

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2005

N° 110

THESE

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en : pédiatrie**

Par

**Arnaud BOUTET**

né le 26 juillet 1973 à Besançon

Présentée et soutenue publiquement le 3 mai 2005

**Cancérologie et Neurofibromatose de type 1 :**

**à propos de sept enfants suivis dans le service  
d'onco-hématologie du CHU de Nantes .**

Président : **Monsieur le Professeur Jean-Luc HAROUSSEAU**

Directeur de thèse : **Madame le Docteur Françoise MECHINAUD**

# PLAN

## **\_GENERALITES p12**

### **\_I ONCOGENESE p13**

#### **-1 MODELE GÉNÉRAL DE LA CANCÉROGÈNESE MULTI ÉTAPES p13**

- A facteurs exogènes
- B facteurs endogènes

#### **-2 LES PROTO-ONCOGÈNES p13**

- A historique
- B Fonctions physiologiques
- C Modifications de proto-oncogènes en oncogènes
- D L'exemple de Ras

#### **-3 LES GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR p14**

- A le modèle du rétinoblastome de Knudson
- B un autre gène suppresseur de tumeur : p 53
  - B 1 la gardienne du génome
  - B 2 anomalies constitutionnelles et acquises de p 53
- C le gène de la neurofibromatose de type 1 : NF1

#### **-4 LES GENES DE REPARATION p18**

#### **-5 LES DEBUTS DE LA THERAPIE CIBLEE : exemple de la LMC et de l'imatinib p19**

## **\_II LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 p21**

### **-1 DÉFINITION p21**

### **-2 DIAGNOSTIC POSITIF: LES CRITERES DU NIH p21**

- A les tâches café au lait
- B les lentigines
- C les neurofibromes :
  - C1 les neurofibromes cutanés
  - C2 les neurofibromes nodulaires
  - C3 les neurofibromes plexiformes diffus
  - C4 les neurofibromes plexiformes nodulaires
- D les nodules de Lisch
- E un gliome des voies optiques
- F les dysplasies osseuses

G les antécédents familiaux de NF1 chez un parent du premier degré suivant les précédents critères

H des autres signes évocateurs mais pas diagnostiques

### -3 GENETIQUE p24

A le gène NF1

B transmission

C formes familiales et sporadiques

### -4 LA VARIABILITE CLINIQUE : une des caractéristiques de la NF1 p25

### -5 COMPLICATIONS POTENTIELLES DE LA NF1 p25

A tableau des principales complications

B complications non tumorales

C complications tumorales

C 1 : bénignes

C2 : malignes : - les tumeurs malignes des gaines des nerfs

-les hémopathies malignes

-les sarcomes

-les autres cancers

D effets des complications sur la mortalité

## **\_III Ras et NF1 p29**

### -1 LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 UNE MALADIE GÉNÉTIQUE AVEC UNE PRÉDISPOSITION AUX CANCERS p29

### -2 AUGMENTATION DE L'ACTIVITE DE RAS DANS DES CANCERS p29

A par mutations

B chez les patients avec une neurofibromatose de type 1 pas de mutation de Ras

### -3 NF1 EST UN GENE SUPPRESSEUR DE TUMEUR p29

### -4 ROLE DE RAS p30

A transduction de signaux mitogènes

B Ras existe sous deux formes

C facteurs régulant Ras, GAP et GEP

### -5 LA NEUROFIBROMINE REGULE L'ACTIVITE DE RAS p31

## **\_IV SEPT CAS CLINIQUES p32**

### **\_1 GUILLAUME p33**

\_2 AUDREY p35

\_3 LOUIS p37

\_4 ARNAUD p40

\_5 CORALIE p43

\_6 NATHALIE p44

\_7 LUIGIA p46

\_8 TABLEAU RÉCAPITULATIF p48

**\_V DISCUSION** p49

-1 UNE INCIDENCE ELEVEE p49

-2 DIAGNOSTIC DE NF1 ANTERIEUR A CELUI DE CANCER POUR QUATRE ENFANTS ET INVERSEMENT POUR LES TROIS AUTRES p49

-3 LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES DES NERFS PERIPHERIQUES p50

A une pathologie grave

B retard au diagnostic de tumeur maligne des gaines des nerfs chez les patients NF 1

C surveiller les neurofibromes plexiformes

D découverte d'un sous-groupe génétique plus exposé aux tumeurs malignes des gaines des nerfs

E transformation d'un neurofibrome plexiforme par perte de deux gènes supresseurs de tumeurs

-4 LES HEMOPATHIES MALIGNES p53

A une particularité de l'étude : deux cas de LAL pour un cas de myélodysplasie

B les leucémies myélomonocytaires juvéniles : trois gènes impliqués séparément

C les autres syndromes myélodysplasiques primaires ou secondaires

D un cas difficile

-5 LE NEUROBLASTOME UN CANCER PEU SOUVENT ASSOCIE A LA NF1 p57

-6 LES RHABDOMYOSARCOMES p57

-7 UNE FORME CLINIQUE : LA NEUROFIBROMATOSE SEGMENTAIRE p58

\_8 SURVEILLER TOUS LES EFFETS SECONDAIRES p58

-9 UNE SURVEILLANCE COMPLETE AVEC RECHERCHE D'UNE HTA p59

## **VI CONCLUSION** p60

1 INFORMER POUR PREVENIR p60

2 INTERET DES THERAPIES CIBLEES, DES INHIBITEURS DE LA FARNESYL  
TRANSFERASE p61

3 UNE SURVEILLANCE A LONG TERME p62

## **VII BIBLIOGRAPHIE** p63

## GENERALITES

**Les cancers** constituent dans les pays occidentaux une des **premières causes de mortalité** après les maladies cardiovasculaires. Des progrès à la fois dans le dépistage, le diagnostic et le traitement des différents cancers ont permis de guérir près de la moitié des patients dans ces pays. Mais il existe de grandes variations pronostiques entre les patients, liées à l'organe atteint, aux types histologiques du cancer, au stade de la maladie, à la réponse aux traitements et à leurs tolérances et aux antécédents du patient.

La transformation maligne d'un tissu initialement sain est un **processus multifactoriel**, à **multiples étapes** et par conséquent qui demande du temps ce qui est cohérent avec l'augmentation de l'incidence des cancers avec l'âge.

Cependant il existe des **enfants atteints de cancers**, classiquement ils représentent 1 % de l'ensemble des cancers. Ils ont en général un meilleur pronostic tout type confondu grâce à une intensification des traitements depuis trente ans, une absence de co-morbidité le plus souvent et des types histologiques particulier. Les cellules cancéreuses des enfants ont un renouvellement cellulaire important, elles sont donc accessibles et le plus souvent sensibles à des anti-mitotiques. Ces cancers sont dits « **chimiosensibles** » ce qui permet avec les autres traitements ( chirurgie, radiothérapie) d'obtenir des taux de rémission et de guérison plus élevés par rapport aux adultes.

Pour certains cancers pédiatriques, les nouveaux protocoles prévoient une diminution relative et randomisée du traitement pour obtenir le même taux de rémission complète et de guérison avec éventuellement des effets secondaires moins sévères à court et long terme. **L'objectif est de guérir plus et mieux.** En revanche pour d'autres cancers comme le neuroblastome métastatique le pronostic reste mauvais même avec des traitements intensifs.

# I ONCOGENESE

## 1 MODÈLE GÉNÉRAL DE LA CARCINOGENESE MULTIÉTAPES

La transformation cancéreuse résulte d'une **série de mutations somatiques ou acquises dans une cellule cible**. Il faut les actions successives de différents agents cancérogènes pour aboutir à la transformation d'une cellule normale en une cellule cancéreuse. Le nombre de ces facteurs est variable en fonction du type de cancer, relativement faible pour les hémopathies malignes et plus important pour les cancers.

### A les facteurs exogènes :

La plupart de ces altérations génétiques sont liées à **des mutagènes exogènes** liés aux radiations, à des produits chimiques et à des facteurs liés au mode de vie, comme le **tabac**, l'alcool et l'alimentation.

### B les facteurs endogènes :

**Il existe aussi des facteurs endogènes, notamment hormonaux, immunitaires mais aussi génétiques.**

Ainsi la survenue de cancers est parfois favorisée par un **facteur génétique endogène** suffisamment puissant pour conférer à certaines personnes **un risque élevé** d'être atteints (1). L'existence de tels cas était suspectée depuis longtemps devant l'observation de concentration familiale de cancers identifiés lors de l'interrogatoire. Dans des familles la prédisposition à développer un cancer est transmise selon un modèle mendélien et l'enfant est à hauts risques de développer un ou des cancers spécifiques (2).

Les syndromes de cancers familiaux ont été très informatifs pour définir des mécanismes généraux de l'oncogénèse et pour identifier les gènes responsables.

Ces gènes jouent un rôle central dans **le contrôle de la prolifération et de la différenciation cellulaire**.

Il existe un équilibre précieux entre deux types de gènes, aux propriétés antagonistes, les oncogènes et les antioncogènes. La cancérogenèse peut être liée à la perte d'un antioncogène ou d'une mutation délétère d'un oncogène.

## 2 LES PROTO-ONCOGÈNES.

Des travaux ont permis de mettre en évidence des gènes appelés **proto-oncogènes** qui sont impliqués dans certains cancers chez des animaux et chez l'homme.

### A Historique

Dès 1921 **Rous** avait constaté des épidémies de **sarcomes** dans des élevages de poulets, il avait parlé de virus oncogènes (3).

On connaît actuellement plus de 100 proto-oncogènes qui interviennent dans la croissance et la multiplication cellulaires. Ce sont des gènes dominants. Le plus souvent ces proto-oncogènes sont très conservés dans la phylogénie ceci est lié à leur origine virale pour beaucoup. Ils se sont intégrés au cours de l'évolution aux génomes de différentes espèces, humaine comprise.

### B fonctions physiologiques

Ces proto-oncogènes sont impliqués physiologiquement dans le cycle cellulaire, leurs protéines interviennent dans la régulation du cycle cellulaire notamment dans la prolifération et la croissance cellulaire.

Au sein de la famille des proto-oncogènes il existe des différences liées à la fonction et à la localisation, certains codent des protéines qui sont des facteurs de croissance ou des ligands de récepteurs membranaires particuliers les récepteurs tyrosines kinases (comme l'EGF pour epithelium growth factor). D'autres proto-oncogènes codent ces mêmes récepteurs. Des gènes comme *ras* codent des protéines G qui lient le GTP dans le cytoplasme ou des protéines qui servent à la transduction de signaux comme raf, MAP kinases. Des gènes codent des protéines nucléaires, ce sont des facteurs de transcription, tel Jun, N myc, Erb A. Ces facteurs représentent le dernier maillon dans la chaîne de transduction des messages jusqu'à l'ADN.

### C modifications des proto-oncogènes en oncogènes

Des anomalies de ces gènes dans une cellule peuvent provoquer un gain de prolifération ce qui constitue une des premières étapes de la cancérisation d'une cellule. **Les proto oncogènes deviennent alors des oncogènes.**

Les mécanismes qui interviennent dans la transformation d'un proto-oncogènes en oncogènes sont variés. Il peut s'agir de **mutation**, d'une **amplification génique**, de **translocations** (ou échange de matériel génétique entre deux chromosomes), des **délétions** (perte de matériel génétique), d'une **insertion d'un oncogène viral** ou d'une **instabilité génomique**.

Même s'ils sont dominants, un seul oncogène n'est pas suffisant en général pour induire un cancer, cela nécessite une **coopération d'oncogènes**.

### D l'exemple de ras

**L'oncogène ras** est un des plus étudiés et des plus fréquemment mutés (prés d'un cancer sur 3 chez l'homme), il se trouve sur le chromosome 11. Il intervient dans la prolifération cellulaire par l'intermédiaire de sa **protéine Ras appelée également P21**. Cette dernière est une **enzyme ubiquitaire impliquée dans la transduction des signaux mitogènes**. La protéine existe sous deux formes, **une active associée à GTP** et la deuxième **liée à GDP est inactive**. La régulation de Ras entre ces deux états est complexe, il existe des systèmes de contrôle et des redondances. Dans de nombreux cancers il existe des anomalies soit au niveau de la protéine Ras elle-même ou de ses systèmes de régulations, ce qui entraîne une activation permanente de ras.

La protéine Ras sera étudiée plus précisément dans le chapitre NF1 et tumorigenèse.

### 3 LES GÈNES SUPPRESSEURS DE TUMEURS.

Ces gènes jouent également un rôle majeur dans la croissance et la multiplication cellulaire mais en exerçant un rétrocontrôle. Le nombre de ces gènes est faible ( environ une dizaine ) par rapport à celui des proto-oncogènes.

#### A le modèle du rétinoblastome de Knudson

##### L'hypothèse de Knudson .

En 1971 **Knudson** avait fait une hypothèse en **deux temps** ( two hits en anglais ) pour expliquer l'épidémiologie particulière d'un cancer oculaire de l'enfant, le **rétinoblastome** (4). On savait depuis le dix neuvième siècle que le **rétinoblastome** était une tumeur mortelle en l'absence d'énucléation et qu'il y avait dans la **descendance des survivants** une incidence augmentée de cas de rétinoblastomes. On connaissait aussi des cas sporadiques de rétinoblastomes. Les enfants avec un rétinoblastome pouvaient être classés dans **deux catégories**.

La première comprenait les enfants **les plus jeunes**, avec un rétinoblastome souvent **bilatéral**, avec des **antécédents familiaux** de rétinoblastome du côté paternel ou maternel et dans la moitié de la fratrie, suggérant un mode de **transmission autosomique dominant** dans des familles. Au niveau du caryotype on retrouvait une **délétion constante du chromosome 13**. En revanche dans le second groupe, les enfants étaient **plus âgés**, l'atteinte était **unilatérale** et il n'existait **pas d'antécédents de rétinoblastome dans la famille**. La délétion du chromosome 13 n'était pas constante.

A partir de ces constatations il a fait l'hypothèse que la perte, en deux temps, des deux allèles d'un gène récessif entraînait la perte d'une fonction ce qui permettait la cancérisation des cellules atteintes.

Pour Knudson les enfants avec un rétinoblastome héréditaire avaient un risque augmenté de cancer car ils avaient dans leurs **cellules somatiques une copie inactive** d'un gène qui jouait un rôle central dans la régulation de la croissance de cellules rétiniennes immatures ( le premier temps). Secondairement une **mutation acquise sur le seul allèle normal** dans des cellules susceptibles ( deuxième temps) entraîne l'inactivation du gène et contribue au développement du rétinoblastome.

**Ainsi ce modèle postulait que les deux allèles des gènes suppresseurs de tumeurs devaient être inactivés par des évènements distincts pendant la tumorigénèse.**

Comme chaque cellule somatique contient déjà le premier événement, les patients vont alors développer un cancer, plus rapidement et donc plus jeunes, de façon bilatérale et éventuellement d'autres cancers extra -rétiniens comme des ostéosarcomes.

Si la perte du contrôle de croissance est récessive au niveau cellulaire ( atteinte des deux allèles ), la prédisposition aux cancers est transmise comme un trait dominant avec pour la descendance un risque de 50 % d'hériter de l'allèle muté de son parent atteint.

Ce modèle avait également prédit que les mêmes gènes suppresseurs de tumeur seraient impliqués dans les cas non familiaux de cancers. Chez ces enfants les deux copies du gène suppresseur de tumeurs sont atteintes par des mutations somatiques indépendantes et successives.

Les figures des deux pages suivantes illustrent le modèle de Knudson.

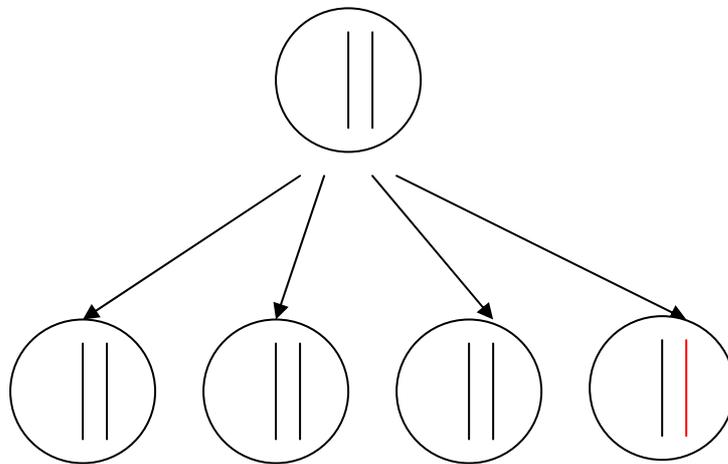
L'inactivation de ce gène suppresseur de tumeur survient par plusieurs mécanismes, dont des délétions structurales et des mutations ponctuelles.

En résumé le rétinoblastome était un modèle intéressant et relativement simple de gène suppresseur de tumeur car il avait une grande pénétrance, il était curable fréquemment et il donnait un phénotype constant et facilement identifiable.

**Depuis les travaux de Knudson** le gène *rb* a bien été identifié sur le chromosome 13 et on sait que Rb est une protéine nucléaire, un facteur de transcription, qui intervient comme régulateur négatif dans la réplication de l'ADN et le cycle cellulaire. Sans entrer dans les détails, la protéine Rb active, sous forme non phosphorylée, se fixe à d'autre facteur de transcription comme E2F1 et bloque la phase de transition G1/S. En cas de phosphorylation par une cycline kinase la protéine Rb change de configuration et devient inactive ce qui permet la synthèse d'ADN et par la suite la prolifération cellulaire.

## LES MECANISMES GENETIQUES A L'ORIGINE DU RETINOBLASTOME

### 1 Individu sain

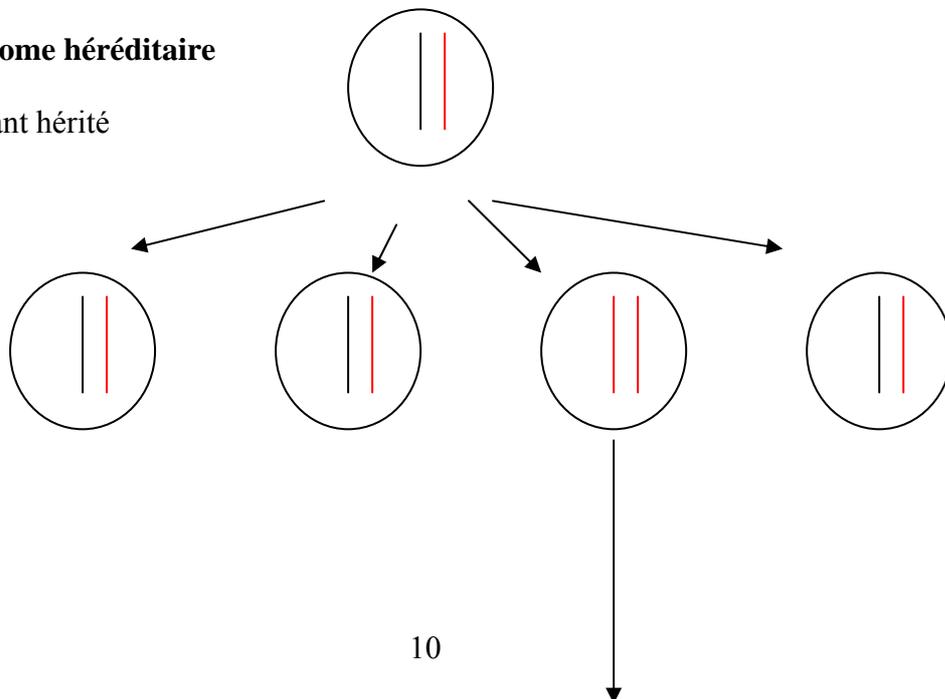


Une cellule occasionnelle inactive un de ses deux bons gènes Rb

**Résultat** : pas de tumeur

### 2 Rétinoblastome héréditaire

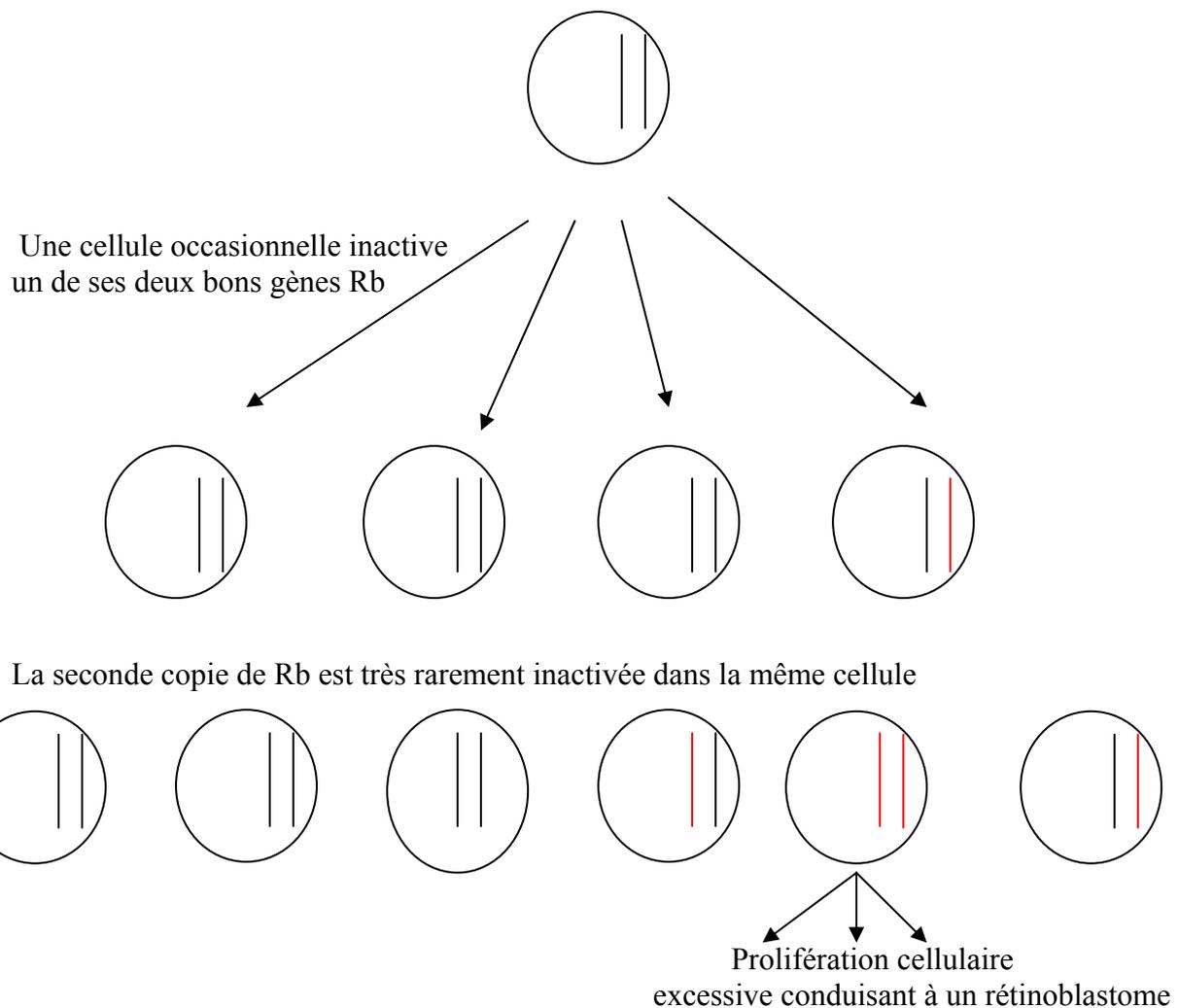
Gène Rb mutant hérité



Une cellule occasionnelle a inactivé sa seule bonne copie du gène Rb et cela entraîne une prolifération cellulaire excessive conduisant à un rétinoblastome

**résultat** : la majorité des personnes portant le gène hérité développe une tumeur

### 3 Rétinoblastome non héréditaire



**résultat: une seule personne normale sur 30 000 environ développera un rétinoblastome**

## **B Un autre gène suppresseur de tumeur important : p 53 .**

B1 : la gardienne du génome

Le gène p 53 est situé sur le bras court du **chromosome 17** , sa protéine p53 est souvent désignée comme étant la **gardienne du génome**. En effet cette protéine est capable **d'inhiber la prolifération cellulaire et de contrôler le cycle cellulaire** .Elle peut bloquer le cycle cellulaire en phase G1/S et elle contrôle alors l'ADN par une **activité de relecture** .Si p 53 est normale il y a deux possibilités , soit l'ADN est normal , p 53 est alors inactivée par phosphorylation et le cycle cellulaire se poursuit avec la mitose .Autre possibilité il y a des anomalies sur l'ADN ce qui provoque le blocage du cycle cellulaire et l'activation de gènes de réparation pour essayer de corriger ces anomalies . Après ces réparations la p53 vérifie à nouveau l'ADN et en l'absence d'anomalie p 53 est inactivée et le cycle cellulaire reprend . **A l'inverse en cas de lésions non réparables de l'ADN la cellule entrera en apoptose par induction de Bax et inhibition de Bcl2 afin de ne pas transmettre aux cellules filles les anomalies de l'ADN .**

B2 : anomalies constitutionnelles et acquises de p53

P53 est impliqué dans près d'un cancer humain sur deux. En effet si p53 est anormale elle perd son activité antioncogène et des anomalies génétiques sont transmissibles aux cellules filles. Là aussi plusieurs mécanismes sont capables d'entraîner des anomalies de p53 . Quelques patients avec un **syndrome de Li –Fraumeni ont une délétion constitutionnelle, somatique de p53**, ils vont présenter plusieurs cancers au cours de leur vie. Mais le plus souvent p53 est anormale du fait de **délétions acquises** ( après des radiations , une exposition à des carcinogènes chimiques) ou **par inactivation par des oncoprotéines virales** comme le virus HPV ou par **des mutations ponctuelles** . Dans ce dernier cas p53 acquiert souvent en plus un pouvoir oncogénique.

## **C le gène de la neurofibromatose de type 1 : NF1**

Le gène de la neurofibromatose de type 1 appartient aussi à **la famille des gènes suppresseurs de tumeur**. Il intervient dans le contrôle de la protéine Ras, qui comme les

autres gènes de la famille des oncogènes sont des acteurs de la cancérisation. Son rôle via sa protéine la neurofibromine sera également étudié dans le paragraphe Ras et Nf1 .

Il existe un **équilibre précieux** entre les proto- oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. La cancérogenèse peut être liée à la perte d'un antioncogène ou d'une mutation délétère d'un oncogène comme cela est illustré sur le schéma .

#### **4 LES GÈNES DE RÉPARATION**

D'autres gènes interviennent normalement et en pathologie cancéreuse, ce sont notamment les **gènes de réparation de l'ADN**. Lors de la synthèse de l'ADN, la plupart des erreurs de réplifications sont immédiatement corrigées par l'activité exo-nucléase de l'ADN polymérase. Les erreurs échappant à cette dernière sont corrigées par le système de réparation des mésappariements de l'ADN ou mismatch repair ( MMR). Ce système a pour fonction principale de corriger les mésappariements de bases et les erreurs de la polymérase au niveau des séquences microsatellites qui sont la cible privilégiée de mutations (5).

Les lignées cellulaires humaines avec une inactivation de ce système présentent in vitro une instabilité des microsatellites et un taux de mutations spontanées cent fois plus élevé que dans les cellules normales. Dans des modèles murins, les souris rendues déficientes par transgène ( souris knock-out ou KO) pour le système MMR se développent normalement, mais elles vont présenter souvent des cancers, comme des lymphomes et des sarcomes.

En clinique , **le syndrome de prédisposition au cancer colorectal non polyposique ou HNPCC** ( pour hereditary non polyposis colorectal cancer ) est une maladie autosomique dominante caractérisée par une prédisposition au développement précoce de cancers colorectaux et parfois à d'autres cancers ( endomètre , ovaire , voies biliaires ) et les patients ont une mutation germinale hétérozygote d'un gène MMR , le plus souvent hMLH -1 ou hMSH-2.

L'inactivation acquise de la copie normale du gène de prédisposition va constituer une première étape dans la transformation maligne en entraînant une inhibition de ce système de réparation, ce qui va favoriser l'accumulation de mutations .

Il a été décrit quelques cas **d'inactivation constitutionnelle du système MMR** , notamment chez des enfants dont les parents étaient cousins et porteurs d'une mutation à l'état hétérozygote . Ces enfants, homozygotes, avaient développé très tôt des hémopathies malignes ( lymphome non hodgkinien, leucémie aiguë myéloblastique ) et ils avaient également des signes de neurofibromatose de type 1 sans antécédent familial (6,7).

L'hypothèse est que la déficience du système de réparation des mésappariements soit à l'origine de certaines mutations de NF1.

#### **5 LES DÉBUTS DE LA THÉRAPIE CIBLÉE : l'exemple de la LMC et de l'imatinib.**

L'amélioration en quelques années des connaissances sur l'oncogénèse, notamment sur la place des proto- oncogènes et leur régulation, sur la transduction des signaux de l'extérieur de la cellule jusque dans son noyau, a permis d'imaginer puis de réaliser des traitements très spécifiques d'une anomalie biologique dans des cellules cancéreuses. Il s'agit des thérapies dites ciblées.

Dans les Leucémies Myéloïdes Chroniques (LMC) on retrouve une anomalie cytogénétique caractéristique, la translocation (9 ; 2) , c'est à dire l'échange de matériel génétique entre les

chromosomes 9 et 22. Cela crée un gène anormal par la fusion des gènes bcr et abl avec donc une protéine de fusion bcr –abl.

Depuis quelques années on dispose en clinique d'un **inhibiteur de tyrosine kinase**, **l'imatinib** qui va entraîner le blocage de l'activité tyrosine kinase par inhibition compétitive au niveau du site de fixation de l'ATP avec inhibition de la phosphorylation des tyrosines impliquées dans la transduction de signal.

Au total grâce à cette molécule la prolifération leucémique est réprimée et on assiste même à une induction de l'apoptose des cellules leucémiques. Cette thérapeutique n'affecte pratiquement que les cellules présentant l'anomalie cytogénétique, elle est par conséquent relativement bien tolérée, en comparaison des chimiothérapies classiques forcément toxiques sur des tissus sains. Un autre avantage est lié à sa présentation orale .

Actuellement l'imatinib est toujours utilisé en association avec des chimiothérapies plus classiques ce qui permet d'éviter des résistances secondaires des cellules leucémiques et d'obtenir des rémissions prolongées avec une faible toxicité sans greffe de moelle osseuse.

Actuellement les patients restent sous traitement sans durée précise, on ne peut pas parler de guérison mais de rémission prolongée sous traitement.

Cette molécule a depuis été utilisée dans un autre type de cancer, très différent, cliniquement au moins des LMC, des tumeurs stromales de l'estomac de sombre pronostic avec des résultats intéressants. L'imatinib serait aussi un inhibiteur des tyrosines kinases des récepteurs de c – kit.

Cela souligne la probable absence de spécificité totale dans les mécanismes de la cancérogenèse, certaines voies étant redondantes.

## II LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

### 1 DEFINITION :

**La neurofibromatose de type 1** est une des maladies **autosomiques dominantes** les plus fréquentes avec une incidence d'environ 1/ 3000 naissances (8). La neurofibromatose de type 1 appartient à la famille des **phacomatoses** qui sont des pathologies qui intéressent principalement les tissus nerveux et cutanés.

Il n'existe pas de signe pathognomonique clinique ou d'imagerie pour la neurofibromatose de type 1.

### 2 DIAGNOSTIC POSITIF : LES CRITERES DU NIH

En 2005 le **diagnostic reste clinique** pour la grande majorité des cas même si le gène est connu et localisé (9) et qu'il existe des tests génétiques. Ces derniers restent difficiles techniquement à cause de la taille importante du gène et des nombreuses mutations possibles. Le **diagnostic positif** repose sur la présence d'**au moins deux critères** de la liste suivante établie en 1987 par le **National Institute Health NIH** (10).

- \_ Au moins **six tâches café au lait** de plus de 5 mm de diamètre chez les individus pré-pubères et de plus de 15 mm chez les individus pubères ;
- \_ Au moins **deux neurofibromes** de n'importe quel type ou **un neurofibrome plexiforme** ;
- \_ Des **lentignes** axillaires ou inguinales ;
- \_ Un **gliome des voies optiques** ;
- \_ Au moins **deux nodules de Lisch** ( hamartomes iriens) ;
- \_ Une lésion osseuse caractéristique comme une **dysplasie sphénoïde** ou un **amincissement de la corticale des os longs** avec ou sans **pseudarthrose** ;
- \_ Un **parent du premier degré atteint de NF1** suivant les critères précédents.

Le diagnostic n'est pas fait à la naissance, ni dans les premiers mois car les signes cliniques vont apparaître **progressivement** au cours des années et les manifestations sont multiples. La neurofibromatose de type 1 a une pénétrance complète dès l'âge de cinq ans dans pratiquement 97 % des cas.

Les critères diagnostiques sont surtout des signes cliniques dont les plus connus sont les tâches café au lait ( 11,12,13,14 et 15) .

#### A Les tâches café au lait

Elles sont souvent un des premiers signes de la NF1, elles sont parfois congénitales. Leur nom est assez explicite mais en pratique leur teinte peut être plus ou moins foncée parfois à la limite de la visibilité et leurs contours sont nettement tracés. Leurs localisations sur la peau sont variables, ainsi que le nombre et la taille. Les tâches café au lait ne sont cependant pas spécifiques de la NF1 car 10 à 25 % des enfants de la population générale présentent une à

trois tâches sans neurofibromatose de type 1 et d'autres pathologies rares peuvent comporter de telles tâches.

### **B Les lentigines**

Elles sont appelées aussi parfois éphélides sont en fait des petites tâches café au lait qui siègent dans les creux axillaires, dans les plis inguinaux et parfois dans les plis sous – mammaires. Elles sont facilement identifiées à condition d'être recherchées systématiquement. Elles sont retrouvées chez 80 % des cas de neurofibromatose de type 1 dès l'âge de six ans.

**Souvent une neurofibromatose de type 1 sera évoquée devant des tâches café au lait, la présence de lentigines permettra d'affirmer le diagnostic.**

### **C les neurofibromes**

Par définition, un patient avec une neurofibromatose de type 1 présentera des **neurofibromes**, ce sont des tumeurs bénignes, dont il existe plusieurs types (16, 17) .

#### **C-1 Les neurofibromes cutanés**

Ce sont les plus fréquents, ils correspondent à des tumeurs cutanées molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculées et indolores. Ils apparaissent en général à l'adolescence et sont présents chez 95 % des adultes atteints de NF1, mais leur nombre est très variable selon les patients allant de quelques-uns à des centaines parfois.

#### **C-2 Les neurofibromes nodulaires**

Ce sont des tumeurs sous-cutanées, ils sont donc plus palpables que visibles bombant sous la peau. Ils peuvent être isolés ou disposés en chapelet. Ils sont sensibles ou douloureux à la pression qui peut aussi entraîner des paresthésies sur le trajet nerveux. Il existe de rares neurofibromes viscéraux par exemple duodénaux ou utérins.

**Ces neurofibromes ne dégèrent pas**, mais ils peuvent relever d'une exérèse chirurgicale ou par laser pour des raisons esthétiques et/ ou fonctionnelles en cas de compression des organes ou tissus voisins.

### **Les neurofibromes plexiformes**

Ils sont appelés de la sorte car ils forment de véritables réseaux en englobant plusieurs faisceaux nerveux. On en distingue aussi deux types.

#### **C-3 –A Les neurofibromes plexiformes diffus**

Anciennement appelés névromes plexiformes ou **tumeurs royales**, ce sont des tumeurs cutanées ou sous cutanées de taille variable. La peau en regard est anormale, hypertrophiée avec souvent une hypertrichose et une pigmentation souvent proche de celle des tâches café au lait. Ils sont souvent congénitaux et sinon ils apparaissent toujours avant cinq ans. Ils ont tendance à augmenter de taille à l'adolescence. Certains peuvent aussi se développer au niveau du médiastin, de l'abdomen ou du pelvis.

#### **C-4 -B Les neurofibromes plexiformes nodulaires**

Ils s'étendent en cordon le long des troncs nerveux soit de façon superficielle ou profond et dans ce cas ils peuvent entraîner des compressions nerveuses vasculaires ou viscérales. Ces neurofibromes sont fermes, sensibles ou douloureux. Quand ils se trouvent près de structures

osseuses ils peuvent entraîner des anomalies de la croissance osseuse et/ ou une ostéolyse en regard entraînant des déformations osseuses, des cyphoscolioses sévères.

**Il existe un risque de transformation des neurofibromes plexiformes en tumeurs malignes des gaines nerveuses (18).**

#### **\_ D Les nodules de Lisch**

Ils correspondent à des petits **hamartomes iriens** qui n'ont pas de conséquence sur la fonction visuelle. Leur recherche nécessite un **examen à la lampe à fente** mais ils sont parfois visibles à l'ophtalmoscope, voire à l'œil nu. Ils apparaissent à des âges différents et vont augmenter en nombre et en taille. Ils ne sont retrouvés que chez 10 % des enfants avec une NF1 avant six ans et dans plus de 90 % des cas après 16 ans. Il faut au minimum deux nodules dans chaque champ pour en faire un critère diagnostique. Ces hamartomes iriens sont très rarement décrits en nombre dans d'autres pathologies.

La découverte de ces nodules de Lisch permet pour certains enfants de porter le diagnostic de NF1.

#### **\_ E Un gliome des voies optiques**

Ces gliomes sont en fait des astrocytomes qui peuvent toucher les nerfs optiques et/ou le chiasma et/ou les voies optiques rétro chiasmatiques. Ils sont présents chez 15 % des patients avec une neurofibromatose de type 1. Il s'agit aussi de la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1.

Les enfants avec une Neurofibromatose de type 1 ont des gliomes des voies optiques qui sont caractérisés par leur **faible évolutivité, leur stabilité** voire leur **régression spontanée** (19). Le diagnostic est porté avant six ans dans 60 à 70 % des cas soit sur une IRM cérébrale systématique, soit en raison de signes cliniques révélateurs mais il n'existe pas de corrélation stricte entre le volume tumoral à l'IRM et les signes cliniques. L'IRM ne modifie pas la prise en charge et le pronostic des patients avec un gliome des voies optiques et 30 à 40 % des patients avec un gliome resteront asymptomatiques. Le pronostic global des enfants avec un gliome des voies optiques est meilleur chez ceux avec une neurofibromatose de type 1 par rapport à celui des autres enfants (20).

Les signes ophtalmologiques sont une asymétrie oculaire et / ou une douleur mais aussi des anomalies au niveau de l'examen ophtalmologique minutieux qui devrait comporter au mieux un fond d'œil, une étude de l'acuité visuelle, de la vision des couleurs, du champ visuel dès six ans et de l'oculo-motricité. L'examen ophtalmologique permet le dépistage de ces gliomes des voies optiques ainsi que le suivi. Les autres signes révélateurs de gliomes des voies optiques, mais non spécifiques, sont une puberté précoce, une surcharge pondérale, des signes neurologiques d'hypertension intracrânienne, une aggravation des troubles du comportement.

**La découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique NF1 car 25 à 50 % des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1 .**

#### **\_ F Les dysplasies osseuses**

Ces critères diagnostiques concernent le tissu osseux, le diagnostic de ces lésions sera donc clinique et radiologique.

Les dysplasies intéressent des os longs comme le **tibia** qui présente alors une **courbure** anormale dès la naissance ou qui n'apparaîtra qu'à la marche. Ces dysplasies des os longs peuvent être diagnostiquées lors de fractures avec une **pseudarthrose** secondaire.

Les dysplasies des **ailes du sphénoïde** sont congénitales, souvent unilatérales et accompagnées d'un neurofibrome plexiforme orbitaire.

Les **dysplasies des vertèbres** sont aussi très évocatrices de NF1 avec sur les radiographies une accentuation de la concavité postérieure de corps vertébraux donnant un aspect en feston ou scalloping en anglais, un amincissement des pédicules et un élargissement des trous de conjugaison.

**\_ G Les antécédents familiaux de NF1 chez un parent du premier degré suivant les précédents critères .**

**- H d'autres signes** sont souvent présents chez les patients avec une neurofibromatose de type 1 mais n'appartiennent pas aux critères diagnostiques du NIH. Il s'agit de la **macrocéphalie et des difficultés d'apprentissage .**

Le diagnostic de Neurofibromatose de type 1 est souvent fait en pédiatrie devant l'apparition de lentiginos chez des enfants qui avaient déjà des tâches café au lait.

L'examen des parents, de la fratrie et de simples radiographies osseuses peuvent parfois aider au diagnostic.

Dans certains cas sporadiques le diagnostic ne pourra être affirmé que devant l'évolution et l'apparition d'un deuxième critère. Chez les enfants de plus de 8 ans le diagnostic peut être fait assez souvent avec les critères du NIH et pratiquement pour tous les patients adultes, en revanche il faut rechercher et évaluer d'autres signes chez des enfants plus jeunes. Ces signes pourraient être cliniques comme le retard statural, la macrocéphalie ou para-clinique avec recherche d'**anomalies du signal en T2 ( hypersignaux ou OBNI pour objet brillant non identifié )** sur une **IRM cérébrale. Ces anomalies ne sont pas pathogènes ( distinctes des gliomes ) mais sont très évocatrices de neurofibromatose de type 1 (21).**

### **3 GENETIQUE**

#### **A le gène NF1 :**

Il est maintenant connu, il se trouve sur le bras long du chromosome 17 en 17 q 11.2 .Il s'agit d'un « très » grand gène de 35 kb avec 59 exons, il existe trois ARN messagers différents . Ce gène est caractérisé par un taux très élevé de mutations évalué à 1 /10000 allèles soit plus de dix fois supérieur aux autres gènes. Ce taux élevé est lié à la taille du gène, à des recombinaisons génétiques avec des pseudogènes et la présence de séquences répétées qui sont hautement susceptibles aux mutations et parfois à des anomalies du système de réparation des mésappariements de l'ADN (5) .

Le gène NF1 code une protéine de 2818 acides aminés appelée neurofibromine. Cette protéine est exprimée dans tous les tissus à des degrés variables, elle est ubiquitaire (22, 23) .

#### **B transmission**

La neurofibromatose de type 1 est une maladie génétique à **transmission autosomique dominante** (8).

#### **C formes familiales et sporadiques**

La moitié des personnes avec une Neurofibromatose de type 1 ont une **forme familiale**, la mutation leur a été transmise par un de leurs parents, lui-même atteint par la maladie. Pour

les autres cas il n'existe pas de neurofibromatose de type 1 chez les parents du sujet atteint ( le probant), le cas est dit **sporadique**. Il s'agit alors d'une néo-mutation, appelée aussi mutation de novo ou récente. Cette mutation est survenue seulement dans un gamète d'un parent ( qui n'est donc pas atteint par la mutation) mais le patient pourra la transmettre à sa descendance. La survenue d'une telle mutation pourrait être liée à une déficience du système de réparation des mésappariements de l'ADN (5).

Il n'existe pas de différence clinique significative entre forme familiale et forme sporadique de neurofibromatose de type 1. En revanche en présence d'une néo-mutation **le risque de récurrence** dans la fratrie est inférieur à 1 % alors que dans les cas familiaux il est de 50 % ce qui est fondamental en cas de conseil génétique.

On peut faire un diagnostic anté-natal dans certains cas , surtout si plusieurs personnes sont atteintes dans la famille pour identifier le chromosome 17 porteur de la mutation.

#### **4 LA VARIABILITE CLINIQUE : une des caractéristiques de la NF1**

La NF1 est **complètement pénétrante c'est à dire que tout les sujets vont avoir des signes au cours de leur vie**. Mais il existe quelques manifestations de NF1 qui sont incomplètement pénétrante ou dont la présentation clinique est fonction de l'âge.

**La variabilité** est une des caractéristiques cliniques principales des manifestations de la NF1. La définition de la NIH illustre bien cela car il suffit de deux critères pour porter le diagnostic de neurofibromatose de type 1. Ainsi il existe dès le diagnostic des différences interindividuelles mais aussi inter familiale et intra familiale.

Cependant des parents avec donc la même mutation de NF1 ont fréquemment le **même type de signes**, mais **leur intensité peut varier** de moyenne à sévère. Le père ou la mère avec une forme modérée de NF1 peut avoir un ou des enfants avec une forme plus sévère et vice versa et cela sans critère prédictif fiable.

Les familles ont décrit cela comme étant une « **véritable bombe à retardement** » et les tentatives de classifications en formes mineures ou sévères ne permettent pas d'établir un pronostic individuel fiable(24).

Il n'existe pas en général de corrélation entre génotype et phénotype , une exception concerne des patients avec des délétions importantes ou totale du gène NF1 et qui ont un phénotype similaires, avec de nombreux neurofibromes , des traits dysmorphiques et un retard intellectuel variable . les premiers cas avaient été rapporté par **Kayes** en 1994 (25) . **Crossen** avait ensuite retrouvé une corrélation similaire chez 5 patients avec une délétion complète du gène NF1 avec un phénotype comprenant un retard intellectuel et une dysmorphie ,sans un nombre excessif de neurofibromes (26) .

#### **5 COMPLICATIONS POTENTIELLES DE LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1**

Les patients, enfants et adultes atteints de neurofibromatose de type 1 peuvent présenter des complications plus ou moins sévères.

Malgré le nombre de complications possibles, **beaucoup de patients**, surtout en pédiatrie **mènent une vie sensiblement normale**, avec un suivi régulier en consultation multidisciplinaire.

On estime que **20 % des patients** avec une neurofibromatose de type 1 vont présenter une **morbidity majeure** et souvent imprévisible (16) .

Plusieurs études, prospectives ou rétrospectives se sont intéressées à l'évolution de patients avec une neurofibromatose de type 1, pour essayer d'identifier les complications les plus fréquentes et éventuellement essayer de les prévenir.

**A Les principales complications sont indiquées dans le tableau suivant .**

**Fréquence des complications justifiant le suivi des patients atteints de NF1 en fonction de l'âge (11)**

Complications	%	Age
<b>Peau</b>		
Neurofibrome plexiforme	30 à 39	< 5 ans
Xanthogranulome juvénile	1 à 2	enfance
<b>Œil</b>		
Gliome des voies optiques symptomatiques	15 2 à 4	Petite enfance
<b>Squelette</b>		
Pseudarthrose	3 à 4	Enfance
Scoliose nécessitant une chirurgie	2 à 4.4	Enfance, adolescence
<b>Système nerveux</b>		
Difficultés d'apprentissage	33 à 70	Enfance
Epilepsie	6 à 7	Enfance
Hydrocéphalie	1.5 à 2.6	Enfance
<b>Hypertension artérielle</b>		
Sur phéochromocytome	< 1	Adulte
Sur sténose de l'artère rénale	1	Adulte
<b>Cancers</b>		
Tumeurs malignes des gaines nerveuses	3 à 4	Adolescence, adulte
Leucémies	< 0.1	Enfance
Tumeurs carcinoïdes	0.6 à 1.5	Enfance

On peut schématiquement diviser les complications en tumorales et non tumorales :

**B Les principales complications non tumorales** comprennent par ordre décroissant de fréquence les difficultés d'apprentissage, l'HTA, l'épilepsie et les scolioses.

**C Les complications tumorales** peuvent se diviser en bénignes et malignes, avec parfois un état intermédiaire en ce qui concerne certains gliomes des voies optiques avec des formes histologiques agressives.

### **C 1 Les tumeurs bénignes**

Les neurofibromes peuvent avoir des conséquences esthétiques mais aussi psychologiques avec parfois des syndromes dépressifs réactionnels.

Les neurofibromes surtout les neurofibromes plexiformes peuvent entraîner des compressions des tissus et organes voisins, de gravité variable.

**Les neurofibromes plexiformes peuvent dégénérer en tumeur maligne des gaines des nerfs**, cancer de mauvais pronostic.

## C 2 Les tumeurs et hémopathies malignes (28,29,30) .

- Les tumeurs malignes des gaines des nerfs sont souvent associées aux patients avec une NF1. Ce type de cancer était auparavant classé dans les sarcomes. Il s'agit d'une pathologie cancéreuse de mauvais pronostic , dont le traitement est chirurgical (18) .

-Les patients, surtout les enfants peuvent avoir d'autres sarcomes, principalement des rhabdomyosarcomes pelviens.

-Les patients avec une NF1 sont susceptibles de présenter des hémopathies, principalement des hémopathies myéloïdes comme des leucémies myélomonocytaires juvéniles, des myélodysplasies, se compliquant souvent de LAM.

### Répartition et incidence des principales complications tumorales rencontrées chez les patients avec une neurofibromatose de type 1 ( enfants et adultes) (16).

TYPE	INCIDENCE
Neurofibromes cutanés et sous-cutanés	20-90 %
Neurofibromes plexiformes	30 %
Gliomes des voies optiques	15-20 %
Tumeurs malignes des gaines nerveuses	5-15 %
Xanthogranulomes	1-2 %
Autres tumeurs cérébrospinales	5 %
Néphroblastomes, Neuroblastomes, Rhabdomyosarcomes	1- 2 %
Tumeurs carcinoïdes	0.6 –1.5 %
Leucémies et Myélodysplasies	≤ 1 %
Phéochromocytomes	≤ 1 %
Divers : kystes et fibromes osseux, Léiomyomes, ganglioneuromes, cancers coliques, lymphomes, mélanomes de la choroïde, tumeurs stromales du tube digestif, seconds cancers et cancers multiples	< 1 %

### D effets des complications sur la mortalité

Certaines complications graves, les pathologies cardio-vasculaires et les cancers, font que **l'espérance de vie des patients avec une neurofibromatose de type 1 est inférieure à celle de la population générale, notamment à cause d'une surmortalité chez des patients jeunes.** Sorensen avait ainsi suivi 212 danois avec une neurofibromatose suivis de 1944 à 1983 soit 39 ans (31). Il a montré que ces personnes avaient une espérance de vie plus courte que celles de leurs compatriotes appariés pour le sexe et l'âge. 113 personnes étaient décédées depuis 1944, en majorité de cancers, d'infarctus du myocarde, d'accidents vasculaires cérébraux et de

pneumopathies, comme dans la population générale. Cependant la distribution des tumeurs était différente avec principalement des tumeurs cérébrales, du sein et de l'estomac.

D'autres décès étaient liés à des complications associées à la neurofibromatose de type, comme un **état de mal épileptique** ou une **hémorragie d'un phéochromocytome**.

Il y a eu aussi dans cette série trois **suicides** qui pouvaient être considérés comme des complications de la NF pour deux patients, car leur **dépression** était réactionnelle à leur apparence physique.

Rasmussen avait repris les certificats de décès de plus de trente millions d'américains décédés entre 1983 et 1997 et avait déterminé grâce à des items tous ceux qui avaient une neurofibromatose, de type 1 ou 2 (32). Il avait ensuite exclu les cas évocateurs de NF 2. Parmi les 32 millions d'américains décédés pendant cette période il a trouvé **3770 patients** avec une **NF1** soit une fréquence de **1/ 8700 décès**. La moyenne générale de l'âge du décès était de 70.1 ans et de 54.4 ans pour les patients NF1, soit une différence de **15 ans**. Elle était encore plus importante chez les femmes que chez les hommes ( 17.9 ans contre 13.7).

Les principales causes de décès étaient aussi représentées par les cancers et les maladies vasculaires.

L'auteur avait calculé le risque relatif pour certaines pathologie par rapport au nombre de décès attendu, les cancers survenaient plus fréquemment que prévus chez les patients avec une NF1, notamment chez les moins de 39 ans. Le risque pour les leucémies myéloïdes était augmenté chez les enfants de moins de 10 ans. L'incidence des sarcomes était augmentée chez les patients NF1. Les pathologies vasculaires dont l'hypertension artérielle était retrouvée plus fréquemment comme cause de décès chez les patients de moins de 29 ans mais pas après.

Zoller avait lui suivi 70 adultes suédois avec une NF1 exclusive pendant 12 ans de 1978 à 1990 (33). Cette étude ne concernait pas que des patients hospitalisés ( forme plus sévère) mais aussi des patients suivis en externe. 22 patients avec une NF1 sont décédés pendant cette période alors que 5.4 décès étaient attendus si le risque était celui de la population suisse générale. Il trouvait lui aussi que la **durée de vie moyenne** pour les patients NF1 était de **15 ans** plus courte. La diminution de l'espérance de vie était principalement en rapport aussi avec **des cancers et l'HTA**. Il avait aussi évalué de façon prospective le **risque de cancer** chez ces 70 adultes en comparant le nombre de cancers diagnostiqués chez ces patients entre 1978 et 1989 avec le nombre de cancers attendus dans la population générale. Il y avait 11 cancers dans la cohorte de patients NF1, le **risque relatif était de 4** par rapport à la population générale.

Les plus anciennes études ne différençaient pas toujours les patients avec une neurofibromatose de type 1 ( la plus fréquente ) et une autre neurofibromatose, en particulier de type 2, dont les complications sont différentes.

De plus il existait dans certaines études un effet centre ; les personnes étudiées étaient souvent suivies dans des centres spécialisés à cause de la sévérité de leur neurofibromatose et elles étaient souvent hospitalisées. Hors ce sont souvent les compte-rendus d'hospitalisation qui avaient servi de base de données. Depuis des patients suivis seulement en consultation ont été aussi inclus dans les études.

**La fréquence des complications présentées par les patients avec une neurofibromatose de type 1 étaient sûrement surestimée . il faut souligner également que la plupart des études sur les complications et la mortalité ne concernaient que des adultes ou plus rarement des adultes associés à des enfants.**

### III Ras et NF1

#### 1 LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 EST UNE MALADIE GENETIQUE AVEC UNE PREDISPOSITION AUX CANCERS.

Les manifestations tumorales et notamment cancéreuses de la neurofibromatose de type 1 sont connues depuis longtemps. Le gène de la maladie devait être impliqué dans **la prolifération cellulaire**. Il avait été évoqué initialement un rôle de l'hormone de croissance, mais cela a été depuis infirmé.

Zoller estimait le risque relatif moyen de cancers à 4 entre la population NF1 et la population générale mais cette prédisposition concernait surtout certains types de cancers, des tumeurs malignes des gaines des nerfs et des hémopathies myéloïdes (34).

Les enfants avec une NF1 ont surtout un risque augmenté vis à vis des hémopathies malignes d'origine myéloïde, comme la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), des myélodysplasies avec ou sans monosomie 7 et des leucémies aiguës myéloblastiques ou LAM.

#### 2 AUGMENTATION DE L'ACTIVITÉ DE RAS DANS LES CANCERS

Au fur et à mesure des progrès en biologie on a montré que Ras était souvent activé dans de nombreux cancers. On a mis aussi en évidence le rôle des protéines Ras dans la croissance normale et anormale des cellules hématopoïétiques. En particulier après utilisation de certains facteurs de croissance hématopoïétiques on observait une prolifération cellulaire importante associées à des taux augmentés de Ras, sous sa forme liée à GTP.

Cette augmentation de l'activité de Ras était en rapport dans certains cas avec

**A : soit des mutations activatrices de ras** qui sont fréquentes dans les pathologies myéloïdes. De telles mutations étaient trouvées dans la moelle osseuse de 20 à 40 % des enfants sans NF1 avec une JMML, une monosomie 7 ou une LAM, mais curieusement elles n'étaient jamais détectées dans les cellules leucémiques des enfants avec une NF1 alors que les taux de Ras étaient aussi élevés (35).

**B : soit un mécanisme distinct des mutations de ras** devaient donc s'appliquer dans les cellules leucémiques des enfants avec une NF1.

On a mis ensuite en évidence des taux élevés de Ras GTP au niveau de cellules hématopoïétiques d'embryons de souris après inactivation homozygote du gène NF1 murin. Il y avait aussi une diminution de la capacité à hydrolyser Ras GTP, une activation de MAP kinase et une hypersensibilité in vitro au GM CSF. Il semblait donc possible que le produit du gène NF1, la neurofibromine agisse sur la protéine Ras.

#### 3 NF1 EST UN GENE SUPPRESSEUR DE TUMEUR

Shannon avait trouvé en 1994 que l'allèle NF1 normal était absent dans les cellules leucémiques de la moelle osseuse de 5 enfants sur 11 avec une NF1 et une hémopathie myéloïde (36). En revanche cet allèle NF1 normal était bel et bien présent dans les autres

cellules. Side a montré que le gène NF1 sain transmis par le parent non malade était délété à chaque fois dans les cellules leucémiques d'enfants avec une NF1 familiale .

Chez ces enfants les deux allèles de NF1 étaient donc bien inactivés de façon successive, comme dans le modèle du rétinoblastome héréditaire de Knudson (4). L'allèle normal NF1 était secondairement perdu ( délétion) mais il pouvait aussi y avoir des mutations ponctuelles sur cet allèle ce qui entraînait la perte de fonction sans perte de matériel génétique (38). Dans un modèle animal, les souris hétérozygotes pour NF1 étaient prédisposées aux leucémies myéloïdes et dans ce cas on retrouvait au niveau des cellules leucémiques une délétion de l'allèle normal.

**Cela indiquait que NF1 avait des fonctions de gène suppresseur de tumeur, notamment au niveau des cellules hématopoïétiques myéloïdes et que la neurofibromine devait réguler négativement la croissance cellulaire en agissant sur Ras GTP.**

#### **4 : ROLE DE RAS**

##### **A :RAS intervient dans la transduction de signaux mitogènes**

On sait maintenant que la protéine Ras est impliquée dans la transduction de signal mitogène et qu'elle intervient par cet intermédiaire dans la prolifération cellulaire.

Les protéines Ras sont des protéines G monomériques, qui ont la propriété de lier GTP et de d'hydrolyser en GDP secondairement, ce sont des **GTPases**. La protéine Ras est aussi appelée p 21 en raison de son poids moléculaire de 21kda.

Pour assurer la transduction de signal la protéine Ras qui est cytoplasmique doit tout d'abord subir des modifications biochimiques afin de se trouver à la face interne de la membrane cytoplasmique. L'ajout de molécules lipidiques dérivées du cholestérol, des **groupements farnésyl pyrophosphate permet d'augmenter sa lipophilie**. Mais après cette farnésylation, sa lipophilie est encore insuffisante, il faudra une palmitoylation ou adjonction d'une molécule **d'acide palmitique** pour que la protéine Ras devienne fonctionnelle.

Après ces modifications post –transcriptionnelles la protéine Ras doit s'associer à GTP pour être active.

La protéine Ras liée à GTP peut transmettre un message dans le cytoplasme de la cellule, message qui sera transmis jusqu'au noyau par l'intermédiaires de **réactions enzymatiques en cascade de phosphorylation et déphosphorylation**.

La protéine Ras, activée par sa liaison à GTP, agit sur une raf kinase qui va alors changer de localisation et se trouver au contact de la membrane cytoplasmique. Raf activée va phosphoryler et donc activer MEK ( pour MAP ERK Kinase) qui à son tour activera un autre complexe MAPK ( Mitogen –activated protein kinase ) .

Ce dernier est transloqué alors dans le noyau où il va activer d'autres substrats en particulier des facteurs de transcription comme fos, jun, myc qui contrôlent l'expression de gènes impliqués dans la division cellulaire.

Cela en fait bien plus complexe in vivo, il existe entre autre plusieurs voies de transduction du signal à partir de Ras avec des différences entre les cellules et même au sein d'une cellule en fonction du temps.

##### **B : Ras existe sous une forme active liée à GTP et une forme inactive liée à GDP**

La protéine Ras existe sous deux formes, une inactive liée à GDP et la seconde active liée à GTP, il existe un équilibre entre forme active et inactive afin de pas stimuler en permanence

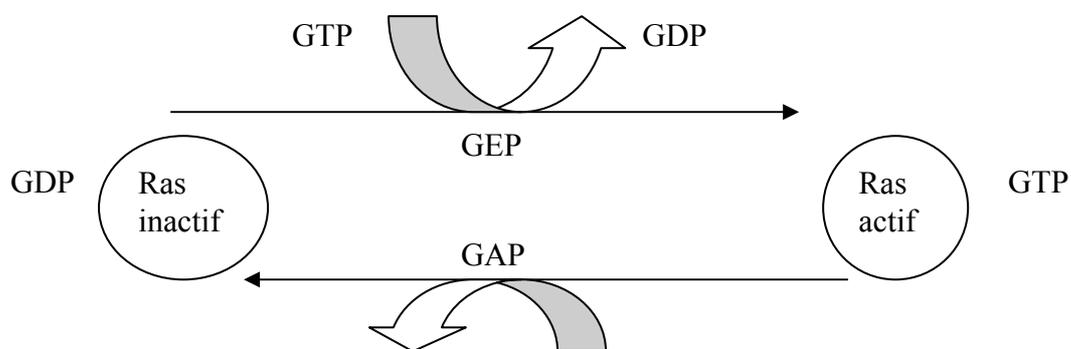
cette voie de transduction, et physiologiquement ras n'est associé que très peu de temps à GTP, les protéines ras étant majoritairement liées au GDP.

### C : Facteurs régulant l'activité de ras

Ras est régulé par plusieurs systèmes notamment le système dit GEF et celui dit GAP.

Le système GEF pour Guanine nucleotide exchange factor est un activateur de ras, qui favorise la forme active de Ras.

En revanche les protéines qui possèdent un domaine appelé GAP, pour GTPase activating protein, agissent sur le complexe ras GTP pour stimuler l'action GTPase de ras. Cela favorise donc le retour de p21 ras-GTP actif à l'état inactif p21 ras -GDP. Plusieurs molécules ont un domaine GAP, par exemple GAP 120 est une protéine qui va se lier à ras GTP et multiplier alors son activité par 100000. GAP 120 est aussi un activateur d'autres protéines comme rho.



## 5 LA NEUROFIBROMINE RÉGULE L'ACTIVITÉ DE RAS

On sait maintenant que **la neurofibromine**, protéine du gène NF1, a des homologies avec la protéine GAP 120 et qu'elle **contient aussi un domaine GAP ce qui lui permet de réguler l'activité de Ras**. Mais le domaine GAP de cette neurofibromine ne représente qu'une partie et la ( ou les ) fonction( s) du reste est encore inconnue.

**NF1 est donc bien un gène suppresseur de tumeur**, même si la transformation maligne est beaucoup moins fréquente chez les patients avec une NF1 que pour les patients qui ont des mutations de Rb.

**Au total dans des cancers la protéine Ras peut être activée de façon pathologique par deux mécanismes.**

1- le **gène ras est muté**, la protéine correspondante est tronquée, elle ne peut pas hydrolyser le GTP en GDP, elle reste donc en permanence sous la forme active liée à GTP. Une mutation du gène ras est retrouvée dans 30 à 50 % des cancers humains.

2- **il existe des anomalies du système de régulation, en particulier de NF1**. En cas d'anomalie quantitative et /ou qualitative de la neurofibromine, la protéine Ras n'est plus normalement régulée, elle peut rester sous forme active et entraîner une stimulation excessive du cycle cellulaire et par voie de conséquence une prolifération cellulaire excessive, première étape dans la cancérisation d'un tissu.

## IV SEPT CAS CLINIQUES

Depuis 1987, sept enfants avec une neurofibromatose de type 1 ont été suivis dans le service d'oncologie et d'hématologie pédiatrique du CHU de Nantes

Les cas cliniques ont été rédigés à partir des dossiers médicaux des patients, dossiers du CHU de Nantes qui contenaient aussi les courriers des correspondants.

Dans ces dossiers on pouvait retrouver les antécédents familiaux particuliers de neurofibromatose et/ou oncologiques, les antécédents personnels des patients, l'existence d'une fratrie. L'histoire de la maladie cancéreuse et de la neurofibromatose de type 1 sera volontairement détaillée, avec l'examen clinique au diagnostic, les résultats des principaux examens complémentaires.

Les enfants sont suivis de façon systématique à la fois pendant la durée de leur traitement bien sur mais aussi pendant plusieurs années après la fin du traitement pour à chaque fois détecter des signes de rechutes cliniques et/ou para-cliniques (biologies et imagerie) et aussi détecter les effets secondaires des traitements à moyen et long terme par l'examen clinique et par des examens para-cliniques, comme des dosages hormonaux, de la fonction rénale, des échographies cardiaques, des explorations respiratoires fonctionnelles pour certains.

La plupart des enfants suspects d'avoir une neurofibromatose ont été examinée par un pédiatre généticien, qui a fait ou complété un arbre généalogique.

Comme il s'agit d'enfant, leur croissance staturo-pondérale est suivie régulièrement par la prise systématique du poids, de la taille, de la TA souvent et évaluation du stade pubertaire. Le niveau scolaire et /ou professionnel est important à connaître d'autant qu'il peut exister chez les enfants avec une neurofibromatose de type 1 des difficultés d'apprentissage et dont le dépistage peut permettre la mise en place d'aides diverses ou d'aménagements avec l'aide des médecins scolaires.

La plupart des enfants avaient été revus en consultation au CHU de Nantes en décembre 2004 .

Guillaume est né le 25/01/86, il habitait dans le Morbihan (56).

Il n'a pas d'antécédents familiaux de neurofibromatose de type 1, ni de cancer.

Guillaume est le deuxième enfant d'une fratrie de deux, sa sœur est en bonne santé.

A la naissance, il pesait 4490 g et mesurait 54 cm pour un périmètre crânien de 35.5 cm.

### Histoire de la neurofibromatose de type 1

Les premières tâches café au lait étaient apparues vers l'âge de deux ans. Guillaume avait présenté en primaire des difficultés qui nécessiteront une scolarité dans des classes aménagées.

Ces difficultés d'apprentissage associées aux tâches café au lait et à des lentigines permettront de porter le **diagnostic de Neurofibromatose de type 1 à l'âge de 7 ans**.

Guillaume avait très certainement une néomutation puisque ses parents n'avaient aucun signe évocateur de Neurofibromatose de type 1.

Guillaume avait une forme floride de NF1 avec de nombreux neurofibromes cutanés et sous cutanés dont un neurofibrome plexiforme cervical.

### Histoire oncologique :

**En août 2001**, il consultait son médecin traitant pour **une masse cervicale gauche connue depuis plusieurs années qui avait augmenté de volume en quelques mois**.

Il a été ensuite pris en charge dans le service d'ORL du CHU de Nantes.

Guillaume était en bon état général, il n'avait pas de signe fonctionnel, ses parents signalaient seulement un ronflement nocturne important.

A l'examen clinique il présentait une volumineuse tumeur latéro laryngée et latéro trachéale gauche de **7 cm sur 7 cm** en contact avec l'arbre laryngo-trachéal avec un bombement rétro pharyngé et refoulement du larynx en avant. La mobilité du larynx était cependant conservée. Le scanner et l'IRM de la région cervicale retrouvaient aussi une opacité tumorale gauche latéro-laryngée et latéro-trachéale gauche ainsi qu'une opacité de densité différente rétro-laryngo-trachéale qui refoulait le pharynx en avant et de limite inférieure mal limitée.

Guillaume a été opéré en octobre 2001 au CHU de Nantes. Le diagnostic anapathologique était un **sarcome à cellules fusiformes**, correspondant à une **tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques** développée sur un neurofibrome plexiforme.

l'exérèse en per opératoire paraissait satisfaisante mais il existait en fait une rupture capsulaire, **l'exérèse était donc incomplète et il persistait un neurofibrome rétro-cervical**.

En post-opératoire, le **bilan d'extension était négatif**, le scanner thoracique et la scintigraphie osseuse étaient normaux.

Guillaume a été traité selon le protocole international des tumeurs mésoenchymateuses MMT 95 qui associe des **cures de chimiothérapie et de la radiothérapie externe**.

Devant les difficultés pour évaluer la réponse à la chimiothérapie (absence de cible maligne résiduelle visible en imagerie et persistance d'un neurofibrome rétro-cervical), il a été décidé de réaliser la radiothérapie de façon concomitante à la chimiothérapie.

Avant le traitement Guillaume a été **au CECOS** pour une conservation de sperme.

Guillaume avait donc reçu un traitement associant une polychimiothérapie par IVA (acronyme pour Ifosfamide, Vincristine, et Actinomycine D) ainsi qu'une radiothérapie externe cervicale qui inclura la thyroïde. Le traitement de chimiothérapie (9 cures) a été fait entre novembre 2001 et mai 2002 et la radiothérapie a été effectuée en février 2002.

Le traitement a été bien toléré. Le traitement était terminé en mai 2002.

Guillaume a été suivi ensuite en consultation de surveillance systématique clinique et par imagerie.

En juillet 2002 ,l'IRM ne retrouvait pas de signe d'évolutivité avec simplement la persistance d'un neurofibrome rétro cervical essentiellement développé à gauche.

En **septembre 2002**, il a été diagnostiqué une **évolution métastatique osseuse** ( une métastase avec **douleur osseuse** au niveau du bras droit) et **surtout pulmonaire**. Il existait aussi cliniquement et à l'IRM une voussure important de la paroi postérieure du pharynx témoignant d'une rechute locale.

Devant cette rechute, de sombre pronostique, Guillaume a été traité par 4 cures de chimiothérapie associant Cyclophosphamide, Epirubicine et Vincristine.

Il avait également reçu une radiothérapie externe localisée au niveau de l'humérus droit ( 36 grays en trois semaines) .

Malgré ce traitement le bilan après 4 cures retrouvait **une progression des métastases pulmonaires en nombre ( plus de 40) et en taille**, il a alors été décidé d'un **traitement à visée palliative** chez ce jeune patient.

Guillaume avait eu en février 2002 une stabilisation chirurgicale de sa fracture humérale droite sur métastase osseuse à visée antalgique.

En mars 2002 ,Guillaume présentait deux épanchements pleuraux liquidiens qui seront drainés et un talcage sera réalisé à droite, ce qui permettra l'ablation des drains et le retour de Guillaume à son domicile.

Guillaume **décédait** quelques jours après.

**Au total Guillaume avait une Neurofibromatose de type 1 diagnostiquée à sept ans , avec un neurofibrome plexiforme. Il présentera huit ans après une transformation maligne de ce dernier , traité par exérèse chirurgicale incomplète , chimiothérapie et radiothérapie. Malgré ces traitements Guillaume rechutera rapidement localement et sous une forme métastatique ,qui ne répondra pas à une deuxième ligne de chimiothérapie . Il est décédé sept mois après le diagnostic de rechute.**

Prés d'un an après son décès ses parents ont souhaité rencontrer un médecin pour rediscuter des mécanismes génétiques de la Neurofibromatose de type 1. Il leur a été alors confirmé que Guillaume avait très certainement une néomutation puisque eux-même n'avaient aucun signe évocateur de Neurofibromatose de type 1.

Audrey est née le 10/11/1990, elle vit dans la Sarthe.

Antécédents familiaux : **-Neurofibromatose de type 1 chez son père**

- petites tailles familiales du côté maternel ( mère : 144 cm et 32 kg,, grand-mère maternelle : 135 cm ).

Audrey a un frère, né en décembre 1999 . Il a un retard de croissance, à 4 ans et demi il pesait 11kg et mesurait 85 cm, il n'avait pas de signe de neurofibromatose de type 1.

**Antécédents personnels** : Audrey est née prématurément à 36 semaine d'aménorrhée avec un retard de croissance intra-utérin ( poids de 1,490 kg, une taille à 42 cm et un périmètre crânien à 28.5 cm), elle avait des tâches café au lait congénitales.

Histoire de la neurofibromatose de type 1.

Compte tenu de ses antécédents familiaux paternels et de la présence de tâches café au lait congénitales , le diagnostic de neurofibromatose de type 1 a été facile et précoce.

Audrey a une neurofibromatose de type 1 familiale avec de multiples tâches café au lait.

Elle avait été opérée à **21 mois** d'un **neurofibrome plexiforme** de localisation parotidienne droite.

Audrey est également porteuse depuis plusieurs années d'une lésion intracrânienne pariéto-occipitale gauche juxta ventriculaire , qui se rehausse après injection de gadolinium et qui correspond vraisemblablement à un **astrocytome de bas grade** , asymptomatique.

Par ailleurs Audrey présente une lésion thoracique gauche, correspondant sur l'imagerie à un autre **neurofibrome plexiforme** , avec une extension intra canalaire mais extra –médullaire.

Audrey a aussi une **dysplasie osseuse** temporale, occipitale et probablement mandibulaire.

Elle n'a pas ( encore ) de neurofibrome cutané.

Elle présente un retard intellectuel modéré.

Histoire oncologique

**En mars 2003** Audrey a eu une cervicotomie droite pour une **récidive du neurofibrome plexiforme**. Ce neurofibrome plexiforme s'étendait en intracrânien par le foramen jugulaire au niveau de l'angle ponto –cérébelleux. Au niveau histologique il existait certes une récurrence du neurofibrome plexiforme mais aussi des signes de **tumeur maligne des gaines nerveuses**. Le neurofibrome plexiforme s'était donc en partie transformé en cancer.

En post opératoire Audrey était en bon état général. Elle présentait une tuméfaction indurée sous angulo-maxillaire droite et une autre pré- auriculaire droite et un syndrome de Claude Bernard à gauche.

Après discussion il a été décidé de réaliser dans un premier temps une **chimiothérapie** par **adriamycine et ifosfamide**, avec une première cure en juin 2003.

Après 3 cures , la lésion parotidienne était passée de 70 mm à 40 mm en hauteur avec une stabilité du prolongement intracrânien , il existait donc une réponse **partielle à cette chimiothérapie** . Après une quatrième cure identique, Audrey a été traitée par de la **radiothérapie externe**, 56 grays au niveau de la région parotidienne droite en novembre et décembre 2003.

**Dès janvier 2004** il a été constaté cliniquement une **légère augmentation de la masse** pré-auriculaire droite faisant craindre une récurrence précoce .

Audrey a été hospitalisée à plusieurs reprises dans plusieurs services pour bilan et traitement d'une anorexie avec un amaigrissement important ( moins trois kilogrammes en deux mois ) depuis la fin du traitement.

Cette **anorexie était liée à des troubles de la déglutition par atteinte des paires crâniennes ( 9 et 10 ) et à un syndrome dépressif.** Audrey était retournée à domicile avec poursuite d'une alimentation entérale continue.

Audrey présente actuellement une **extension loco-régionale de sa tumeur maligne des gaines des nerfs de plus en plus invalidante**, avec une dysphagie qui a nécessité la mise en place d'une gastrostomie associée à une fundoplicature de type Nissen en août 2004 et plus récemment apparition de douleurs cervicales. Il existe maintenant une dégénérescence de l'hémilangue droite conséquence de l'atteinte du 12. Depuis octobre 2004 elle est sous oxygène après une pneumopathie de déglutition.

Il existait initialement une relative **dissociation clinique et à l'imagerie**, Audrey présentait une majoration des signes neurologiques avec un aspect stable sur les IRM. Mais depuis juillet 2004 les examens d'imagerie montrent aussi une progression des lésions avec un effet de masse au niveau du cavum, de l'oropharynx et au niveau du tronc cérébral.

Audrey vit actuellement à son domicile, elle est **en phase palliative de sa maladie.** Il a été décidé d'arrêter la surveillance par imagerie, la progression étant surtout clinique et les thérapeutiques limitées. Les traitements sont symptomatiques.

Louis est né le 28/09/95, il vit dans le Maine et Loire ( 49).  
Il est le premier enfant d'une fratrie de trois. Il n'a pas d'antécédent familial de neurofibromatose de type 1. Sa grand-mère maternelle est décédée d'un cancer.

Antécédents personnels : Louis est né à terme avec un poids 4.3 kg, une taille de 52 cm et un périmètre crânien de 37 cm.

### **Histoire de la neurofibromatose de type 1**

Le diagnostic de neurofibromatose de type 1 avait été évoqué **en novembre 2001** par son médecin traitant devant une augmentation du nombre de taches café au lait . Louis avait été adressé en consultation de dermatologie au CHU de Nantes.

A 6 ans et deux mois Louis était en bon état général, sa croissance staturo-pondérale était normale, il avait une **macrocéphalie** modérée avec un périmètre crânien à 55.2 cm ( +2.6 DS ). Il avait de **nombreuses taches café au lait** ( dont au moins six supérieures à 0.5 cm ) et **des éphélides** axillaires et inguinales. Il n'avait pas de neurofibrome. Il avait un développement psychomoteur normal et était scolarisé au CP avec des performances normales.

**Louis à 6 ans présentait donc bien une neurofibromatose de type 1 sans complication particulière. Il s'agissait probablement d'une néomutation puisqu'on ne retrouvait pas de signe chez ses parents et dans sa fratrie .**

### **Histoire oncologique :**

En septembre 2002 , Louis présentait une adénopathie latéro-cervicale sensible avec une asthénie modérée . La numération formule sanguine retrouvait une **anémie** à 9.4 g/dl ( normochrome, normocytaire) , 9700 GB dont 1143 polynucléaires , 4753 lymphocytes , une **monocytose à 1940**, une **myélémie à 7 %** , **associée à 11 % d'érythroblastes** avec des anomalies de la lignée érythrocytaire et plaquettaire , la numération plaquettaire était impossible du fait d'agrégats plaquettaires.

**L' aspect cytologique du frottis sanguin était évocateur d'une myélodysplasie .**

Louis avait été adressé en consultation d'hématologie pédiatrie au CHU d'Angers . Il avait une adénopathie cervicale latérale droite, sans hépatomégalie , ni splénomégalie. Le reste de l'examen clinique était normal en dehors des nombreuses taches café au lait et des éphélides .

Il était retrouvé une **anémie** à 9 g d'hémoglobine /dl ,normochrome, normocytaire , arégénérative ,avec des hématies en larmes , une **thrombopénie** à 31 000 avec présence de plaquettes géantes et 9080 leucocytes par mm<sup>3</sup> , dont 3450 polynucléaires neutrophiles , 3270 lymphocytes , une **monocytose à 1180** , une myélémie à 5 % , **2 % de cellules d'allure blastique** et 4 % d'érythroblastes .

Le frottis de moelle osseuse retrouvait dans une moelle de richesse normale un aspect de dysérythropoïèse avec des ponctuations cytoplasmiques , de dysgranulopoïèse et **une blastose à 17 %** et 5 % de myéloblastes .

**Cet aspect était compatible avec un syndrome myélodysplasique en évolution .**

Les biopsies ostéo-médullaires montraient une **myélodysplasie sans excès de blastes**.

L'étude cytogénétique des blastes a mis en évidence une monosomie du chromosome 7 sur 20 mitoses .

Louis avait donc une **leucémie aiguë myéloblastique avec une dysplasie portant sur au moins deux lignées médullaires avec une monosomie du chromosome 7** . Il n'y avait de numération formule sanguine antérieure.

Le traitement avait débuté le 27/09/02 avec une **chimiothérapie d'induction** du protocole des leucémies aiguës myéloblastiques de l'enfant **ELAM 2** .

Louis était considéré **chimiosensible** sur les critères cytologiques au niveau du myélogramme fait à J 15 .En revanche à la sortie d'aplasie le 30/12/02 , il y avait sur le frottis de moelle un aspect de **rémission complète avec 3 % de blastes** mais persistance en **cytogénétique d'une monosomie 7 sur 6 mitoses** .

**Il y avait une indication à faire une allogreffe de moelle osseuse en première rémission compète cytologique avec son frère HLA compatible.**

Les allogreffes de moelle osseuse pédiatriques sont réalisées au niveau régional dans le secteur protégé du service d'onco- hématologie pédiatrique du CHU de Nantes.

**La greffe avait eu lieu le 06/02/03** après un conditionnement par chimiothérapie uniquement avec du busulfan et de l'endoxan. **Louis n'a pas présenté de toxicité particulière , ni de réaction aiguë du greffon contre l'hôte.**

Depuis sa sortie du secteur « stérile » il était régulièrement suivi en consultation et en hospitalisation de jour sur Angers et Nantes. Il avait repris une scolarité normale.

En mai 2004, soit 15 mois après la greffe on découvrait sur une numération systématique une **thrombopénie et neutropénie** faisant craindre une rechute.

Le myélogramme avait confirmé la **récidive de son syndrome myélodysplasique**, avec dans une moelle de richesse sub-normale la présence de signes de dysgranulopoïèse majeure, de dysérythropoïèse, de micro –mégacaryocytes et une **blastose à 7.5 %**.

Sur les biopsies ostéo-médullaires, il existait aussi d'importants signes de **dysmyelopoïèse** avec notamment d'importants troubles de la maturation granuleuse.

L'étude cytogénétique classique des blastes retrouvait la **monosomie 7** du diagnostic initial associé à **des marqueurs supplémentaires une délétion 6q et une délétion 17 p**.

Devant cette récurrence précoce ( 15 mois après la première greffe ) survenant chez un enfant de 9 ans en bon état général, il a été décidé de réaliser **une deuxième allogreffe à partir du même donneur avec un conditionnement différent** comportant une irradiation corporelle totale (12 grays avec protection pulmonaire ) et de l'endoxan en juillet 2004 tout en sachant que cette seconde greffe était à hauts risques de rechute et de toxicité.

Louis a été hospitalisé pour cette deuxième allogreffe de moelle osseuse dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nantes du 04/07/04 au 06/08/04.

Il a reçu un traitement immunosuppresseur par ciclosporine en prophylaxie de la réaction du greffon contre l'hôte dès le 11/07/04 et le greffon a été réinjecté le lendemain, sans être manipulé.

A j30 l'étude du chimérisme retrouvait 100 % de cellules du donneur . A J 39 devant l'absence de signe de réaction de greffon contre l'hôte, la ciclosporine a été interrompue.

La toxicité de cette deuxième greffe à risque a été finalement modérée.

Lors d'une hospitalisation en septembre 2004 ( j 65 ) pour céphalée et hyperthermie, Louis avait présenté une **éruption fugace** non prurigineuse des face d'extension des membres et persistance d'un granité diffus sans érythème pouvant **évoquer une réaction du greffon contre l'hôte** mais sans lésion biopsiable.

Le 17/11/04 soit à J 120 de la greffe Louis présentait une asthénie et un tableau évocateur de **GVH chronique** avec une discrète **éruption de type lupique** au niveau des joues, un **œdème péri orbitaire** marqué , des petites **lésions lichéniformes de la face interne des joue** et un aspect poikilodermique plus marqué. Le reste de l'examen était normal en dehors d'un syndrome sec. Il existait également des signes biologiques évocateurs de réaction du greffon contre l'hôte avec une **hyperéosinophilie sanguine à 5500 /mm<sup>3</sup>** , une **cytolyse hépatique et une augmentation des gamma GT sans élévation de la bilirubine** . Il y avait aussi des **signes biologiques de dysimmunité** compatible avec une réaction du greffon contre l'hôte. Un mois après Louis était traité par **corticoïdes** (cortancyl 40 mg / j, 1j/2) devant la **majoration des signes cliniques** avec au bout d'une semaine une amélioration sur l'état général, mais plus modeste sur l'aspect cutané.

Au total, Louis est un enfant de 10 ans actuellement qui a une neurofibromatose de type 1, sur une probable néomutation. Il a présenté une LAM 2 sur une myélodysplasie avec monosomie du chromosome 7, maladie qui a récidivé 15 mois après une première allogreffe de moelle génoidentique. Il a été traité par une deuxième allogreffe avec le même donneur, avec actuellement des signes de réaction chronique du greffon contre l'hôte qui ont nécessité la mise en place d'une corticothérapie. Il s'agit d'un enfant à suivre de façon rapprochée du point de vue de la toxicité du traitement, du risque de rechute et des autres complications potentielles de la neurofibromatose e type 1. A noter qu'il présentait lors de la récurrence une monosomie 7 et une délétion du bras court du chromosome 17.

Arnaud est né le 13/12/90, il vit dans le Morbihan (56).  
Il a un frère né en 1992 .

Antécédents familiaux : **sa mère a une neurofibromatose de type 1**, à quinze ans elle a présenté une hydrocéphalie aiguë sur une sténose extrinsèque de l'Aqueduc de Sylvius traitée par une dérivation ventriculo- péritonéale.  
L'enquête généalogique a montré que quatre oncles maternels d'Arnaud sont atteints ainsi que son grand-père maternel et un arrière-grand-père.

Antécédents personnels : à la naissance Arnaud avait un **retard de croissance intra -utérin**.

### **Histoire oncologique :**

**En juin 1992**, Arnaud ,18 mois ,avait présenté une **boiterie du membre inférieur droit** , la numération formule sanguine était normale, le diagnostic de synovite de hanche avait été porté initialement. Mais quatre semaines plus tard, Arnaud ne marchait toujours pas, avec une radiographie de hanche normale . En revanche on retrouvait sur la numération une **hyperleucocytose, une anémie et une thrombopénie**. Arnaud avait été adressé en pédiatrie pour **suspicion de leucémie**.

A l'examen clinique, Arnaud avait en fait aussi un **syndrome tumoral** avec une hépatomégalie , une splénomégalie et des adénopathies occipitales, sous maxillaires et inguinales. Il ne marchait pas mais se déplaçait à quatre pattes sans gêne douloureuse avec un **examen neurologique et articulaire normaux**. Le reste de l'examen clinique était normal en dehors de **quelques tâches café au lait**.

Le bilan retrouvait une hyperleucocytose modérée à 22500 GB /mm<sup>3</sup> , une anémie à 8.5 g d'hémoglobine par dl et 107 000 plaquettes / mm<sup>3</sup> . La radiographie pulmonaire était normale sans élargissement du médiastin.

Le **myélogramme** confirmait le diagnostic de **leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) L2** avec 75 % de blastes, une absence de myélocyte, de rares mégacaryocytes.

Arnaud était transféré dans le service d'hématologie pédiatrique du CHU de Nantes pour la poursuite des examens et le traitement de sa LAL. L'examen cytologique du LCR était normal.

Le traitement comprenait des corticoïdes et une polychimiothérapie séquentielle, sans radiothérapie, ni greffe de moelle. Arnaud avait été bon répondeur aux traitements, à la fois corticosensible et chimiosensible.

**Au total, il s'agissait d'un garçon de 18 mois avec une LAL standard, avec des antécédents familiaux de neurofibromatose de type 1. Arnaud avait été traité dans le protocole européen des LAL de l'enfant ( EORTC) de l'époque. Il était en rémission complète à la fin du traitement d'induction.**

En mai 1993 Arnaud avait été hospitalisé pour bilan d'une **pancytopénie** sans fièvre alors qu'il était en **traitement d'entretien** sous purinéthol et méthotrexate.

Le bilan biologique de base retrouvait une **insuffisance rénale importante**. Le myélogramme montrait une **moelle pauvre sans cellule anormale**, il n'y avait pas de rechute de LAL.

**Sur le frottis sanguin il existait des schizocytes et la ponction biopsie rénale montrait un aspect de microangiopathie thrombotique** . Pendant son hospitalisation il avait présenté des diarrhées avec identification d'un **Escherichia Colis** à la coproculture.

**Au total, Arnaud avait présenté un syndrome hémolytique et urémique (SHU) en cours de traitement d'entretien de sa LAL avec présence d'une insuffisance rénale qui s'aggraverait et qui nécessiterait son transfert en réanimation pédiatrique pour insuffisance cardiaque et insuffisance rénale aiguë anurique.**

L'évolution avait été favorable par la suite sous traitement anti-hypertenseur. Arnaud présentera deux épisodes de récurrences de SHU, dont le dernier en décembre 1993 était survenu quelques jours après la reprise du traitement d'entretien. Cet épisode nécessitera à nouveau une hospitalisation en réanimation pédiatrique pour insuffisance cardiaque sur une myocardopathie d'origine hypertensive. Il restait anurique à sa sortie du service. Une deuxième biopsie rénale avait confirmé la récurrence de la microangiopathie thrombotique avec des signes histologiques plus sévères.

**Comme le troisième épisode était survenu quelques jours seulement après la réintroduction du traitement d'entretien, ce dernier a été arrêté définitivement.**

Arnaud avait donc terminé le traitement de sa LAL, il allait être suivi régulièrement au CHU de Nantes.

Du point de vue **hématologique** Arnaud est resté en rémission complète et il peut être considéré comme **guéri** de sa LAL douze ans après le diagnostic. Il n'est plus suivi par les hématopédiatres.

**Au niveau rénal et cardiovasculaire**, au vu de la clinique et des résultats de la biopsie rénale, les parents d'Arnaud avaient été informés de la nécessité d'un suivi régulier de sa **fonction rénale** et du risque d'insuffisance rénale chronique. Depuis 1993 il **n'a pas présenté de rechute de SHU**. Sa fonction rénale est sub-normale pour son âge et son poids, la dernière échographie rénale avec doppler veineux et artériel en mai 2003 était normale. Arnaud a une **hypertension artérielle séquellaire** nécessitant une **association d'anti hypertenseurs (actuellement trois)** qui a été régulièrement adaptée.

Il avait en 1995 à l'échocardiographie une fonction ventriculaire gauche dans les limites de la normale avec une hypertrophie concentrique du ventricule gauche, depuis cette hypertrophie a disparu sous traitement anti HTA.

**Parallèlement** à son traitement de sa LAL, un bilan de neurofibromatose avait été entrepris dès 1993.

### **Histoire de sa neurofibromatose**

En **septembre 1993** Arnaud présentait alors **5 tâches café au lait de plus de 5 mm**, il n'avait pas de lentigine ni de neurofibrome et l'examen ophtalmologique était normal. L'IRM encéphalique retrouvait seulement une discrète hyperintensité des noyaux gris centraux sans autre anomalie, sans gliome des voies optiques.

Si le diagnostic de neurofibromatose de type 1 n'était pas encore strictement établi (cinq tâches café au lait) selon les critères du NIH, les antécédents familiaux étaient très évocateurs.

Comme pour la plupart des patients avec une neurofibromatose de type 1 les signes cliniques vont apparaître progressivement chez Arnaud.

Au niveau cutané, le nombre de **tâches café au lait** a augmenté progressivement, des **éphélides axillaires et inguinales** sont apparues ensuite ainsi que les premiers

**neurofibromes.** Le premier neurofibrome diagnostiqué se trouvait au niveau de la langue ce qui constitue une localisation particulière.

Arnaud a aussi des **neurofibromes nodulaires**, sous-cutanés, à la racine de la cuisse droite et dans la région para-rachidienne à gauche. Ils sont parfois douloureux en particulier au niveau du dos avec des douleurs à type de décharge électrique. Depuis 2002 Arnaud bénéficie donc d'un suivi radiologique par des **IRM médullaires** pour ces neurofibromes cutanés dorsaux. Il n'existe pas d'atteinte endo-canalair et pas d'extension visible au niveau des trous de conjugaisons.

Arnaud a surtout depuis quelques années **un neurofibrome plexiforme** de la région mammaire interne qui **augmente progressivement de taille, mais qui reste asymptomatique.**

Au niveau cérébral Arnaud bénéficie aussi d'un suivi par des **IRM cérébrales** avec injection de gadolinium, à peu près **une toutes les deux ans** depuis 1997.

Il existe depuis 1997 des plages d'hypersignaux stables à la fois au niveau des hémisphères cérébelleux, des noyaux gris centraux et au niveau de la région bulbo-protubérantielle, sans hydrocéphalie, ni gliome des voies optiques. Sur la dernière IRM, en 2004, il a été mis en évidence un **aspect globuleux du nerf optique** dans son segment rétro-oculaire sur 14 mm, **en hypersignal en T2 et en hyposignal en T1** et qui ne se rehaussait pas après injection de gadolinium. **Cet aspect peut correspondre à une variante de la normale avec une augmentation localisée du liquide autour du nerf optique mais cela nécessite une surveillance pour ne pas méconnaître un gliome des voies optiques.**

**Au niveau de sa croissance**, le suivi clinique régulier avait permis de remarquer dès 1994 un ralentissement significatif de sa courbe staturale mis en rapport initialement avec les épisodes d'insuffisance rénale. Mais **ce retard statural allait s'accroître** alors que sa fonction rénale était stabilisée et que sa tension artérielle était équilibrée sous traitement. Ainsi en mai 1997, il mesurait à 6 ans et demi 101.5 cm (-3DS). **L'âge osseux était en retard** évalué à 4 ans. Un test de stimulation en décembre 97 trouvait **un déficit complet et isolé en hormone de croissance avec une IRM hypophysaire normale** ( sans gliome des voies optiques ).

Ce type de déficit en hormone de croissance sans obstacle anatomique est une des complications possibles de la neurofibromatose de type 1.

Arnaud est depuis sous traitement par hormone de croissance avec une efficacité certaine. En octobre 2004 Arnaud avait 13 ans et 10 mois, il mesurait 145 cm (- 2DS ) pour 34.4 kg Son âge osseux était toujours en retard, estimé à 12 ans et il n'avait pas encore débuté sa puberté, il poursuit donc son traitement par hormone de croissance.

Par ailleurs Arnaud est maintenant en quatrième mais il présente depuis le CM2 des difficultés d'apprentissage. Il est depuis deux ans dans des classes à effectif allégé.

Au total Arnaud âgé de 14 ans est suivi depuis 1992 pour une LAL dont il est guéri, il garde comme principale séquelle une hypertension artérielle secondaire à des syndromes hémolytiques et urémiques. Il présente aussi une neurofibromatose de type 1, familiale, avec un déficit en hormone de croissance sans gliome du chiasma optique pour lequel il est sous traitement substitutif. Il a déjà des neurofibromes dont un plexiforme à surveiller attentivement. Il a aussi des difficultés modérées d'apprentissage qui peuvent rentrer dans le cadre de sa neurofibromatose.

Coralie est née le 20/01/1998, elle vit en Loire-Atlantique ( 44). Elle est l'aînée d'une fratrie de trois enfants. Elle n'avait pas d'antécédent personnel , ni familial.

### **Histoire oncologique :**

En mai 2002, Coralie était adressée aux urgences pédiatriques du CHU de Nantes par son médecin traitant pour bilan d'une asthénie avec pâleur et apparition d'un **purpura** des membres inférieurs avec une fièvre à 38.5 °.

A l'examen clinique il existait effectivement un **purpura** associé à une **hépatomégalie** et à une **splénomégalie**. La numération formule sanguine montrait **8200** globules blancs /mm<sup>3</sup> dont **37 % d' hémoblastes**, une anémie à **9.9 gr/dl** et une thrombopénie à **36 000 plaquettes / mm<sup>3</sup>**.

Le myélogramme a confirmé le diagnostic de **leucémie aiguë lymphoblastique de la lignée B avec présence de marqueurs myéloïdes à l'immunophénotypage des blastes**.

Il n'existait pas d'atteinte neuro-méningée ni clinique ni cytologique. L'analyse cytogénétique des cellules leucémiques montrait une **hyperploïdie et une translocation (12,21)** qui sont des critères pronostiques favorables.

Coralie a été traitée dans le protocole **FRALLE 2000 groupe A**, celui des enfants sans facteurs de mauvais pronostic au diagnostic et bon répondeur au traitement, Coralie étant cortico-sensible à J8 et chimiosensible à j 21.

A l'issue du traitement d'induction en juin 2002 Coralie était **en rémission complète**.

Elle est sous **traitement d'entretien** depuis mars 2003 , traitement qui doit être poursuivi jusqu'en mars 2005.

Jusqu'à présent le traitement a été bien toléré et Coralie est toujours en rémission complète. Coralie est scolarisée normalement en CP.

### **Histoire de la neurofibromatose de type 1 :**

En mai 2004 Coralie a été adressée en consultation de dermatologie au CHU de Nantes pour des **tâches au lait** qui s'accroissaient et des tâches dyschromiques.

Coralie présentait effectivement des **hyperpigmentations** multiples sous forme de **tâches café au lait** et une dyshidrose des mains, des plis des bras, des creux poplités.

Coralie a des tâches café au lait au niveau des membres inférieurs, de plus d'un centimètre, et surtout **une large plaque pigmentée** sur la cuisse droite, qui remonte en arrière dans la région lombaire et déborde en avant dans la région inguinale droite. Elle a aussi des **éphélides** mais seulement au niveau inguinal à droite. Le reste de l'examen était normal .

Le **diagnostic de NF1 n'est donc pas évident sur les signes cliniques**.

L'examen ophtalmologique est normal , sans nodules de Lisch , ainsi que l'IRM cérébrale.

La présentation clinique évoque une neurofibromatose particulière dite **neurofibromatose segmentaire ou mosaïque** . Le dossier de Coralie doit être discuté en réunion multidisciplinaire.

Coralie devra être **surveillée** à la fois pour sa **LAL** et pour rechercher **l'apparition de signes de neurofibromatose de type 1**.

**Au total Coralie sept ans est suivie depuis 2002 pour une LAL , elle termine son traitement d'entretien . Elle présente probablement une neurofibromatose segmentaire sur une néomutation.**

Nathalie est née le 30/04/77, elle habitait en Charente-Maritime (17).

Elle n'a pas d'antécédent familial du côté maternel, antécédents du côté paternel inconnus.

Histoire de la neurofibromatose de type 1 :

Nathalie a une **neurofibromatose de type 1** diagnostiquée à l'âge de 4 ans et demi par un neurologue. Le diagnostic avait été évoqué initialement devant des **tâches café au lait** ( dont cinq supérieures à deux centimètres ) connues depuis ses trois mois qui récemment avaient augmenté en nombre et en taille. Nous ne disposons pas de renseignements sur les autres critères diagnostiques utilisés alors .

En avril 1987 Nathalie avait bénéficié d'un scanner cérébral systématique qui mettait en évidence un **gliome du chiasma optique** qui reste asymptomatique 17 ans après . Sur la dernière IRM cérébrale faite en novembre 2004 le **gliome du chiasma** avait une épaisseur d'environ 7 mm ( contre 6.6 mm en 1993 date de la précédente IRM ), il existe maintenant en plus un hypersignal T2 bilatéral des radiations optiques droites et gauches en arrière du chiasma. et une augmentation de volume du nerf optique gauche ce qui correspond à **des gliomes des voies optiques** sans retentissement sur le système ventriculaire.

Le premier bilan ophtalmologique complet fait en 1987 était normal , il avait compris un fond d'yeux, une acuité visuelle et une étude du champ visuel. En 1993 il existait **des nodules de Lisch**, deux à chaque œil.

Depuis 1993 Nathalie présente en plus de ces tâches café au lait des **éphélides axillaires et inguinales**.

Lors de son suivi elle avait présenté une HTA qui pouvait s'inscrire dans sa neurofibromatose et/ ou liée à son obésité, sa tension artérielle s'est normalisée sans traitement.

Après son traitement Nathalie a présenté un **retard statural et pubertaire** associés à une **obésité** et à une **boulimie**. Les premières règles sont apparues à 16 ans. Elle n'a pas eu de traitement par hormone de croissance, sa taille définitive est de 154 cm pour 72 kg

Histoire oncologique

En avril 1987, Nathalie avait consulté son pédiatre pour l'apparition **des « premières règles »** après plusieurs jours de douleurs abdominales et de dysurie. Nathalie avait alors dix ans, elle ne présentait pas de caractères sexuels secondaires. L'examen clinique retrouvait une masse pelvienne dure, confirmée par une échographie qui retrouvait une tumeur pelvienne rétro vésicale qui refoulait l'utérus et le rectosigmoïde vers la gauche. l'origine du saignement n'était pas indéterminée.

**Nathalie avait été hospitalisée en pédiatrie au CHU de Nantes pour le bilan étiologique de cette masse pelvienne chez cette enfant de dix ans aux antécédents de neurofibromatose de type 1.**

Il n'existait pas d'altération de l'état général, Nathalie présentait une surcharge pondérale (40 Kg), la palpation abdominale retrouvait une **masse hypogastrique médiane sensible**, sans hépato-splénomégalie.

Le bilan d'imagerie (échographie pelvienne, lavement baryté et scanner abdominal ) retrouvait une **volumineuse masse pelvienne dont le point de départ semblait utérin**. Sur le scanner il avait été vu des **calcifications intra-tumorale**. Il était mis en évidence une compression vésicale et un refoulement du rectosigmoïde et de l'uretère gauche en avant.

Le bilan biologique, dont bêta HCG, alpha –foeto – protéine, était normal mais le dosage des catécholamines urinaires n'avait pas été fait initialement.

Une biopsie de cette masse lors d'une hystérogaphie avait échoué.

Pour obtenir un diagnostic histologique et réaliser dans la mesure du possible l'exérèse de cette tumeur il est réalisé en mai 1987 une **laparotomie exploratrice**.

**La tumeur siégeait** à droite, commençait au niveau du flanc droit **au bord droit du rachis et descendait jusque dans le pelvis** au niveau de la région latéro- vésicale. L'utérus était intra-péritonéal et refoulé en avant par cette tumeur. La **tumeur était assez volumineuse** et englobait les vaisseaux iliaques internes. **L'exérèse était incomplète** car il persistait un peu de tissu tumoral au contact du rachis où des problèmes hémorragiques avaient dû faire renoncer à une exérèse complète.

**La masse enlevée faisait environ 10 cm sur 7 sur 7 cm.** Il s'agissait d'une zone extrêmement dure avec des zones remaniées au sein desquelles existaient des calcifications. Cette tumeur apparaissait macroscopiquement bien limitée, encapsulée. Il existait dans la zone inférieure des foyers hémorragiques.

L'examen microscopique retrouvait au niveau de ces zones hémorragiques des petits foyers multiples autour des axes vasculaires, avec une disposition en **pseudo-rosette d'éléments mononucléés de type neuroblastique.**

Cette tumeur correspondait à un **ganglioneuroblastome qui est une forme histologique de neuroblastome.**

**Le bilan d'extension** a été réalisé en post-opératoire.

Le dosage des catécholamines urinaires à distance de l'intervention était négatif, ainsi que les myélogrammes et les biopsies médullaires. La scintigraphie osseuse était également normale. En revanche sur la scintigraphie au méthylidobenzylguanidine ou **MIBG** il existait une **hyperfixation minime au niveau du résidu post opératoire** considérée comme étant « neuroblastique ».

**Au total, il s'agissait d'une enfant de dix ans avec une neurofibromatose de type 1 qui présentait un neuroblastome localisé pelvien dont l'exérèse était incomplète, qui allait être traitée par chimiothérapie complémentaire, elle présentait aussi un gliome des voies optiques.**

Nathalie a été traitée par **chimiothérapie** de type **CADO**, qui associe : Cyclophosphamide (endoxan), Adriamycine (ou doxorubicine : anthracyclines) et Oncovin (vincristine).

Les cures de chimiothérapie ont été pratiquées entre juin 1987 et décembre 1987.

Après chimiothérapie il existait sur le scanner une zone d'environ 2 cm sur 1 cm et une augmentation modérée des catécholamines urinaires, mais sans fixation à la scintigraphie à la MIBG. Lors de la deuxième intervention au mois de novembre 1987 il a été retrouvé en fait une zone un peu dure correspondant à un petit tampon hémostatique non résorbable ( 1.5 cm \* 1 cm \* 0.5cm ) qui sera ôter. Dans le même temps opératoire une **transposition des ovaires** a été faite pour prévenir des effets secondaires en cas de radiothérapie pelvienne.

Après son traitement médico-chirurgical, Nathalie a été **régulièrement suivie** en consultation pour son neuroblastome à la recherche d'une rechute, des effets secondaires des traitements, pour sa neurofibromatose et de façon générale. Cette surveillance a été régulière jusqu'en 1995, date de l'avant dernière consultation, la patiente alors majeure n'était plus suivie.

Du point de vue de son neuroblastome, Nathalie n'a pas présenté de rechute, elle était en **rémission persistante**, elle est considérée comme **guérie** de cette pathologie avec un recul de 17 ans depuis la fin du traitement.

Comme Nathalie a été traitée par **anthracycline** elle doit être suivie régulièrement et de façon prolongée par un examen cardiologique et par **échocardiographie**. Une nouvelle échographie est prévue prochainement. Elle n'a pas d'HTA actuellement mais elle poursuit une **intoxication tabagique.**

Elle a consulté en 2003 pour faire le point sur les **séquelles potentielles liées au traitement, notamment sur sa fertilité.**

Actuellement, elle est mariée et a une activité professionnelle.

Luigia est née le 30/09/98, elle vit dans la Sarthe.

Luigia est la deuxième enfant d'une fratrie de trois.

Il n'y a pas d'antécédents familiaux de cancer ou de Neurofibromatose de type 1.

Luigia n'a pas d'antécédent personnel, elle a de **nombreuses tâches café au lait** dont les premières sont apparues à l'âge de six mois.

Histoire oncologique :

**En juillet 2002** Luigia, âgée de 3 ans et 9 mois, est hospitalisée en pédiatrie au Mans pour **boiterie** avec un pseudo hématome de la fesse gauche associée à une constipation récente.

En 48 heures, il va apparaître une masse au niveau de la grande lèvre gauche, du pli inter fessier et de la marge anale ainsi qu'une symptomatologie à type de sciatique à gauche.

Il existait un syndrome inflammatoire modéré et une **augmentation des LDH** à deux fois la normale. Les marqueurs tumoraux ( alpha – foeto –protéines, B HCG ) et les catécholamines urinaires étaient négatifs. Le reste du bilan biologique était normal.

Les différents examens d'imagerie (échographie abdominale, scanner abdomino-pelvien IRM abdomino-pelvienne) ont montré **une masse polylobée, pelvienne, volumineuse** de 13 cm de hauteur, de 8 cm en antéro-postérieur et de 12 cm dans son plus grand diamètre transverse. La tumeur était au contact du promontoire sacré (sans ostéolyse du bassin) et s'étendait en bas le long du muscle releveur de l'anus avec une infiltration de la graisse de la fesse gauche et en arrière vers le muscle piriforme. Cette masse comprimait l'uretère gauche avec une hydronéphrose gauche.

La tumeur a été biopsiée, le compte rendu anapathologique concluait à un **rhabdomyosarcome embryonnaire peu différencié.**

**Le bilan d'extension**, comprenant une scintigraphie osseuse, une radiographie pulmonaire, deux myélogrammes et deux biopsies ostéo médullaires, **était négatif.**

**Au total Luigia 3 ans et 9 mois présentait un volumineux rhabdomyosarcome embryonnaire pelvien localisé.**

Au terme de ce bilan, elle a été traitée par **le protocole des tumeurs mésoenchymateuses MMT 95.3** dès le 02/08/02 avec des cures de chimiothérapie associant de l'Ifosfamide, de la Vincristine et de l'Actinomycine D ( IVA).

**Après quatre cures, la réponse au traitement a été jugée insuffisante** ( environ 50 % ) ce qui a entraîné un changement dans le protocole avec alternance de deux cures différentes, des cures de CEV (Carboplatine, Epirubicine et Vincristine ) et des cures de IVE ( Ifosfamide, Vincristine et Etoposide).

Il y a eu alors une **excellente réponse à la chimiothérapie**, la tumeur restant localisée à présent en para rectal gauche, concentrée sur le muscle obturateur interne gauche.

Luigia a été opérée en chirurgie infantile au CHU de Nantes en janvier 2003 . La tumeur restait fortement accolée au muscle obturateur interne gauche et au nerf sciatique gauche .

**L'exérèse de la tumeur sera incomplète** car il persistait un **résidu macroscopique minime dans le muscle obturateur interne gauche**, zone qui a été clippée.

L'examen anatomopathologique montrait un **rhabdomyosarcome embryonnaire** de 3.5 cm de grand axe , avec environ **20 % de remaniements post –chimiothérapiques** et constitué presque exclusivement de **placard de rhabdomyoblastes matures.**

Il était prévu deux cures de chimiothérapie en post opératoire , le scanner fait entre les deux cures a montré la **persistance d'une image au contact du muscle obturateur interne gauche de 2 cm sur 1.5 cm.**

Au vu de ces résultats il y avait une indication à une **radiothérapie pour compléter le traitement** après la dernière cure de chimiothérapie.

**Avant cette radiothérapie pelvienne , les chirurgiens ont fixé les ovaires** en haut et en dehors, au péritoine de la paroi abdominale antéro-latérale afin de les soustraire des champs d'irradiation et ainsi pouvoir mieux les préserver.

**L'irradiation ( 45 grays)** a été faite en avril et en mai 2003 avec dans un deuxième temps un **surdosage de 10 grays** focalisé sur la zone repérée par les clips.

**Le traitement de Luigia s'est achevé en mai 2003, il aura donc compris huit cures de chimiothérapie pré opératoire, une exérèse chirurgicale incomplète avec un résidu au niveau du muscle obturateur puis deux cures de chimiothérapie et une radiothérapie externe après une transposition des ovaires.**

Luigia est depuis suivie régulièrement en consultations à Nantes et au Mans.

Lors de la dernière consultation de janvier 2005, il n'existait pas de signe d'évolutivité locale ou générale. Le dernier scanner retrouvait toujours la même image résiduelle au niveau du trou obturateur, non évolutive depuis le précédent contrôle .

Du point de vue des séquelles de la maladie et des traitements elle conserve un déficit des muscles releveurs à gauche mais qui régresse. Le bilan rénal montre que la clairance de la créatinine est à la limite inférieure de la norme ce qui nécessite une surveillance régulière.

Une nouvelle échographie cardiaque doit être réalisée prochainement à la recherche d'une atteinte infra- clinique post anthracycline ( Epirubicine).

Elle a une énurésie sur une immaturité vésicale. Luigia a une croissance staturo-pondérale régulière.

Histoire de la neurofibromatose de type 1 :

Depuis l'âge de six mois Luigia a des tâches café au lait. **En mai 2004 un an après la fin de son traitement** elle a été vue en consultation par un généticien à Nantes devant **une augmentation du nombre de ses tâches café au lait** pouvant évoquer une neurofibromatose.

Luigia présentait en effet de **nombreuses tâches café au lait** dont la première est apparue vers l'âge de six mois, les suivantes avant l'âge de trois ans. Elles sont de taille variable, une est plus étendue sur la racine de la cuisse droite, avec une petite asymétrie de volume au dépend de la cuisse gauche sans masse palpable à droite. Il s'y associe de **nombreuses lentigines** prédominantes au niveau des régions axillaires et inguinales. Luigia présente une très discrète asymétrie de longueur des membres inférieurs sans anomalie de la statique rachidienne. Elle a un développement staturo pondéral normal sans macrocéphalie. Son développement psychomoteur est normal, elle suit une scolarité normale.

**Luigia a donc cliniquement une neurofibromatose de type 1.**

Cela a été aussi confirmé par l'examen ophtalmologique qui retrouve **deux nodules de Lisch** au niveau de chaque œil, sans autre anomalie. Il existe sur l'IRM cérébrale des **hypersignaux** au niveau des bandelettes optiques du côté droit ainsi que de la capsule interne du côté droit et un hypersignal de la protubérance à droite, le reste de l'IRM était normal.

**Au total Luigia, 6 ans, suivie pour un rhabdomyosarcome embryonnaire pelvien traité présente bien une neurofibromatose de type 1, très probablement sur une néomutation car ses parents ne semblent avoir aucun signe de NF1, de même que son frère et sa sœur.**

## TABLEAU RECAPITULATIF DES SEPT CAS CLINIQUES

PRENOM	type de cancer	âge lors du diagnostic de cancer	ATCD familial de NF1	NF1 connue avant cancer	traitement	état à la dernière consultation
Guillaume	Tumeur maligne des gaines des nerfs	16 ans 9 mois	non	oui	chirurgie, chimio, RT	décédé
Audrey	Tumeur maligne des gaines des nerfs	12 ans 4 mois	oui	oui	chirurgie, chimio, RT	récidive loco-régionale
Louis	LAM sur myélodysplasie avec monosomie 7	7 ans	non	oui	chimio, 2 allogreffes	RC, GVH chronique
Arnaud	LAL	18 mois	oui	oui	chimio, ttt d'entretien arrêté plus tôt	Guérison, HTA post SHU, déficit en GH
Coralie	LAL	4 ans 3 mois	non	non	chimio	RC en ttt d'entretien
Nathalie	Neuroblastome pelvien	10 ans	?	oui	chirurgie, chimio,	guérison, gliome du chiasma, obésité, tabagisme
Luigia	Rhabdomyosarcome embryonnaire pelvien	3 ans 9 mois	non	non	chimio chirurgie, RT	RC

ATCD : antécédent ; NF1 : Neurofibromatose de type 1 ; RT : radiothérapie ; RC : rémission complète ; LAM : leucémie aiguë myéloblastique ; LAL : leucémie aiguë lymphoblastique ; HTA : hypertension artérielle ; SHU : syndrome hémolytique et urémique ; GH : hormone de croissance ; GVH : réaction du greffon contre l'hôte ; ttt : traitement

## DISCUSSION

### 1 : UNE INCIDENCE ELEVEE

Au total sept enfants avec un cancer et une neurofibromatose de type 1 ont été suivis dans le service d'onco-hématologie pédiatrique du CHU de Nantes sur une période de 18 ans.

Ce nombre est relativement élevé, en effet dans une étude qui reprenait les cas d'enfants avec un cancer et une Neurofibromatose de type 1 au Japon entre 1969 et 1989, Matsui avait en tout 56 cas sur près de 26 000 enfants de moins de quinze ans avec un cancer (29).

Ce nombre peut s'expliquer par un **effet centre** et aussi par le fait que le **diagnostic de NF1 soit plus souvent fait** même à distance du diagnostic de cancer.

Il existe un effet centre car la plupart des enfants n'habitaient pas du département mais ils étaient souvent suivis sur le CHU de Nantes qui dispose depuis plusieurs années d'un service spécifique pédiatrique qui est maintenant le service qui a l'accréditation pour les allogreffes de moelle dans les pays de Loire. D'ailleurs les enfants n'étaient pas suivis qu'à Nantes pour la plupart mais aussi dans des services pédiatriques d'hôpitaux généraux et / ou de CHU.

L'incidence des cas d'enfants avec un cancer et une neurofibromatose de type 1 a augmenté récemment sur ce petit effectif, ainsi **entre 1988 et 2001 deux cas** avaient été diagnostiqués contre **5 depuis 2001**. Dans son étude Matsui avait aussi constaté une augmentation de l'incidence des cas de neurofibromatose de type 1 parmi les enfants avec un cancer dès que le diagnostic était systématiquement recherché et noté dans le registre des cancers des enfants (29).

Dans cette petite série de sept patients, l'augmentation peut être liée au hasard mais probablement aussi au fait qu'on connaisse mieux les syndromes de prédisposition aux cancers et que certains signes cliniques évocateurs de neurofibromatose de type 1 comme les tâches café au lait et les éphélides soient facilement identifiables.

De plus en plus les pédiatres spécialisés en onco-hématologie travaillent avec d'autres pédiatres et d'autres médecins spécialisés en dermatologie, en génétique, en radiologie.

Les progrès dans l'information médicale et la formation médicale interviennent aussi dans cette augmentation du nombre de cas.

### 2 : DIAGNOSTIC DE NF1 ANTERIEUR A CELUI DE CANCER POUR 4 ENFANTS ET INVERSEMENT POUR LES TROIS AUTRES

Du point de vue chronologique le diagnostic de neurofibromatose de type 1 était antérieur à celui de cancer pour quatre patients et pour les trois autres il a été fait pendant le traitement du cancer ou lors de la surveillance. En fait en reprenant l'histoire clinique de ces trois enfants ils avaient tous déjà quelques tâches café au lait avant le diagnostic de leur cancer mais leur nombre a augmenté et d'autres signes sont apparus par la suite.

On peut imaginer que le nombre de patient avec un cancer et une neurofibromatose de type 1 suivis dans le service pendant ces 18 ans serait en fait supérieur à sept car certains jeunes patients en cours de traitement n'ont peut être pas actuellement un phénotype évocateur mais qui le deviendra dans les prochaines années du fait de la pénétrance totale mais avec des délais d'apparition variables pour les signes et selon les patients.

## DIAGNOSTICS ANATOMOPATHOLOGIQUES

On retrouve au niveau des diagnostics oncologiques chez ces sept patients certaines particularités souvent retrouvées dans les études antérieures aux effectifs plus importants mais avec quelques différences. Ainsi deux enfants ont une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, trois enfants avec une hémopathie maligne dont deux LAL et une myélodysplasie avec monosomie 7, un enfant avait un neuroblastome et la dernière un rhabdomyosarcome embryonnaire pelvien.

### 3 : LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES DES NERFS PÉRIPHÉRIQUES.

Les tumeurs malignes des gaines des nerfs sont dans 60 % associées à une neurofibromatose de type 1 et dans les autres cas les patients avaient un ou des neurofibromes pré-existant en rapport avec une autre pathologie. Macroscopiquement ces tumeurs malignes des gaines de nerfs ressemblent à des sarcomes, ce sont en général des tumeurs uniques, volumineuses ( plus de 5 cm de diamètre) et souvent délimitée part une pseudo capsule. Dans plus de la moitié des cas, on retrouve au sein de la pièce d'exérèse des tissus non cancéreux de neurofibromes ou nerveux (39).

#### **A : une pathologie grave**

Dans cette étude deux patients ont ce type de cancer, **dont un est déjà décédé d'évolution métastatique et l'autre est en soins palliatifs après une récurrence loco-régionale.**

Ceci est malheureusement en accord avec la gravité rapportée dans la littérature pour ce cancer.

En 2002 **Evan** avait publié les résultats d'une étude longitudinale sur des patients ( enfants, adolescents et adultes) avec des tumeurs malignes des gaines nerveuses afin d'évaluer le risque de cette tumeur chez les patients avec une NF 1 et son pronostic (40). Il avait repris tous les cas de tumeurs malignes des gaines des nerfs diagnostiqués entre 1984 et 1996 dans la population du nord ouest de l'Angleterre ( population de 4.1 millions personnes) en utilisant deux registres, celui des cancers et celui des Neurofibromatoses de type 1. Le suivi avait été effectué jusqu'en avril 2001.

Au total, 63 patients avaient eu une tumeur maligne gaines des nerfs pendant cette période dont 24 (38 %) avaient aussi une Neurofibromatose de type 1, le risque relatif était donc très augmenté dans ce dernier groupe.

Evan avait mis en évidence plusieurs différences entre les patients en fonction de l'existence ou non d'une neurofibromatose de type 1.

Le diagnostic de tumeur maligne des gaines des nerfs était fait chez des patients beaucoup plus jeunes en cas de NF1, l'âge médian était de 26 ans ( 16 à 77 ans ) contre 62 ( 19 à 89ans) pour les patients sans NF1 (p< 0.001). Cette différence s'explique bien par le fait que le gène NF1 soit un gène suppresseur de tumeurs et qu'un nombre relativement restreint d'événements exogènes puisse inactiver l'allèle normal.

Le pronostic des patients atteints de ce cancer n'était pas bon en général, mais il l'était encore moins pour les patients avec une neurofibromatose de type 1, ainsi le pourcentage de survie à 5 ans du diagnostic était de 21 % chez les patients avec une NF 1 contre 42 % chez les autres , tout âge confondu. Pour les moins de 60 ans la différence de survie à cinq ans était encore plus importante , 50 % pour les patients sans NF1 avec une médiane de survie de 7 ans contre 18 % pour les patients avec une NF1 et une médiane de survie de 1 an seulement.

**Cette différence pronostique entre patients avec ou sans une neurofibromatose de type 1 et une tumeur des gaines des nerfs est certainement multifactorielle .**

### **B :retard au diagnostic de tumeur maligne des gaines des nerfs chez les patients NF1**

Une des hypothèses est que le **diagnostic serait plus précoce** chez les patients sans neurofibromatose de type 1.

Le plus souvent c'est le patient qui découvre une tumeur cutané. Quand il s'agit d'un patient sans neurofibromatose de type 1 il consulterait plus rapidement un médecin. En revanche les patients avec une Neurofibromatose de type 1 ont régulièrement de nouvelles tumeurs, des neurofibromes le plus souvent et de ce fait ils ne consulteraient pas assez rapidement pour une nouvelle tumeur ou devant des modifications d'un neurofibrome cutané. Il existe alors un retard diagnostic potentiellement préjudiciable.

En dehors de la neurofibromatose de type 1 et de l'âge , les autres facteurs pronostiques des tumeurs malignes des gaines des nerfs sont liés à la taille de la tumeur , au stade de la maladie et à la qualité de l'exérèse chirurgicale. Cette dernière dépend entre autre du siège de la tumeur et ces rapports anatomiques avec les tissus vasculo-nerveux.

Ces cancers sont peu chimiosensibles et peu radiosensibles , même chez les enfants. La chimiothérapie pré opératoire peut , en cas de bonne réponse ,faciliter l'exérèse chirurgical ( 18) .

### **C : surveiller les neurofibromes plexiformes**

**La présence d'un neurofibromes plexiforme est un facteur de risque de tumeur maligne des gaines des nerfs (18) .**

Chez les patients avec une neurofibromatose de type 1, les tumeurs malignes des gaines des nerfs survenaient dans pratiquement deux tiers des cas sur des **neurofibromes plexiformes préexistant**. Les signes cliniques dépendaient de la topographie des lésions mais on retrouvait souvent une douleur ou une croissance rapide de la tumeur.

Dans l'expérience du service pour les deux patients le cancer s'est développée **à partir d'un neurofibrome plexiforme connu, cervical ou facial** alors que les localisations les plus fréquentes concernent les membres .

**Toute modification de volume ou d'aspect d'un neurofibrome plexiforme ou l'apparition de douleurs sont suspectes et cela devraient amener à consulter un médecin et réaliser des examens d'imagerie comme une IRM et un PET scann.**

En fonction des résultats il faudra souvent faire une biopsie. Dans certains cas , la biopsie peut être difficile d'interprétation ou être faussement négative et il faudra alors avoir recours à la chirurgie à la fois sur un plan diagnostique et thérapeutique en étant le plus complet possible.

**Les tumeurs malignes des gaines des nerfs peuvent aussi se développer en dehors des neurofibromes plexiformes préexistant, avec notamment des localisations profondes.**

Evan ne retrouvait pas de différences cliniques et pronostiques entre cas de Neurofibromatose sporadiques et familiaux. Pour les deux patients de l'étude la neurofibromatose de type 1 avait été diagnostiquée plusieurs années avant le cancer et un cas était familial et l'autre sporadique.

Un des autres facteurs de risque pourrait être les traitements antérieurs par radiothérapie . Evan citait le cas de deux patients aux antécédents de gliome des voies optiques traités par de la radiothérapie sur l'encéphale qui avaient présenté des tumeurs malignes des gaines nerveuses plusieurs années après l'irradiation. L'un des patients avait eu deux cancers successifs dans le champs d'irradiation 24 ans et 27 ans après la radiothérapie et le deuxième avait eu une tumeur maligne des gaines nerveuses 18 ans après la radiothérapie mais en dehors du territoire irradié . L'auteur soulignait l'importance de bien définir les indications de radiothérapie chez ces patients qui sont déjà prédisposés à des cancers (41).

**D : Découverte d' un sous –groupe génétique de patients NF1 plus exposés aux tumeurs malignes des gaines des nerfs.**

Des patients avec un phénotype et un génotype particulier seraient plus à risque de développer une tumeur maligne des gaines des nerfs.

Jusqu'à présent aucun critère objectif ne permettait d'évaluer le risque de complications cancéreuses chez les patients avec une neurofibromatose de type 1 . On savait seulement que ceux qui avaient un neurofibrome plexiforme était plus à risque de faire à partir de cette masse une tumeur maligne des gaines nerveuses .On ne connaissait pas de corrélation entre un type cancéreux et un sous-groupe de patient avec une neurofibromatose de type 1 .

**Dès 1999 Wu avait trouvé qu'il existait une incidence plus élevée de tumeurs malignes des gaines nerveuses des nerfs chez les patients NF1 avec une microdélétion (42).** En effet sur sept patients avec une NF1 et une tumeur maligne des gaines nerveuses, trois avaient une microdélétion. Il semble que ce sous-groupe de patients soit plus à risque de développer des tumeurs malignes des gaines des nerfs.

Cela a été retrouvé récemment par **De Raedt** qui a montré que les patients avec une **microdélétion avaient un risque deux fois plus élevé d'avoir un telle tumeur** par rapport aux autres patients avec une NF1 mais sans cette microdélétion (43). Sur 38 adultes avec à la fois une NF1 et une tumeur maligne des nerfs périphériques , 9 ( 24 %) avaient une microdélétion NF1 dans les tissus sains.

**Les patients avec un tel génotype ont en plus un phénotype assez similaire et facilement identifiable cliniquement . Cela permettrait éventuellement une surveillance clinique accrue chez ces patients après confirmation génétique de cette microdélétion (25) .**

Les deux patients « nantais » atteints d'une tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques n'ont pas eu d'étude génétique , mais tous les deux ont des caractéristiques , notamment une forme floride de neurofibromatose et un certain retard intellectuel, évocatrice de micro

délétion NF1 . Il pourrait être intéressant au niveau épidémiologique et fondamental de faire une recherche génétique mais malheureusement sans bénéfice thérapeutique pour l'enfant.

### **E : transformation d'un neurofibrome plexiforme par perte de deux gènes suppresseurs de tumeurs.**

La perte de l'hétérozygotie pour NF1 avait été retrouvée dans des neurofibromes et dans des cancers et des leucémies, mais il y avait très peu d'études sur des neurofibromes plexiformes. **Rasmussen** a étudié trois types de tumeurs, des neurofibromes cutanés, des neurofibromes plexiformes et des tumeurs malignes des gaines des nerfs (44). L'allèle normal de NF1 était perdu dans 2/15 neurofibromes cutanés ( 13 %), 4/10 (40% ) neurofibromes plexiformes et 3/5 ( 60 %) des tumeurs malignes des gaines des nerfs.

Les régions perdues étaient variables, mais le bras p du chromosome 17 (qui contient entre autre le gène de p 53) était seulement perdu dans des tumeurs malignes des gaines des nerfs. Deux de ces tumeurs avaient en plus de la perte de l'hétérozygotie de NF1 une perte de l'hétérozygotie de p 53. La cancérogenèse est bien un processus à étapes multiples avec coopération de gènes , suppresseur de tumeurs dans ce cas .

## **4 : LES HÉMOPATHIES MALIGNES**

Classiquement, les enfants avec une Neurofibromatose de type 1 peuvent présenter certaines hémopathies malignes, non spécifiques, mais avec une fréquence particulièrement élevée. Cette augmentation de fréquence n'est pas retrouvée chez les adultes porteurs d'une neurofibromatose de type 1.

Ainsi dans l'étude de **Stiller** le risque d'avoir une Leucémie myélomonocytaire chronique chez un enfant avec une NF1 était 200 fois plus important que pour un enfant sans NF1 (45). Cette augmentation de fréquence n'est pas retrouvée chez les adultes porteurs d'une neurofibromatose de type 1. En revanche si le risque pour les hémopathies lymphoïdes était supérieur à celui de la population, il n'était « que 5 à 10 fois supérieur ».

Miles avait montré que la perte de l'hétérozygotie était réservée aux cellules myéloïdes immatures pour la plupart des patients et qu'elle n'affectait pas les précurseurs lymphoïdes (46) . Normalement la neurofibromine contrôle la croissance des cellules myéloïdes immatures en inhibant les protéines ras. Par conséquent toute anomalie de la protéine Ras, que ce soit au niveau de mutations du gène ras ou des troubles de la régulation de la protéine comme une inactivation bi allélique de NF1 provoquera une prolifération anormale de ces cellules myéloïdes .

En revanche la protéine Ras est rarement impliquée dans les hémopathies lymphoïdes .

### **A : une particularité de l'étude : deux cas de LAL pour un cas de myélodysplasie**

Si la plupart des leucémies associées à NF1 sont classiquement des pathologies myéloïdes et non lymphoïdes, dans cette série sur trois patients avec une hémopathie malignes , deux avaient une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL ) et le troisième une hémopathie myéloïde avec une leucémie aiguë myéloblastique sur une myélodysplasie avec une monosomie du chromosome 7.

### **B : Les leucémies myélomonocytaires juvéniles : trois gènes impliqués séparément**

Les leucémies myélomonocytaires juvénile ( LMMJ ) anciennement appelées leucémies myéloïdes chroniques juvéniles ( LMCJ ) sont des pathologies rares puisqu'elles ne

représenteraient que 3 % de l'ensemble des leucémies de l'enfant (47). La précédente dénomination a été abandonnée car elle prêtait à confusion avec la leucémie myéloïde chronique ou LMC caractérisée au niveau cytogénétique et au niveau causal par une translocation entre les chromosomes 9 et 22, alors que cette translocation n'existe pas dans les LMMJ.

Les LMMJ font partie des syndromes myélodysplasiques pédiatriques, elles correspondent à une prolifération clonale excessive des cellules des lignées monocytaires et granuleuses. Une de leurs caractéristiques *in vitro* est une **hypersensibilité des progéniteurs myéloïdes** à un facteur de croissance hématopoïétique le **GM-CSF** pour Granocyte Macrophage Colony Stimulating Factor .

Cette leucémie touche surtout des jeunes enfants de moins de deux ans , plus souvent des garçons. Elle est associée avec une neurofibromatose de type 1 dans 15 à 30 % des cas selon les études. Chez des jeunes enfants , la LMMJ peut être le premier signe de Neurofibromatose de type 1 ( 48) .

Niemeyer avait proposé des critères diagnostiques, qui sont indiqués dans le tableau suivant ( 49).

_ Critères cliniques évocateurs	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Hépto-splénomégalie</li> <li>_ Adénopathies</li> <li>_ Pâleur</li> <li>_ Fièvre</li> <li>_ Eruption cutanée</li> </ul>
_ Critères biologiques minimums ( les trois doivent être présents)	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Pas de chromosome Phi ni de réarrangement de BCR-ABL</li> <li>_ Monocytose sanguine supérieure à 1000 / mm<sup>3</sup></li> <li>_ Pourcentage de blastes dans la moelle osseuse &lt; 20 %</li> </ul>
_ Liste des critères importants ( au moins deux sont nécessaires)	<ul style="list-style-type: none"> <li>_ Augmentation de l'hémoglobine F pour l'âge</li> <li>_ Myélémie sur le frottis sanguin</li> <li>_ Leucocytose &gt; 10000 / mm<sup>3</sup></li> <li>_ Anomalie clonale</li> <li>_ Hypersensibilité <i>in vitro</i> des progéniteurs myéloïdes au GM-CSF</li> </ul>

**Les circonstances cliniques de découvertes** sont une hépatomégalie, une splénomégalie souvent volumineuse, des adénopathies superficielles souvent dans un contexte de fièvre. Le diagnostic sera évoqué sur la numération formule sanguine devant une leucocytose avec une **monocytose souvent très importante**, associée à une myélémie, une anémie et une thrombopénie.

Au niveau du frottis de moelle osseuse la présence de monocyte est généralement moins impressionnante que dans le sang, on retrouve une prédominance de cellules granuleuses avec toutes les étapes de maturation. Le taux de blastes est modérément augmenté mais sans

atteindre le niveau des LA. Les mégacaryocytes sont peu nombreux voire absents. **Le taux d'hémoglobine sanguine fœtale est augmenté.**

Du point de vue cytogénétique classique , 65 % des enfants avec une LMMJ ont un caryotype dit normal, **25 % une monosomie 7** et 10 % d'autres anomalies chromosomiques.

### **Evolution et traitement**

Les LMMJ sont des maladies graves, spontanément mortelle en quelques mois souvent avec ou sans transformation en LAM . Les facteurs de plus mauvais pronostic au diagnostic sont l'âge supérieur à deux ans, une thrombopénie et une augmentation de l'hémoglobine fœtale. Actuellement le traitement qui donne la survie la plus longue est l'allogreffe de moelle osseuse (50) . Il n'y a pas de différence significative en terme de survie sans événement entre allogreffes génoidentiques et phénoïdentiques.

Il existe une controverse concernant un traitement cytoréducteur en pré-greffe. en Europe la tendance serait de ne pas faire de traitement avant la greffe ou seulement de la mercaptopurine ( traitement per os ) alors qu'aux Etats Unis le Children 's Oncology Group (COG) utilise une association de Fludarabine , de Cytarabine et d'acide trans rétinoïque .

Les rechutes sont en général assez précoces survenant dans les quatre à six mois après la greffe. En cas de rechute l'injection de lymphocytes du donneur est inefficace à la différence des enfants traités pour une rechute de LMC après une allogreffe de moelle.

Quelques enfants avec une rechute de LMMJ ont été traités par une deuxième greffe avec plus ou moins de succès .

### **Physiopathologie de la LMMJ (49)**

Depuis peu on peut distinguer trois principales anomalies génétiques dans les LMMJ. Ce sont des mutations de ras, des anomalies de NF1 et des mutations d'un gène découvert récemment PTPN11.

Dans 25 % des LMMJ **la protéine Ras est hyperactive** à cause de mutation du gène ras ce qui diminue l'hydrolyse du GTP et provoque une accumulation de ras sous la forme de ras GTP, la forme active de ras. Cela entraîne une prolifération cellulaire excessive.

Dans 15 à 30 % il s'agit de patients avec une NF1. **La délétion ou l'inactivation de l'allèle normal de NF1** constitue le deuxième événement, cela entraîne l'absence de neurofibromine et donc l'incapacité de contrôler les voies de transduction dépendante de ras (51). Il existe parmi les enfants avec une Neurofibromatose de type 1 une forme clinique particulière qui associe une LMMJ et des lésions cutanées particulières correspondantes à des xanthesmes (52) .Ce sont des papules jaunâtres car riches en dépôts lipidiques qui peuvent apparaître avant , pendant ou après le diagnostic de leucémie .Le bilan lipidique est normal ou peut révéler une hypocholestérolémie .Pour Zvulunov (53)les enfants NF1 qui ont des xanthesmes seraient plus à risque de développer une LMMJ par rapport aux enfants sans xanthesmes (54,55).

### **Anomalies du gène PTPN11**

Une autre anomalie génétique découverte plus récemment concerne le gène PTPN11 qui code la protéine SHP2, cette mutation serait impliquée dans un tiers des cas de JMML.

La protéine SHP2 interviendrait aussi dans la transduction du signal , notamment au niveau de certaines cytokines et stimulerait la voie de ras. Elle interviendrait aussi dans l'hématopoïèse normale .Cette protéine cytoplasmique est une **protéine tyrosine phosphatase** ( PTP) qui existe sous une forme active et inactive. Dans certaines LMMJ les mutations du gène PTPN11 entraînent un déséquilibre au profit de la forme active de la protéine, ce qui provoque par réactions en cascade une hyperactivité de ras.

De façon très intéressante ce gène a été aussi identifié chez la moitié des patients avec un **syndrome de Noonan** , syndrome qui donne chez des garçons et des filles un phénotype ressemblant à celui des patientes avec un syndrome de Turner avec en plus une sténose pulmonaire, sans manifestation hématologique en principe. Cependant quelques enfants avec un syndrome de Noonan peuvent présenter un tableau hématologique proche de la LMMJ mais qui dans ce cas précis évoluerait favorablement spontanément.

Il est intéressant de comprendre les mécanismes génétiques et moléculaires qui peuvent expliquer une pathologie particulière mais en réalité cela permet souvent de mieux comprendre secondairement le fonctionnement biologique des cellules saines.

### **C :Les autres syndromes myélodysplasiques primaires ou secondaires**

Ce sont des maladies clonales caractérisées par une hématopoïèse inefficace et se compliquant souvent d'une LAM . Il s'agit de pathologie rare en pédiatrie .

Il existe depuis peu une nouvelle classification qui repose sur des éléments morphologiques et des anomalies génétiques. Le diagnostic de LAM pourra être fait à présent dès que le pourcentage de blastes sur le frottis de moelle osseuse sera de 20 %

**La monosomie 7**, c'est à dire la présence d'un seul chromosome 7 sur le caryotype, est l'anomalie cytogénétique la plus fréquente ( 30 %) dans les myélodysplasies des enfants et devant toute monosomie 7 il faut penser à une myélodysplasie.

Il peut arriver que cette monosomie 7 ne soit pas diagnostiquée sur le caryotype standard des cellules leucémiques, mais seulement avec des techniques plus récentes et plus précises d'hybridation in situ par fluorescence ou FISH. Classiquement la présence de cette monosomie 7 est un facteur de mauvais pronostic .

Les facteurs qui prédisposent les enfants aux myélodysplasies sont encore mal connus mais **certaines myélodysplasies sont dites secondaires**, à un traitement antérieur par radiothérapie ou par chimiothérapie par des agents alkylants ou à une exposition à certains toxiques comme le benzène.

Maris en 1997 avait évalué à **11 % le risque de deuxième cancer chez des enfants avec une neurofibromatose de type 1 traités pour un premier cancer**, mais ce risque était de 75 % pour les enfants traités pour un cancer « embryonnaire » ( néphroblastome, neuroblastome et rhabdomyosarcome) (56). Ainsi à l'hôpital d'enfant de Philadelphie sur 5782 cas de cancers diagnostiqués entre 1960 et 1995 , 64 patients avec en plus une neurofibromatose de type 1 . Sept enfants avaient eu un « seul » autre cancer et deux enfants avaient eu au total quatre cancers .Au total sur ces 11 cancers « secondaires » 5 ( 45 %) étaient des **myélodysplasies** avec monosomie 7 .

**Les enfants avec une NF1 sont donc susceptibles d'avoir une hémopathie myéloïde primitive ou secondaire.**

Les médecins qui s'occupent de patients avec une NF1 et un cancer devront prendre en compte cette prédisposition aux cancers et discuter cas par cas des indications de la radiothérapie en fonction du siège du cancer à cause du risque de deuxième cancer lié au terrain génétique , à l'irradiation et aux risques plus élevés d'effets secondaires vasculaires plus important chez les patients NF1 par rapport aux autres patients.

### **D :un cas difficile**

Pour Louis le diagnostic n'est pas simple. Le premier myélogramme trouvait une LAM et secondairement l'examen cytogénétique a révélé une monosomie 7, ce qui a fait porter le diagnostic d'une transformation aiguë d'une myélodysplasie avec monosomie 7. Cette myélodysplasie n'avait pas été diagnostiquée auparavant et on ne dispose pas de numération formule sanguine antérieure pour le vérifier.

En revanche on peut aussi se poser la question d'une LMMJ acutisée. Louis a une neurofibromatose de type 1 et il avait au diagnostic certes déjà sept ans et une seule adénopathie cervicale mais il avait avec une monocytose importante. Le dosage de l'hémoglobine fœtale n'a pas été effectué comme le test au GM-CSF.

Cette distinction n'a pas eu de conséquences pratiques thérapeutiques car dans les deux cas il y avait indication à une allogreffe de moelle, Louis ayant un donneur génoidentique. D'autres auteurs ont été confrontés à des difficultés diagnostiques similaires (57).

## 5 : LE NEUROBLASTOME UN CANCER PEU SOUVENT ASSOCIÉ À LA NF1

Dans cette série une patiente a eu un neuroblastome pelvien diagnostiqué à 10 ans, alors qu'en moyenne l'âge au diagnostic est de deux ans. On sait depuis longtemps que ce cancer dérive des cellules de crêtes neurales et que le site primitif de la tumeur peut se situer au niveau de la médullosurrénale ou des ganglions de la chaîne nerveuse sympathiques. Dans certaines études anciennes la neurofibromatose de type 1 était considérée comme un facteur de risque important de neuroblastome à cause de l'implication des cellules dérivant des crêtes neurales dans les deux cas.

En revanche Matsui n'avait pas retrouvé cette association (29). Sur ces 56 enfants avec une neurofibromatose de type 1, seulement 3 enfants avaient un neuroblastome, alors qu'il s'agit d'un des cancers les plus fréquents en pédiatrie et qu'au total il y avait près de 3000 cas de neuroblastomes (11 %) sur les 26000 enfants inclus.

On sait maintenant que dans ce cancer ce n'est pas Ras qui est impliqué en général mais un autre **oncogène N myc** qui est **souvent amplifié** et qui n'est pas régulé par la neurofibromine.

## 6 : LES RHABDOMYOSARCOMES

Luigia est suivie pour un rhabdomyosarcome embryonnaire pelvien. Les enfants avec une neurofibromatose de type 1 ont un risque plus élevé par rapport aux autres de développer un rhabdomyosarcome. Matsui avait trouvé 10 enfants avec une Neurofibromatose de type 1 sur près de 800 cas soit 1.2 % (29). En 1995 **Yang** avait trouvé 5 enfants avec une neurofibromatose de type 1 sur 249 cas (près de 2 %) traités dans le même protocole entre 1982 et 1988 alors qu'il n'y en avait pas dans le groupe témoin (58).

Dans une étude plus récente **Sung** trouvait une prévalence moins élevée, 0.5 %, ainsi 5 enfants avaient une neurofibromatose de type 1 sur 1025 d'enfants traités entre 1991 et 1997 dans l'Intergrup Rhabdomyosarcoma Study Group pour des rhabdomyosarcomes (59). Les cinq enfants avaient des antécédents familiaux de neurofibromatose de type 1. Trois enfants avaient une tumeur primitive pelvienne au niveau de la prostate ou de la vessie comme cela est classiquement décrit dans la neurofibromatose de type 1. Quatre enfants avaient un rhabdomyosarcome embryonnaire comme Luigia. Sur les cinq enfants, **trois avaient rechuté et deux étaient décédés**. Un seul patient avait présenté une deuxième tumeur mais il s'agissait d'un gliome cérébelleux lié donc à la NF1 et non aux traitements.

L'auteur recommandait de rechercher cliniquement des signes évocateurs de NF1 chez les enfants avec un rhabdomyosarcome surtout les plus jeunes.

Parfois le diagnostic de rhabdomyosarcome peut être fait avant ou en même temps que celui de Neurofibromatose de type 1, notamment chez de jeunes enfants (60).

## 7 UNE FORME CLINIQUE : LA NEUROFIBROMATOSE SEGMENTAIRE

Le cas de Coralie est aussi intéressant du point de vue du diagnostic de neurofibromatose et cela illustre bien les difficultés diagnostiques parfois rencontrées .

Devant ses signes cutanés localisés au niveau abdominal, Coralie semble avoir une forme particulière de neurofibromatose dite segmentaire. Les autres examens ( consultation ophtalmologique et IRM cérébrale ) qui concernaient d'autres régions anatomiques sont normaux actuellement .De plus il n'existe pas d'histoire familiale de neurofibromatose de type 1 .

Ce type de **neurofibromatose segmentaire** correspond au niveau génétique à **une mosaïque** ce qui signifie que dans un organisme il peut coexister des tissus génétiquement différents à causes de mutations somatiques. Ce terme n'est pas propre à la neurofibromatose de type 1 et peut s'appliquer à de nombreuses pathologies génétiques. En cas de mosaïque la mutation causant la maladie n'est pas présente dans toutes les cellules et le plus souvent elle ne concerne qu'un faible nombre de cellules, ce qui fait que dans certains maladies génétiques fréquentes avec mosaïque le caryotype fait à partir de culture de leucocytes puissent être répondu comme normal si ces derniers ne sont pas porteur de l'anomalie génétique . Il faut dans ce cas faire le caryotype à partir d'autres cellules, cutanée par exemple .

De plus dans les cas de NF 1 mosaïques avec seulement des taches café au lait il convient d'éliminer quelques maladies rares qui comportent aussi des taches café au lait .

Cette forme de NF1 avait été décrite initialement par Riccardi et Eichner comme une neurofibromatose de type V. Toutes les cellules n'ayant pas une mutation de NF1, le risque global de développer une lésion liée à la perte des deux allèles serait moins élevé, aussi les **complications notamment tumorales seraient moins fréquentes** dans cette population.

Une autre caractéristique de la neurofibromatose segmentaire concerne le risque de transmettre la maladie à sa descendance seulement si leurs cellules germinales font partie des cellules avec cette mosaïque. En revanche en cas de transmission de la maladie les enfants auront une forme de NF1 généralisée. Dans les cas masculins de mosaïque, l'identification, de la mutation de NF1 à partir des cellules affectées est possible pour estimer le nombre moyen de spermatozoïdes qui ont la mutation ce qui est utile pour estimer le risque d'avoir un enfant avec une NF1 généralisée, mais cela reste impossible dans les cas féminins. Articles déjà cités

## 8 SURVEILLER TOUS LES EFFETS SECONDAIRES

**Tous les enfants du service sont suivis régulièrement et pendant un certain temps pour s'assurer de l'efficacité du traitement et dans le cas contraire traiter une rechute mais aussi pour rechercher des effets secondaires d'apparition tardive ou à révélation tardive comme une insuffisance cardiaque après utilisation d'anthracyclines et/ ou de radiothérapie thoracique ou comme des problèmes de fertilité chez des patients devenus adultes.**

Alors qu'une patiente est guérie de son cancer, elle se pose actuellement des questions sur les effets secondaires de son traitement par chirurgie et chimiothérapie, notamment sur sa fertilité. Les risques sur la fertilité et/ ou la sécrétion hormonale de certains traitements utilisés en oncologie pédiatrique sont connus depuis plusieurs décennies. On essaye de limiter ou d'éviter ses effets secondaires en discutant des indications et en réalisant des transpositions des ovaires pour les soustraire aux champs d'irradiation.

Chez les adolescents avant de débiter leur traitement par chimiothérapie on doit leur proposer de se rendre dans un service spécialisé pour une analyse et une conservation de sperme.

## **9 UNE SURVEILLANCE COMPLÈTE AVEC RECHERCHE D'UNE HTA**

Même si le sujet de cette thèse de médecine concernait les cancers chez des enfants avec une Neurofibromatose , il faut dans un souci de prise en charge de l'enfant dans sa globalité ne pas omettre d'écrire quelques mots sur une complication non tumorale de la neurofibromatose de type 1 mais **responsable d'une morbidité et d'une mortalité importante** surtout dans cette population : **l'HTA (33)**. Pour ce type de complication parfois grave , le diagnostic est simple , peu coûteux et il existe des traitements efficaces . **Il faut prendre de façon systématique la TA de tous les patients avec une neurofibromatose de type 1, enfants et adultes**. l'HTA est ici plus volontiers secondaire par exemple à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytomes et dans ce cas le traitement sera pour une part étiologique. Dans l'expérience du service un des patients garde une HTA nécessitant trois anti hypertenseurs, HTA séquellaire à des épisodes de syndromes hémolytiques et urémiques liés à une toxine bactérienne et au traitement par chimiothérapie. Ce même patient est à risque de complications cardiovasculaires précoces et il est aussi à risque pour une tumeur malignes des gaines des nerfs car il a un neurofibrome plexiforme.

## VI CONCLUSION

Cette étude rétrospective sur l'oncogénèse et neurofibromatose de type 1 ne concerne que peu de cas, mais la plupart des résultats sont en accord avec les données de la littérature.

Ainsi le diagnostic de Neurofibromatose de type 1 est rarement fait avant l'âge de 5 ans sauf dans les formes familiales et le plus souvent le **signe évocateur** du diagnostic est représenté par **les tâches café au lait**.

Dans cette série le diagnostic de NF1 était déjà connu avant la pathologie maligne dans quatre cas sur sept, pour les trois autres c'est au cours de la surveillance que le diagnostic a été évoqué puis confirmé. Cela souligne **l'importance du suivi à long terme**, au-delà des cinq ans qui permettent souvent de parler de guérison et non plus de rémission complète.

Pour une enfant le diagnostic de neurofibromatose n'est pas évident cliniquement, elle présente encore peu de signes mais cela constitue une des caractéristiques de cette maladie dont la pénétrance est très élevée mais dont les principaux signes apparaissent progressivement. Actuellement elle a une neurofibromatose dite segmentaire.

Pour les cancers survenant chez les enfants il faut garder à l'esprit que cinq pour cents des enfants avec un cancer ont un **syndrome de prédisposition aux cancers**. Il faut interroger à chaque fois les parents sur les **antécédents familiaux** généraux et oncologiques en particuliers, sur la notion de **consanguinité**. Lors du suivi il faut régulièrement ré-interroger les parents à la recherche de nouveaux cas dans la famille et savoir adresser les parents et l'enfant en **consultation d'onco-génétique**.

La Neurofibromatose de type 1 est une maladie qui prédispose à certains cancers car le gène **NF1 est un gène suppresseur de tumeur** situé sur le chromosome 17 comme p53. **La neurofibromine**, produit du gène a un **domaine GAP** qui lui permet de **réguler** physiologiquement **la protéine Ras**, qui intervient dans la prolifération et la différenciation cellulaire.

Les personnes avec une neurofibromatose de type 1 ont de façon **constitutionnelle une inactivation** d'un des deux allèles de NF1 dans chaque cellule, si le **deuxième allèle est inactivé** la protéine Ras n'est plus régulée correctement, elle reste en permanence sous sa forme active ce qui peut provoquer une prolifération cellulaire excessive.

### 1 INFORMER POUR PREVENIR

Les patients avec une neurofibromatose de type 1 sont donc prédisposés à développer plus particulièrement, mais non exclusivement des cancers dans lesquels ras intervient.

Il s'agit surtout des **tumeurs malignes des gaines des nerfs** qui sont souvent associées à la neurofibromatose de type 1, même si elles ne concernent qu'environ 5 % de ces patients. Ce cancer est de mauvais pronostic avec une survie globale à dix ans entre 20 et 40 %.

Une des hypothèses pour améliorer ce pronostic serait de **faire plus tôt le diagnostic** à un stade moins avancé et donc plus accessible à un traitement chirurgical

Il faut probablement informer et surveiller d'avantage certains patients plus à risque de développer ce type de cancer car ayant soit déjà **un neurofibrome plexiforme** soit un phénotype évocateur d'une **microdélétion** avec de nombreux neurofibromes, une dysmorphie faciale et un retard mental (42,43).

Il faut demander des examens complémentaires d'imagerie quand un neurofibrome plexiforme devient douloureux et ne pas hésiter à confier le patient à un chirurgien pour une biopsie voire une exérèse chirurgicale pour réaliser des examens anatomopathologiques et obtenir un diagnostic positif.

Mais faudrait-il aller plus loin dans la prévention de la transformation en tumeur maligne des gaines des nerfs des neurofibromes plexiformes et pratiquer systématiquement leur exérèse ?

Ce type de prévention radicale avait été proposé pour des jeunes femmes avec un syndrome de Li Fraumeni avec réalisation de mammectomies bilatérales, prophylactiques.

En fait dans cette pathologie constitutionnelle de p53 cette exérèse ne prévenait pas tous les cancers du sein car ils pouvaient se développer sur les résidus mammaires et on dispose de moyen de dépistage et de traitement.

**Il paraît plus raisonnable et plus facilement acceptable pour les patients avec une neurofibromatose de type 1 surtout ceux avec un neurofibrome plexiforme de leur proposer un suivi clinique systématique au moins semestriel pour les enfants et annuel pour les adultes afin de contrôler l'évolutivité de cette tumeur et de faire un bilan complet. En dehors de ces consultations systématiques il faut demander aux patients avec une NF1 et à ses parents de consulter un médecin devant toute modification d'un neurofibrome plexiforme ( taille, aspect, douleurs, troubles neurologiques sensitifs ou moteurs) et pour toute nouvelle tumeur car les tumeurs malignes des gaines nerveuses peuvent aussi se développer sans neurofibrome plexiforme préexistant, avec notamment des tumeurs malignes survenant dans des territoires profonds.**

Des équipes médicales ont cherché à traiter les neurofibromes plexiformes par des traitements non chirurgicaux. Différentes molécules, des agents anti-histaminique, anti-angiogéniques ont été testées mais avec des résultats discutables (61,62).

La thalidomide, médicament initialement utilisé comme hypnotique dans les années cinquante puis arrêté en raison d'effets tératogènes importants, a été utilisée dans une étude de phase I chez 20 patients avec une NF1 et un neurofibrome plexiforme. Le traitement a été bien toléré à des doses de 200 mg par jour, les effets secondaires présentés par les patients étaient ceux connus, à type de somnolence, d'éruption et de neuropathie périphérique réversible. Du point de vue de l'efficacité 4 patients ont eu une diminution de 25 % de la taille de la tumeur, ce qui est encourageant mais nécessite des études supplémentaires avec des doses supérieures (63).

## **2 : INTERET DES THERAPIES CIBLEES, DES INHIBITEURS DE LA FARNESYL TRANSFERASE**

Si du point de vue fondamental il est très intéressant de comprendre les mécanismes de l'oncogénèse, de la prolifération cellulaire normale et des systèmes de régulation de la protéine Ras par exemple, il serait d'autant plus intéressant **pour le patient** de bénéficier de traitements qui cibleraient une anomalie particulière pour être à la fois actif sur une voie tout en étant moins toxique par rapport aux traitements classiques cytotoxiques.

**L'amélioration de la connaissance des processus moléculaires impliqués dans l'oncogenèse a permis l'identification de nouvelles cibles pour le traitement des cancers.** Dans les cancers rencontrés chez les patients avec une neurofibromatose de type 1 il paraissait séduisant de **bloquer l'action de ras par de telles molécules.**

Des molécules se comportent comme des **inhibiteur de la farnesyl transférase (FTI)**. En effet la farnésyl transférase permet avec d'autres enzymes d'ancrer la protéine Ras à la face interne de la membrane cytoplasmique, ce qui constitue une des premières étapes de la transduction du signal de prolifération cellulaire via ras et MAPK (64).

Les FTI sont effectivement capables d'inhiber la transformation cellulaire et la croissance tumorale dans des modèles murins et humains avec relativement peu d'effets secondaires sur la prolifération cellulaire normale. Des FTI avaient été testés in vitro sur des cellules issues de tumeurs malignes des gaines des nerfs provenant d'un patient avec une Neurofibromatose de type 1 et la croissance cellulaire était bien inhibée avec une relation effet-dose (65).

On s'aperçoit maintenant que ras n'est pas la seule cible de ces FTI car il existe d'autres protéines impliquées aussi dans la transduction de signaux, qui nécessitent une farnésylation pour être actives.

**Les FTI sont des molécules cytostatiques qui sont donc plus efficaces dans les tumeurs peu évoluées (66).**

Il existe souvent des anomalies de ras dans les hémopathies myéloïdes que se soient dans un contexte de neurofibromatose de type 1 ou non, aussi des essais de FTI dans ces pathologies sont en cours pour évaluer leur efficacité et leur tolérance. Des essais de phase 1 et 2 dans les LAM ont montré des résultats encourageant et une bonne tolérance d'un FTI le tipifarnib ou R115777 (67).

### **3 :UNE SURVEILLANCE À LONG TERME**

Dans cette série aucun patient n'avait présenté de deuxième cancer mais dans des séries plus importantes des patients en rémission d'un premier cancer ont présenté **un second cancer** différent du premier au niveau histologique. Ce deuxième cancer est favorisé par la neurofibromatose de type 1 mais d'autres facteurs peuvent intervenir notamment les traitements utilisés pour traiter le premier cancer (41).

Il faut lors des consultations de surveillance aborder le sujet du **tabagisme**.

Il faut surveiller les patients à la fois pour rechercher une rechute localisée ou généralisée, les signes des effets secondaires des traitements mais aussi un autre cancer et les autres complications associées à la NF1, notamment en fonction des âges, de l'interrogatoire et des maladies non associées à la NF1.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Narod S A . Genetic epidemiology of childhood cancer . *Biochimica et Biophysica Acta* 1996 ; 1288 : F141-F150 .
2. Shannon K. Genetic predispositions and childhood cancer. *Environ Health Perspect.* 1998 ; 106 Suppl 3 : 801-6.
3. Gisselbrecht S. Oncogènes et leucémies : historique et perspectives .*Médecine / Sciences* 2003 ; 19 : 201-10.
4. Knudson AG. Mutation and cancer : statistical study of retinoblastoma .*Proc Natl Acad Sci USA* 1971 ; 68 (4) : 820-823.
5. Puisieux A. Syndrome HNPCC, instabilité des microsatellites et altération du gène NF1. *Bulletin du cancer* 1999 ; 86 (10) : 812-4.
6. Wang Q, Lasset C, Desseigne F, Frappaz D, Bergeron C, Navarro C , Ruano E, Puisieux A . Neurofibromatosis and early onset of cancers in h MLH –deficient children. *Cancer Research* 1999 ; 59 : 294-297.
7. Whiteside D, McLeod R, Graham G, Steckley JL, Booth K, Somerville MJ and Andrew SE . A homozygous germ-line mutation in the human MSH2 gene predispose to hematological malignancy and multiple café –au –lait spots. *Cancer Research* 2002 ; 62 :359-362.
8. Friedman JM. Epidemiology of Neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet* 1999 ; 89 (1):1-6.
9. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldar D, Bishop DT , Carey J, Baty B , Kivlin J . Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17 . *Sciences* 1987 ; 236 ( 4805) : 1100-2.
10. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement on Neurofibromatosis .*Neurofibromatosis Res Newsl* 1987 ; 3 : 3-6 .
11. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF , Chaix Y, Rodriguez D , Sanson M, Bernheim A , d'Incan M , Doz F, Stoll C , Combemale P, Kalifa C, Zeller J, Teillac –Hamel D , Lyonnet S , Zerah M ,Lacour JP, Guillot B, Wolkenstein P ,pour le réseau NF-France . Neurofibromatose 1 : recommandations de prise en charge . *Archives de Pédiatrie* 2002 ; 9 : 49-60.
12. Rodriguez D .Diagnostic et prise en charge globale des enfants atteints de neurofibromatose de type 1 . *Archives de pédiatrie* 2004 ; 11 : 545-547 .
13. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria . *Journal of child neurology* 2002 ;17 (8) : 548-554.

- 14.Korf BR . Clinical Features and Pathobiology of Neurofibromatosis 1. *Journal of Child Neurology* 2002 ;17 ( 8) : 573-577.
- 15.Young H, Hyman S, North K. Neurofibromatosis 1 : clinical review and exceptions to the rules. *Journal of Child Neurology* 2002 ; 17 ( 8) : 613-621 .
- 16.Sommelet D. La spécificité des complications tumorales bénignes et malignes de la neurofibromatose de type 1. *Archives de pédiatrie* 2004 ; 11 : 550-52.
- 17.Rosser T, Packer RJ . Neurofibromas in Children With Neurofibromatosis . *Journal of Child Neurology* 2002 ; 17 ( 8) : 585-591.
- 18.Poyhonen M, Niemela S, Herva R . Risk of malignancy and death in neurofibromatosis . *Arch Pathol Lab Med* 1997 ; 121(12): 139-43.
- 19.Guillamo JS , Créange A , Kalifa C, Grill J, Rodriguez D, Doz F, Barbarot S, Zerah M, Bastuji-Garin S, Wolkenstein P for the reseau NF France. Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 A retrospective study of 104 patients . *Brains* 2003 ; 126 : 152-60.
- 20.Laithier V, Grill J, Le Deley MC, Ruchoux MM, Couanet D, Doz F, Pichon F, Rubie H, Frappaz D, Vannier JP, Babin-Boilletot A, Sariban E, Chastagner P, Zerah M, Raquin MA, Hartmann O, Kalifa C ; French Society of Pediatric Oncology . Progression –free survival in children with optic pathway tumors : dependence on age and the quality of the reponse to chemotherapy- results of the first French prospective study for French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 2003 ; 21( 24) : 4572-8.
- 21.DeBella K , Szudek J and Friedman JM. Use of the National Institutes of Health Criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000 ; 105 (3) : 608-14.
- 22.Thomson SAM , Fishbein L, Wallace MR. NF1 mutations and molecular testing. *Journal of Child Neurology* 2002 ; 17 ( 8) : 555-561.
- 23.Viskochil D .Genetics of Neurofibromatosis 1 and the NF1 Gene . *Journal of Child Neurology* 2002 ;17 (8) : 562-570 .
- 24.Zvulunov A , Weitz R, Metzker A. Neurofibromatosis type 1 in childhood : evaluation of clinical and epidemiologic features as predictive factors for severity. *Clinical Pediatrics* 1998 ; 37 (5) :295-9.
- 25.Kayes LM , Burke W, Riccardi VM , Bennett R, Ehrlich P, Rubenstein A, Stephens K . Deletions spanning the Neurofibromatosis type 1 gene : Identification and phenotype of five patients . *Am J Hum Genet* 1994 ; 54: 424-436.
- 26.Cnossen MH, van der Est MN, Breuning MH, van Asperen CJ, Breslau-Siderius EJ, van der Ploeg AT, de Goede-Bolder A, van den Ouweland AMW, Halley DJJ, Niermeijer MF. Deletions spanning the neurofibromatosis type 1 gene : implications for genotype –phenotype correlations in neurofibromatosis type 1 ? *Hum Mutat.* 1997 ; 9 (5) :458-64 .

27. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CME, Oranje AP, Stroink H, Simonsz HJ, van den Ouweland AMW, Halley DJJ, Niermeijer MF. A prospective 10 years follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998 ; 78: 408-12.
28. Shearer P, Parham D, Kovnar E, Kun L, Rao B, Lobe T and Pratt C. Neurofibromatosis type 1 and malignancy : review of 32 pediatric cases treated at a single institution . *Medical and Pediatric Oncology* 1994 ; 22 :78-83.
29. Matsui I, Tanimura M, Koboyashi N, Sawada T, Nagahara N, Akatsuka JI . Neurofibromatosis type 1 and childhood cancer. *Cancer* 1993 ; 72 (9) : 2746-54 .
30. Korf BR. Malignancy in Neurofibromatosis Type 1. *The Oncologist* 2000 ; 5 (6) : 477-485 .
31. Sorensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-term follow-up of von Recklinghausen neurofibromatosis. *N Engl J Med* 1986 ; 314 (16) : 1010-15.
32. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet* 2001 ; 68 (5) :1110-8.
33. Zoller M, Rembeck B, Akesson HO, Angervall L . Life expectancy, mortality and prognostic factors in neurofibromatosis type 1. A twelve –years follow-up of an epidemiological study in Goteborg, Sweden. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75 : 136- 140 .
34. Zoller M, Rembeck B, Oden A, Samuelsson M, Angervall L .Malignant and benign tumors in patients with neurofibromatosis type 1 in a defined Swedish population. *Cancer* 1997 ; 79 (11) : 2125-31.
35. Kalra R, Paderanga D, Olson K, Shannon KM . Genetic analysis is consistent with the hypothesis that NF1 limits myeloid cell growth through p21 ras . *Blood* 1994 ; 84 (10) : 3435-9.
36. Shannon KM, O'Connell P, Martin GA, Paderanga D, Olson K, Dinndorf P and McCormick F. Loss of the normal NF1 allele from the bone marrow of children with type 1 neurofibromatosis and malignant myeloid disorders . *N Engl J Med* 1994 ; 330 : 597-601.
37. Side L, Taylor B, Cayouette M, Conner E, Thompson P, Luce M and Shannon K . Homozygous inactivation of the NF1 gene in bone marrow cells from children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *N Engl J Med* 1997 ; 336: 1713-20.
38. Kai S, Sumita H, Fujioka KI, Takahashi H, Hanzawa N, Funabiki T, Ikuta K, Sasaki H . Loss of heterozygosity of NF1 gene in juvenile chronic myelogenous leukemia with neurofibromatosis type 1 .*International Journal of Hematology* 1998 ; 68: 53-60 .
39. Woodruff JM . Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 Neurofibromatosis . *Am J Med Genet* 1999 ; 89 : 23-30.

40. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet* 2002 ; 39 : 311-14 .
41. Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, Shamsaldin A, Grimaud E, Raquin MA, Oberlin O, Brugières L, Feunteun J, Eschwège F, Chavaudra J, Lemerle J, Bonaiti-Pellié C. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasm after a first cancer in childhood. *The Lancet* 1997 ; 350 :91-5.
42. Wu R, Lopez-Correa C, Rutkowski JL, Baumbach LL, Glover TW, Legius E. Germline mutations in NF1 patients with malignancies. *Genes Chromosomes Cancer* 1999 ; 26 (4) : 376-80.
43. Raedt TD, Brems H, Wolkenstein P, Vidaud D, Pilotti F, Perrone F, Mautner V, Frahm S, Sciot R, Legius E. Elevated risk for MPNST in NF1 microdeletion patients. *Am J Hum Genet* 2003 ; 72 : 1288-1292.
44. Rasmussen SA, Overman J, Thomson SAM, Colman SD, Abernathy CR, Trimper RE, Moose R, Viridi G, Roux K, Bauer M, Rojiani AM, Maria BL, Muir D, Wallace MR. Chromosome 17, loss-of-heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. *Genes, Chromosomes & Cancer* 2000 ; 28 (4) : 425-31.
45. Stiller CA, Chessells JM, Fitchett M. Neurofibromatosis and childhood leukaemia / lymphoma : a population-based UKC study. *Br J Cancer* 1994 ; 70 (5) : 969-72.
46. Miles DK, Freedman MH, Stephens K, Pallavicini MP, Sievers EL, Weaver M, Grunberger T, Thompson P, Shannon KM. Patterns of hematopoietic lineage involvement in children with neurofibromatosis type 1 and malignant myeloid disorders. *Blood* 1996 ; 88 (11) : 4314-20.
47. Niemeyer CM, Arico M, Basso G, Biondi A, Cantu Rajnoldi A, Creutzig U, Hass J, Harbott J, Hasle H, Kerndrup G, Locatelli F, Mann G, Stollmann-Gibbels B, van 't Veer - Korthof E T, van Wering E, Zimmermann M. Chronic myelomonocytic leukemia in childhood: a retrospective analysis of 110 cases. *Blood* 1997 ; 89 (10) : 3534-3543.
48. Side LE, Emanuel PD, Taylor B, Franklin J, Thompson P, Castleberry RP, Shannon KM. Mutations of the NF1 gene in children with juvenile myelomonocytic leukemia without clinical evidence of neurofibromatosis type 1. *Blood* 1998 ; 92 (1) : 267-272.
49. Niemeyer CM. Juvenile myelomonocytic leukaemia and myelodysplastic syndrome. *Hematology ( Am Soc Hematol Educ Program)* 2004 ; 118-45.
50. Donadieu J, Stephan JL, Blanche S, Cavazzaana-Calvo M, Baruchel A, Herbelin C, Benkerrou M, Thomas C, Girault D, Fischer A. Treatment of juvenile chronic myelomonocytic leukemia by allogenic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1994 ; 13 (6) : 777-82.
51. Kai S, Sumita H, Fujioka K, Takahashi, Hanzawa N, Funabiki T, Ikuta K, Sasaki H. Loss of heterozygosity of NF1 gene in juvenile chronic myelogenous leukaemia with neurofibromatosis type 1. *Int J Hematol* 1998 ; 68 (1) :53-60.

52. Benessahraoui M, Aubin F, Paratte F, Plouvier E, Humbert P. Leucémie myélomonocytaire juvénile, xanthomes et neurofibromatose de type 1. *Archives de pédiatrie* 2003 ; 10: 891-894.
53. Zvulunov A, Barak Y, Metzker A. Juvenile xanthogranuloma, neurofibromatosis and juvenile chronic myelogenous World statistical analysis. *Arch Dermatol* 1995 ; 131 (8) : 904-8.
54. Tan HH, Tay YK. Juvenile xanthogranuloma and neurofibromatosis 1. *Dermatology* 1998 ; 197(1) : 43-4.
55. Jang KA, Choi JH, Sung KJ, Moon KC, Koh JK, Im DJ. Juvenile chronic myelogenous leukaemia, neurofibromatosis I and xanthoma. *J Dermatol.* 1999 ; 26 (1) : 33-5.
56. Maris JM, Wiersma SR, Mahgoub N, Thompson P, Geyer RJ, Hurwitz CG, Lange BJ, Shannon KM. Monosomy 7 myelodysplastic syndrome and other second malignant neoplasms in children with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 1997 ; 79 (7) : 1438-46.
57. Leung EW, Vanek W, Abdelhaleem M, Freedman MH, Dror Y. The evolution of juvenile myelomonocytic leukemia in a female patient with paternally inherited neurofibromatosis type 1. *Journal of Pediatric Hematology /Oncology* 2003 ; 25 (2) : 145-7.
58. Yang P, Grufferman S, Khoury MJ, Schwartz AG, Kowalski J, Ruymann FB, Maurer HM. Association of childhood rhabdomyosarcoma with neurofibromatosis type 1 and birth defects. *Genet Epidemiol* 1995 ; 12 ( 5) : 467-74.
59. Sung L, Anderson JR, Arndt C, Raney BR, Meyer WH, Pappo AS. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma : a report from the intergroup rhabdomyosarcoma study IV. *Journal of Pediatrics* 2004 ; 144 : 666- 8.
60. Reich S, Overberg –Schmidt US, Leenen A, Henze G. Neurofibromatosis 1 associated with embryonal rhabdomyosarcoma of the urinary bladder. *Pediatr Hematol Oncol* 1999. 16 ( 3) : 263-6.
61. Arun D, Gutmann DH. Recent advances in neurofibromatosis type 1. *Curr Opin Neurol* 2004 ; 17 (2) :101-5.
62. Packer RJ, Rosser T. Therapy for plexiform neurofibromas in children with neurofibromatosis 1 : an overview. *Journal of Child Neurology* 2002 ; 17 (8) : 638-41.
63. Gupta A, Cohen BH, Ruggieri P, Packer RJ, Phillips PC. Phase 1 study of thalidomide for the treatment of plexiform neurofibroma in neurofibromatosis 1. *Neurology* 2003 ; 60 (1) : 130-2.
64. Reed N, Gutmann DH. Tumorigenesis in neurofibromatosis : new insights and potential therapies. *TRENDS in Molecular Medicine* 2001; 7 (4) : 157-62.

65. Yan N, Ricca C, Fletcher J, Glover T, Seizinger BR, Manne V. Farnesyltransferase inhibitors block the neurofibromatosis type 1 (NF1) malignant phenotype . *Cancer Research* 1995 ; 55 (16) : 3569-75.

66. Mazières J, Pradines A, Favre G. Les inhibiteurs de farnésyl transférase : une cible peut en cacher une autre . *Médecine / Sciences* 2003 ; 19 : 211-6.

67. Gotlib J. Farnesyltransferase inhibitor therapy in acute myelogenous leukaemia . *Curr Hematol Rep* 2005 ; 4 (1) :77-84.

**BOUTET  
ARNAUD**

Cancérologie et Neurofibromatose de type 1 : à propos de sept enfants suivis dans le service d'onco-hématologie du CHU de Nantes .

---

## **RESUME**

**La Neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique fréquente et hétérogène. Les patients ont une susceptibilité à développer des tumeurs bénignes mais aussi des cancers car le gène nf 1 est physiologiquement un gène suppresseur de tumeur. Depuis 1987, sept enfants avec une NF1 ont été traités au CHU de Nantes. Deux enfants ont eu une tumeur maligne des gaines des nerfs ; trois enfants une leucémie dont deux une leucémie aiguë lymphoblastique ; un patient est suivi pour un rhabdomyosarcome et un autre pour un neuroblastome .Pour trois enfants le diagnostic de NF 1 a précédé celui de cancer et inversement pour les quatre autres. Le pronostic des patients avec une tumeur maligne des gaines des nerfs est sombre, un est décédé et l'autre est en phase palliative. Pour améliorer le pronostic il faudrait faire le diagnostic précocement en surveillant les neurofibromes plexiformes et en pratiquant des examens dès qu'ils deviennent symptomatiques.**

---

## **MOTS-CLES**

**\_Neurofibromatose de type 1**

**\_gène suppresseur de tumeur**

**\_tumeur maligne des gaines des nerfs**

**\_leucémies**

**-surveillance**