

Les NEUROFIBROMATOSES ?

Un ensemble de maladies génétiques, neurologiques qui ont en commun de produire des tumeurs des gaines nerveuses et/ou sur les organes internes, touchant indistinctement les femmes et les hommes. 20 000 personnes seraient concernées en France.

Chaque neurofibromatose a ses conséquences sur la vie du malade, tout patient diagnostiqué NF1, NF2 ou schwannomatose doit être adressé à un centre expert pour une évaluation et décision de la stratégie de prise en charge.

La neurofibromatose 1 (NF1)

ou maladie de von Recklinghausen.

Elle est transmise par l'un des deux parents atteint mais dans 50% des cas, il s'agit d'une mutation de-novo.

La NF1 est une maladie de sévérité très variable, à expression très hétérogène : certaines personnes présentent une forme non compliquée mais d'autres développent des manifestations «complexes» rares qui peuvent atteindre chaque système du corps humain.

La prévalence est comprise entre 1/3000 et 1/6000 et l'incidence à la naissance entre 1/2558 et 1/3333.

Nf1 est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 17q11.2, codant pour une protéine : la neurofibromine. Lorsqu'il est muté, les cellules ne sont plus capables de réguler leur croissance et cela entraîne notamment la formation de tumeurs (neurofibromes).

La NF1 est caractérisée par une grande variabilité de son expression clinique que l'on peut retrouver au sein d'une même famille.

Les neurofibromes cutanés sont souvent au premier plan mais la NF1 est une maladie touchant aussi de multiples organes vitaux internes et, dans ce cas, le pronostic vital peut être mis en jeu.

Elle est associée à un risque accru de cancers et une diminution de l'espérance de vie d'environ 10-15 ans par rapport à la population générale.

Le risque tumoral et l'évolution imprévisible de la maladie imposent une surveillance à vie dès la suspicion du diagnostic d'une NF1.

Le traitement de la NF1 repose ainsi sur une surveillance spécifique visant à reconnaître précocement les complications et à les traiter à mesure qu'elles surviennent.

Les principales complications

Les taches « café au lait »

Les neurofibromes cutanés ou internes

Les gliomes des voies optiques

Les dysplasies osseuses

Les pseudarthroses des os longs (déformation ou une formation incomplète de l'os).

Les scolioses

L'hypertension artérielle

Les troubles des apprentissages

...

Les complications psychologiques sont dues à la présence des taches « café-au-lait », des neurofibromes cutanés ou plexiformes, à l'imprévisibilité totale de l'évolution de la maladie dans le temps et sous quelle forme.

La neurofibromatose 2 (NF2)

Une maladie de sévérité très variable avec une incidence à la naissance de 1 pour 25 000. Près de trois-quarts des mutations du gène NF2 sont sporadiques, c'est-à-dire sans antécédent familial.

NF2 est un gène suppresseur de tumeur localisée sur le chromosome 22q codant pour la protéine merlin. L'âge moyen d'apparition des signes cliniques se situe entre 18 et 24 ans.

Les lésions au premier plan sont situées dans le système nerveux central. Dans les formes modérées, le pronostic est fonctionnel, en particulier auditif et dans les formes sévères le pronostic vital peut être engagé.

Les signes cliniques sont en rapport avec la présence de schwannomes, de méningiomes et d'épendymomes, cela varie en fonction du type de mutation de *Nf2*.

La présentation clinique chez l'enfant se caractérise fréquemment par : une atteinte cutanée (tumeurs sous-cutanées, tumeurs papillaires intradermiques), une atteinte oculaire, une mono-neuropathie (paralysie faciale périphérique, steppage, déficit d'une main) ou la découverte d'un méningiome ou d'un schwannome isolé.

La prise en charge possible : la préservation fonctionnelle optimale, le plus longtemps possible, l'adaptation des choix thérapeutiques à l'évolution volumétrique de chaque tumeur et à son retentissement fonctionnel. La résection chirurgicale, la radiochirurgie, la radiothérapie ou certains traitements médicaux (Avastin, Everolimus) sont parfois possibles.

La décision thérapeutique est souvent délicate et doit être bien réfléchie et discutée.

Les schwannomatoses

Un schwannome est une tumeur bénigne constituée de cellules de Schwann entourant le nerf, à croissance relativement lente.

La majorité des nerfs du corps humain peut être concernée

90% des patients ont des tumeurs sur les nerfs périphériques, sur les bras, les jambes, la poitrine, le pelvis, l'abdomen, et une majorité de patients développe des schwannomes sur les nerfs spinaux, à la jonction entre le système nerveux central et périphérique.

5% des patients développent des méningiomes, tumeurs de la méninge, enveloppe qui entoure le cerveau.

Le symptôme le plus fréquent est une douleur localisée ou diffusant en suivant un trajet nerveux. Les douleurs associées à la schwannomatose sont donc de type neuropathique, elles peuvent avoir lieu à tout moment, être très variables en intensité, en nature et en durée (sensation de décharge électrique, vibration, pincement, piqûre, coups de marteau) constantes et lancinantes, aiguës et brutales ...

Deux gènes ont été découverts comme étant impliqués dans la schwannomatose : SMARCB1 et LZTR1 et leur localisation est proche du gène NF2.

Il n'existe actuellement pas de traitement médicamenteux pour soigner une schwannomatose et la faire disparaître, la retarder ou diminuer son intensité.

La prise en charge de la maladie est donc de traiter les conséquences dont la plus importante est sans doute la douleur.

La NF2 et la schwannomatose pourraient être prochainement regroupées sous la même dénomination de « schwannomatoses » en y accolant le gène incriminé quand il a été identifié car, au-delà de leurs différences, ces maladies ont des points communs.

La présence de plusieurs « taches café-au-lait » (TCL) peut être associée à d'autres syndromes tel que **le syndrome de Legius** *.

Le syndrome de Legius se caractérise par la présence de taches café au lait et de lentigines auxquelles peuvent s'associer une macrocéphalie, une dysmorphie faciale et des troubles cognitifs.

De transmission autosomique dominante, il partage donc un certain nombre de critères diagnostiques avec la NF1.

En revanche neurofibromes, nodules de Lisch et gliomes sont absents, diminuant ainsi très nettement le risque tumoral et le caractère de gravité de la maladie.

Le gène en cause (SPRED1) est localisé en 15q13.2.

Dans une étude de 71 patients de moins de 20 ans, avec six « taches café au lait » ou plus et aucun autre critère, 66% avaient une NF1, 9% avaient le syndrome de Legius et 25% n'avaient aucune maladie associée.

Le diagnostic moléculaire peut être très utile chez les enfants ayant plusieurs TCL comme seule caractéristique clinique et sans antécédent familial de NF1, afin de pouvoir différencier le diagnostic de NF1 d'autres syndromes tels que le syndrome de Legius et le syndrome de Noonan.

* le Pr Eric LEGIUS, généticien, Université de Leuven, Belgique