

PREAMBULE

La neurofibromatose de type 1 (ou maladie de von Recklinghausen) est un syndrome neuro-cutané de transmission autosomique dominante touchant 1 sujet sur 3000. La pénétrance est complète mais l'expressivité variable (y compris au sein d'une même famille). Les patients atteints de NF1 ont un risque oncologique supérieur à la population générale, justifiant un diagnostic génétique adéquat et une surveillance régulière multidisciplinaire.

DIAGNOSTIC

DIAGNOSTIC CLINIQUE

97% des enfants de 8 ans présentent les 2 critères nécessaires au diagnostic.

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

La présence d'«objets brillants non identifiés» sur l'imagerie cérébrale pourrait être intégrée aux critères, étant donnée leur grande spécificité.

DIAGNOSTIC GENETIQUE

Le testing génétique moléculaire est recommandé en cas de suspicion clinique de NF1, car d'autres syndromes ont des critères cliniques communs. La mutation survient de novo dans 50% des cas. Le gène NF1 est un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 17q, codant pour une protéine ubiquitaire, la neurofibromine, notamment impliquée dans la voie RAS/ERK/MAP kinase.

Il existe certaines corrélations génotype-phénotype (grandes délétions associées à phénotype plus sévère, certaines mutations non-troncantes ou certaines petites délétions sans décalage du cadre de lecture associées à phénotype léger).

Diagnostic différentiel :

- NF1 segmentaire (mosaïcisme somatique)
- Syndrome de Legius (mutation SPRED1) : anomalies cutanées mais pas de risque oncologique
- CMMRD (mutations bialléliques de MLH1, MSH2, MSH6 ou PMS2)
- Syndromes LEOPARD ou Noonan (mutations PTPN11)
- Syndrome de McCune-Albright (mutation GNAS)

SURVEILLANCE ET PRISE EN CHARGE

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Atteintes		Complications et anomalies associées	Traitement
Manifestations dermatologiques	Troubles pigmentaires (TCL, lentigines, hamartome anémique)	-	-
	NF cutanés	Impact esthétique	Si symptôme ou gêne esthétique (chirurgie, laser...)
	NF sous-cutanés	Impact fonctionnel ou esthétique Phénotype à risque si NF interne	Si préjudice esthétique ou fonctionnel, chirurgie après IRM
	NF plexiformes	Impact fonctionnel et esthétique Dysplasie osseuse sous-jacente Transformation maligne	Exérèse chirurgicale précoce Si inopérable, imatinib, IFN α , inhibiteurs mTOR, inhibiteurs MEK...
	Tumeurs glomiques		Chirurgie si douleurs
	Xanthogranulome juvénile	Risque augmenté de NF internes et de JMML	
Manifestations ophtalmologiques	Nodules de Lisch, anomalies choroïdiennes	-	-
	GVO	Complication visuelle ++ Puberté précoce Surveillance à long terme même si évolutivité rare après la puberté	Abstention si stabilité et pas de symptômes Chimiothérapie Thérapies ciblées (bevacizumab, inhibiteurs MEK ou mTOR) Chirurgie +/- Eviter radiothérapie
	Glaucome congénital ou juvénile	Ectropion irien congénital NF plexiforme paupière sup	
	Myopie forte axile unilatérale	NF plexiforme paupière sup Glaucome unilatéral	
	Cœdème papillaire de stase	GVO Sténose aqueduc de Sylvius Tumeur de la moelle épinière Risque d'atrophie optique	
	Anomalies rétinienne (hamartomes, tumeurs vaso-prolifératives, ischémie)	Décollements rétinien Cécité	
Manifestations ostéo-articulaires	Dysplasies osseuses	Dysplasie des os longs avec pseudarthroses secondaires Dysplasie de l'os sphénoïde	Chirurgie
	Scoliose	Syndrome restrictif pulmonaire Paraplégie	Traitement orthopédique Chirurgie en cas de forme évoluée ou d'évolution rapide
	Hypovitaminose D	Douleurs	Substitution vitamine D
	Troubles de la minéralisation osseuse	Ostéoporose Ostéopénie Risque fracturaire	Substitution vitamino-calcique
Manifestations endocrinologiques	Puberté retardée ou précoce	Recherche GVO si puberté précoce	Traitement hormonal
	Retard staturo-pondéral	Puberté précoce ou déficit en GH	Traitement hormonal
	Tumeurs endocrines digestives	Somatostatine, insulinome, tumeur carcinoïde...	

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

Manifestations cardio-vasculaires	HTA	Dysplasies vasculaires (sténose artère rénale ++) Péochromocytome	
	Malformations cardiaques	+/- altération fonction cardiaque	
	Dysplasies vasculaires	HTA, AVC, saignements	
Manifestations neurologiques	GVO	Complication visuelle ++ Puberté précoce Surveillance à long terme même si évolutivité rare après la puberté	Abstention si stabilité et pas de symptômes Chimiothérapie Thérapies ciblées (bevacizumab, inhibiteurs MEK ou mTOR) Chirurgie +/- Eviter radiothérapie
	Tumeurs cérébrales de haut grade	Risque plus élevé si GVO	
	Epilepsie		
	Troubles des apprentissages		Prise en charge précoce logopédique et psychomotricienne
	Neuropathies périphériques	Rechercher NF compressif ou MPNST	
	Céphalées	Migraines HTIC, HTA	
	Compression médullaire		Chirurgie +/- en urgence
	Hydrocéphalie	Sténose aqueduc de Sylvius	
Cancers	MPNST	FDR : nombreux NF sous-cutanés, ≥ 1 NF interne (RR=20), neuropathie périphérique Symptômes : douleur, augmentation rapide de taille ou changement de consistance, apparition d'une neuropathie périphérique ⇒ IRM + FDG-PET	Chirurgie en R0 +++ Radiothérapie +/- chimiothérapie
	Autres	Plus fréquents que population générale. Pas de dépistage systématique dans l'enfance.	
Manifestations psychologiques	Troubles psychologiques/psychiatriques Altération de la qualité de vie	Evaluation par échelles adaptées	Soutien psychologique Prise en charge sociale

Tout enfant avec NF1 doit avoir un suivi annuel avec :

- Anamnèse orientée sur les risques de complication (MPNST, troubles des apprentissages, retentissement psychologique notamment)
- Prise de tension artérielle
- Poids, taille, PC
- Stade pubertaire
- Examen clinique complet notamment cutané, ostéo-articulaire, neurologique
- Suivi spécialisé ophtalmologique 1-2x/an jusqu'à 8 ans puis au moins 1x/1-2ans jusqu'à 20 ans
- Suivi spécialisé dermatologique
- Suivi spécialisé orthopédique
- Suivi spécialisé neurologique avec bilan neuropsychologique vers 6 ans et 11 ans
- Examens complémentaires :

HÉMATO-ONCOLOGIE PÉDIATRIQUE : GUIDELINES CLINIQUES

- Dosage régulier de la vitamine D
- FSC et HbF 1x/an en cas de xanthogranulome juvénile
- IRM cérébrale :
 - Non recommandée d'office car pas de traitement des GVO non symptomatiques, mais la demander facilement en cas d'anomalie ophtalmologique, difficulté à réaliser l'examen ophtalmologique ou trouble du comportement non expliqué
 - Une fois le diagnostic de GVO posé, aux 3 mois la première année, puis espacement progressif en cas de stabilité
- Autres examens en fonction de la clinique (densitométrie osseuse, dosages hormonaux...)
 - En cas de suspicion clinique de MPNST :
 - IRM localisée
 - FDG-PET-CT
- IRM total body à proposer en cas de phénotype à risque ou entre 16 et 20 ans pour évaluer la charge neurofibromateuse interne ; si réalisée, discuter ensuite suivi des lésions identifiées par IRM ciblées annuelles.

REFERENCES

1. PNDS – Neurofibromatose de type 1 – Haute Autorité de Santé ([https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds - neurofibromatose de type 1.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2016-12/pnds_-_neurofibromatose_de_type_1.pdf))
2. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. Clin Cancer Res ; 23(12) June 15, 2017
3. Neurofibromatosis type 1 : Review and Update on Emerging Therapies. Asia Pac J Ophthalmol (Phila) 2019 ;8 :62-72.
4. Current status and recommendations for imaging in neurofibromatosis type 1, neurofibromatosis type 2, and schwannomatosis. Skeletal Radiology volume 49, pages199–219(2020).

HISTORIQUE DES REVISIONS

Version	Raison de la révision	Auteur/Relecteur(s)	Validation	Diffusion
V01	1 ^{ère} version (24.09.2021)	C. Adam/M. Diezi	M. Beck-Popovic	