missense Mutations Affecting NF1 Codons 844-848. *Am J Hum Genet* 2018; 102: 69-87.

Kongkriangkai AM, King C, Martin LJ, Wakefield E, Prada CE, Kelly-Mancuso G, et al. Substantial pain burden in frequency, intensity, interference and chronicity among children and adults with neurofibromatosis Type 1. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 602-607.

Kriechbaumer LK, Susani M, Kircher SG, Distelmaier K, Happak W. Comparative study of CO₂- and Er:YAG laser ablation of multiple cutaneous neurofibromas in von Recklinghausen's disease. *Lasers Med Sci* 2014; 29: 1083-1091.

Kumar MG, Emnett RJ, Bayliss SJ, Gutmann DH. Glomus tumors in individuals with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 44-48.

Langer FW, Mattos D, Wiethan CP, Scherer RM, Haygert CJP. The role of imaging in diagnosing an unusual manifestation of neurofibromatosis type 1: calvarial dysplasia. *Radiol Bras* 2018; 51: 123-124.

Lehky T, Kwan J, Dombi E, Baldwin A, Akshintala S, Gillespie A, et al. Peripheral Neuropathy (PN) in Individuals with Neurofibromatosis Type 1 (NF1) and Plexiform Neurofibromas (PNF) (P6.093). *Neurology* 2014; 82: P6.093.

Leppavirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Poyhonen M, Peltonen J, et al. Neurofibromatosis type 1 of the child increases birth weight. *Am J Med Genet A* 2019; 179: 1173-1183.

Leppavirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Poyhonen M, Peltonen J, et al. Congenital anomalies in neurofibromatosis 1: a retrospective register-based total population study. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 5.

Leppavirta J, Kallionpää RA, Uusitalo E, Vahlberg T, Poyhonen M, Timonen S, et al. The pregnancy in neurofibromatosis 1: A retrospective register-based total population study. *Am J Med Genet A* 2017; 173: 2641-2648.

Lutterodt CG, Mohan A, Kirkpatrick N. The use of electrodesiccation in the treatment of cutaneous neurofibromatosis: A retrospective patient satisfaction outcome assessment. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2016; 69: 765-769.

Madubata CC, Olsen MA, Stwalley DL, Gutmann DH, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1 and chronic neurological conditions in the United States: an administrative claims analysis. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2015; 17: 36-42.

Mahdi J, Shah AC, Sato A, Morris SM, McKinstry RC, Listernick R, et al. A multi-institutional study of brainstem gliomas in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2017; 88: 1584-1589.

Marque M, Roubertie A, Jaussent A, Carneiro M, Meunier L, Guillot B, et al. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: a potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69: 768-775.

Meni C, Sbidian E, Moreno JC, Lafaye S, Buffard V, Goldzal S, et al. Treatment of neurofibromas with a carbon dioxide laser: a retrospective cross-sectional study of 106 patients. *Dermatology* 2015; 230: 263-268.

Miller DT, Freedenberg D, Schorry E, Ullrich NJ, Viskochil D, Korf BR, et al. Health Supervision for Children With Neurofibromatosis Type 1. *Pediatrics*. 2019;143(5).

Moramarco J, El Ghorayeb N, Dumas N, Nolet S, Boulanger L, Burnichon N, et al. Pheochromocytomas are diagnosed incidentally and at older age in neurofibromatosis type 1. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2017; 86: 332-339.

Moreau A, Giraudet AL, Kryza D, Borson-Chazot F, Bournaud C, Mognetti T, et al. Quantitative analysis of normal and pathologic adrenal glands with 18F-FDOPA PET/CT: focus on pheochromocytomas. *Nucl Med Commun* 2017; 38: 771-779.

Morris SM, Acosta MT, Garg S, Green J, Huson S, Legius E, et al. Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *JAMA Psychiatry* 2016; 73: 1276-1284.

Morris SM, Monroe CL, Gutmann DH. Macrocephaly Is Not a Predictor of Optic Pathway Glioma Development or Treatment in Neurofibromatosis Type 1. *Journal of child neurology* 2016; 31: 1540-1545.

- Mulet-Margalef N, Garcia-del-Muro X. Sunitinib in the treatment of gastrointestinal stromal tumor: patient selection and perspectives. *OncoTargets and therapy* 2016; 9: 7573-7582.
- Nelson CN, Dombi E, Rosenblum JS, Miettinen MM, Lehy TJ, Whitcomb PO, et al. Safe marginal resection of atypical neurofibromas in neurofibromatosis type 1. *J Neurosurg* 2019; 1-11.
- Nguyen R, Mir TS, Kluwe L, Jett K, Kentsch M, Mueller G, et al. Cardiac characterization of 16 patients with large NF1 gene deletions. *Clin Genet* 2013; 84: 344-349.
- Niddam J, Matheron C, La Padula S, Wolkenstein P, Meningaud JP. Hemostasis and Type 1 Neurofibromatosis. *Plast Reconstr Surg Glob Open* 2017; 5: e1414.
- Nishida T, Tsujimoto M, Takahashi T, Hirota S, Blay JY, Wataya-Kaneda M. Gastrointestinal stromal tumors in Japanese patients with neurofibromatosis type I. *J Gastroenterol* 2016; 51: 571-578.
- Ortonne N, Wolkenstein P, Blakeley JO, Korf B, Plotkin SR, Riccardi VM, et al. Cutaneous neurofibromas: Current clinical and pathologic issues. *Neurology* 2018; 91: S5-S13.
- Ostendorf AP, Gutmann DH, Weisenberg JL. Epilepsy in individuals with neurofibromatosis type 1. *Epilepsia* 2013; 54: 1810-1814.
- Paley D. Congenital pseudarthrosis of the tibia: biological and biomechanical considerations to achieve union and prevent refracture. *J Child Orthop* 2019; 13: 120-133.
- Parrozzani R, Clementi M, Frizziero L, Miglionico G, Perrini P, Cavarzeran F, et al. In Vivo Detection of Choroidal Abnormalities Related to NF1: Feasibility and Comparison With Standard NIH Diagnostic Criteria in Pediatric Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2015; 56: 6036-6042.
- Pasmant E, Parfait B, Luscan A, Goussard P, Briand-Suleau A, Laurendeau I, et al. Neurofibromatosis type 1 molecular diagnosis: what can NGS do for you when you have a large gene with loss of function mutations? *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 596-601.
- Passeron T, Genedy R, Salah L, Fusade T, Kositratna G, Laubach HJ, et al. Laser treatment of hyperpigmented lesions: position statement of the European Society of Laser in Dermatology. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2019; 33: 987-1005.
- Payne JM, Haebich KM, MacKenzie R, Walsh KS, Hearps SJC, Coghill D, et al. Cognition, ADHD Symptoms, and Functional Impairment in Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1. *J Atten Disord* 2019; 1087054719894384.
- Peltonen S, Kallionpaa RA, Rantanen M, Uusitalo E, Lahteenmaki PM, Poyhonen M, et al. Pediatric malignancies in neurofibromatosis type 1: A population-based cohort study. *Int J Cancer* 2019; 145: 2926-2932.
- Pemov A, Hansen NF, Sindiri S, Patidar R, Higham CS, Dombi E, et al. Low mutation burden and frequent loss of CDKN2A/B and SMARCA2, but not PRC2, define pre-malignant neurofibromatosis type 1-associated atypical neurofibromas. *Neuro Oncol* 2019.

Pemov A, Sung H, Hyland PL, Sloan JL, Ruppert SL, Baldwin AM, et al. Genetic modifiers of neurofibromatosis type 1-associated cafe-au-lait macule count identified using multi-platform analysis. *PLoS Genet* 2014; 10: e1004575.

Petr EJ, Else T. Pheochromocytoma and Paraganglioma in Neurofibromatosis type 1: frequent surgeries and cardiovascular crises indicate the need for screening. *Clin Diabetes Endocrinol* 2018; 4: 15.

Pinho RS, Fusao EF, Paschoal J, Caran EMM, Minett TSC, Vilanova LCP, et al. Migraine is frequent in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int* 2014; 56: 865-867.

Pinna V, Daniele P, Calcagni G, Mariniello L, Criscione R, Giardina C, et al. Prevalence, Type, and Molecular Spectrum of NF1 Mutations in Patients with Neurofibromatosis Type 1 and Congenital Heart Disease. *Genes (Basel)* 2019; 10.

Pinna V, Lanari V, Daniele P, Consoli F, Agolini E, Margiotti K, et al. p.Arg1809Cys substitution in neurofibromin is associated with a distinctive NF1 phenotype without neurofibromas. *Eur J Hum Genet* 2015; 23: 1068-1071.

Poyrazoglu HG, Bas VN, Arslan A, Bastug F, Canpolat M, Per H, et al. Bone mineral density and bone metabolic markers' status in children with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017; 30: 175-180.

Prada CE, Hufnagel RB, Hummel TR, Lovell AM, Hopkin RJ, Saal HM, et al. The Use of Magnetic Resonance Imaging Screening for Optic Pathway Gliomas in Children with Neurofibromatosis Type 1. *The Journal of pediatrics* 2015; 167: 851-856.e851.

Reilly KM, Kim A, Blakely J, Ferner RE, Gutmann DH, Legius E, et al. Neurofibromatosis Type 1-Associated MPNST State of the Science: Outlining a Research Agenda for the Future. *J Natl Cancer Inst* 2017; 109.

Rodari G, Scuvera G, Ulivieri FM, Profka E, Menni F, Saletti V, et al. Progressive bone impairment with age and pubertal development in neurofibromatosis type I. *Arch Osteoporos* 2018; 13: 93.

Rojnueangnit K, Xie J, Gomes A, Sharp A, Callens T, Chen Y, et al. High Incidence of Noonan Syndrome Features Including Short Stature and Pulmonic Stenosis in Patients carrying NF1 Missense Mutations Affecting p.Arg1809: Genotype-Phenotype Correlation. *Hum Mutat* 2015; 36: 1052-1063.

Roth J, Ber R, Constantini S. Neurofibromatosis Type 1-Related Hydrocephalus: Treatment Options and Considerations. *World Neurosurg* 2019; 128: e664-e668.

Roth J, Ber R, Wisoff JH, Hidalgo ET, Limbrick DD, Berger DS, et al. Endoscopic Third Ventriculostomy in Patients with Neurofibromatosis Type 1: A Multicenter International Experience. *World Neurosurg* 2017; 107: 623-629.

Roth J, Constantini S, Cinalli G. Neurofibromatosis type 1-related hydrocephalus: causes and treatment considerations. *Childs Nerv Syst* 2020.

Ruggieri M, Polizzi A, Spalice A, Salpietro V, Caltabiano R, D'Orazi V, et al. The natural history of spinal neurofibromatosis: a critical review of clinical and genetic features. *Clin Genet* 2015; 87: 401-410.

Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, Luscan A, Soares M, Blanche H, et al. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Hum Mutat* 2013; 34: 1510-1518.

Salvi PF, Lorenzon L, Caterino S, Antolino L, Antonelli MS, Balducci G. Gastrointestinal stromal tumors associated with neurofibromatosis 1: a single centre experience and systematic review of the literature including 252 cases. *International journal of surgical oncology* 2013; 2013: 398570.

Sani I, Albanese A. Endocrine Long-Term Follow-Up of Children with Neurofibromatosis Type 1 and Optic Pathway Glioma. *Horm Res Paediatr* 2017; 87: 179-188.

Santoro C, Perrotta S, Picariello S, Scilipoti M, Cirillo M, Quaglietta L, et al. Pretreatment Endocrine Disorders Due to Optic Pathway Gliomas in Pediatric Neurofibromatosis Type 1: Multicenter Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105.

Schenone AD, Luo J, Montgomery L, Morgensztern D, Adkins DR, Van Tine BA. Risk-stratified patients with resectable soft tissue sarcoma benefit from epirubicin-based adjuvant chemotherapy. *Cancer Med* 2014; 3: 603-612.

Schnabel C, Jett K, Friedman JM, Frieling I, Kruse HP, Mautner V. Effect of vitamin D3 treatment on bone density in neurofibromatosis 1 patients: a retrospective clinical study. *Joint Bone Spine* 2013; 80: 315-319.

Schulz A, Grafe P, Hagel C, Baumer P, Morrison H, Mautner VF, et al. Neuropathies in the setting of Neurofibromatosis tumor syndromes: Complexities and opportunities. *Exp Neurol* 2018; 299: 334-344.

Sellmer L, Farschtschi S, Marangoni M, Heran MKS, Birch P, Wenzel R, et al. Serial MRIs provide novel insight into natural history of optic pathway gliomas in patients with neurofibromatosis 1. *Orphanet J Rare Dis* 2018; 13: 62.

Seminog OO, Goldacre MJ. Risk of benign tumours of nervous system, and of malignant neoplasms, in people with neurofibromatosis: population-based record-linkage study. *Br J Cancer* 2013; 108: 193-198.

Serdaroglu E, Konuskan B, Karli Oguz K, Gurler G, Yalnizoglu D, Anlar B. Epilepsy in neurofibromatosis type 1: Diffuse cerebral dysfunction? *Epilepsy Behav* 2019; 98: 6-9.

Shinall MC, Solorzano CC. Pheochromocytoma in Neurofibromatosis Type 1: When Should it Be Suspected? *Endocr Pract* 2014; 20: 792-796.

Stevenson DA, Little D, Armstrong L, Crawford AH, Eastwood D, Friedman JM, et al. Approaches to treating NF1 tibial pseudarthrosis: consensus from the Children's Tumor Foundation NF1 Bone Abnormalities Consortium. *J Pediatr Orthop* 2013; 33: 269-275.

Stewart DR, Brems H, Gomes AG, Ruppert SL, Callens T, Williams J, et al. Jaffe-Campanacci syndrome, revisited: detailed clinical and molecular analyses determine whether patients have

neurofibromatosis type 1, coincidental manifestations, or a distinct disorder. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 2014; 16: 448-459.

Stewart DR, Korf BR, Nathanson KL, Stevenson DA, Yohay K. Care of adults with neurofibromatosis type 1: a clinical practice resource of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2018;20(7):671-82.

Suarez-Kelly LP, Yu L, Kline D, Schneider EB, Agnese DM, Carson WE. Increased breast cancer risk in women with neurofibromatosis type 1: a meta-analysis and systematic review of the literature. *Hered Cancer Clin Pract* 2019; 17: 12.

Tadini G, Brems H, Legius E. Proposal of New Diagnostic Criteria. In: Tadini G, Legius E, Brems H, editors. *Multidisciplinary Approach to Neurofibromatosis Type 1*. Switzerland: Springer Nature Switzerland; 2020: p. 309-313.

Tadini G, Milani D, Menni F, Pezzani L, Sabatini C, Esposito S. Is it time to change the neurofibromatosis 1 diagnostic criteria? *Eur J Intern Med* 2014; 25: 506-510.

Terry AR, Barker FG, 2nd, Leffert L, Bateman BT, Souter I, Plotkin SR. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy complications: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 209: 46 e41-48.

Terry AR, Jordan JT, Schwamm L, Plotkin SR. Increased Risk of Cerebrovascular Disease Among Patients With Neurofibromatosis Type 1: Population-Based Approach. *Stroke* 2016; 47: 60-65.

Trevisson E, Cassina M, Opocher E, Vicenzi V, Lucchetta M, Parrozzani R, et al. Natural history of optic pathway gliomas in a cohort of unselected patients affected by Neurofibromatosis 1. *Journal of neuro-oncology* 2017; 134: 279-287.

Trevisson E, Morbidoni V, Forzan M, Daolio C, Fumini V, Parrozzani R, et al. The Arg1038Gly missense variant in the NF1 gene causes a mild phenotype without neurofibromas. *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e616.

Tritt S, Hillenbrand N, Liesirova K, Moein G, Kieslich M, Porto L. Comparison of the detectability of UBOs in Neurofibromatosis Type I patients with proton density-weighted and FLAIR sequences in 3T MRI. *Eur J Paediatr Neurol* 2018; 22: 615-619.

Uusitalo E, Kallionpaa RA, Kurki S, Rantanen M, Pitkaniemi J, Kronqvist P, et al. Breast cancer in neurofibromatosis type 1: overrepresentation of unfavourable prognostic factors. *Br J Cancer* 2017; 116: 211-217.

Uusitalo E, Leppavirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and mortality of neurofibromatosis: a total population study in Finland. *The Journal of investigative dermatology* 2015; 135: 904-906.

Uusitalo E, Rantanen M, Kallionpaa RA, Poyhonen M, Leppavirta J, Yla-Outinen H, et al. Distinctive Cancer Associations in Patients With Neurofibromatosis Type 1. *J Clin Oncol* 2016; 34: 1978-1986.

Valentin T, Le Cesne A, Ray-Coquard I, Italiano A, Decanter G, Bompas E, et al. Management and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumors: The experience of the French Sarcoma Group (GSF-GETO). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2016; 56: 77-84.

Verma SK, Riccardi VM, Plotkin SR, Weinberg H, Anderson RR, Blakeley JO, et al. Considerations for development of therapies for cutaneous neurofibroma. *Neurology* 2018; 91: S21-S30.

Vranceanu AM, Merker VL, Park E, Plotkin SR. Quality of life among adult patients with neurofibromatosis 1, neurofibromatosis 2 and schwannomatosis: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 2013; 114: 257-262.

Vranceanu AM, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *Journal of neuro-oncology* 2015; 122: 219-228.

Watson KL, Al Sannaa GA, Kivlin CM, Ingram DR, Landers SM, Roland CL, et al. Patterns of recurrence and survival in sporadic, neurofibromatosis Type 1-associated, and radiation-associated malignant peripheral nerve sheath tumors. *J Neurosurg* 2017; 126: 319-329.

Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks A, Cantor A, et al. Sirolimus for progressive neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas: a neurofibromatosis Clinical Trials Consortium phase II study. *Neuro Oncol* 2015; 17: 596-603.

Weiss B, Widemann BC, Wolters P, Dombi E, Vinks AA, Cantor A, et al. Sirolimus for non-progressive NF1-associated plexiform neurofibromas: an NF clinical trials consortium phase II study. *Pediatric blood & cancer* 2014; 61: 982-986.

Well L, Jaeger A, Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Avanesov M, Sauer M, et al. The effect of pregnancy on growth-dynamics of neurofibromas in Neurofibromatosis type 1. *PLoS One* 2020; 15: e0232031.

Widemann BC, Babovic-Vuksanovic D, Dombi E, Wolters PL, Goldman S, Martin S, et al. Phase II trial of pirfenidone in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Pediatric blood & cancer* 2014; 61: 1598-1602.

Widemann BC, Dombi E, Gillespie A, Wolters PL, Belasco J, Goldman S, et al. Phase 2 randomized, flexible crossover, double-blinded, placebo-controlled trial of the farnesyltransferase inhibitor tipifarnib in children and young adults with neurofibromatosis type 1 and progressive plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol* 2014; 16: 707-718.

Wolters PL, Burns KM, Martin S, Baldwin A, Dombi E, Toledo-Tamula MA, et al. Pain interference in youth with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibromas and relation to disease severity, social-emotional functioning, and quality of life. *Am J Med Genet A* 2015; 167A: 2103-2113.

Yla-Outinen H, Lojonen N, Kallionpää RA, Peltonen S, Peltonen J. Intestinal tumors in neurofibromatosis 1 with special reference to fatal gastrointestinal stromal tumors (GIST). *Mol Genet Genomic Med* 2019; 7: e927.

Yuan Z, Xu L, Zhao Z, Xu S, Zhang X, Liu T, et al. Clinicopathological features and prognosis of malignant peripheral nerve sheath tumor: a retrospective study of 159 cases from 1999 to 2016. *Oncotarget* 2017; 8: 104785-104795.

Zessis NR, Gao F, Vadlamudi G, Gutmann DH, Hollander AS. Height Growth Impairment in Children With Neurofibromatosis Type 1 Is Characterized by Decreased Pubertal Growth Velocity in Both Sexes. *Journal of child neurology* 2018; 33: 762-766.

Zhang J, Tong H, Fu X, Zhang Y, Liu J, Cheng R, et al. Molecular Characterization of NF1 and Neurofibromatosis Type 1 Genotype-Phenotype Correlations in a Chinese Population. *Sci Rep* 2015; 5: 11291.