

Neurofibromatoses

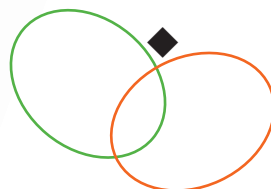
INFORMATIONS DE L'ASSOCIATION NEUROFIBROMATOSES ET RECKLINGHAUSEN

*Association reconnue comme établissement d'utilité publique
par décret du 3 mai 2004 - Journal Officiel du 8 mai 2004*

EDITION SEPTEMBRE 2013

Neurofibromatoses

des renseignements pour les malades et leurs familles



Association Neurofibromatoses et Recklinghausen

53, rue Jules Verne - 59960 NEUVILLE-EN-FERRAIN

☎ 03 20 54 72 76

💻 neurofibromatoses@orange.fr

Site Internet : <http://www.anrfrance.fr>



SOMMAIRE

Les signes

qui font penser à une neurofibromatose
(NF1 le plus souvent)

- 3 ◆ Les taches "café au lait" (TCL)
- 3 ◆ les neurofibromes
- 3 ◆ les lentigines
- 3 ◆ les nodules de lisch

La Neurofibromatose 1

ou maladie de Von Recklinghausen

- 4 ◆ Comment savoir qui a la NF1 ?
- 4 ◆ La variabilité de la NF1
- 5-6 ◆ les complications de la NF1
 - ⊙ les déformations corporelles
 - ⊙ les déformations de la colonne vertébrale
 - ⊙ des difficultés pour apprendre
 - ⊙ une grosse tête
 - ⊙ le gliome optique
 - ⊙ les neurinomes acoustiques (schwannomes vestibulaires)
 - ⊙ des défauts de l'os existant à la naissance
 - ⊙ l'hypertension
 - ⊙ d'autres complications de la NF1

La génétique

- 7 ◆ Qu'est-ce qu'un gène ?
- 7 ◆ Quelle est la fonction des gènes ?
- 7 ◆ Qu'est-ce qu'une mutation de gènes ?
- 7-8 ◆ Le mode de transmission autosomique dominant
- 8 ◆ Quel rapport avec le fait d'avoir un risque sur deux d'hériter du gène NF ?
- 9 ◆ Un diagnostic prénatal est-il possible ?
- 9 ◆ La décision d'avoir un enfant
- 9 ◆ Vivre avec la NF
- 9 ◆ L'imprévisibilité

Les autres neurofibromatoses

- 10 ◆ La NF2
- 10 ◆ Les neurofibromatoses exceptionnelles

Le programme de recherche

- 11 ◆ Le détail des projets retenus et leur financement

Cher lecteur,

Nous espérons que ce petit livre répondra à beaucoup de vos questions au sujet des neurofibromatoses, celle de type 1 en particulier.

Ce document a été préparé par l'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen pour répondre aux nombreuses demandes faites par les personnes atteintes d'une de ces affections.

Ce bref document ne prétend pas répondre à toutes les questions qui se posent ; ce n'est qu'une façon d'entamer le dialogue.

INTRODUCTION

On sait aujourd'hui qu'il n'existe pas une neurofibromatose mais plusieurs neurofibromatoses. Au moins deux d'entre elles sont tout à fait bien individualisées et, même si certains de leurs signes sont communs, il s'agit d'affections génétiques bien différentes.

La plus fréquente est la neurofibromatose de type 1 (NF1), à laquelle on réserve aujourd'hui le nom, autrefois plus général, de maladie de Von Recklinghausen.

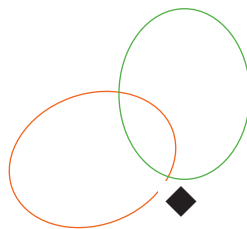
Elle est fréquente, puisque **1 bébé sur 3 000 à 3 500** naît avec cette différence ; elle se rencontre partout dans le monde. Elle touche aussi bien les hommes que les femmes et n'épargne aucun groupe ethnique.

Une autre neurofibromatose est très bien individualisée : la neurofibromatose de type 2 (NF2) appelée autrefois neurofibromatose acoustique. Génétiquement tout à fait différente de la NF1, elle est beaucoup plus rare (1 cas pour 40 000 naissances) ; elle comporte presque toujours une atteinte des nerfs auditifs (neurinomes encore appelés schwannomes).

Une personne atteinte de NF1 ne peut transmettre à sa descendance la NF2 et vice versa.

Certaines neurofibromatoses, très rares, n'entrant dans aucun des deux cadres précédents, ont été décrites : on ne sait aujourd'hui si elles correspondent à des entités génétiquement bien distinctes. Dans ce document, il sera surtout fait mention de la NF1 (ou maladie de Von Recklinghausen), de loin la plus fréquente.

Les signes



qui font penser à une neurofibromatose (NF1 le plus souvent)

LES «TACHES CAFE AU LAIT» (TCL)

Ces taches, dont la couleur varie du marron clair au marron foncé, sont très fréquentes en cas de NF1, beaucoup plus rares et moins nombreuses en cas de NF2. Elles apparaissent tôt dans la vie, souvent notées dès la naissance ; en dehors d'une éventuelle gêne esthétique, elles n'ont aucune conséquence néfaste.

On réserve l'appellation «tache café au lait» à des taches d'une taille supérieure ou égale à 0,5 cm dans l'enfance, supérieure ou égale à 1,5 cm à l'âge adulte. Elles n'ont de **valeur diagnostique** que si elles sont **nombreuses**. Pour la NF1, le nombre retenu est de **6 TCL** au moins. Ces précisions ont de l'importance car les TCL isolées sont très fréquentes (plus de 10% de la population en possède 1 ou 2).

Les TCL ont tendance à s'éclaircir au cours de la vie ; la croissance des taches se fait proportionnellement à la croissance générale.

LES NEUROFIBROMES

Ce sont des tumeurs bénignes issues des filets nerveux. C'est au niveau de la peau qu'ils sont les plus fréquents. La plupart des neurofibromes n'apparaissent qu'à partir de l'adolescence ; leur croissance se fait de façon irrégulière tout au long de la vie (souvent plus importante au moment des grossesses). Les neurofibromes restent, dans leur grande majorité, de petite taille (ne dépassant pas 1 à 2 cm) ; certains neurofibromes peuvent toutefois croître beaucoup plus.

La plupart d'entre eux sont cutanés réalisant un aspect de tumeurs en pseudo-hernies, boules dépressibles au doigt, de la couleur de la peau ou souvent un peu rosée ou rose-bleuté ; la palpation de ces neurofibromes n'entraîne aucune douleur.

Il existe d'autres variétés de neurofibromes comme les neurofibromes nodulaires, sous-cutanés, plus rares, souvent diffus le long des trajets nerveux (membres, face latérale du cou) : ils ont l'aspect de «ganglions» en chaînette et sont douloureux à la palpation.

Une troisième forme de neurofibrome est appelée neurofibrome plexiforme. Ceux-ci peuvent être de grande taille, invasifs et, de ce fait, poser des problèmes de compression dans certaines zones délicates comme le cou, le visage, le tronc, voire les membres. Ils apparaissent très tôt dans la vie mais c'est souvent leur croissance à la période de la puberté qui les fait remarquer.

Spontanément, mais rarement, certains neurofibromes sous-cutanés ou plexiformes peuvent dégénérer.

Un neurofibrome qui se comporte de manière particulière : croissance rapide, modification de la consistance (dureté), sen-

sations douloureuses inhabituelles, signes de compression neurologique etc.... doit alerter et parfois être ôté rapidement et le plus largement possible.

Par contre, il est maintenant tout à fait certain que l'ablation de neurofibromes, au bistouri, par électrocoagulation ou laser, n'est jamais cause de cancérisation ; l'ablation des neurofibromes n'entraîne pas davantage d'accélération de la croissance des neurofibromes restants ou de poussée d'éléments nouveaux.

Dès qu'un neurofibrome commence à être mal vécu (croissance exagérée, situation psychologiquement délicate) il faut sans tarder en faire l'ablation ; la cicatrice sera plus discrète si l'on opère des éléments d'une taille inférieure à 2 cm.

Pour le diagnostic de la NF1, les neurofibromes ont la même valeur que les TCL et les lentigines. Des neurofibromes et des TCL peuvent se développer chez des patients ayant une NF2 mais leur présence est très inconstante et souvent discrète, alors qu'ils sont exceptionnellement absents en situation NF1.

LES LENTIGINES

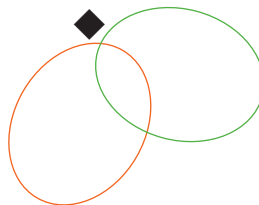
Ce sont des petites taches pigmentées de 1 à 3 mm de diamètre ; elles ont la même teinte que les TCL dont elles ont l'apparence en miniature ; on les trouve dans 80% des cas de personnes adultes atteintes de NF1 ; elles apparaissent en général dans l'enfance. Leur localisation la plus significative quant au diagnostic est le creux des aisselles. Discrètes, elles n'ont d'importance que pour l'aide qu'elles apportent au diagnostic.

LES NODULES DE LISCH

Ces petits nodules de l'iris (le disque coloré qui entoure la pupille) sont le plus souvent difficiles à voir à l'œil nu. Leur recherche est simple mais il faut pour les observer que l'ophtalmologue les connaisse et soit prévenu de l'utilité de leur recherche. Par un examen simple à la lampe à fente, il peut observer des petites élevures jaune-orangé bombées, en général multiples, disséminées sur les deux iris ; ces petites lésions sont tout à fait bénignes, elles n'entraînent aucun trouble du fonctionnement de l'œil ; elles ont seulement une grande valeur diagnostique.

Avant l'âge de 6 ans, ces nodules sont présents dans 30% des cas. Leur nombre augmente avec l'âge. On les retrouve dans 90% des cas à partir de l'âge adulte.

La maladie



de Von Recklinghausen ou Neurofibromatose 1

COMMENT SAVOIR QUI A LA NF1 ?

Même si la présence d'au moins 6 TCL (lire la définition ci-dessus) doit faire soupçonner très fortement ce diagnostic, elle ne constitue pas un critère de diagnostic suffisant à elle seule. On considère actuellement, pour pouvoir porter avec certitude un diagnostic de NF1, qu'il faut au moins deux des signes suivants :

 **Au moins 6 TCL**, d'une taille supérieure ou égale à 0,5 cm chez l'enfant ou d'une taille supérieure ou égale à 1,5 cm chez l'adulte,

 **des lentigines**, particulièrement évocatrices si elles siègent au creux des aisselles,

 **des neurofibromes** : ou bien un neurofibrome plexiforme ou bien au moins deux neurofibromes apparus plus tard en période pubertaire ou post-pubertaire,

 **une atteinte cérébrale significative** (il s'agit en fait du gliome du nerf et/ou du chiasma optique que nous décrirons plus loin),

 **une atteinte osseuse caractéristique** ; les plus caractéristiques de la NF1 sont une atteinte d'un os de l'orbite qui peut entraîner une malposition de l'œil du côté atteint ou une atteinte du tibia (courbure pouvant conduire à une fracture difficile à corriger) se manifestant dans les premières années de la vie. Ce sont des cas rares (1 à 3%).

 **un antécédent familial au 1er degré** (parent, frère, sœur, enfant atteint de NF1 définie selon ces mêmes critères).

Il existe maintenant une possibilité de diagnostic biologique (on peut souvent, par une prise de sang, déterminer si une personne a ou non la NF1 mais plus facilement lorsqu'il existe d'autres cas familiaux).

S'il n'y a pas d'autre cas familial et s'il n'y a, pour un enfant donné, qu'un seul signe (en particulier les TCL), le diagnostic ne peut alors, souvent, être que soupçonné. Seul l'avenir dira si cet enfant a ou non la NF.

Certains signes de la NF1 ne sont pas toujours faciles à identifier : en particulier, les TCL qui peuvent être si pâles qu'on ne les voit pas à la lumière ordinaire ; un examen attentif de toute la peau, réalisé par un dermatologue s'aidant parfois de la lumière ultraviolette (appelée lampe de WOOD) peut aider à les distinguer de pigmentations dues à d'autres affections.

Chez l'adulte qui ne présente aucun signe de NF1, un examen cutané et oculaire permet, presque avec certitude, d'éliminer le

diagnostic. Il est en effet extrêmement rare, si cela existe (?), qu'un individu ayant hérité du gène muté ne montre, à l'âge adulte, aucun signe détectable de la NF1.

Chez la grande majorité des adultes, le diagnostic de NF1 est facile sur les données de l'examen clinique. Dans la petite enfance, en l'absence de cas familiaux proches, le diagnostic demeure parfois en suspens (les TCL sont souvent le seul signe à cet âge) ; la recherche de nodules de Lisch est peu significative (30% seulement des enfants NF1 de 6 ans en ont) et les examens complémentaires peu justifiés.

Un diagnostic moléculaire, parfois possible, est exceptionnellement nécessaire, plus facile dans les formes familiales que dans les formes sporadiques ; le diagnostic anténatal n'est envisagé que si les futurs parents envisagent d'interrompre la grossesse dans le cas où il s'avérerait que l'embryon est porteur de la mutation NF1 ; de fait, ce recours au diagnostic anténatal demeure exceptionnel, surtout parce qu'il est encore aujourd'hui impossible de prédire la gravité de la forme de NF1 éventuellement transmise (rappelons que seulement 15 à 20% des personnes porteuses de la mutation NF1 peuvent être gravement affectées).

LA VARIABILITE DE LA NF1

La NF1 entraîne des troubles extrêmement variables. Sa gravité va de cas très légers où les signes, même à l'âge adulte, se limitent à des TCL et quelques **neurofibromes** cutanés, jusqu'à des cas plus sévères, une ou plusieurs complications pouvant se développer. Ces dernières sont présentées plus loin, dans cette brochure.

On ne peut pas prédire au début de la vie qui aura une forme légère et qui aura des complications plus sérieuses. La majorité des personnes atteintes de la NF1 n'ont que des symptômes légers et mènent des vies normales. Certaines autres auront des problèmes plus importants mais assez facilement corrigibles ; une minorité auront des problèmes graves.

La NF1 est une **maladie génétique**, le trouble existe donc potentiellement, bien avant la naissance, en fait dès la conception. Beaucoup des complications de la NF1 sont visibles dès la naissance ou se développent dans les premières années de la vie (atteinte osseuse, **gliome optique**, grand **neurofibrome plexiforme**, atteinte neurologique importante).

LES COMPLICATIONS DE LA NF1

Les déformations corporelles

Des neurofibromes cutanés et sous-cutanés peuvent se développer de façon importante en n'importe quel point du corps dont le visage. Ils apparaissent souvent tôt dans la vie (avant l'âge de 5 ans), parfois dès la naissance. On les appelle neurofibromes plexiformes, ils sont parfois envahissants au contraire des neurofibromes ordinaires qui commencent à apparaître le plus souvent autour de la puberté. Des atteintes osseuses, isolées ou associées aux neurofibromes plexiformes, peuvent s'ajouter aux déformations corporelles, telles les anomalies affectant les os longs (croissance exagérée d'un membre, siège d'un neurofibrome plexiforme de grande taille).

Il n'y a pas de preuve que le régime, l'exercice physique, tel ou tel traitement, aient un effet sur les neurofibromes.

La destruction ou la réduction de taille de ces éléments par la chirurgie plastique est souvent réalisable. Si un tel désir existe, d'améliorer l'apparence, un dermatologue et/ou un chirurgien plasticien peuvent être consultés. Même dans les cas où l'ablation ne peut être complète, les améliorations obtenues peuvent être spectaculaires et durables.

Les déformations de la colonne vertébrale

Les déformations de la colonne vertébrale, latérales (scoliose) ou antéro-postérieures (cyphose) sont très fréquentes dans la NF1. Généralement, l'importance est minime et pas différente de ce que l'on peut voir fréquemment en dehors des cas de NF1.

Cyphose et scoliose apparaissent souvent assez tôt dans l'enfance ; l'examen clinique suffit souvent pour les déceler, il n'est pas nécessaire de multiplier les radios de la colonne. Dans des formes légères, majoritaires, une rééducation suffit.

Il est des cas où la scoliose devient **vite importante**. Si la contention orthopédique (corset) se révèle insuffisante, la chirurgie devient indispensable. Il faut rester vigilant devant toute scoliose et/ou cyphose d'un enfant atteint de NF1 et consulter rapidement s'il y a tendance à l'aggravation.

Des difficultés pour apprendre

En règle générale, les enfants atteints de NF1 ont une intelligence normale ; on remarque toutefois que ces enfants ont souvent des difficultés pour apprendre : petites différences du fonctionnement cérébral qui peuvent toucher la capacité de concentration, se traduire par une certaine impulsivité, entraîner une certaine forme de difficultés d'apprentissage de la lecture (dyslexie), du calcul et parfois être cause de difficultés d'élocution.

En cas de difficultés de cet ordre, il est prudent de faire passer rapidement à ces enfants (dès l'âge de la maternelle), des tests. Si nécessaire, une rééducation pourra leur donner ainsi de meilleures

chances de scolarisation normale, les meilleures chances de réaliser sans obstacles leur potentiel d'intelligence.

Il importe aussi de vérifier si l'enfant n'a pas de difficultés de vision (rares et sans gravité le plus souvent) et d'audition (elles aussi sans gravité).

Une grosse tête

Le périmètre crânien (circonférence crânienne) est souvent augmenté en cas de NF1 (macrocéphalie) ; cette anomalie est le plus souvent discrète (elle passe en général inaperçue). La fréquence de cette macrocéphalie est d'environ 25% (des personnes atteintes de NF1); en général, elle ne pose aucun problème d'ordre pratique.

Il est exceptionnel que la macrocéphalie soit due à un problème de rétention liquidienne intracérébrale (hydrocéphalie). La fréquence de ce cas de dilatation (ventriculaire cérébrale) est faible (1 à 2 % des personnes atteintes de NF1). Par contre, dans ce cas, la chirurgie peut être nécessaire.

Le gliome optique

Un gliome optique est une tumeur, le plus souvent bénigne mais très mal placée sur un des nerfs optiques ou au point de rencontre intracrânien de ces deux nerfs (le chiasma optique).

Relativement fréquent (15% environ des personnes atteintes de NF1), il ne pose de réels problèmes qu'une fois sur trois (les deux autres tiers correspondent à des formes non apparentes qui se dépistent maintenant facilement (scanner et IRM cérébraux).

Si le retentissement sur les structures de voisinage (nerfs et chiasma optique, etc...) devient important, un traitement peut être indispensable (médicamenteux, chirurgical ou par rayons).

Les neurinomes acoustiques (schwannomes vestibulaires)

Les neurinomes, tumeurs bénignes particulières, apparentées mais différentes des neurofibromes, peuvent toucher le nerf de l'audition et de l'équilibre.

Les signes précoces sont la perte progressive de l'ouïe, des bourdonnements d'oreilles persistants, des vertiges ; une personne ayant la NF1 n'a que peu de risques (beaucoup pensent même qu'elle n'en a aucun) de voir un jour se développer un neurinome du nerf de l'audition et de l'équilibre ; c'est en fait, nous le verrons plus loin, en cas de NF2 (affection rappelons-le génétiquement complètement différente) que les neurinomes du VIII, bilatéraux, posent problèmes.

Des défauts de l'os existant dès la naissance

Si n'importe quel os peut en théorie avoir une anomalie en cas de NF1, en fait les os les plus souvent atteints sont ceux du crâne, des membres, de l'orbite et de la colonne vertébrale. Pour cette dernière, nous en avons déjà parlé, les atteintes légères sont fréquentes et ne posent pas de gros problèmes de correction ; les atteintes importantes conduisent souvent à des opérations maintenant bien contrôlées.

Une anomalie du tibia, quoique rare (à peu près 1 % des cas), mérite d'être connue et dépistée : elle se traduit tôt dans la vie par une courbure nettement visible. Les radios confirment l'existence d'une anomalie touchant l'os lui-même : des mesures particulières (port de chaussures orthopédiques particulières pendant une longue période) peuvent éviter une fracture spontanée qu'il est souvent difficile de réparer (la cicatrisation de l'os se fait mal et la correction reste encore aujourd'hui difficile même si les techniques ont beaucoup progressé). D'autres os peuvent, rarement, être touchés de la même manière (orbites, radius, péroné).

L'hypertension

En cas de NF1, le risque d'hypertension (permanent ou par poussées) est un peu augmenté : en effet, le risque habituel d'hypertension (celui affectant une population non NF1) est augmenté par la possible apparition de problèmes, rares cependant : le rétrécissement d'une artère conduisant le sang aux reins (sténose d'une artère rénale), la formation d'une tumeur, le plus souvent bénigne, d'une ou des deux glandes surrénales (glandes situées sur le sommet du rein) ; la recherche de ce phéochromocytome (qui n'apparaît qu'à l'âge adulte) fait partie du bilan systématique de toute personne atteinte de NF1, en cas d'hypertension artérielle. La prise de tension artérielle est incluse normalement dans les examens physiques de routine des enfants et des adultes atteints de la NF1.

D'autres complications de la NF1

De très nombreuses autres complications ont été exceptionnellement décrites ; parmi elles, un retard ou une précocité pubertaire, des anomalies de croissance (petite taille le plus souvent), des anomalies de la cage thoracique (thorax en carène de bateau ou en entonnoir) des crises d'épilepsie, des maux de tête ; ces derniers, assez fréquents, sont rarement dus à une anomalie cérébrale visible par scanner ou IRM ; leur traitement est en général le même que celui des maux de tête survenant en dehors du contexte d'une NF1.

Il y a aussi un risque accru (faible cependant) de certaines tumeurs cancéreuses en particulier cutanées ou cérébrales ; au niveau de la peau, il s'agit de neurofibrosarcomes qui peuvent se développer à partir d'un neurofibrome sous-cutané ou plexiforme (voir «les

modifications d'un neurofibrome»). Par contre, pour la plupart des cancers «communs» (poumon, sein, utérus, tube digestif, mélanome...), les risques ne sont pas augmentés par la mutation NF1.

Des troubles internes peuvent être induits par des neurofibromes profonds : compression de nerfs rachidiens, d'organes de l'abdomen, du thorax ou du cou.

Cette énumération ne doit pas alarmer outre mesure, rappelons encore que la NF1 est, dans la majorité des cas, un trouble bénin qui n'entraîne que peu de conséquences. Il est important néanmoins que ce diagnostic soit fait le plus tôt possible dans la vie. Même en l'absence de problèmes médicaux connus importants, une personne atteinte de NF1 devrait se voir proposer un suivi médical régulier, général et aussi plus spécifique de la NF1.

Le médecin généraliste ou le pédiatre qui assure cette prise en charge ne connaît pas forcément d'emblée tous les problèmes de la NF1 mais il serait bien qu'il s'intéresse et cherche par lecture et contacts à en savoir davantage sur ce sujet ; nombre de spécialistes en France connaissent la NF1 dans l'angle de leur spécialité. Ils doivent souvent eux aussi chercher à en avoir une vision plus globale.

Il existe des centres hospitaliers spécialisés dans le diagnostic, le traitement, le suivi des personnes atteintes de la NF. Ces centres sont en relation étroite avec les équipes de chercheurs qui travaillent sur les gènes NF.

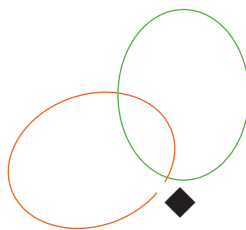
Dans l'évaluation médicale d'une personne atteinte de la NF1 doivent être prises en compte l'histoire médicale personnelle et celle de la famille ; il faut que soient examinés le maximum de membres de la famille.

Les informations nécessaires (elles sont nombreuses) doivent être données au cours d'entretiens longs et ouverts.

L'examen d'une personne atteinte de la NF1 (adultes ou enfants – à cet âge le rôle du pédiatre est essentiel) doit inclure un examen de la peau et des muqueuses mais aussi un examen soigneux complet incluant bien sûr l'examen neurologique, cardio-vasculaire, des os et des articulations et aussi un examen oculaire.

Des examens complémentaires systématiques sont nécessaires en cas d'anomalies cliniques, une I.R.M. cérébrale est pour certains médecins conseillée dans la petite enfance.

La génétique



La NF1 est provoquée par un seul gène « dominant » qui a subi une mutation. Ce gène muté peut : soit être transmis par un parent qui a lui-même la NF1, soit apparaître par hasard chez un individu dont personne dans sa famille n'a la NF1. Dans ce cas, on dit qu'il s'agit d'une « mutation spontanée ».

Parmi les personnes atteintes de NF1, une sur deux environ l'a héritée de l'un de ses deux parents, le patrimoine génétique de l'autre a subi la « mutation spontanée ».

Lorsqu'un individu possède le gène muté de la NF1, que ce soit par hérédité ou par mutation spontanée, il y a un risque sur deux qu'il le transmette à chacun de ses enfants. Il y a donc, bien sûr, aussi une chance sur deux que le gène muté ne soit pas transmis ; c'est une sorte de pile ou face. Le sujet atteint aura forcément quelques signes de la maladie même minimes ; il n'y a pratiquement pas de forme dépourvue complètement de symptômes.

L'importance de l'atteinte d'un sujet ayant la NF1 varie beaucoup d'un cas à l'autre, même à l'intérieur d'une même famille. Le même gène muté présent chez des membres différents de la même famille (frère, sœur, parents, grands-parents etc....) peut provoquer selon les cas des symptômes très différents et d'une gravité très variable. Ainsi, un parent atteint de NF1 légère (peu de TCL ou de neurofibromes) peut avoir un enfant beaucoup plus touché par la NF1 ; l'inverse peut aussi exister. Il n'y a actuellement aucun moyen de prédire le degré d'atteinte et des complications à venir d'un embryon qu'on saurait porteur de la mutation NF1.

QU'EST-CE QU'UN GÈNE ?

Notre corps est constitué de millions de cellules ; chacune d'elles contient des structures chimiques appelées chromosomes. Dans chaque cellule, il y a 46 chromosomes groupés en 23 paires. Dans chaque paire, un chromosome vient de la mère, l'autre du père.

Un gène est une petite partie du chromosome, une sorte de maillon chromosomique. Les gènes vont eux aussi par deux ; il y a environ 35 000 gènes répartis le long des 46 chromosomes, dans un ordre très spécifique. Une des paires chromosomiques s'appelle le chromosome du sexe et n'est pas identique chez l'homme et chez la femme ; les 22 autres paires s'appellent des autosomes et sont identiques d'un sexe à l'autre.

QUELLE EST LA FONCTION DES GENES ?

Les gènes dirigent le comportement de la cellule. Quand un gène est activé, une variété d'événements peut se produire dans la cellule, selon la fonction particulière de ce gène.

Quelques gènes sont responsables des traits évidents tels que la couleur des yeux ; d'autres contrôlent la production de substances essentielles aux réactions chimiques dans nos corps. Certaines parties du chromosome ne sont pas des gènes, seulement des « signes de ponctuation » entre gènes. L'ensemble des réactions contrôlées par les gènes constitue les instructions nécessaires pour que la première cellule se développe et devienne un être humain, ensuite pour que le corps continue à fonctionner correctement en s'autoréglant.

QU'EST CE QU'UNE MUTATION DE GENES ?

Une mutation, c'est un changement. Des mutations de gènes se produisent depuis toujours et continuent à se produire. La plupart des mutations ne sont pas détectables et certaines ne sont pas nuisibles. Quand un « mutagène » (agent qui provoque la mutation) change la structure d'un gène, les instructions du gène à la cellule sont changées ou même complètement arrêtées ; un tel changement peut avoir des effets graves et peut provoquer des désordres « génétiques ».

La NF1 résulte de la mutation d'un seul gène - désordre dominant qui affecte un chromosome bien défini parmi les 22 chromosomes autosomes (chromosomes qui ne déterminent pas le sexe). Le gène peut donc être présent dans les deux sexes et peut être transmis par la mère comme par le père à un fils ou une fille.

On sait aujourd'hui sur quel chromosome (le chromosome 17) et sur quel point précis du chromosome siège le gène muté ; la structure intime du gène normal et du gène muté est actuellement en cours d'études.

LE MODE DE TRANSMISSION AUTOSOMIQUE DOMINANT

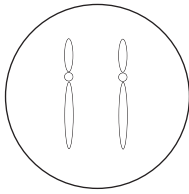
Ou

“Pourquoi un enfant a-t-il toujours un risque sur deux d'hériter de la NF1 d'un parent qui a la NF1 ?”

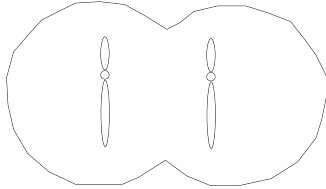
L'explication réside dans le processus qui amène les gamètes ou cellules génitales masculines (spermatozoïdes) et féminines (ovules) à maturité.

Avant d'atteindre leur maturité, ces cellules contiennent 23 paires de chromosomes, c'est-à-dire le patrimoine génétique de toute autre cellule du corps. En arrivant à maturité, ces cellules subissent un processus spécial, appelé la méiose : le résultat est que chaque cellule mature (ovule comme spermatozoïde) ne possède plus que la moitié du patrimoine génétique initial. Cela peut se résumer ainsi :

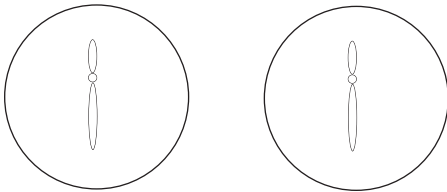
1) En début du processus, les chromosomes homologues sont appariés dans la cellule



2) Les chromosomes se séparent



3) La cellule se scinde en deux



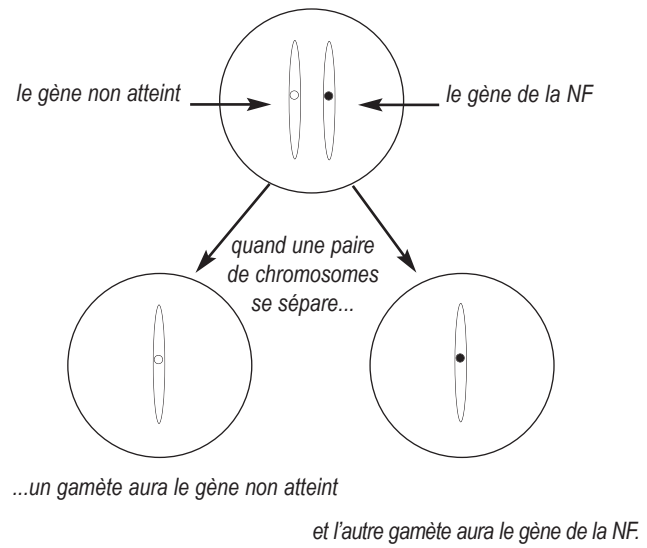
Un gamète (ovule ou spermatozoïde) possède seulement 23 chromosomes

4) Deux gamètes sont produits, chacun avec un membre de chaque paire de chromosomes (allèle).

Quand un ovule et un spermatozoïde, chacun avec 23 chromosomes, s'unissent, une nouvelle cellule est formée et contient les 23 paires de chromosomes nécessaires pour le développement normal de l'être humain.

QUEL RAPPORT AVEC LE FAIT D'AVOIR UN RISQUE SUR DEUX D'HERITER DU GÈNE NF ?

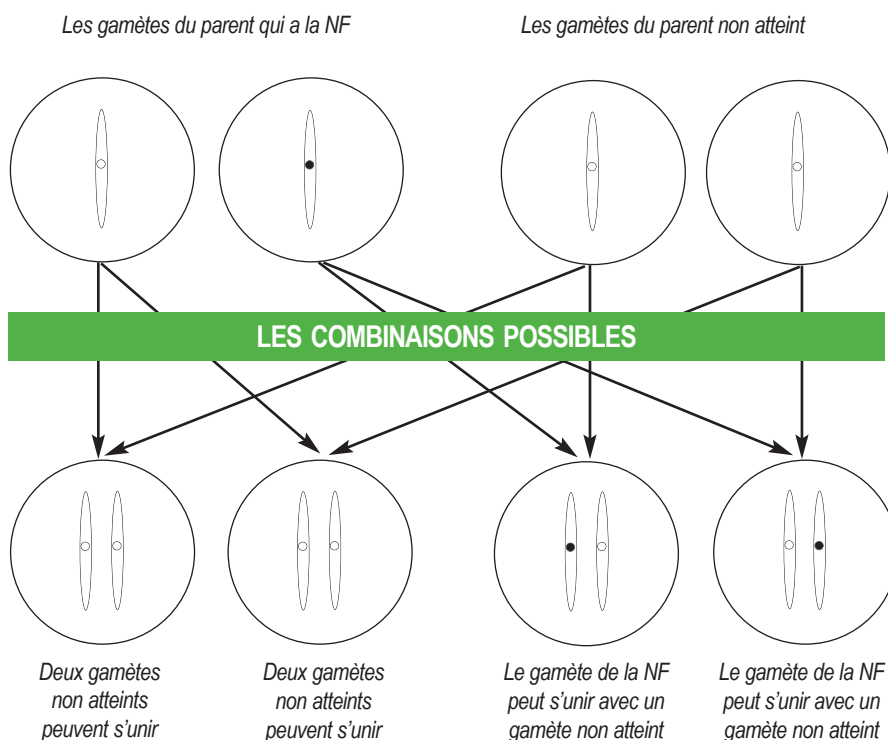
Ce dessin montre seulement la paire de chromosomes comportant le gène de la NF et un gène non atteint.



Ainsi, une personne qui a la NF fabrique deux espèces de cellules de reproduction :

- une cellule, non porteuse du gène muté et qui, si elle est utilisée au moment de la fécondation, ne pourra pas transmettre la NF à l'enfant,
- une autre cellule, porteuse du gène muté et qui, si elle est utilisée au moment de la fécondation, pourra transmettre la NF à l'enfant.

Quand une personne qui a la NF s'unit avec un partenaire non atteint, il y a quatre combinaisons possibles des cellules : deux produiront un enfant qui a la NF, deux produiront un enfant non atteint.



Enfant non atteint

Un seul gène de la NF provoque la NF chez l'enfant

Le facteur : un risque sur deux

Quand l'un des deux parents a la NF1, il y a un risque sur deux à chaque grossesse d'avoir un enfant ayant lui aussi la NF1 ; lorsque l'un des deux parents a la NF1, le risque d'avoir un enfant qui aura un problème de santé sérieux peut être estimé à 10 % (20 % si l'on ne retient que les enfants ayant la NF). Par problème sérieux on entend la possibilité de neurofibromes cutanés ou internes importants (neurofibrome plexiforme), d'anomalies neurologiques ou orthopédiques entraînant des troubles de fonctionnement, difficultés d'apprentissage importants...

Pour calculer exactement les risques de transmission, les parents (apparemment non atteints) d'un enfant atteint doivent bien sûr se faire examiner par un médecin compétent (examen attentif de la peau et des yeux incluant la recherche des nodules de LISCH) pour être sûrs que ni l'un ni l'autre n'aient la NF1 sous une forme très atténuée. Si au terme de cet examen, ils sont reconnus indemne de la NF1, le risque d'avoir un enfant ayant la NF1 n'est plus que de 1 sur 3 000. Si l'un d'entre eux est reconnu porteur du gène NF1, le risque est de 1 sur 2.

L'enfant qui est atteint d'une NF1, que ce soit après une mutation ou par transmission héréditaire, aura, lui, un risque sur deux, à chaque grossesse, de transmettre le gène de la NF1 à ses enfants.

UN DIAGNOSTIC PRENATAL EST-IL POSSIBLE ?

Oui, dès la 10ème semaine de grossesse (12ème semaine d'aménorrhée) il est possible de savoir si le fœtus est ou non porteur du gène muté, autrement dit de savoir s'il est ou non atteint de neurofibromatose. En revanche, il est encore impossible de savoir quel sera le degré d'atteinte de cet enfant. Cette recherche s'effectue sur l'ADN du fœtus et nécessite un prélèvement particulier à savoir une biopsie de trophoblaste (futur placenta) réalisée à 12 semaines d'aménorrhée ou une ponction de liquide amniotique réalisée vers 16 semaines d'aménorrhée.

Ce diagnostic est actuellement possible qu'il s'agisse d'une forme familiale (plusieurs personnes atteintes dans la même famille) ou d'une forme sporadique de la maladie (une seule personne atteinte). En revanche il est indispensable d'avoir au préalable identifié la mutation chez le parent porteur de la neurofibromatose afin que le diagnostic prénatal puisse être réalisé dans les meilleures conditions possibles. Cette identification est actuellement possible dans un délai de 3 à 6 mois avec un taux de réussite d'environ 90 %.

Cependant il ne faut pas oublier que le risque de fausse couche lié au prélèvement est d'environ 1 à 2 % et nous travaillons actuellement à la mise au point du diagnostic prénatal de la NF1 sur l'ADN foetal extrait du sang maternel encore appelé Diagnostic Prénatal Non Invasif ou DPNI.

Où trouver les centres de consultation de génétique, les médecins généticiens, les laboratoires de génétique moléculaire compétents ?

Maladies rares info service (n° azur) ☎ 0 801 63 19 20

Un site Internet ORPHANET 🌐 <http://orphanet.infobiogen.fr/>

LA DECISION D'AVOIR UN ENFANT

Un couple au sein duquel l'homme ou la femme est atteint de NF1 et désirant avoir un enfant doit, avant la conception, consulter un médecin généticien qui pourra :

🐛 Rassembler tous les éléments de diagnostic des futurs parents mais également de leurs ascendants et collatéraux.

🐛 Expliquer avec objectivité les risques encourus par l'enfant en précisant la grande variabilité clinique de la maladie,

🐛 Entreprendre des tests génétiques (recherche de mutation)

🐛 Discuter :

* De la mise en route d'une grossesse «naturelle» avec la possibilité de réaliser un diagnostic prénatal à 12 semaines d'aménorrhée,

* D'un éventuel recours à une procréation médicalement assistée avec don d'ovules ou de spermatozoïdes,

* D'une possible adoption.

Un dialogue très sérieux est indispensable à l'intérieur du couple et entre le couple et le généticien avant de prendre une décision.

VIVRE AVEC LA NF1

Les enfants qui ont la NF1 peuvent avoir des problèmes médicaux très variés, spécifiques à la maladie même, indépendamment d'autres problèmes et le retentissement psychologique peut être important, à la fois pour l'enfant atteint que pour ses parents.

Les enfants ont besoin d'une surveillance régulière même s'ils sont apparemment en bonne santé et une demande de prise en charge à 100% peut être adressée à la CPAM.

Dans le cadre du Plan National Maladies Rares, une Cellule Nationale Maladies Rares a été mise en place à la Caisse Nationale d'Assurance Maladie. Elle a pour mission de faciliter la gestion des demandes de prise en charge en ALD (affection longue durée) pour les maladies rares au niveau des échelons locaux du service médical.

Elle constitue un appui technique pour les médecins conseils. Le but est de garantir une équité de traitement des demandes au niveau national.

Les coordonnées du Centre de Référence à Créteil figurent en dernière page de ce document, celles des Centres de Compétences en régions peuvent être obtenues auprès de l'association ou sur le site www.neurofibromatoses.aphp.fr

L'IMPREVISIBILITE

La NF1 est variable, imprévisible et évolutive. La forme parentale de la maladie, bénigne comme sévère, ne permet pas de prédire celle que l'enfant développera.

Dans l'état actuel de la recherche, on ne connaît pas l'influence de la grossesse sur l'évolution de la maladie.

Les autres neurofibromatoses

On soupçonnait depuis longtemps qu'il n'y avait pas une seule neurofibromatose (celle qu'on appelait autrefois la maladie de Von Recklinghausen) mais en fait plusieurs, bien différentes les unes des autres, même si elles ont en commun certains traits comme les neurofibromes et les TCL. Cette hétérogénéité des neurofibromatoses est maintenant certaine, depuis une dizaine d'années, avec au moins deux formes très bien dessinées, très distinctes :

• la NF1 ou maladie de Von Recklinghausen,

• la NF2 ou NF acoustique.

À côté de ces deux formes, il en existe encore sans doute d'autres, aux contours encore flous (s'agit-il de variantes ou de formes génétiquement distinctes ?). Il faudra attendre encore quelques temps la réponse de la part des généticiens.

Sur la NF2, (anciennement NF acoustique) :

Tout à fait différente génétiquement de la NF1, elle a aussi des caractères cliniques très particuliers ; elle est rare (1 cas pour 40 000). Les signes cutanés (neurofibromes et TCL) sont le plus souvent discrets et parfois même manquent. Les nodules de LISCH ne sont pas retrouvés. Ce qui caractérise essentiellement la NF2 c'est le développement de neurinomes bilatéraux (schwannomes) de la VIII^{ème} paire de nerfs crâniens (retrouvés dans plus de 90 % des cas).

Ces neurinomes du VIII se révèlent en général vers 20 ou 30 ans, parfois avant ; ils constituent le problème majeur de la NF2 par leur retentissement sur l'ouïe, l'équilibre et aussi si leur développement comprime d'autres structures cérébrales.

D'autres tumeurs du cerveau sont fréquentes (schwannome, méningiome, ainsi que des schwannomes des nerfs rachidiens). Par contre, le gliome des voies optiques est, lui, exceptionnel au cours de la NF2 ; toutefois, un patient sur quatre atteint de NF2 a une manifestation oculaire (qui touche surtout le cristallin).

Le conseil génétique est important : la transmission se fait sur le mode autosomique dominant (le risque à chaque grossesse de transmettre le gène est aussi de 1 cas sur 2). Comme la plupart des porteurs du gène muté développeront un neurinome du VIII, la surveillance doit être attentive car la chirurgie sur des petites tumeurs à un stade précoce de leur développement, si elle est possible, peut permettre de sauver l'audition et d'éviter d'autres complications.

On sait que l'anomalie génétique siège sur le **chromosome 22**. Le gène de la NF2 a été isolé en 1993. Dans les situations favorables, qu'il faut discuter avec un spécialiste, il est aujourd'hui possible de réaliser un diagnostic prénatal.

LES NEUROFIBROMATOSES EXCEPTIONNELLES

• La **neurofibromatose segmentaire** est une neurofibromatose exceptionnelle où il n'y a présence de neurofibromes et/ou TCL et/ou parfois des lentigines que sur une **zone limitée du corps**.

• Il existe encore, sans doute, d'autres formes où la situation est nettement plus embrouillée (par exemple mélange de signes NF1 ou NF2) : ce sont des situations tout à fait exceptionnelles.

• Neurofibromatoses limitées à des TCL avec quelques anomalies osseuses.

• Neurofibromatoses où des neurofibromes apparaissent tardivement (en règle générale après 30 ans et restent isolés).

La précision du diagnostic est **importante** pour le suivi de la personne atteinte ; cela ne peut être fait qu'après un examen clinique approfondi général mais aussi cutané et oculaire, tenant compte également de toute l'histoire personnelle et familiale avec examen du plus grand nombre de parents au 1^{er} degré (enfants, frères, sœurs, parents).

Neurofibromatoses

Renseignements aux malades et à leurs familles
Informations de l'A.N.R.

Association Neurofibromatoses et Recklinghausen
53, rue Jules Verne
59960 NEUVILLE-EN-FERRAIN

Tél 03 20 54 72 76
web : <http://www.anrfrance.fr>

N°ISSN 1298-5708

Directeur de publication : Jean Michel Dubois
Comité de rédaction : Anne Henrion, José Hanen
Conseiller médical : conseil scientifique de l'association
Maquette/mise en page : Nathalie Saïko

Les projets financés par l'A.N.R.

Depuis 1999, l'Association Neurofibromatoses et Recklinghausen soutient les équipes médicales et les chercheurs.

845 000 € seront versés sur la **période 2011 / 2014**
pour développer la recherche sur les neurofibromatoses.

En 15 ans, plus d'**1 700 000 €** auront été apportés
pour faire avancer la connaissance et rechercher un traitement médical.

NF 1

50 000 € pour une durée de 3 ans : financement d'un assistant de recherche.

Essai thérapeutique NFitor

Pierre WOLKENSTEIN - CH Mondor Créteil

100 000 € pour une durée de 3 ans : financement, dans le cadre d'un Programme Hospitalier de Recherche Clinique.

Identification des gènes modificateurs

Pierre WOLKENSTEIN - CH Mondor Créteil

70 000 € pour une durée de 6 mois : financement de temps médical.

Déterminer, au sein de la population NF1, des facteurs de risque potentiellement prédictifs de déminéralisation osseuse à partir du phénotype clinique.

Laurence VALEYRIE ALLANORE - CH Mondor Créteil

22 117 € : financement de matériels nécessaires aux travaux (2 ans) de l'équipe de recherche.

Recherche de nouvelles cibles thérapeutiques contre la nfi

Hélène BENEDETTI - CNRS Orléans

10 000 € pour une durée d'un an : financement de matériel et de création du site internet.

Etude atlas nfi

Sébastien BARBAROT - CHU Nantes

90 000 € pour une durée de 3 ans : financement.

Examiner dans quelle mesure les troubles neuropsychologiques et d'apprentissage contribuent à la dégradation de la qualité de vie (qdv) dans la NF1, selon que l'on se situe chez l'enfant ou chez l'adulte.

Arnaud ROY - CHU Nantes

80 000 € pour une durée de 3 ans : financement d'un ingénieur d'études.

Développement de modèles cellulaires dérivés de la crête neurale

Christine BALDESCHI - ISTEM Évry

112 802 € : financement de l'acquisition d'un séquenceur haut débit de génomique personnalisée.

Identification des gènes modificateurs de la NF1 par une approche génome entier : étude de la cohorte PHRC 2002

Dominique VIDAUD - Laboratoire de génétique moléculaire

30 000 € : financement initial lors du démarrage du projet afin de permettre au Pr CASTELNAU de solliciter un financement au titre d'un PHRC pour lequel l'association a réservé 60 000 € supplémentaires à titre de cofinancement.

Identifier des arguments en faveur d'un dysfonctionnement des boucles thalamo-corticales chez les enfants atteints de NF1.

Pierre CASTELNAU - CHU Tours

50 000 € pour une durée de 3 ans : financement de temps médical et de matériel.

Démontrer le rôle des hormones stéroïdiennes dans l'apparition et le développement des neurofibromes

Tu Anh Duong - Emilie Sbidian - Hôpital Henri Mondor Créteil

NF 2

129 000 € pour une durée de deux ans : financement d'une ingénieure d'études.

Mise au point d'un nouveau modèle animal de méningiome atypique/anaplasique et essais thérapeutiques précliniques.

Michel KALAMARIDES - INSERM Unité de recherche U674

40 670 € pour une durée de 3 ans : financement pour l'hébergement de souris, le développement d'une panoplie d'anticorps ainsi qu'une analyse transcriptomique sur puces Affymetrix®.

Etude du suppresseur de tumeur NF2

Dominique LALLEMAND - Institut Curie Paris

**INFORMEZ-VOUS SUR LE SITE
DU CENTRE DE RÉFÉRENCE
NEUROFIBROMATOSES
HENRI MONDOR À CRÉTEIL (94)
neurofibromatoses.aphp.fr**

**Vous y trouverez de nombreuses fiches explicatives
(NF1 et NF2)**

**sur la prise en charge médicale,
les Centres de Compétences en Région,
le laser,
la génétique,
l'aide à la décision en matière d'enfant...**

de l'information de source sûre !

CENTRE DE RÉFÉRENCE

une PERMANENCE TÉLÉPHONIQUE est assurée

par la coordinatrice administrative,

1er mardi de chaque mois

de 9 h à 12 h ☎ 01 49 81 44 61

Notre association

y tient une permanence

chaque mercredi, de 10 h à 16 h

au local associatif, rez-de-chaussée, face à la cafétéria.

Vous pouvez vous y rendre

ou joindre Louisa MONTEIL,

Mireille BOURLIER

et Jean-Marc DENEUX

☎ 01 49 81 42 19