

UNIVERSITE DE LIMOGES
FACULTE DE MEDECINE



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 152235 8

Année 2007

Numéro : ~~767~~ / 1
3103

**DECOUVERTE DE NEUROFIBROMES PAR DES
ATTEINTES OPHTALMOLOGIQUES DIFFERENTES
SELON 3 CAS CLINIQUES**

S'AGIT-IL D'UNE NEUROFIBROMATOSE ?

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le 16 février 2007

PAR

AURELIEN POMPON
Né le 05/08/1978 à Limoges

Directeur de thèse : Jean-Paul ADENIS

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur JP. ADENIS
M. le Professeur R. CHAPOT
M. le Professeur F. LABROUSSE
M. le Professeur JP. SAUVAGE

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

1.9.2006

FACULTE DE MEDECINE

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX
ASSESEURS : Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Denis VALLEIX
Monsieur le Professeur PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENERELOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre

CORNU Elisabeth

COURATIER Philippe

DANTOINE Thierry

DARDE Marie-Laure
(C.S.)

DE LUMLEY WOODYEAR Lionel
(C.S.)

DENIS François
(C.S.)

DESCOTTES Bernard
(C.S.)

DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)

DUMAS Jean-Philippe
(C.S.)

DUMONT Daniel
(CS)

FEISS Pierre
(C.S.)

FEUILLARD Jean
(CS)

GAINANT Alain
(C.S.)

GAROUX Roger
(C.S.)

GASTINNE Hervé
(C.S.)

JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile

LABROUSSE François
(CS)

LACROIX Philippe

LASKAR Marc
(C.S.)

LE MEUR Yannick

LIENHARDT-ROUSSIE Anne

MABIT Christian

MARQUET Pierre

MAUBON Antoine

UROLOGIE

CHIRURGIE THORACIQUE ET
CARDIO-VASCULAIRE

NEUROLOGIE

GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

PEDIATRIE

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

CHIRURGIE DIGESTIVE
(C.S. par intérim de MEDECINE LEGALE et DROIT de
la SANTE)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION

UROLOGIE

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

ANESTHESIOLOGIE ET
REANIMATION CHIRURGICALE

HEMATOLOGIE

CHIRURGIE DIGESTIVE

PEDOPSYCHIATRIE

REANIMATION MEDICALE

IMMUNOLOGIE

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

MEDECINE VASCULAIRE

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE

NEPHROLOGIE

PEDIATRIE

ANATOMIE-

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris

MERLE Louis
(CS)

MONTEIL Jacques

MOREAU Jean-Jacques
(C.S.)

MOULIES Dominique
(C.S.)

NATHAN-DENIZOT Nathalie

PARAF François

PILLEGAND Bernard (SUR 31.8.08)

PIVA Claude (SUR 31.8.08)

PLOY Marie-Cécile

PREUX Pierre-Marie

RIGAUD Michel
(CS)

SALLE Jean-Yves
(C.S.)

SAUTEREAU Denis
(CS)

SAUVAGE Jean-Pierre
(C.S)

STURTZ Franck

TREVES Richard

TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TUBIANA-MATHIEU Nicole
(CS)

VALLAT Jean-Michel
(CS)

VALLEIX Denis

VANDROUX Jean-Claude
(C.S.)

VERGNENEGRE Alain
(CS)

VIDAL Elisabeth
(C.S.)

PNEUMOLOGIE

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

NEUROCHIRURGIE

CHIRURGIE INFANTILE

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION
CHIRURGICALE

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
(C.S. par intérim : M. le Professeur DESCOTTES)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

O.R.L.

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

RHUMATOLOGIE

ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES

CANCEROLOGIE

NEUROLOGIE

ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE
DE LA SANTE et PREVENTION

MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe	REANIMATION MEDICALE
VIROT Patrice (CS)	CARDIOLOGIE
WEINBRECK Pierre (C.S)	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine (C.S)	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE
AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
JULIA Annie	HEMATOLOGIE
LAPLAUD Paul	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PETIT Barbara	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
RONDELAUD Daniel	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Paul ADENIS

Professeur des Universités d'ophtalmologie

Ophthalmologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous me faites le grand honneur d'accepter la présidence de mon jury de thèse.

J'ai bénéficié de la qualité de votre enseignement pendant mes études et dans votre service lors de mon externat.

Je suis très touché par la grande confiance que vous m'avez accordée tout au long de ce travail.

Veillez croire en toute ma gratitude et soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Pierre SAUVAGE

**Professeur des Universités d'oto-rhino-
laryngologie**

Oto-rhino-laryngologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Soyez assuré de ma plus profonde gratitude.

A Monsieur le Professeur François LABROUSSE

Professeur des Universités d'anatomopathologie

Anatomopathologiste des Hôpitaux

Chef de service

Vous avez accepté de siéger à cette thèse et je vous en remercie.

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes profondes et respectueuses considérations.

A Monsieur le Professeur René CHAPOT

Médecin des Hôpitaux

Radiologue

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.

Trouvez ici le témoignage de ma gratitude et l'expression de mes remerciements.

**A mes parents,
Chantal et Jean-Pierre,**

**Vous êtes d'un soutien et d'une disponibilité permanente.
Vous l'avez toujours été.**

**Ce travail par lequel vous êtes aussi passés est un
épanouissement et un aboutissement.
Je vous le dédie par conséquent.**

Je profite de ce moment pour vous témoigner tout mon amour.

**A mes grands parents,
Odette, Marc, et Geneviève,**

Sans qui bien sûr je ne serais pas là.

Je vous remercie pour votre éternel soutien.

Je vous dédie aussi ce travail.

Je vous témoigne tout mon amour et mon affection.

A ma sœur Marie,

A ma confidente de tout temps.

A notre complicité.

Je te remercie pour toute ton aide logistique sans qui rien n'aurait pu être possible.

Merci pour ta patience et ton dévouement.

Je te dédie aussi cette thèse.

Avec tout mon amour et mon affection.

A mon frère Emmanuel,

Je te remercie d'avoir été mon exemple dès mon plus jeune âge.

Je te dédie également ce travail.

Avec tout mon amour et mon affection.

A mon cœur : Claire,

Tu es ma moitié, ma perle.

Tu me donnes de l'entrain, de l'envie tous les jours.

L'essentiel des mérites te revient.

**J'espère entretenir notre amour tous les jours et qu'il ne s'arrête
jamais.**

A Romain COCHETEUX,

Pour son aide et sa perpétuelle présence au sein de notre famille.

A Junien GORSE et Vincent BORDES,

Merci pour tous les moments que l'on a partagé.

**A Daouia et Michel BOUSQUET
A Annick et Henri TOULZA**

Merci d'avoir été présents depuis ma plus tendre enfance.

A toute ma famille,

Bien affectueusement.

**A mes amis de promo :
Greg, Virginie, J-B, Fabien, Sylvain, Lolo,**

**Vous avez toujours été présents, je vous en remercie et je vous
dédie cette thèse.**

A tous mes autres amis,

**Et particulièrement Laurence, Charles, Elodie, Pierre, Alexandra,
Lionel et Alexandre.**

**A toutes les secrétaires, aux manipulateurs
du CHU**

**Vous avez été d'une aide précieuse pour mes recherches et un lien
avec mon jury, je vous en remercie.**

*Une attention particulière à toutes celles et ceux qui ont
participé à la réalisation de cette thèse.*

*A tous ceux qui m'ont apporté leur soutien au cours de mes
études.*

A la faculté de médecine de Limoges qui m'a accueilli.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS -----	7
----------------------------	----------

PREMIERE PARTIE

INTRODUCTION -----	23
DEFINITION : -----	24
1. LES NEUROFIBROMES ISOLES DE L'ORBITE : -----	25
a) FORME CLINIQUE : -----	25
b) ANATOMOPATHOLOGIE : -----	25
c) MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES : -----	26
i) Au scanner :-----	26
ii) L'IRM :-----	27
2. LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN : -----	28
a) MALADIE GENETIQUE : -----	28
b) LES CRITERES DIAGNOSTIQUES : -----	29
i) Les taches café au lait :-----	29
ii) Neurofibromes :-----	30
iii) Les lentigines :-----	30
iv) Gliomes des voies optiques :-----	30
v) Antécédents familiaux :-----	30
vi) Nodules de LISCH :-----	30
vii) Lésions osseuses :-----	31
viii) Génétiques :-----	31
c) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES : -----	31
i) Ophtalmologiques :-----	31
ii) Atteintes dermatologiques :-----	35
iii) Les manifestations osseuses :-----	38
iv) Manifestations viscérales et endocriniennes :-----	39
v) Autres manifestations cliniques :-----	39
3. LES TRAITEMENTS : -----	41
a) LES TACHES CAFE AU LAIT ET LES LENTIGINES : -----	41
b) LES NEUROFIBROMES CUTANES : -----	41
c) LES NEUROFIBROMES PLEXIFORMES : -----	42

DEUXIEME PARTIE

1) CAS CLINIQUE NUMERO 1 :	45
a) DECOUVERTE D'UNE EXOPHTALMIE :	45
b) ANTECEDENTS :	45
i) Chirurgicaux :	45
ii) Médicaux :	45
c) HISTOIRE DE LA MALADIE :	46
d) EXAMEN CLINIQUE ET PARA CLINIQUE :	46
e) INTERVENTION CHIRURGICALE :	47
f) LE DIAGNOSTIC :	47
g) EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE :	48
i) La surveillance :	48
ii) Les complications :	49
iii) Nouvelle intervention chirurgicale :	49
2) CAS CLINIQUE NUMERO 2 :	50
a) ANTECEDENTS :	50
i) Médicaux :	50
ii) Chirurgicaux :	50
iii) Familiaux :	50
b) HISTOIRE DE LA MALADIE :	50
c) EXAMEN CLINIQUE :	51
d) DIAGNOSTIC :	51
i) L'anomalie cérébelleuse :	51
ii) Les anomalies de la substance blanche :	52
e) L'EVOLUTION CLINIQUE :	52
3) CAS CLINIQUE NUMERO 3 :	53
a) ANTECEDENTS :	53
i) Personnels :	53
ii) Familiaux :	53
b) SA PREMIERE CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE :	53
c) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :	54
d) INTERPRETATION DES RESULTATS :	54
e) INTERVENTION CHIRURGICALE ET ANATOMOPATHOLOGIE :	54
f) EVOLUTION :	55

g) BILAN GENETIQUE : -----55
h) RESULTATS :-----56

TROISIEME PARTIE :

1) INTERPRETATION DES CAS CLINIQUES : ----- 58
a) CAS CLINIQUE NUMERO 1 :-----58
b) CAS CLINIQUE NUMERO 2 :-----59
c) CAS CLINIQUE NUMERO 3 :-----59
2) COMPARAISON PAR RAPPORT A LA LITTERATURE : ----- 59
**3) NEUROFIBROMES ISOLES DE L'ORBITE :AIDE AU
DIAGNOSTIC MEDICAL :----- 60**
CONCLUSION ----- 62
BIBLIOGRAPHIE :----- 63

1ère partie :
Rappels

INTRODUCTION

La maladie de Recklinghausen fait partie des phacomatoses décrites par Van der Hoeve en 1921 (les phacomies sont des proliférations de cellules normales ayant une multiplication autonome par rapport aux mêmes cellules d'un tissu considéré) [1].

C'est une neurofibromatose. La première description de cette pathologie a été faite par Smiss en 1849 mais Von Recklinghausen en rapportera les principales lésions en 1882 et elle en portera d'ailleurs son nom [2].

Elle peut regrouper des atteintes ophtalmologiques, dermatologiques, osseuses : c'est la neurofibromatose de type 1 (NF1). Elle peut toucher le système nerveux central (neurinome, méningiome...) et les viscères lorsqu'elle est de type 2 (NF2).

La neurofibromatose de type 1 est plus fréquente que celle de type 2. C'est une maladie génétique autosomique dominante à expression variable et quasi complète. Elle touche toutes les races. Son incidence est de un enfant sur 3000 naissances environ [3]

Il s'agit de mutations sur un gène localisé sur le chromosome 17 responsable d'une malformation d'une protéine : la neurofibromine, dont le rôle est de supprimer les tumeurs de grandes tailles [4].

Son diagnostic est clinique et se fait en général dans l'enfance. Sa pénétrance est quasi complète à l'âge de 5 ans. Il existe des critères cardinaux au nombre de sept : deux d'entre eux suffisent pour évoquer le diagnostic. Nous pouvons nous aider d'exams complémentaires radiologiques, anatomopathologiques et génétiques pour affirmer celui-ci.

C'est une maladie d'évolution lente où la surveillance est essentiellement clinique. Certaines vont rester stables, d'autres vont évoluer d'une façon anarchique. La surveillance doit s'adapter à l'âge afin de prendre en charge précocement les complications : difficultés d'apprentissage, gliome des voies optiques agressif, scolioses évolutives, hypertension artérielle (par sténose des artères rénales ou par phéochromocytome). Ce sont les principales complications à surveiller.

Toutes ces tumeurs peuvent devenir malignes et il existe même une incidence accrue des tumeurs neuroendocrines multiples chez les patients atteints d'une NF1.

Le traitement est très variable du fait du polymorphisme de la maladie. Les critères d'intervention sont surtout d'ordre fonctionnel et esthétique : (exophtalmie, enophtalmie, compression tumorale, ou buphtalmie). Dans tous les cas, il est essentiellement chirurgical.

L'objectif de cette thèse est à travers trois cas cliniques et une revue de la littérature de faire connaître les signes cliniques de la maladie. Le diagnostic de neurofibromatose est difficile à poser car parfois les critères sont insuffisants.

En effet, certains patients présenteront des neurofibromes de manière isolée sans pour autant rentrer dans la maladie de Recklinghausen. Nous présenterons une description de ces neurofibromes par des atteintes orbitaires et optiques.

DEFINITION :

Le neurofibrome de l'orbite est une tumeur neurogénique bénigne dérivant des cellules de Schwann. Il s'agit d'une tumeur se présentant sous trois formes : isolée, plexiforme ou diffuse.

Cette tumeur apparaît parfois de manière isolée mais dans certains cas, elle peut être associée à la neurofibromatose de type 1 ou maladie de Recklinghausen [5].

En effet, il faut des critères diagnostiques pour que ce neurofibrome s'intègre dans une maladie de Recklinghausen.

Il existe 2 types de neurofibromatoses : la plus fréquente étant celle de type 1 caractérisée par des neurofibromes disséminés dans différents territoires. Celle de type 2, rare, touche d'avantage le système nerveux central.

Les neurofibromes isolés ne sont pas associés à la neurofibromatose, contrairement aux neurofibromes plexiformes qui sont pathognomoniques de cette maladie.

Les neurofibromes diffus sont moins fréquents que les plexiformes.

Ces trois formes sont presque similaires sur les plans clinique et anatomopathologique. Nous décrivons par conséquent uniquement le neurofibrome isolé de l'orbite.

1. LES NEUROFIBROMES ISOLES DE L'ORBITE :

Les neurofibromes sont des tumeurs neurogéniques de l'orbite. Elles dérivent de cellules issues des crêtes neurales qui ont une fonction de support du système nerveux périphérique. Ces tumeurs dérivent des cellules de Schwann qui entourent les axones et ressemblent par leur aspect histologique aux schwannomes.

Certains auteurs les appellent des hamartomes.

Dans 95 % des cas, ils ne sont pas associés à une neurofibromatose, ce qui montre qu'il peut exister le gène de la maladie systémique sans qu'il y ait de présence clinique d'autres critères de la maladie de Recklinghausen. Cependant, cette entité peut correspondre à une forme précoce de la neurofibromatose et seule l'évolution dans le temps permettra de faire la différence. Par conséquent, il est difficile d'en établir une incidence exacte.

Il s'agit d'une tumeur rare dont l'incidence est comprise entre 0,2 et 1 % [6].

a) FORME CLINIQUE :

Ces tumeurs apparaissent entre 20 et 50 ans, lentement sur plusieurs années. Lorsque ces neurofibromes sont diffus, ils mettent d'avantage de temps pour apparaître (entre 5 et 10 ans, voire plus).

Le développement orbitaire de cette lésion bénigne entraîne une dystopie oculaire ainsi qu'une exophtalmie. Cette dystopie est en général inférieure du fait de la localisation de la tumeur au niveau du toit de l'orbite. Elle est peu inflammatoire et indolore sauf en cas de récurrence. Elle n'infiltré pas les muscles oculomoteurs [6].

Sachant que cette tumeur est d'origine nerveuse, elle peut provoquer des hypoesthésies de la zone concernée. Cela peut aller jusqu'à des paresthésies. Il n'y a pas d'altération de la fonction visuelle sauf en cas de compression du nerf optique et du globe oculaire par une volumineuse tumeur.

b) ANATOMOPATHOLOGIE :

Macroscopiquement, cette tumeur est de couleur grisâtre enveloppée dans une sorte de capsule faite aux dépens d'une condensation de tissus lui conférant une consistance fibreuse. Il n'existe donc pas de véritable capsule. Elle est de consistance molle, située généralement dans des plans dermiques ou sous cutanés. Elle a une forme nodulaire voire polypoïde. Elle est toujours mobile par rapport aux plans profonds. Sa croissance est lente.

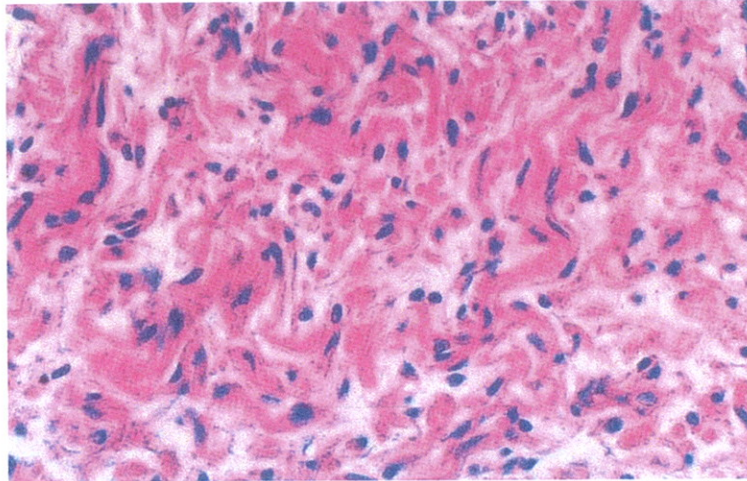
Elle prend son origine au niveau des petits nerfs.

Histologiquement, on trouve des cellules périneurales, des cellules de Schwann, des fibroblastes du collagène et du matériel mucoïde ainsi que quelques axones. La photo ci-

dessous montre une coupe histologique d'un neurofibrome constitué principalement de cellules de Schwann et de matériel mucoïde.

Les cellules de Schwann des neurofibromes sont morphologiquement légèrement différents de celles des schwannomes car elles favorisent une néoangiogenèse et une réaction inflammatoire [5].

Il existe des marqueurs tumoraux immuno-histochimiques qui confirment le diagnostic : les marqueurs S-100, la vimentine, le collagène IV, la lamina et le Lev 7 [6].



Coupe histologique d'un neurofibrome

c) MANIFESTATIONS RADIOLOGIQUES :

Le scanner et l'IRM sont les examens de choix. Ils sont complémentaires car le scanner explore mieux les massifs osseux et l'IRM les tissus mous.

i) Au scanner :

Au scanner, cette lésion est arrondie, ovale, unique ou multilobée, localisée préférentiellement au toit de l'orbite. La lésion est bien limitée, paraissant encapsulée [7].

Le scanner ne fait pas la distinction entre les tumeurs uni et plurilobées ; celle-ci se fait à la chirurgie.

Cette tumeur est isodense à hypodense, plus ou moins homogène, ressemblant à la densité des muscles oculomoteurs.

C'est cette alternance de densité qui la différencie des tumeurs vasculaires.

Elle peut être uniquement intracônique pouvant être confondue à un angiome caverneux. La tumeur peut être au contact de l'os, entraînant un agrandissement de l'orbite, sans infraction osseuse, témoin de la lenteur de l'évolution.

L'injection de produit de contraste donne un syndrome de masse hétérogène avec une alternance d'hyperdensité plutôt vasculaire et d'hypodensité plutôt kystique accompagnée par des zones de dégénérescence et de dépôts lipidiques.

Il est important de faire le bilan d'extension vers la fente sphénoïdale dans les formes multi lobaires, la prise en charge étant plus complexe.

ii) L'IRM :

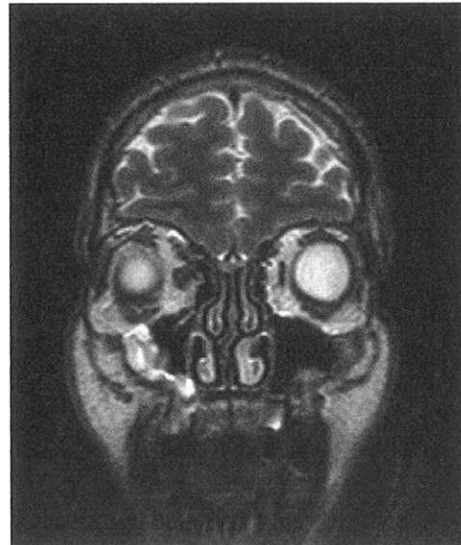
Le neurofibrome paraît comme une lésion homogène, ronde, bien limitée.

A la séquence T1, elle est en hypo ou iso signal par rapport aux muscles oculomoteurs, très hyposignal par rapport à la graisse orbitaire. La séquence T1 ci-dessous nous montre un syndrome de masse englobant le droit interne de l'œil droit. Cette tumeur est plutôt en isosignal.

Il existe une alternance de zone iso et hyper signal en T2. L'injection de gadolinium montre une hétérogénéité de la tumeur. Des zones fortement riches en collagène seront très hypo signal en T1 et très hyper signal en T2. Les zones riches en cellules seront en hypo signal [8].



IRM cérébrale séquence T1



séquence T2

2. LA MALADIE DE RECKLINGHAUSEN :

a) MALADIE GENETIQUE :

La maladie de Recklinghausen est une maladie génétique autosomique dominante. Cela signifie qu'une personne atteinte peut transmettre la maladie à chacun de ses enfants quel que soit son sexe avec un risque de 50 %.

Son incidence est forte puisque c'est une des maladies génétiques les plus fréquentes : elle touche 1/3000 naissances. Sa prévalence touche 1/5000 naissances [9].

Il existe une grande variabilité phénotypique intra et inter familiale ce qui est difficile à mettre en évidence en biologie moléculaire.

Cela signifie qu'il est impossible de déterminer le degré d'atteinte d'un sujet à partir de l'atteinte d'autres membres de la famille. Seule une minorité significative de malades, 15 à 20 %, souffre d'une morbidité importante alors qu'une majorité n'est atteinte que de formes modérées.

Cela signifie que pour 2 parents sains ayant un enfant atteint, le risque d'avoir un deuxième enfant atteint est celui de la population générale.

Elle est due à des néo mutations au niveau du gène situé sur le bras long du chromosome 17 : 17q11.2. C'est un grand gène appelé le gène NF1, formé de 60 exons et s'étendant sur 350 kb d'ADN génomique. Il a la particularité d'englober 3 autres gènes : l'EVI2A (ecotropic viral integration site), EVI2B et OMPG (oligoendrocyte myelin glycoprotein), localisés sur l'intron 27b et un pseudogène AK3 (adénylkinase 3), situé dans l'intron 37. Aucune étude n'a démontré un rôle quelconque de ces gènes dans la physiopathologie de la maladie de Recklinghausen [10].

Ce gène est un suppresseur de tumeur mais il faut que les 2 allèles du gène soient mutés pour que la multiplication cellulaire soit désorganisée.

Il code pour différents ARNm dont l'épissage dépend du type de cellule : c'est l'épissage alternatif.

Ces différents ARNm codent pour des protéines : les neurofibromines. Elles présentent une homologie de séquence avec le domaine catalytique de certaines protéines (les GAP proteins), ce qui expliquerait leur dysfonctionnement car elles jouent un rôle d'inhibiteur de la voie d'activation cellulaire RAS.

La neurofibromine a une distribution complexe et différente dans les cellules selon les tissus. Elle est d'avantage synthétisée lors de l'embryogenèse que chez l'adulte.

Ce gène est de très grande taille ce qui a pour conséquence une multitude de mutations possibles. D'autre part, les mutations sont dites privées c'est-à-dire qu'elles ne se retrouvent que dans certaines familles.

La majorité sont des mutations non sens ou de petites délétions qui font apparaître des codons stop précocement, la protéine devenant courte et inactive. Elles surviennent tôt lors de l'embryogenèse ce qui provoque une multitude d'atteintes tissulaire.

On dit que les néo mutations ponctuelles sont plutôt d'origine paternelle et les grandes délétions d'origine maternelle [11].

Par conséquent, il y a peu de corrélations entre le génotype et le phénotype. On ne peut donc prédire la gravité de la maladie en fonction de la mutation.

La recherche de mutation est nécessaire en cas de doute clinique uniquement. Cela permet de confirmer ou non le diagnostic chez les apparentés de sujets atteints en cas de doute. Le diagnostic moléculaire semble donc être plus facile dans les formes familiales que dans les formes sporadiques. Elle a pour but de rassurer les sujets potentiellement à risque c'est-à-dire ceux qui ont moins de 2 critères diagnostiques.

Etant donné le polymorphisme de ce gène, on ne peut pas proposer ce dépistage à tout patient d'autant que la méthode est longue et fastidieuse. Le diagnostic moléculaire est exceptionnellement nécessaire. Il peut être fait dans les formes familiales par analyse de ségrégation des polymorphismes de l'ADN [12]. Le diagnostic prénatal est possible à partir de la 12^{ème} semaine d'aménorrhée mais on ne peut pas déterminer quel sera le degré d'atteinte de l'embryon.

La neurofibromatose de type 2, elle, a une incidence plus faible puisqu'elle touche une naissance sur 40 000 [3]. Leur clinique est différente, celle de type 2 étant essentiellement caractérisée par des neurinomes de l'acoustique et de méningiomes du système nerveux central. Sur le plan génétique, la mutation s'effectue sur le chromosome 22. Leur espérance de vie est aux alentours de 50 ans.

b) LES CRITERES DIAGNOSTIQUES :

Il a été permis, d'après la conférence de consensus du National Institute of Health de Bethesda (USA) en 1988, d'établir des critères pour faire le diagnostic de la maladie de Recklinghausen.

Ce diagnostic est posé lorsqu' au moins 2 des critères sont présents. Ils sont au nombre de sept [13].

Nous reviendrons en détail sur ces critères dans le prochain chapitre.

i) Les taches café au lait :

Elles doivent être au nombre de 6 et doivent faire dans leur grand axe plus de 15 mm pour les adultes et plus de 5 mm pour les enfants. 100% des enfants de plus de 2 ans atteints de NF1 auront des taches café au lait bien que certaines s'estomperont avec l'âge [8].



Taches café au lait de l'abdomen

ii) Neurofibromes :

Ce sont des nodules cutanés ou sous cutanés, présents sur toute la surface du corps. Ils doivent être au nombre de 2. Ils sont en général plexiformes c'est-à-dire qu'ils ont une consistance de pelote de ficelle à la palpation. Ils touchent plus de 95 % des adultes.

**iii) Les lentigines :**

Ce sont des macules brunes présentes aux creux axillaires et inguinaux. Elles touchent 70 % environ des adultes.

iv) Gliomes des voies optiques :

Ce sont des tumeurs pouvant être asymptomatiques cliniquement. L'imagerie est alors nécessaire pour les mettre en évidence. Ils sont symptomatiques dans 2 à 5 % des cas mais mis en évidence chez 15 % des patients.

v) Antécédents familiaux :

Il faut qu'un apparenté du premier degré soit atteint : parents, fratrie ou enfants.

vi) Nodules de LISCH :

Leur présence est quasi pathognomonique de la maladie. Ils doivent être 2 au minimum. Ce sont des nodules iriens bruns, visibles à la lampe à fente. Ils touchent plus de 9 adultes sur 10.

vii) Lésions osseuses :

Elles peuvent être uniques ou multiples. Ce sont des lésions osseuses qui entraînent une érosion de la corticale osseuse notamment des os longs. Elles sont associées ou non à une pseudarthrose. Mais l'atteinte osseuse la plus fréquente demeure la dysplasie de la grande aile du sphénoïde.

viii) Génétiques :

Un déficit sur le chromosome 17 peut être recherché.

c) LES MANIFESTATIONS CLINIQUES :**i) Ophtalmologiques :**

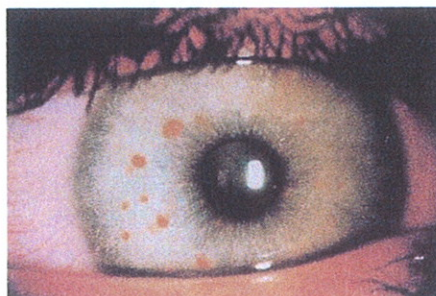
Elles sont fréquentes et variées. Elles regroupent des anomalies neuro-ectodermiques au niveau de l'œil et de ses annexes ainsi que des anomalies mésodermiques au niveau des parois osseuses de l'orbite.

↳ Manifestations oculaires :

Il faut les rechercher grâce à un examen ophtalmologique précis car elles peuvent toucher l'uvéa, la choroïde, et donner des glaucomes.

↻ L'uvéa :

L'uvéa est atteinte dans 80 % des cas sous forme des nodules iriens de Lisch. Ce sont des taches brunes visibles à la lampe à fente et doivent être systématiquement recherchées. Elles sont inconstantes avant l'âge de 6 ans et observées dans 95 % après cet âge. Ce sont des petites taches transparentes ou légèrement pigmentées au relief à peine marqué. Histologiquement, il s'agit d'un conglomérat de cellules gliales et de mélanocytes [14].



Nodules de Lisch

➤ **La choroïde :**

D'autre part, on peut constater la présence au fond d'œil d'hamartomes. Ce sont des tumeurs de la choroïde ayant la possibilité de devenir cancéreuses : les sarcomes. Ces tumeurs sont plutôt observées dans la sclérose tubéreuse de Bourneville [15].

En effet, l'incidence du mélanome de la choroïde est plus élevée chez les patients ayant une neurofibromatose par rapport à la population générale. Un fond d'œil doit être par conséquent fréquemment réalisé.

Il faut mesurer la tension oculaire dans la neurofibromatose surtout chez les patients ayant des neurofibromes orbitaires de la paupière supérieure car on peut observer des glaucomes. Ils sont en général congénitaux. Ils sont fréquents et observés dans 50 % des cas [16].

Ils s'expliquent par plusieurs mécanismes :

- l'augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse car le trabeculum serait épaissi par du tissu neurofibromateux.
- par fermeture de l'angle irido-cornéen, l'iris étant propulsée en avant.
- par la formation d'un glaucome néo-vasculaire dû à l'agglomération de tissu formant une membrane fibrovasculaire [17].

↪ **Autres manifestations :**

Il existe d'autres manifestations oculaires telles que le neurofibrome de la conjonctive, l'hypertrophie des filets nerveux de la cornée mais celles-ci sont rares [18].

➤ **Manifestations orbito palpébrales :**

Elles peuvent prendre plusieurs formes. Elles peuvent donner des exophtalmies par protusion du globe oculaire en dehors de l'orbite ou bien des enophtalmies par rétraction des tissus entourant l'œil.

Ces deux entités peuvent être pulsatiles ou non selon la lyse ou pas de la grande aile sphénoïdale par la tumeur.

De la même manière, on peut distinguer des ectropions et des entropions au niveau des paupières, plus fréquents sur la paupière inférieure.

La tumeur de la paupière supérieure donne volontiers un ptosis.

L'œil peut aussi être refoulé en dehors : c'est l'hypertélorisme, ou bien refoulé en bas ou en haut, nous parlerons de dystopie oculaire. On parle de dystopie oculo-orbitaire lorsqu'il existe à la fois un déplacement de l'orbite osseuse par malposition, ou malformation par rapport à l'orbite contro-latérale.

Les lésions donnant des exophtalmies sont soit des gliomes du nerf optique, soit des neurofibromes de paupières.

A noter qu'il existe des buphtalmies. Ce sont des glaucomes congénitaux qui se remarquent par la présence de « trop grands yeux » du nourrisson.

L'énoptalmie, elle, est moins fréquente que l'exophtalmie. Elle est due à un élargissement des parois orbitaires osseuses.

L'orbite peut être atteinte par une dysplasie osseuse, un neurofibrome primitif, mais le gliome du nerf optique (décrit ci-dessous) reste la manifestation la plus fréquente (10 % des cas).

➤ **Atteintes palpébrales :**

L'atteinte la plus fréquente est le neurofibrome plexiforme de la paupière, touchant un patient sur quatre.



Névrome plexiforme paupière supérieure gauche

Elle ne se remarque pas trop à la naissance et devient apparente entre 2 et 6 ans en général. Elle est plutôt unilatérale. Elle donne un ptosis asymétrique voire une exophtalmie.

Elle peut être douloureuse, inflammatoire. Ce ptosis est à la fois mécanique et dû au dysfonctionnement du releveur de la paupière supérieure. Elle est qualifiée de plexiforme car elle donne l'impression de palper une pelote de ficelle [4]. Celle-ci est schématisée ci-dessous : les filets nerveux s'entortillent pour former une forme de pelote.

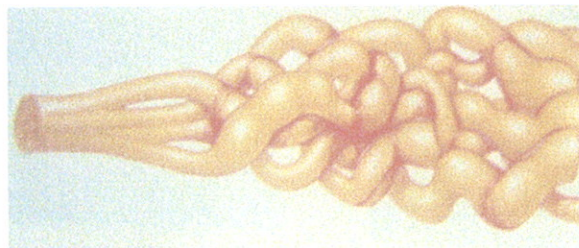


Schéma névrome plexiforme

Son évolution est lente et comme tous les neurofibromes, il est à surveiller cliniquement.

Histologiquement, il s'agit de prolifération tumorale issue de petits nerfs d'aspect jaunâtre. Elle n'est pas encapsulée mais reste arrondie, en général multilobée plus ou moins homogène et régulière. Elle refoule les tissus avoisinants mais peut envahir les autres tissus mous, les os de l'orbite, le globe oculaire. Cela en fait donc une tumeur difficile à extirper totalement sur le plan chirurgical.

Les indications chirurgicales sont donc très précises. Elles dépendent de l'atteinte fonctionnelle (baisse d'acuité visuelle, douleur, inflammation, diplopie...) et du préjudice esthétique (ptosis, exo ou enophtalmie ou mégaloopaière...).

Elle forme un réseau de filets nerveux et de tissu de collagène. Il y a une prolifération de cellules de Schwann bien qu'elles soient en nombre inférieur par rapport au schwannome. On y trouve aussi une prolifération vasculaire témoin d'une réaction inflammatoire (œdème, douleur, chaleur).

Ses marqueurs histochimiques sont positifs pour le marqueur S-100, pour le neurofilament, pour la vimentine, pour la lamina et le Lev 7.

Toutes ces tumeurs peuvent envahir le reste de la face et donner un « elephantiasis » de la face : le meilleur exemple étant « elephant man ».

⇒ **Atteinte du nerf optique :**

Elles sont dues aux gliomes des voies optiques. Le gliome des voies optiques est la tumeur la plus fréquente des voies optiques. Lorsqu'elle ne touche pas les patients atteints de neurofibromatose, ce sont les femmes qui sont atteintes dans sa forme isolée.

L'incidence des gliomes dans la neurofibromatose de type 1 est de 10 à 15 %. Ils touchent les enfants dès la naissance, sans prédominance de sexe. L'atteinte peut être diffuse touchant les deux nerfs, le chiasma voire même les voies rétro-chiasmatiques.

Sur le plan clinique, les symptômes dépendront de la localisation de la tumeur sur les voies optiques. Elles s'observent au cours des deux premières décennies de la vie.

C'est un astrocytome pilocytique parfois limité au nerf optique ou plus souvent étendu le long des voies optiques. On le voit bien en IRM avec prise de contraste globale après injection de gadolinium ; mais il peut aussi être kystique.

On peut aussi observer les astrocytomes pilocytiques sur le plancher du 3^{ème} ventricule en arrière du chiasma optique, bien visible en coupes sagittales.

Les compressions de ces tumeurs se traduiront cliniquement par un scotome jusqu'à la baisse de l'acuité visuelle si celle-ci comprime le nerf optique. Une baisse d'acuité visuelle, un strabisme, un nystagmus, ou des anomalies du champ visuel doivent être recherchés.

Deux types histologiques sont décrits :

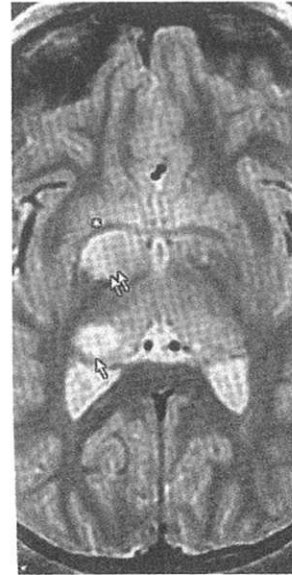
- Le type I ou astrocytome de bas grade. Il est pilocytique, d'évolution très lente. Il touche fréquemment le chiasma. Il peut être associé à des hamartomes ou des méningiomes. Lorsqu'il touche les voies rétro-chiasmatiques, il est asymptomatique.
- Le type II est une tumeur méningée et des cellules de Schwann. Il est associé aux neurinomes de l'acoustique.

Sur le plan radiologique, il existe deux moyens d'investigations importants : le scanner et l'IRM.

Au scanner, cela se traduit par un élargissement des voies optiques soit de façon tronculaire chez l'enfant, soit de manière fusiforme chez l'adulte. La tumeur est en iso densité par rapport au nerf controlatéral. Après injection de produit de contraste, le rehaussement est variable, faible ou intense suivant le type histologique.

En IRM, la tumeur est en iso signal en T1 et en hyper signal en T2 traduisant la structure plutôt fibrillaire (faible hyper signal) ou un contenu mucoïde (fort hyper signal).

Quelque soit la technique, il est essentiel de juger de l'extension ou non du canal optique qui conditionneront la décision thérapeutique [19].



Gliomes des voies optiques en séquence T2

Le gliome peut aussi dans la majorité des cas passer inaperçu. C'est pourquoi les examens ophtalmologiques et l'imagerie (TDM et IRM) seront utiles.

Une IRM des voies optiques est d'ailleurs préconisée chez les enfants de moins de 6 ans car la clinique et les doléances sont plus difficiles à mettre en évidence et cela d'autant plus que c'est un examen non irradiant. Ils permettent de montrer des lésions multicentriques, affectant le nerf optique seul, sans atteinte du chiasma.

L'intervention chirurgicale dépendra là aussi de la localisation et de la gêne fonctionnelle.

Le début des symptômes est plutôt précoce chez les enfants porteurs d'une neurofibromatose. Cela peut se manifester par des troubles de la vue, souvent rapporté par des troubles de l'attention voire de l'apprentissage. Un suivi ophtalmologique régulier annuel est donc nécessaire pour un dépistage précoce.

ii) Atteintes dermatologiques :

Elles associent les fameuses taches café au lait et les neurofibromes cutanés et sous cutanés.

↳ **Les atteintes pigmentaires :**

Elle fait partie des grands signes de la maladie de Recklinghausen.
Elles sont fréquentes, présentes dans 90 % des cas mais peu spécifiques puisqu'on les retrouve chez 10 % de sujets sains [20].

Trois aspects sont souvent associés :

- Les taches café au lait, brunes, peuvent avoir un contour régulier ou parfois déchiqueté. Ce sont des macules. Elles siègent sélectivement sur le tronc et sont peu nombreuses mais on peut les retrouver sur tout le reste du corps. C'est pourquoi une inspection minutieuse doit être effectuée. Elles sont significatives lorsqu'il existe 6 taches de 5 mm de longueur dans son grand axe pour les enfants et 15 mm de diamètre chez l'adulte.
- Les taches lentigineuses, elles, sont plus abondantes que les taches café au lait et prédominent sur les parties couvertes (à l'inverse du lentigo banal).
- Les nappes mélanodermiques régionales apparaissent pendant l'adolescence.

↳ **Les tumeurs cutanées et sous cutanées :**

Elles sont multiples et intéressent toute la surface du corps. Ce sont les neurofibromes cutanés. Ils prédominent eux aussi sur le thorax, le haut du dos, les aisselles et l'abdomen.

Leur nombre et leur taille sont très variables. Ce sont des tumeurs bénignes, arrondies, non adhérentes aux plans profonds, tantôt sessiles, tantôt pédiculées : ce sont des molluscum pendulum. Elles sont souvent flétries comme la peau d'un grain de raisin vidé de sa pulpe. Elles sont indolores.

A noter que pendant ou juste après la grossesse, il y a une prolifération de ces tumeurs cutanées. Les névromes plexiformes font partie de ces tumeurs cutanées.

Il existe aussi des tumeurs sous cutanées. Ce sont des neurinomes qui siègent sur les troncs nerveux. Ils sont présents sur la face interne des bras, la nuque, les cuisses, le thorax et les flancs. Ce sont des nodules allant de la taille d'un pois à celui d'un œuf. Elles sont tout de même difficiles à différencier des tumeurs cutanées lorsqu'elles sont nombreuses.

Elles n'entraînent que des troubles esthétiques.

↳ **Les atteintes neurologiques et ORL :**

Les atteintes neurologiques sont diverses et variées. On se servira des examens complémentaires pour localiser la ou les lésions : scanner et IRM.

La TDM permettra de voir les lésions encéphaliques, orbitaires et osseuses tandis que l'IRM aura une meilleure définition pour mettre en exergue les lésions du tronc cérébral.

Nous ne reviendrons pas sur les gliomes des voies optiques précédemment vus bien qu'ils fassent partie des tumeurs les plus fréquentes de la NF1.

Le neurinome de l'acoustique, les méningiomes, ainsi que toutes les atteintes du système nerveux central se retrouvent majoritairement dans la neurofibromatose de type 2 [21]. La NF2 est beaucoup moins fréquente que la NF1. Elle se caractérise par la présence de neurinomes du VIII, de méningiomes. Les taches café au lait, les nodules de Lisch et les gliomes des voies optiques sont rares. Son diagnostic se fait vers 20 ou 30 ans. En cas de doute diagnostique, une consultation ORL doit être demandée.

Le neurinome du VIII est une tumeur bénigne qui naît dans 90 % des cas au fond du conduit auditif interne et dont le développement se fait vers l'angle ponto-cérébelleux. Sur le plan histologique, il s'agit d'un schwannome du nerf vestibulaire. Les rapports se font dans l'angle ponto-cérébelleux avec les nerfs trijumeaux, pneumogastrique, glosso-pharyngien, et spinal ainsi que le tronc cérébral et le cervelet.

La croissance du neurinome est généralement lente. Cela peut aller de 1 mm à 1 cm par an. Il est plus fréquent chez la femme de 50 ans. Il est bilatéral dans 4 % des cas dans la NF2.

Tout symptôme cochléo vestibulaire peut révéler un neurofibrome. La surdité en est le premier signe. Elle est habituellement progressive. « Le signe du téléphone » est souvent présent : il se caractérise par une fatigabilité de l'oreille qui est au bout du combiné. La personne demande de plus de répéter ce qu'on lui dit pour cause de troubles de compréhension. Cela est mis en évidence en audiométrie vocale.

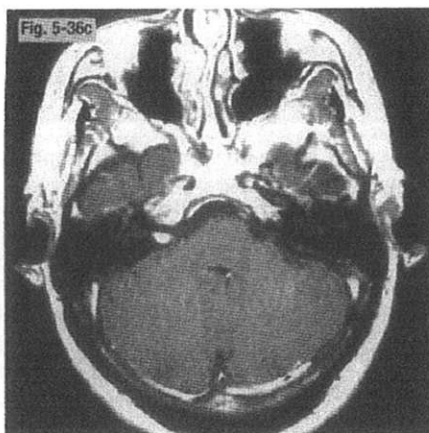
Les acouphènes sont souvent présents. Les troubles de stabilité sont discrets et les vertiges vrais sont rares.

Une paralysie faciale, une névralgie du V, une hypoesthésie du V, des céphalées sont rares mais peuvent être citées.

Dans tous les cas, les tympanes sont normaux. L'audiométrie tonale montrera une surdité de perception (conduction osseuse et auditive diminuées majoritairement dans les aigus). Le réflexe stapédien est normal. Il n'y a pas de recrutement.

L'IRM est dorénavant l'examen de choix. Un neurinome de l'acoustique est majoritairement en hyposignal en T1 avec un rehaussement à l'injection de gadolinium (photo ci dessous). Alors que ce même neurinome sera plutôt en hypersignal en T2 mais il restera moins hypersignal que le liquide céphalorachidien.

D'autre part, on peut retrouver des neurofibromes au niveau cérébral et de la moelle épinière. Ils sont mis en évidence par l'IRM. Les méningiomes eux aussi sont bien décelés par l'IRM. Ils sont multiples, souvent étendus en plaque le long de la base et peuvent s'étendre vers la région cervicale par les trous déchirés postérieurs. D'ailleurs, l'association neurinome méningiome dans la fosse postérieure et dans le canal vertébral est fréquente.



IRM cérébelleuse séquence T1 après injection : neurinome du VIII droit

Au niveau médullaire, la tumeur la plus fréquente est l'épendymome. Il peut être multiple.

Les lésions dysplasiques du système nerveux sont multiples tels que les schwannomes intra médullaires. L'IRM en T2 montre parfois des zones d'hypersignal dispersées de façon asymétrique dans les deux hémisphères qui s'expliquent par la présence de foyers cellulaires hamartomateux ou d'une gliose proliférative hyperplasique.

Il faut aussi évoquer la notion d'objets brillants non identifiés ou Unidentified Bright Object. Ce sont des entités radiologiques représentées par des séquences d'hypersignal en T2, homogènes et régulières, situées au niveau des corps gris centraux et au niveau du tronc cérébral. Ils sont présents chez 50 à 70 % des sujets jeunes ayant une neurofibromatose chez qui nous avons fait une IRM. Ils ressemblent aux lésions démyélinisantes observées dans la sclérose en plaque (SEP) et c'est la clinique qui est différente. Ces anomalies tendent à s'estomper avec l'âge et ne sont associées à aucune anomalie clinique particulière.

D'autres signes plus ou moins généraux peuvent être observés : des céphalées peuvent être présentes chez 40 % des patients souvent de type migraineuses. Le traitement est celui de la migraine. Aucune exploration ne sera nécessaire sauf en cas de doute diagnostique.

iii) Les manifestations osseuses :

On les voit dans 50 % des cas de neurofibromatose (type 1 et 2 confondues). On citera les dysplasies osseuses de la grande aile du sphénoïde décrites dans les atteintes ophtalmologiques. Ce sont des lésions corticales ostéoclastiques qui envahissent l'os temporal et sphénoïdal pouvant être partielles ou totales. Elles se caractérisent par une érosion corticale due à l'augmentation progressive de la tumeur au contact de l'os. Il en résulte des déformations osseuses à type d'élargissement de l'orbite. Une macro voire une microcrairie, un élargissement des sutures de la voûte crânienne ainsi que des lacunes de l'os maxillaire inférieur ont été décrits.

Il existe, dans un deuxième temps des lésions rachidiennes. Elles se traduisent par des scolioses qui se détectent à l'adolescence. L'aspect festonné du bord postérieur des corps vertébraux par ectasie durale avec dilatation du sac dural est classique. Cette ectasie durale est due à un trouble du développement mésenchymateux de la dure mère et de l'os.

D'autre part, il existe des dysplasies osseuses des os longs telles que des lésions kystiques intra osseuse, des pseudarthroses surtout au niveau du tibia.

Il peut exister une ostéocondensation en regard des névromes plexiformes. Citons les hémorragies sous périostées en rapport avec un elephantiasis qui cependant restent rares.

Les lésions du crâne se manifestent par une macrocraînie : c'est pourquoi l'examen clinique comporte aussi la mesure du périmètre crânien. Dans la NF1, le périmètre crânien des nourrissons est en général supérieur à la normale bien que celui-ci passe inaperçu : 25 % des NF1 ont un périmètre crânien augmenté. Mais il est exceptionnel que cette augmentation soit liée à une hydrocéphalie.

iv) Manifestations viscérales et endocriniennes :

Nous savons que certaines pathologies cancéreuses (de même que la dégénérescence de certaines tumeurs neurofibromateuses) sont plus fréquentes chez les patients ayant une neurofibromatose que dans la population générale. Parmi elles, nous retrouvons les tumeurs neuroendocrines multiples.

Le regroupement des NEM (néoplasies endocriniennes multiples) les plus fréquentes est la NEM de type II ou syndrome de Sipple qui regroupe un phéochromocytome, un cancer médullaire de la thyroïde et parfois une hyperparathyroïdie. Il faut donc surveiller la tension artérielle chez ces gens là.

A noter qu'il existe des dysplasies vasculaires atteignant tous les vaisseaux notamment l'artère rénale. Il s'agit toujours d'une sténose associée ou non à un anévrisme dont la manifestation clinique est aussi l'HTA.

Les atteintes viscérales sont plutôt diagnostiquées à l'âge adulte. Ce sont des tumeurs d'origine nerveuse comme les schwannomes gastriques et grêlique. L'atteinte colique est moins fréquente [22].

v) Autres manifestations cliniques :

↳ Le retentissement physique :

Le retentissement physique peut être indéniable lorsque les patients présentent des déformations considérables tant sur le visage que sur les autres parties du corps.

Il existe un index de sévérité traité par Riccardi qui se divise en 4 grades :

- Le grade 1 comprend les formes de neurofibromatoses sans gêne physique ou forme frustrée.
- Le grade 2 comprend des signes visibles de la maladie mais sans déformation physique.
- Le grade 3 est caractérisé par des atteintes physiques importantes mais l'atteinte est maîtrisable et traitable et ne conduit pas à une réduction de l'espérance de vie.
- Le grade 4 regroupe les atteintes graves tant sur le plan physique que pathologique c'est-à-dire les dégénérescences de tumeurs, les retards mentaux, etc....

↳ **Le retentissement psychologique :**

Fait de complexes, de honte et sujets à la moquerie, le retentissement psychologique est très important dès le plus jeune âge. C'est pourquoi une prise en charge au long cours est primordiale [23].

Outre la maladie, l'exclusion est la cause d'un retard à l'apprentissage qu'il faut repérer et aider. Il existe d'ailleurs des associations de malades afin d'aider les malades à mieux gérer leur handicap.

Les difficultés d'apprentissage sont fréquentes et représentent 30 à 40 % des cas [7].

Les enfants présentent un retard scolaire mais en général, il n'existe pas de retards mentaux sévères (seulement 3 % des cas de retards mentaux). Les symptômes sont plutôt des troubles du comportement, de l'attention, troubles de mémoire, troubles visuels, déficit de coordination des membres (déficience pour le calcul, l'écriture, la lecture). Le développement de l'enfant sera d'autant plus perturbé que la prise en charge sera tardive. Il est nécessaire pour certains enfants d'avoir une prise en charge par un orthophoniste, pédiatre, psychomotricien plus ou moins dans une structure spécialisée.

Dans tous les cas, la détection des troubles du développement psychomoteur, d'un gliome des voies optiques ou d'une scoliose doit se faire annuellement chez les jeunes patients atteints de neurofibromatose de type 1 [24].

↳ **La dégénérescence des tumeurs :**

L'espérance de vie des patients est la même que la population générale. La transformation en tumeurs malignes reste rare (moins de 5% des cas).

Elle se développe à partir des neurofibromes isolés ou plexiformes qui apparaissent ou se modifient rapidement engendrant une altération de l'état général et ou neurologique. Cinq pour cent des névromes plexiformes donneront des sarcomes et 2 sarcomes sur 3 seront dus à la dégénérescence des névromes plexiformes.

Des prélèvements sont nécessaires pour affirmer le diagnostic. Ils sont bien entendu à réaliser sans délai.

D'autre part, il existe une prévalence plus élevée à ce jour sans explication donnée pour ces patients à développer des cancers autres type leucémies, rhabdomyosarcomes, glioblastomes, adénocarcinomes du duodénum.

Il a même été décrit la survenue de mélanomes malins de la choroïde à partir de naevus chez les patients atteints de neurofibromatose. Les résultats ne montrent pas d'augmentation de prévalence pour cette atteinte par rapport à la population générale [25].

3. LES TRAITEMENTS :

Il s'agit plus d'une surveillance des complications que d'un traitement à proprement parler. En effet, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de la maladie. La demande prioritaire chez les adultes demeure le traitement des manifestations cutanées pour éviter une atteinte esthétique importante.

Le suivi des complications comme nous l'avons vu précédemment doit être fait dès l'enfance. La gravité d'une neurofibromatose est variable d'un sujet à l'autre même au sein d'une même famille. Les examens effectués à titre systématique sont rares et peu utiles en terme de surveillance. L'examen clinique prime : recherche d'une scoliose, de troubles du comportement, d'une HTA.

a) LES TACHES CAFE AU LAIT ET LES LENTIGINES :

Elles sont le plus souvent peu gênantes pour le patient car elle sont présentes sur des zones non découvertes. En cas de besoin, un chirurgien esthétique peut intervenir en faisant une excision greffe mais cela doit rester exceptionnel.

Il existe le traitement des lésions par le LASER mais il n'est pas recommandé car les lésions brûlées peuvent réapparaître voire même s'aggraver.

b) LES NEUROFIBROMES CUTANES :

Le traitement chirurgical des neurofibromes cutanés ne s'accompagne pas de risque de cancérisation ni de récurrence de la tumeur extirpée, ni d'augmentation de taille des autres tumeurs. Il est bien entendu limité par le nombre de tumeurs à enlever. Des traitements par dermabrasion ont été rapportés mais la profondeur des neurofibromes dermiques rend cette technique peu applicable.

Pour des lésions inférieures à 1 cm, la destruction au LASER CO2 est la technique à préconiser d'autant que la cicatrice reste satisfaisante. La cicatrisation dure une vingtaine de jours. C'est une technique rapide car on peut supprimer des centaines de

neurofibromes par heure. Ces lésions peuvent être prurigineuses. Un traitement par antihistaminique peut être donné naturellement.

En cas de lésions supérieures au centimètre, une excision chirurgicale est recommandée si celle-ci est gênante sur le plan esthétique ou si elle est mal située (en frottement avec un soutien-gorge ou une ceinture).

c) LES NEUROFIBROMES PLEXIFORMES :

Comme le disait Serge MORAX, leur traitement est uniquement chirurgical. Ces lésions n'étant pas encapsulées, il est difficile de les enlever en totalité mais la réduction de la taille de la masse après chirurgie est significative sur le plan esthétique.

Le traitement chirurgical de la neurofibromatose orbito-palpébrale de Recklinghausen est extrêmement difficile à standardiser du fait de son polymorphisme séméiologique et d'une évolution imprévisible.

Les indications opératoires dépendront de nombreux paramètres, parmi lesquels la cause de la malformation, le degré initial de l'atteinte tissulaire et son évolution au fil des années, mais aussi les conséquences esthétiques, fonctionnelles. La présence d'un globe oculaire fonctionnel ou inexploitable est aussi un paramètre majeur.

A l'heure actuelle, outre un excellent bilan clinique, il est indispensable de bénéficier d'examen neuroradiologiques sophistiqués : la tomodensitométrie, pour permettre d'évaluer l'état de l'orbite osseuse, les éventuelles destructions des parois, notamment de la grande aile du sphénoïde et d'autres part une IRM pour étudier les rapports du contenant contenu, aussi bien au niveau du crâne, du cerveau que de l'orbite.

A la suite de ce bilan clinique et radiologique, un plan de traitement pourra être institué en définissant les objectifs, qui peuvent être atteints et en signalant les risques, notamment de récurrence, la nécessité d'opérations multiples, les incertitudes dans le résultat aussi bien fonctionnel qu'esthétique.

On peut se demander s'il existe une limite d'âge à opérer les patients. Ceci dépend de l'importance des signes cliniques. Selon certains auteurs, une chirurgie précoce peut être indiquée pour une progression extrêmement importante avec extension des lésions tumorales. En cas de ptosis, de tumeurs ou d'exophtalmie pulsatile, l'indication opératoire peut être portée pour éviter une perte de la vision ou des complications liées au méningo-encéphalocèle orbitaire. Les améliorations actuelles de la chirurgie crânio-faciale permettront ces interventions précoces.

A l'opposé, certains auteurs ont attribué le risque de transformation maligne à la chirurgie en particulier en période d'évolution de la maladie. A l'heure actuelle, aucune preuve n'a pu être faite sur les rapports entre la chirurgie et la transformation maligne.

Parce que les lésions sont en général très mal définies, infiltrantes, les résections totales tumorales sont exceptionnelles car elles entraîneraient des mutilations orbito-palpébrales considérables. Il est donc préconisé des résections partielles à la demande, excepté sur les lésions bien limitées, faciles à enlever.

Le problème est de savoir si l'œil peut être conservé ou non sur le plan fonctionnel. En effet, cette préservation est capitale si ce n'est lorsqu'il existe des déformations orbito-palpébrales sévères nécessitant une résection radicale. Lorsque l'on est en présence d'un œil non fonctionnel dans le cadre d'une amblyopie organique (neurofibrome intra-

oculaire, buphtalmie), ou fonctionnelle extrêmement sévère, l'œil peut être sacrifié soit parce qu'il empêche une exérèse de qualité (suivi d'une reconstruction plastique de meilleure qualité), soit parce qu'il est envahi par un processus tumoral.

Leur traitement est uniquement chirurgical. Ces lésions n'étant pas encapsulées, il est difficile de les enlever en totalité mais la réduction de la taille de la masse après chirurgie est significative sur le plan esthétique.

Deuxième partie :
Cas cliniques

1) CAS CLINIQUE NUMERO 1 :**a) DECOUVERTE D'UNE EXOPHTALMIE :**

Madame G., née le 10/01/68, consulte son ophtalmologiste fin mai 2003 pour un processus expansif orbitaire gauche qui évolue depuis le début de l'année. Madame G. a alors 35 ans.

Il constate une exophtalmie de grade 1 à gauche due à une masse supéro-interne de l'orbite

Devant le caractère inflammatoire de l'exophtalmie, une diplopie devenant constante, des céphalées frontales, et un amaigrissement progressif, un bilan thyroïdien et une IRM sont réalisés ainsi qu'une consultation auprès du Pr. ADENIS.

b) ANTECEDENTS :

Cette patiente n'a pas d'antécédents familiaux si ce n'est une grand mère décédée à l'âge de 63 ans d'un cancer du colon.

Elle a deux enfants, un garçon né en avril 93 et une fille née en septembre 2005. Ils sont eux mêmes en pleine santé.

Sa sœur aurait des taches café au lait sur le corps.

i) Chirurgicaux :

Elle a été opérée d'un ptosis gauche en 1992. D'ailleurs, nous n'en avons pas l'anatomopathologie ni l'étiologie. S'agissait-il des prémices de la maladie ?

ii) Médicaux :

La patiente présente un strabisme non opéré.
Elle n'a pas de facteurs de risque particuliers et ne prend pas de traitement.

c) HISTOIRE DE LA MALADIE :

La patiente arrive à la consultation du Pr. Adenis munie d'une IRM et d'un bilan thyroïdien.

Le bilan thyroïdien se révélera normal :

TSH : 1.22 μ UI/mL
T3 : 3.9 pmol/L
T4 : 9.9 pmol/L

Le reste du bilan biologique ne montre pas de syndrome inflammatoire (VS à 8), la NFS, la fonction rénale et la coagulation sont normales.

L'IRM réalisée montre une pseudotumeur inflammatoire mesurant 10x6 mm, respectant les entourages, refoulant le muscle droit supérieur ainsi que le globe oculaire. Ces formations sont en hyper signal T2, et est rehaussée par le gadolinium. Il s'agit d'une structure plus ou moins homogène, multilobée. A noter qu'il existe des signes de sinusites maxillaires et ethmoïdales. IL n'existait pas d'autres anomalies.

d) EXAMEN CLINIQUE ET PARA CLINIQUE :

Un bilan ophtalmologique est réalisé :

Acuité visuelle : 10/10 OG 7/10 OD, identique à celle réalisée par son ophtalmologiste. On note donc un œil droit amblyope et astigmatique à +1.80 -0.75 178°. On peut considérer que l'œil gauche est emmétrope à -0.50 dioptrie.

Les fonds d'œil sont normaux.

A la palpation, JPA note une tumeur supéro-interne de l'orbite gauche de la taille d'un noyau d'olive. Elle n'a pas un aspect inflammatoire mais est sensible. La diplopie dont se plaint la patiente est une des motivations de la patiente. Elle est inconstante.

Un TDM cérébral et orbitaire est demandé pour compléter la recherche : il ne retrouve pas de lésion encéphalique. Il existe une exophtalmie de stade 1 gauche avec processus intra-cônique supérieur le long du droit supérieur, jusqu'à l'apex orbitaire, ne prenant pas le contraste.

e) INTERVENTION CHIRURGICALE :

Devant le caractère inflammatoire, la discrète exophtalmie et l'amaigrissement, une décision de biopsie exérèse est réalisée le 28 mai 03. A l'incision, la tumeur se présente sous forme de petites logettes d'allure kystique entourant le nerf frontal, la veine ophtalmique, puis la région de la poche médio-interne. Les suites opératoires ont été simples avec instillation de collyre antibiotique.

La tumeur mesurait 0,7 par 1,3 cm dans son grand axe. Quatre prélèvements ont été envoyés à l'anatomopathologie. Ils se présentaient sous forme d'un tissu jaunâtre, fibreux et renfermant des vaisseaux congestifs entourant de nombreux filets nerveux. Sur le plan immuno-histochimique, certaines cellules synthétisaient la protéine S 100, ainsi que des neurofilaments.

Ces aspects micro et macroscopiques étaient en faveur d'une neurofibromatose.

f) LE DIAGNOSTIC :

Le diagnostic de neurofibromatose a donc été posé. La patiente revoit le Pr. Adenis courant juin afin de compléter l'examen clinique. Il s'agit d'un névrome plexiforme de l'orbite et il faut rechercher si la patiente ne présente pas d'autres critères de la maladie de Recklinghausen. Suite à la chirurgie, elle présente une légère hypoesthésie le long du nerf frontal gauche. La diplopie a disparu complètement.

Un examen cutané complet ne retrouve pas de taches café au lait (une seule sur le bras gauche et qui mesure moins de 15 mm de long) ni de neurofibromes cutanés. A priori, il n'existe pas non plus de taches café au lait chez ses enfants.

Un examen à la lampe à fente ne met pas en évidence de nodules de Lisch qui sont en général présents dans 90 % des cas à cet âge là.

En revanche, madame G se plaint d'une hypoacousie de l'oreille gauche. Une consultation ORL auprès du Professeur Sauvage sera demandée. Il analysera l'IRM des voies acoustiques comme étant normal. Il n'y a aucun neurinome de l'acoustique. Seul un bouchon de cérumen sera la cause de cette hypoacousie. Des potentiels évoqués auditifs ont tout de même été réalisés et se révéleront normaux.

Afin de peaufiner le diagnostic, une consultation auprès du docteur Gilbert est demandé pour savoir s'il faut faire une étude génétique, les critères diagnostiques étant trop peu nombreux pour poser le diagnostic de la maladie de Recklinghausen.

Devant ce tableau, il est difficile de dire s'il s'agit d'une neurofibromatose de type 1 par mutation germinale ou d'une neurofibromatose segmentaire c'est-à-dire localisée sur une partie du corps sans maladie générale.

Cependant, il n'existe pas assez d'arguments cliniques pour faire une étude génétique de la famille. Les enfants ont été eux aussi examinés. Ils ne présentaient pas de scoliose ni de troubles visuels. Ils ne présentaient pas non plus de retard scolaire. On relevait tout de même chez sa fille des taches café au lait sur le dos et le cou mais de tailles minimales ; et chez son fils un nodule des cordes vocales qui existait depuis la naissance

(de quelle origine ?) dont l'intervention a été programmée à la puberté, sa voix étant discrètement éraillée.

Au total, le généticien exclut l'étude de la famille pour rechercher une neurofibromatose de type 1, les arguments sont insuffisants. Il faut surveiller la famille sur le plan clinique et ophtalmologique une fois par an (étude du champ visuel, recherche d'une scoliose).

g) EVOLUTION ET PRISE EN CHARGE :

i) La surveillance :

Nous ne pouvons pas parler de maladie de Recklinghausen à proprement parler mais de neurofibromatose isolée. Dans tous les cas, la surveillance clinique et para clinique est similaire et doit être annuelle.

Un contrôle de l'IRM crânio-orbitaire est prévu courant octobre des suites opératoires de son exophtalmie gauche :

On retrouve une discrète exophtalmie et la présence d'un processus multiloculaire en hypersignal T2 et isosignal T1 prenant le contraste à l'injection de gadolinium. Il est à cheval sur la région orbitaire et le sinus caverneux à gauche par la fente sphénoïdale. Il existe aussi quelques éléments de cette anomalie dans la région orbitaire gauche supérieure antérieure et externe.

Cependant, le processus expansif a très nettement régressé suite à la chirurgie.

Par ailleurs, il existe toujours une inflammation plus ou moins chronique des sinu maxillaires et ethmoïdaux.

Malgré ces images rassurantes, Madame G. est revue en consultation un mois plus tard en octobre 2003 pour suspicion de récurrence.

Elle se plaint de céphalées frontales et rétro-orbitaires. A l'examen clinique, on retrouve un tonus oculaire normal, une acuité visuelle conservée. L'examen à la lampe à fente ainsi que le fond d'œil sont normaux. Il existe toujours cette hypoesthésie liée à l'excision en partie du nerf frontal.

Une exophorie est persistante d'environ 10 dioptries. Celle-ci est due à la fibrose du tendon du grand oblique. Elle est probablement à l'origine de ses céphalées. L'exophtalmie est modérée. Un champ visuel et un Lancaster sont prescrits et reviendront tout de même normaux.

La maladie est donc stable mais l'exérèse n'est bien sûr pas totale. Pour ses céphalées, des verres sont prescrits pour la conduite et la télévision de 3 dioptries base 110° à gauche et un verre de +1 -0.5 à 110° à droite ainsi qu'une cure de cortisone per os pendant 15 jours.

Ce traitement symptomatique par cortisone a soulagé la patiente pour ses céphalées mais il persiste une diplopie modérée.

La patiente est ensuite revue 6 mois plus tard en mai 2004 pour un TDM de contrôle. Cet examen ne retrouve pas de changement par rapport au précédent si ce n'est l'apparition d'un discret élargissement de la fente sphénoïdale gauche.

L'état clinique de madame G. se stabilise durant 6 mois.

ii) Les complications :

Madame G. revient voir son ophtalmologiste à Chateauroux car son état se dégrade de nouveau. Son exophtalmie se majore et sa diplopie réapparaît.

Son acuité visuelle est conservée.

Un Lancaster de contrôle montre une parésie du droit supérieur de l'œil gauche avec une hyperexcitation du petit oblique de l'œil droit. Sa diplopie s'est donc aggravée et il persiste une exophorie avec une hauteur droite d'environ 8 δ. Le reste de l'examen, lampe à fente et fond d'œil sont normaux.

Pour l'instant, il n'existe pas d'indication chirurgicale. Il faut adapter ses verres prismatiques pour qu'elle ne souffre pas trop de sa diplopie.

iii) Nouvelle intervention chirurgicale :

Madame G. est restée 1 an et demi sans symptômes trop gênants jusqu'au début de l'année 2006.

Une IRM de contrôle est demandée en février. L'exophtalmie s'est majorée. La tumeur mesure 26 par 19 mm dans son grand axe. La masse se situe sur la partie supérieure du cône orbitaire gauche. Elle a toujours ce contour polycyclique. Elle refoule le nerf optique sans le comprimer et les muscles droits interne et externe. Il existe toujours cette sinusite chronique maxillaire et ethmoïdale.

La palpation de la masse redevient douloureuse et l'exophtalmie s'est majorée. Les verres n'arrivent plus à corriger sa diplopie et cela devient préjudiciable sur le plan esthétique. Elle est présente dans tous les champs du regard.

Le Lancaster montre toujours cette paralysie du droit supérieur ainsi que du petit oblique sans correction et une amélioration partielle après correction. En effet, cela s'explique par la masse la plus volumineuse qui refoule ces deux muscles oculomoteurs.

Une nouvelle indication chirurgicale est réalisée fin mai 2006. Une masse neurofibromateuse double longeant le grand oblique et une autre sous celui-ci ont pu être enlevées. Les suites opératoires ont été simples comme la première fois. Madame G. est ressortie avec un collyre antibiotique.

L'anatomopathologie est toujours la même en faveur d'un névrome plexiforme.

2) CAS CLINIQUE NUMERO 2 :

Début janvier 2005, Monsieur V. a 21 ans. Né le 25 août 1983, il consulte auprès du Pr. JPA pour une amblyopie de l'œil gauche de découverte récente lors d'un examen de routine à la médecine du travail.

Il s'agit d'une découverte fortuite au cours d'un examen clinique réalisé en mai 2004.

a) ANTECEDENTS :

Monsieur V. est sapeur pompier volontaire.

i) Médicaux :

Néant.

ii) Chirurgicaux :

Néant.

iii) Familiaux :

Sa mère est porteuse de la maladie de Recklinghausen avec comme manifestations cliniques des taches café au lait et de multiples nodules sous cutanés.

b) HISTOIRE DE LA MALADIE :

Monsieur V. est en parfait état général lorsqu'il lui est découvert une amblyopie à 2/10 à l'œil gauche en médecine du travail. Il est asymptomatique et n'a présenté aucune doléance particulière au cours de ces derniers mois.

Devant ce symptôme, une première consultation auprès de son ophtalmologiste est faite. Il fait faire une IRM cérébrale et demande un avis auprès du JPA car il craint une maladie démyélinisante comme la SEP ou une phacomatose.

Cette IRM ne montre pas de signes en faveur d'une pathologie démyélinisante (pas de modification de signal de la substance blanche) ni de syndrome de masse notamment sur les voies optiques. Il existe cependant une anomalie transitionnelle mineure de la jonction médullo encéphalique de type Chiari I.

Monsieur V. se présente en consultation externe pour un examen clinique fin janvier.

c) EXAMEN CLINIQUE :

Il existe effectivement une amblyopie de l'œil gauche. L'acuité visuelle de l'œil droit est excellente avec 10/10 de loin et Parinaud 2 de près. Il est légèrement astigmatique à +0.75 -0.5 162°.

L'œil gauche a une acuité visuelle de loin à 1/20 Parinaud Q1 de près. Il est emmétrope.

Sa tension oculaire au tonomètre à air est normale et symétrique.

A la lampe à fente, on peut observer des nodules iriens de Lisch bilatéraux.

Au fond d'œil, il existe une atrophie optique ce qui signe une souffrance progressive et relativement ancienne de celui-ci.

Par ailleurs, l'examen neurologique est strictement normal, son poids est stable à 62 Kg et sa tension artérielle est correcte à 12/7 cm Hg.

Sur le plan cutané, il présente, tout comme sa mère, des taches café au lait. Il n'a pas d'autres lésions sur la peau.

d) DIAGNOSTIC :

Ce patient est sûrement atteint d'une neurofibromatose de type 1 selon les critères diagnostiques à savoir :

- ⇒ la présence de nodules de Lisch
- ⇒ de taches café au lait
- ⇒ des antécédents de maladie de Recklinghausen au premier degré.

Le diagnostic est clinique.

On peut se poser la question de savoir si cette atrophie optique est due à la présence d'un gliome des voies optiques que l'on ne voit pas sur cette première IRM ?

D'autre part, le doute persiste sur une SEP.

Pour en savoir plus, un avis neurologique a été demandé ainsi qu'un avis neurochirurgical pour éluder le problème de cette anomalie cérébelleuse.

i) L'anomalie cérébelleuse :

Le neurochirurgien a vu en consultation monsieur V. et a examiné les planches de l'IRM. Selon lui, cette malformation n'est pas l'origine de ses troubles optiques ; elle est d'ailleurs asymptomatique. Il n'a pas retrouvé de complications à cette malformation à savoir des signes d'hydrocéphalie ou de syringomyélie.

Il n'y a donc pas d'indication chirurgicale.

Il serait nécessaire de refaire une IRM mais centrée sur les voies optiques pour mettre en évidence un éventuel gliome, ce qui est fait en mai 05.

Il n'existe pas de syndrome de masse tout comme sur la première IRM. Les amygdales cérébelleuses sont discrètement ectopiques sans que l'on puisse parler de malformation de type Chiari 1.

En revanche, il existe des anomalies de la substance blanche (hypersignal en T2) péri ventriculaire au niveau du tronc cérébral ainsi que sur le pédoncule cérébelleux moyen gauche. Après relecture des planches, ces anomalies étaient déjà présentes il y a 6 mois.

Il n'y a pas d'argument en faveur d'un syndrome de masse de la région opto-chiasmatique comprimant les voies optiques à l'origine de cette atrophie optique.

ii) Les anomalies de la substance blanche :

Il existe un doute diagnostique entre une SEP et une neurofibromatose d'autant que le patient présente des anomalies radiologiques pouvant ressembler à des démyélinisations. Mais la clinique n'évoque pas une SEP.

Effectivement, monsieur V. a toujours été asymptomatique. Il n'a jamais ressenti de douleurs rétro-orbitaires, de baisse d'acuité visuelle brutale ou de flou visuel pouvant faire suspecter une névrite optique rétro bulbaire. Aussi, il ne s'est jamais plaint de troubles neurologiques, son examen clinique ayant toujours été normal.

Ces hypersignaux en T2 doivent donc faire évoquer « des objets brillants non identifiés » qui sont présents dans plus de 50 % des cas de neurofibromatose de type 1.

e) L'EVOLUTION CLINIQUE :

Elle est stable actuellement. La suspicion d'un gliome des voies optiques est forte mais non prouvée par l'imagerie. Ce patient est donc à surveiller cliniquement et doit avoir une nouvelle IRM des voies optiques d'ici quelques semaines.

3) CAS CLINIQUE NUMERO 3 :

Monsieur H est né le 16 mai 1961. Il présente une exophtalmie droite évoluant depuis plusieurs années mais celle-ci s'est majorée durant cette année 2004.

a) ANTECEDENTS :

i) Personnels :

Il présente un syndrome anxiodépressif pour lequel il est traité par antidépresseur et anxiolytiques.

Il n'a pas d'antécédents ophtalmologiques particuliers.

Il n'a pas d'antécédents chirurgicaux.

ii) Familiaux :

Néant.

b) SA PREMIERE CONSULTATION OPHTALMOLOGIQUE :

Il se présente début novembre 2004 pour son exophtalmie droite.
L'examen clinique est sans particularité. Le patient est en bon état général. Son poids est stable à 71 Kg pour 171 cm.

Sur le plan ophtalmologique, son acuité visuelle est excellente de près comme de loin, 10/10 P2. il est légèrement astigmatique de l'œil G.
Sa tension oculaire est normale et symétrique.

A la lampe à fente, il n'existe pas d'anomalies ; on n'observe pas de nodules de Lisch.

Ses fonds d'oeil sont normaux. Les papilles sont nettes.

Il se plaint d'une diplopie le soir ou en cas de fatigue. Son exophtalmie est mesurée à 24 à droite et 18 à gauche pour un écart de 115.

c) LES EXAMENS COMPLEMENTAIRES :

Une IRM et un scanner des orbites ont été nécessaires pour savoir à quoi est due cette exophtalmie.

Le scanner est réalisé dans un premier temps.

Il montre un processus expansif épaississant le droit interne ainsi qu'une structure tissulaire de siège supérieur du droit interne également. Il refoule légèrement le nerf optique.

Il existe dans une moindre mesure un épaississement du droit externe.

On note également au contact de la partie postérieure du droit externe un processus expansif. Il existe un élargissement du canal sous orbitaire mais les canaux optiques paraissent normaux.

Les voies optiques et les structures osseuses sont normales.

Une IRM est nécessaire pour compléter la recherche.

Elle retrouve ces deux syndromes de masse localisés entre l'oblique supérieur et le droit médial droit mesurant 14 mm de diamètre de contours nets et réguliers en hypersignal en T2. Ils sont rehaussés de façon hétérogène après l'injection de gadolinium. Il s'y associe un épaississement du droit interne.

Un second processus expansif est intraconique sous le muscle externe droit.

Ces deux formations ne compriment pas les voies optiques.

d) INTERPRETATION DES RESULTATS :

Les premiers résultats faisaient penser à une exophtalmie liée à une maladie de Basedow. Cela a été écarté par l'euthyroïdie (les TRAK et autres anticorps n'ayant pas été dosés).

Le TDM et l'IRM font eux penser qu'il existe un processus expansif de type hémangiome caverneux ou lymphoprolifératif.

De toutes les façons, il faut réaliser une biopsie exérèse chirurgicale en vue du diagnostic. Celle-ci est pratiquée en janvier 2005.

e) INTERVENTION CHIRURGICALE ET ANATOMOPATHOLOGIE :

Une exérèse de la tumeur est pratiquée : la tumeur est située entre le petit oblique et le droit interne. Elle est jaunâtre, multi-lobulaire. Elle se prolonge vers le haut et en arrière. Une deuxième tumeur est partiellement extraite. Elle est très adhérente avec le muscle oblique supérieur. Elle a une paroi kystique.

Il existe une tumeur au niveau de la glande lacrymale qui n'a pu être enlevée car trop difficile d'accès.

Le bilan anatomopathologique montre qu'il s'agit en fait de tissu fibreux contenant des vaisseaux et sont inflammatoires. Il existe dans un des fragments des filets nerveux. L'immuno-histochimie met en évidence des petites neurites marqués par l'anticorps neurofilament.

Ces lésions évoquent donc des neurofibromes de l'orbite.

Les suites opératoires sont simples et un traitement local par antibiotique suffit.

f) EVOLUTION :

Un bilan ophtalmologique de contrôle est fait le mois suivant l'intervention. Le patient se plaint d'une diplopie sur les côtés et il persiste toujours une exophtalmie. Le tonus oculaire, l'acuité visuelle sont normaux.

Un Lancaster montre une limitation du droit interne et du droit supérieur de l'œil droit ainsi qu'une hyperstimulation du droit supérieur et du petit oblique controlatéral. La diplopie est surtout présente dans le regard à gauche.

Une IRM post-chirurgicale montre des remaniements post-thérapeutiques intra-orbitaires. Il persiste un processus expansif de l'ordre du centimètre sous le muscle droit externe qui doit être la cause des symptômes du patient. Il doit s'agir d'un neurofibrome laissé en place. Il n'existe pas d'anomalies du nerf optique par ailleurs.

Dans ce contexte, pour limiter les doléances du patient, une injection latéro-bulbaire de corticoïdes est faite.

Les suites seront bonnes puisque l'orbite ne sera plus inflammatoire et la diplopie va disparaître. Une surveillance clinique simple est de mise devant l'amélioration du patient.

g) BILAN GENETIQUE :

Le patient a deux enfants. Ils ont été examinés et ne présentent pas de taches café au lait ni de neurofibromes. Ils sont en pleine santé, ne présentent pas de déformations scoliotiques et n'ont pas de retard scolaire. Ils ont 12 et 23 ans.

Un avis auprès d'un généticien est tout de même demandé afin de savoir si une étude génétique est nécessaire ou pas. Il exclut l'étude génétique car on est en présence d'un neurofibrome isolé de l'orbite sans autres atteintes cliniques.

h) RESULTATS :

Il s'agit donc d'un neurofibrome isolé de l'orbite non en rapport avec une neurofibromatose de type 1.

La totalité de la tumeur n'a pas été excisée. Elle peut donc repousser et contraindre à une intervention chirurgicale ultérieure. Une surveillance régulière doit être réalisée une à deux fois par an.

Monsieur H est revu durant l'été 2006 où son état clinique est stable. Une IRM de l'orbite est effectuée montrant une expansion de 3 mm dans son grand axe du neurofibrome résiduel ce qui indique une stabilité radiologique.

Le patient étant asymptomatique, il sera revu ultérieurement en consultation pour surveillance.

Troisième partie :
Discussion

1) INTERPRETATION DES CAS CLINIQUES :

a) CAS CLINIQUE NUMERO 1 :

Le cas clinique numéro 1 est une femme de 38 ans chez qui nous découvrons un névrome plexiforme unilatéral de la paupière. Ce diagnostic est fait devant une exophtalmie gênante nécessitant une intervention chirurgicale.

Dans ses antécédents, nous ne notons pas de critères francs pour faire le diagnostic de neurofibromatose. En effet, outre son neurofibrome, elle ne présente que quelques taches café au lait sur le corps mais dont le nombre est inférieur à 6 et la taille inférieure à 15 mm. Nous savons aussi qu'elle a des membres du premier degré de sa famille qui ont des taches café au lait mais nous ne savons pas quelle quantité ni quelle est la taille de celles-ci.

Par conséquent, nous ne pouvons conclure s'il s'agit ou pas d'un critère diagnostique.

De plus, la survenue de ses symptômes ne coïncide pas avec une NF1 : l'âge de la patiente étant de plus de trente ans alors que les symptômes apparaissent dans l'enfance pour la NF1.

Dans l'absolu, il n'existe pas assez d'arguments pour dire que cette patiente présente une neurofibromatose de type 1. De ce fait, pourrait-on parler de forme mineure de NF1 ?

Dans tous les cas, l'évolution de la pathologie de cette patiente est trop lente et les symptômes de sa famille sont trop rares pour faire une étude génétique. Celle-ci montrerait sûrement des anomalies génétiques au niveau du chromosome 17 correspondant à une NF1 mais il n'y a aucun intérêt à faire cette étude chez cette femme qui présente un névrome plexiforme isolé de l'orbite.

Cela serait plus intéressant de le faire chez ses enfants au moment où ils désireront des enfants, cette maladie pouvant sauter des générations du fait de son expression variable. Le dépistage prénatal serait éventuellement utile pour prévenir le risque de mutation sur certains gènes mais quelle serait la conduite à tenir sur le plan déontologique sachant que la mutation du gène ne prédit pas de l'atteinte clinique ?

La question est donc très délicate : a-t-on le droit de dire à un couple que son enfant aura « peut être ou pas » une neurofibromatose ? c'est donc un problème insoluble.

La bonne conduite à tenir est donc de laisser la nature faire son travail et de surveiller cliniquement plus étroitement ces familles.

Dans ces formes mineures d'atteintes, c'est-à-dire en cas de neurofibromes isolés, le problème majeur est la récurrence de ces tumeurs car elles ne sont jamais enlevées en totalité. Ces tumeurs ne sont pas encapsulées. Cela provoquerait de trop grandes complications d'ordre fonctionnel si on essayait d'enlever la totalité de ces tumeurs.

La question que l'on pourrait se poser est de savoir s'il existerait des techniques d'éradications un peu plus invasives au moment de la chirurgie qui permettraient une éradication totale sans préjudice fonctionnel comme la cryothérapie ou une chimiothérapie localisée ?

b) CAS CLINIQUE NUMERO 2 :

Le cas clinique numéro 2 est différent dans la mesure où il ne fait aucun doute que le patient présente une maladie de Recklinghausen.

En effet, il a plus de 2 critères diagnostiques: les antécédents familiaux de la maladie, des nodules de Lisch, des images à l'IRM pouvant correspondre à des OBNI, ainsi que des taches café au lait bien qu'elles soient peu nombreuses.

Son étude est intéressante du fait du doute sur l'origine de cette atrophie optique. S'agit-il d'un gliome des voies optiques ?

Je pense que c'est l'étiologie la plus probable compte tenu de sa clinique et de ses antécédents.

La réalisation d'IRM répétées permettra de faire le diagnostic. On pourrait s'aider de potentiels évoqués visuels pour faire la localisation exacte de la compression du nerf optique[25].

c) CAS CLINIQUE NUMERO 3 :

Le patient numéro 3 est un homme de 45 ans chez qui il a été découvert des neurofibromes de l'orbite sans autres critères diagnostiques.

Il s'agit de névromes plexiformes. Là encore, on peut sûrement parler d'une forme mineure de neurofibromatose, le patient ayant probablement des mutations au niveau des chromosomes 17.

Le problème majeur est encore la récurrence de ses tumeurs car elles n'ont pas été extraites en totalité.

Le second problème, moins fréquent mais plus péjoratif est la dégénérescence de ces tumeurs en sarcomes puisque 5 % des neurofibromes plexiformes se transformeront en sarcomes.

2) COMPARAISON PAR RAPPORT A LA LITTERATURE :

Nous avons choisi de comparer nos cas cliniques à une étude qui a été réalisée sur 10 ans entre 1995 et 2005 au CHU de Créteil chez le Professeur Lantieri par le docteur Lepage.

Elle a regroupé 36 patients ayant une NF1 qui ont été opérés de la face. Parmi ces 36 patients, 32 étaient opérés de névromes plexiformes dont 28 étaient des neurofibromes isolés. 4, soit 15 % des patients, ont présenté un sarcome.

Parmi ces 28 neurofibromes isolés, la moitié était située au niveau orbito-palpébral.

Nous nous intéresserons donc à ces 14 patients.

L'âge moyen de survenue de leurs symptômes est de 30 ans pour une fourchette de 16 à 53 ans.

10 de ces patients étaient atteints d'une NF1 alors que 4 présentaient des neurofibromes isolés de l'orbite.

Le principal ennui pour tous ces patients comme les nôtres a été le risque de récurrence puisque plus d'un patient sur 3 (36 %) a été réopéré.

Les suites opératoires ont toujours été simples et les résultats plutôt satisfaisants, conservateurs quelle que soit la technique chirurgicale. Lorsqu'il existe une atteinte osseuse, la chirurgie était un peu plus délabrante puisqu'elle nécessitait une greffe osseuse.

Le traitement dans tous les cas a été la chirurgie pour une réparation esthétique et bien sûr fonctionnelle. Le but est bien entendu de retrouver une vie la plus normale possible.

La structure du névrome plexiforme fait que son exérèse totale est très difficile. Tout de même 15 % ont eu une résection totale ce qui est exceptionnel ou un peu trop tôt à dire puisque dans la littérature et dans nos cas cliniques, 100 % ont récidivé car les tumeurs ne sont jamais enlevées en entier. Les séquelles esthétiques et fonctionnelles seraient trop importantes si elles étaient réséquées en totalité. Cependant, il existe des équipes qui prônent une résection radicale mais celles-ci impliquent donc des mutilations faciales trop importantes.

L'évolution de ces atteintes a été lente, irrégulière survenant par poussées. Les plus fortes poussées étaient au moment de la puberté et de la grossesse. Dans tous les cas, il existe une récurrence infinie de ces tumeurs qui est due aux propriétés d'extension du tissu élastique neurofibromateux.

En conclusion, nous pouvons très étroitement rapprocher ces cas cliniques à cette étude de par leurs symptômes communs et par leur traitement qui s'avère être efficace mais insuffisant pour permettre une exérèse totale de ce genre de tumeurs.

3) NEUROFIBROMES ISOLÉS DE L'ORBITE : AIDE AU DIAGNOSTIC MÉDICAL :

L'aide au diagnostic s'effectuera par rapport à la fréquence des symptômes et des signes cliniques signalés dans la littérature. Les cas cliniques 1 et 3 qui présentent des neurofibromes de l'orbite sont plus à même de se confronter à celle-ci.

Le sexe n'est pas un élément important car cette pathologie touche aussi bien les hommes que les femmes. D'ailleurs, nos cas regroupent 2 hommes pour une femme.

L'âge de survenue oscille entre 18 et 40 ans ce qui est le cas aussi pour nos 3 cas (le dernier étant diagnostiqué à l'âge de 43 ans...).

Le neurofibrome de l'orbite se traduit par une atteinte unilatérale, débutant par une exophtalmie indolore irréductible, ce qui est le cas aussi pour les cas 1 et 3.

En revanche, il est noté dans la littérature qu'il peut exister une baisse de l'acuité visuelle précoce. Ce n'est pas le cas chez nos patients 1 et 3 qui n'ont pas d'atteintes des voies optiques.

Le fond d'œil est en général normal, ce qui est le cas aussi pour nos 2 patients.

Enfin, le pronostic est jugé favorable seulement après exérèse. Le pronostic fonctionnel est tout de même favorable chez ces patients bien qu'il faille surveiller rigoureusement les symptômes signant une récurrence.

Pour récapituler, voici les principaux points d'évaluation qu'un médecin doit connaître chez un patient atteint d'une NF1.

Interrogatoire :

- Recherche d'antécédents familiaux (enquête familiale).
- Recherche de difficultés d'apprentissage.
- Recherche de gêne esthétique, de douleurs, de céphalées.

Clinique :

- Recherche de critères cliniques de la NF1.
- Mesure de la tension artérielle.
- Mesure du périmètre crânien.
- Poids et taille.
- Signes précoces de puberté.
- Neurofibromes cutanés gênants esthétiquement.
- Existence de névromes plexiformes.
- Existence de neurofibromes sous-cutanés (douleurs, taille, évolutivité).
- Examen neurologique.
- Recherche de cypho-scoliose.
- Recherche d'anomalie osseuse.
- Examen ophtalmologique annuel complet recommandé.

CONCLUSION

Les neurofibromes sont des tumeurs issues de fibres nerveuses et de cellules de soutien. Ils peuvent se développer sur toutes les parties du corps et dans la majorité des organes. Ils peuvent être regroupés au sein de critères concernant une maladie génétique qu'est la neurofibromatose.

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de Recklinghausen en est la pathologie principale. La neurofibromatose de type 2 est plus rare. La NF1 est une des maladies génétiques les plus fréquentes.

Il s'agit d'une maladie qui concerne de nombreuses spécialités médicales. Son diagnostic est clinique. Doivent être présents au moins 2 des 7 critères diagnostiques qui sont : les nodules de Lisch, les neurofibromes cutanés ou sous cutanés, les taches café au lait, les gliomes des voies optiques, les névromes plexiformes, les lentigines, des lésions osseuses spécifiques.

Son diagnostic doit être fait dès le plus jeune âge.

C'est pourquoi un médecin généraliste doit connaître ces critères diagnostics et les retentissements que cela implique. Il peut être aidé pour cela par l'anatomopathologie et les études génétiques.

Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique de cette pathologie. Seule une surveillance est nécessaire : elle est majoritairement clinique mais on peut s'aider de l'imagerie notamment pour surveiller les atteintes ophtalmologiques et cérébrales. La surveillance doit s'adapter à l'âge du patient afin de prendre en charge précocement les complications : difficulté d'apprentissage, scoliose importantes, gliomes symptomatiques, HTA, hydrocéphalie, cancers.

Mais certains patients peuvent présenter uniquement des neurofibromes notamment au niveau de l'orbite. On parle de neurofibromes isolés de l'orbite.

Ce sont des tumeurs dites plexiformes c'est-à-dire qu'elles ont une forme de pelote de ficelle à la palpation.

Le lien avec une NF1 est délicat car il n'existe pas en général d'autres atteintes cliniques. On peut penser qu'il s'agit d'une expression mineure de la maladie.

C'est une lésion qui n'est pas encapsulée et dont l'exérèse chirurgicale totale est pratiquement impossible à réaliser car elle serait trop délabrante.

Comme l'exérèse est difficile, ce sont des tumeurs qui récidivent sans cesse. Il est donc nécessaire de surveiller ces lésions afin d'intervenir à bon escient. Les critères esthétiques et fonctionnels sont majeurs.

BIBLIOGRAPHIE :

- 1 BECK RW, HANNO R. The phakomatoses. *Int Ophthalmol Clin*, 1985, 25, 97-116.
- 2 BROADWAY D, GRIERSON I, HITCHINGS R, Adverse effects of topical antiglaucomatous medications on the conjunctiva. *Br. J. Ophthalmol*, 1993, 77, 590-596.
- 3 GROWE FW, SCHULL WT, NEEL JW. Multiple neurofibromatosis. In: Charles C, Thomas, Springfield 1956-1963.
- 4 RICCARDI VM. Von Recklinghausen neurofibromatosis. *New England Journal of Medicine*, 1981, 305, 1617-1627.
- 5 SHEELA S, RICCARDI VM, RATNER N. Angiogenic and invasive properties of neurofibromas. *Cell Biol.*, 1990, 111, 645-653.
- 6 ROOTMAN J, GOLDBERG C, ROBERTSON W. Primary orbital schwannomas. *British Journal of Ophthalmology*, 1982, 66, 194-204.
- 7 KROHEL GB, ROSENBERG PN, WRIGHT JE et al. Solitary orbital neurofibromas. *Am. J. Ophthalmol*, 1985, 100, 458-464.
- 8 POTTER P, DOLINSKAS C, SHIELDS C. Peripheral nerve tumors in IRM of the eye and orbit. J P Liippincott, Philadelphia, 1995, 183-185.
- 9 HUSON SM. What level of care for the neurofibromatoses ? *Lancet*, 1999, 353, 1114-1116.
- 10 SHEN MH, HARPER PS et al. Molecular genetics of neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Med Genet*, 1996, 33, 2-17.
- 11 YOHAY KH. The genetic and molecular pathogenesis of NF1 and NF2. *Semin Pediatr Neurol*, 2006, 13, 21-26.
- 12 WARD BA, GUTMANN DH. Neurofibromatosis 1 : from lab bench to clinic. *Pediatric neurology*, 2005, 32, 221-228.
- 13 NIH. Consensus Development Conference Neurofibromatosis. Conference statement. *Arch neurol*, 1988, 45, 575-578.
- 14 ZEHAVI C, ROMANO A, GOODMAN RM. Irish Lisch nodules in neurofibromatosis. *Clin Genet*, 1986, 29, 51-55.

15 LEREBoullet J. La sclérose tubéreuse de Bourneville. Rev Prat., 1970, 20, 4425-4436.

16 LEWIS RA, RICCARDI VM, Von Recklinghausen neurofibromatosis incidence of iris hamartoma. Ophthalmol., 1981, 88, 348-354.

17 GRANT WN, WALTON DS. Distinctive gonioscopic findings in glaucoma due to neurofibromatosis. Arch Ophthalmol, 1968, 79, 127-134.

18 RUGGIERI M, PAVONE P. et al. Ophthalmological manifestations in segmental neurofibromatosis type 1. Br J Ophthalmol, 2004, 88, 1429-1433.

19 PARK WC, WHITE WA, WOOG JJ, GARRITY JA, KIM YD, LANE J, WITTE R, BABOVIC-VUKSANOVIC D. The role of high-resolution computed tomography and magnetic resonance imaging in the evaluation of isolated orbital neurofibromas. Am J Ophthalmol, 2006, 142, 456-463.

20 MARTUZA RL. Genetics in neuro-oncology. Clin neuro surg, 1984, 31, 417-440.

21 RECONDO J. Aspects neurologiques de la maladie de von Recklinghausen. Revue du Praticien, 1970, 20, 4385-4406.

22 GRACIANSKY P, TIMSIT E. Manifestations cutanées et viscérales de la maladie de Recklinghausen. Rev. Prat., 1970, 20, 4365-4383.

23 GRAF A, LANDOLT MA, MORI AC, BOLTSHAUSER E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. J. Ped., 2006, 149, 348-353.

24 PINSON S, CREANGE A, BARBAROT S, STALDER JF et al. Recommendations de prise en charge de la neurofibromatose de type 1. Annals of Dermatology and Venerology, 2001, 128, 567-575.

25 WIZNIA RA, FREEDMAN JK, et al. Malignant melanoma of the choroids in neurofibromatosis. American Journal of Ophthalmology, 1978, 86, 684-687.

26 DARCY H, WOLSEY MD, et al. Can screening for optic nerve gliomas in patients with neurofibromatosis type I be performed with visual-evoked potential testing? Journal of American Association for Ped. Ophthalmol. Strab, 2006, 10, 307-311.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

AD et PERMIS D'IMPRIMER

Vu, le Doyen de la Faculté

LE PRÉSIDENT DE LA FACULTÉ

BON A IMPRIMER N° 161

POMPON AURELIEN

DECOUVERTE DE NEUROFIBROMES PAR DES ATTEINTES
OPHTALMOLOGIQUES DIFFERENTES SELON TROIS CAS CLINIQUES :
S'AGIT-IL D'UNE NEUROFIBROMATOSE ?

Limoges le 16 Février 2007

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes d'origine nerveuse. Ils sont dits isolés lorsqu'il n'existe aucun autre signe clinique. Ou bien ils peuvent être regroupés au sein d'une maladie génétique dont le diagnostic est clinique : la maladie de Recklinghausen ou neurofibromatose de type 1.

Il existe plusieurs critères parmi lesquels les nodules de Lisch, les névromes plexiformes, les taches café au lait et les gliomes des voies optiques en sont les principaux.

Les neurofibromes plexiformes intéressent essentiellement l'orbite. Parfois, il existe peu d'éléments pour faire le lien entre les neurofibromes et la NF1. Cela nous laisse penser qu'il s'agit d'une forme isolée de cette maladie.

Il n'existe pas de traitement spécifique de la maladie mais une surveillance clinique et radiologique est nécessaire. Elle doit être adaptée à l'âge. Seules les complications esthétiques et fonctionnelles sont traitées, principalement chirurgicalement.

Cette thèse a pour but, à travers 3 cas cliniques et d'une revue de la littérature, de faire connaître de manière concise les signes cliniques à tous les omnipraticiens ainsi que de faire le rapprochement entre les différentes atteintes ophtalmologiques et la NF1.

Discipline administrative : MEDECINE GENERALE

Mots clés : neurofibromes- Schwann- Recklinghausen- génétique- Lisch- gliomes- taches café au lait.

Université de Limoges- 2 rue du docteur Marcland 87025 Limoges cedex