



كلية الطب والصيدلة
+•٠٢٤||٠|+ | +@|٤||٢+ A + @•@XO+
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

Session Mai 2018

DEDICACE

Je dédie ce travail

A ma chère épouse Bijou NGOMA,

A mes tendres enfants Graciella et David-Ethan KUTUBISA.

Je vous ai privé de ma présence pour cette entreprise ;

Merci pour votre amour, votre indulgence et votre soutien indéfectible.

REMERCIEMENTS

Plusieurs personnes m'ont accompagné, conseillé et soutenu tout au long de mes études de spécialisation

Tout d'abord, j'adresse mes sincères remerciements à mes maîtres, les Professeurs **MAAROUFI M, BOUBBOU M, ALAOUI LAMRANI Y** et **ALAMI B**, qui m'ont accordé des moments précieux de rencontre, de discussion et qui ont manifesté un intérêt profond à ma formation.

J'exprime également ma reconnaissance au Professeur **TIZNITI S**.

Mes remerciements s'adressent aussi à tous mes collègues résidents et à tous les personnels du service de radiologie pour tous ces moments passés ensemble.

Je voudrais aussi exprimer mes remerciements les plus profonds à mes parents **NUNGA R** et **NDAYA R**, à mes sœurs **KAPINGA C**, Renate, Laure, Jireh et Emmanuelle **NUNGA** ainsi qu'à la famille **NGOMA-YAMBA**.

Au Professeur Boubbou

Pour avoir inspiré le sujet de ce mémoire, m'avoir fourni les directives et pour tous les conseils que vous m'avez apportés tout au long de l'élaboration de ce travail,

Je vous adresse mes plus sincères remerciements et vous assure de mon profond respect.

PLAN

1^{ERE} PARTIE : PARTIE THEORIQUE.....	8
I. INTRODUCTION	9
II. OBJECTIFS DU TRAVAIL.....	10
III. GENERALITES	11
1. Historique	11
2. Pathogénie de la neurofibromatose de type 1	12
3. Autres neurofibromatoses	15
IV. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1.....	16
V. IMAGERIE DE LA NF1	20
1. Atteintes du SNC	21
2. Atteintes osseuses	31
3. Atteintes des nerfs périphériques	37
4. Atteintes viscérales	46
5. Atteintes cardiovasculaires	50
2^{EME} PARTIE : MATERIELS ET METHODES.....	51
I. NOTRE SERIE	52
II. MOYENS D'IMAGERIE	58
3^{EME} PARTIE : RESULTATS ET DISCUSSIONS	59
I. EPIDEMIOLOGIE	60
II. CLINIQUE	64
III. RESULTATS RADIOLOGIQUES	69
1. Atteintes encéphaliques	69
2. Atteintes des nerfs périphériques	74
3. Atteintes rachidiennes.....	81
4. Atteinte osseuse	84
5. Atteintes viscérales	85

6. Atteinte vasculaire.....	88
4^{EME} PARTIE : PRISE EN CHARGE.....	89
5^{EME} PARTIE : CONCLUSION	93
6^{EME} PARTIE : RESUME.....	95
7^{EME} PARTIE : ANNEXES	99
8^{EME} PARTIE : BIBLIOGRAPHIE.....	105

Abréviations

CISS	: Constructive Interference in Steady State
FIESTA	: Fast imaging employing steady-state acquisition
FLAIR	: Fluid attenuated inversion recovery
GVO	: Gliome des voies optiques
IRM	: Imagerie par résonance magnétique
NF1	: Neurofibromatose de type 1
NF2	: Neurofibromatose de type 2
NF3	: Neurofibromatose de type 3
NF5	: Neurofibromatose de type 5
NIH	: National Institute of Health
OBNI	: Objets Brillants non identifiés
OMS	: Organisation mondiale de la santé
PDC	: Produit de contraste
PET SCAN	: Positron emission tomography
RAU	: Rétention aigue d'urine
STIR	: Short TI of Inversion Technique
TAP	: Thoraco-abdominopelvienne
TCL	: Tache café au lait
TDM	: Tomodensitométrie
TMGNP	: Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques
VRT	: Volume rendering technique

I^{ère} PARTIE : PARTIE THEORIQUE

I. INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1), aussi dénommée la maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique, multisystémique progressive qui atteint principalement la peau, les yeux, le système nerveux central et périphérique, le squelette et les vaisseaux [1].

La NF1 est la plus fréquente des phacomatoses et des neurofibromatoses. Elle se caractérise par de multiples taches café au lait (TCL), des lentigines, des neurofibromes et des nodules iriens de Lisch [2,3].

La NF1 représente 95% de l'ensemble des neurofibromatoses. Son incidence est d'environ 1 sur 3500 et sa prévalence d'environ 1 sur 3000 – 4000. [2,4]

L'espérance de vie des patients atteints de NF1 est réduite de 8 à 21ans avec un grand nombre de décès avant l'âge de 40ans; la cause la plus fréquente de ces décès précoces est la survenue des tumeurs malignes. [2]

La NF1 est une affection bénigne chez 80 % des patients. Elle se manifeste par des tumeurs, des hamartomes ou des dysplasies. Sa principale complication est la tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques (TMGNP) [1,4].

L'imagerie intervient à différentes étapes de la prise en charge de la NF1. Elle joue un rôle dans le diagnostic de la maladie, la surveillance des lésions et dans le pronostic vital. L'IRM est l'examen de référence pour l'analyse des manifestations neurologiques de la NF1.

La NF1 est une affection multisystémique avec grande variabilité de l'expression clinique. Sa prise en charge est multidisciplinaire, nécessitant la collaboration des cliniciens, chirurgiens, radiologue, biologiste, généticiens et anatomopathologistes.

II. OBJECTIFS DU TRAVAIL

v Objectif général

Evaluer les aspects radiologiques de la NF1 rencontrés en explorations radiologiques en imagerie médicale du CHU HASSAN II de Fès.

Objectifs spécifiques

- Evaluer la prévalence des manifestations radiologiques de la NF1
- Etudier les profils épidémiologiques des lésions de la NF1 par rapport à l'âge ainsi que leurs évolutions.
- Illustrer les manifestations multisystémiques de la NF1

III. GENERALITES

III.1. Historique

Le terme de neurofibrome a été introduit en 1811 par Louis Odier [6]. Les caractéristiques anatomo-cliniques des neurofibromes ont été décrits par William Wood. La première classification histologique de ces tumeurs a été proposée par Rudolph Virchow en 1863. C'est à Friedrich Von Recklinghausen que l'on doit, en 1882, la première description d'un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il a baptisé << neurofibromatose >>. C'est à son honneur que la NF1 est baptisée la maladie de Von Recklinghausen. Au fil de temps ont été ajoutés à cette description, des tâches pigmentaires par Pierre Marie et Lewandowski en 1846 et le névrome plexiforme par Vernil [6,7].

En 1933, Cornil et Kissel, reprenant la théorie émise par Feindel en 1896, ont évoqué la dysembryoplasie neuro-ectodermique en expliquant que la participation du mésoderme est conjointe et que par ailleurs la participation de l'endoderme loin d'être exceptionnelle, peut donner lieu à des manifestations viscérales. Ainsi ils ont avancé l'hypothèse de dysplasie universelle [6,7].

En 1956, Crowe a publié un article détaillé sur les différentes manifestations de la NF1 [8].

Le caractère héréditaire avec transmission autosomique dominante de la neurofibromatose de type 1 a été démontré en 1918 par Preiser et Davenport [6,7].

En 1982, Riccardi a proposé une classification des neurofibromatoses en 8 catégories dont la distinction entre la NF1 et la NF2.

En 1987, le National Institute of Health (NIH) établit les critères cliniques de diagnostic de la NF1

La découverte du gène de la NF1 en 1990 a permis la confirmation diagnostique chez les individus qui ne remplissent pas tous les critères cliniques de la NIH, le diagnostic prénatal quand il est désiré et a également permis d'entrevoir la thérapie génique.

III.2. Pathogénie de la neurofibromatose de type 1 [9]

La neurofibromatose de type 1 est une affection génétique de transmission autosomique dominante à pénétrance complète et caractérisée par une expressivité variable même au sein d'une famille. Le gène NF1 dont les mutations sont responsables du développement de la maladie, est localisé sur le bras long du chromosome 17 en 17q11.2. C'est un gène de grande taille (environ 60 exons) codant une protéine cytoplasmique, la neurofibromine (2818 acides aminés). Cette protéine appartient à la famille des protéines GTPase activating protein (GAP), qui stimulent la faible activité spontanée de GTPase de la protéine p21Rasactivée, laquelle hydrolyse son GTP en GDP, ce qui entraîne un changement de la conformation spatiale de Ras, la rendant inactive (Fig. 1). Lorsque le gène NF1 est muté de façon hétérozygote (mutation germinale ou néo-mutation), la neurofibromine est inactive et p21Rasreste sous forme liée au GTP (Ras-GTP), active, d'où une activation constitutive, non régulée, de la voie des MAP kinases, via la kinase Raf directement activée par Ras, et donc une dérégulation des mécanismes de prolifération et différenciation cellulaire en G1-S (Fig. 1). Cette activation constitutive de la voie de signalisation des MAP kinases (Fig. 2) serait responsable du développement de tumeurs bénignes de type neurofibromes, de tumeurs malignes des gaines nerveuses mais pourrait aussi rendre compte des autres atteintes notamment pulmonaires et cardiovasculaires.

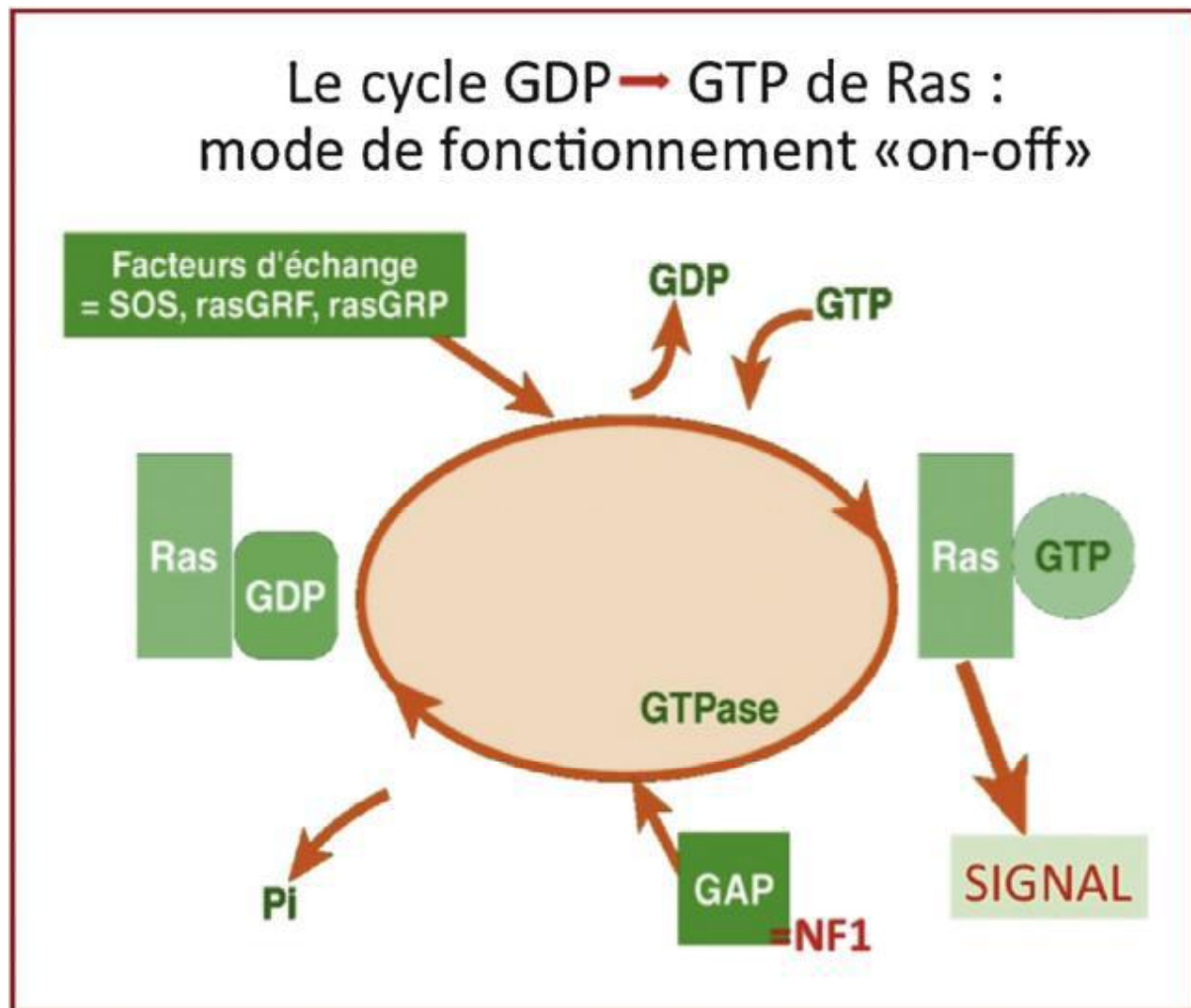


Figure 1. Mode d'action de la neurofibromine (NF1) dans le cycle GDP -> GTP de Ras. La neurofibromine est une *GTPase activating protein* (GAP) qui stimule l'activité GTPase intrinsèque faible de Ras en favorisant l'hydrolyse du GTP fixé à Ras, lorsque celui-ci est activé sous l'effet de l'activation d'un récepteur membranaire tyrosine-kinase. C'est sous cette forme, liée au GTP, que Ras est capable d'interagir avec d'autres protéines et donc de transmettre un signal intracellulaire. L'interaction de NF1 et de Ras a pour effet de libérer un phosphate libre (Pi) pour donner du GDP. Liée au GDP, RAS change de conformation spatiale et devient inactive, incapable d'interagir avec d'autres protéines. NF1 agit donc comme un régulateur négatif de la signalisation passant par Ras. D'autres GAP sont décrites dans la cellule (p120RAS-GAP notamment) et le rôle respectif de NF1 et de ces autres GAP est mal connu. Il semble cependant que NF1 soit la GAP active dans les cellules endothéliales.

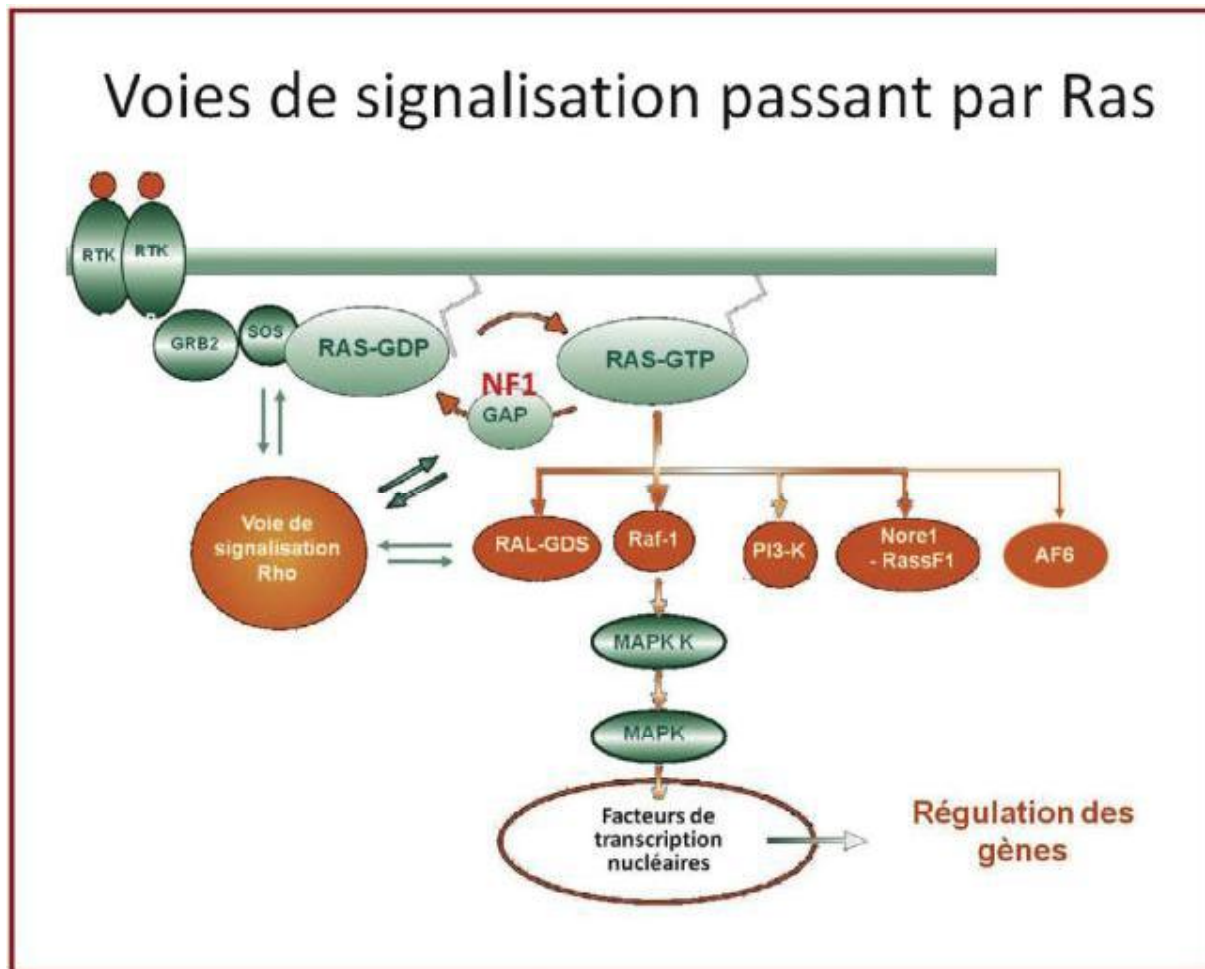


Figure 2. Les voies de signalisation en aval de Ras. Activée après stimulation d'un récepteur membranaire tyrosine kinase (EGFR, VEGFR par exemple), Ras-GTP active est capable d'interagir avec une demi-douzaine d'autres protéines, dites effectrices, car ne pouvant interagir qu'avec la forme de Ras liée au GTP. L'effecteur principal est la kinase RAF, dont l'activation entraîne une cascade de phosphorylations/activations de différentes kinases cytoplasmiques, les MAP-kinases, jusqu'à l'entrée dans le noyau de la kinase terminale de cette cascade. Dans le noyau, cette dernière phosphoryle et ainsi régule l'action de facteurs de transcription, donc l'expression de gènes impliqués dans la prolifération ou la différenciation cellulaire. Mais Ras peut aussi interagir avec la PI-3 kinase et la cascade AKT/mTor qui régulent la survie cellulaire, ou RASSF1A, codé par un gène suppresseur de tumeur qui régule, au contraire, l'apoptose.

III.3 Autres formes de neurofibromatoses

III.3.1 Neurofibromatose de type 2

La neurofibromatose de type 2 ou NF2 anciennement appelée neurofibromatose centrale est caractérisée par la survenue des schwannomes vestibulaires bilatéraux, des schwannomes des autres nerfs crâniens ou périphériques, des schwannomes cutanés, des méningiomes multiples et de cataracte subcapsulaire postérieure juvénile. Son gène est localisé sur le chromosome 22 dans la région 22q12.2 [3].

III.3.2 Neurofibromatose de type 3

La neurofibromatose de type 3 (NF3) ou neurofibromatose mixte est très rares. C'est une forme mixte qui tient à la fois de la NF1 et de la NF2 [5].

III.3.3 Neurofibromatose de type 5

Les neurofibromatoses de type 5 (NF5), également appelées neurofibromatoses segmentaires sont très exceptionnelles avec une fréquence de moins de 0,001 %. Elles sont caractérisées par la présence des neurofibromes, plus rarement des TCL, et parfois de lentigines, exceptionnellement des nodules de Lisch sur un seul segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux [5].

III.3.4 Neurofibromatose de type 6

La neurofibromatose de type 6 est caractérisée par des TCL qui demeurent isolées à l'âge adulte dans au moins deux générations, parfois associées à d'autres anomalies de la pigmentation. Plus rarement des lentigines ou des nodules de Lisch peuvent être retrouvés [5].

III.3.5 Neurofibromatose de type 7

La neurofibromatose de type 7 ou neurofibromatose à début tardif est caractérisée par l'apparition tardive des neurofibromes (après l'âge de 30 ans) [5].

III.3.6 Schwannomatoses ou neurilemmomatoses

Elles sont caractérisées par des schwannomes multiples cutanés et sous-cutanés sans schwannomes vestibulaires. Cette forme est proche de la NF2, mais avec un bon pronostic [5].

IV. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1

Les critères diagnostiques de La NF1 ont été développés à la conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) en 1987 [1-3,8]. Le diagnostic de NF1 est clinico-radiologique [1]. Il se base sur sept critères cardinaux [Tableau 1]. Le diagnostic de la NF1 est posé si deux ou plus de ces signes sont retrouvés chez le patient [1-3,8].

Tableau 1

Critères diagnostiques de la NF1

Conférence de consensus sur les neurofibromatoses (NIH, 1987)

- 1** Un apparenté du premier degré (parent, fratrie ou enfant)
- 2** Au moins 6 taches café au lait (TCL)
 - $\geq 5\text{mm}$ avant la puberté
 - $\geq 15\text{mm}$ après la puberté
- 3** Lentigines axillaires ou inguinales
- 4** Au moins deux neurofibromes (quel que soit le type) ou un neurofibrome plexiforme
- 5** Gliome du nerf optique
- 6** Au moins deux nodules de Lisch (harmatome irien)
- 7** Une lésion osseuse caractéristique
 - Pseudarthrose
 - Dysplasie osseuse du sphénoïde
 - Amincissement du cortex des os longs

Ces critères diagnostiques présentent une spécificité et une sensibilité très élevées chez les patients adultes [10]. Chez les enfants, l'utilisation de ces critères est plus délicat [3]. On estime que seulement la moitié des enfants atteints de NF1 et sans antécédent familial de NF1 rencontre les critères diagnostiques à l'âge de 1 année [3,8]. Cependant, puisque la symptomatologie évolue avec l'âge et que la pénétrance est quasi complète à l'âge de 8ans, le diagnostic sur base des critères de la NIH est possible à partir de l'âge de 4 ans [3, 8, 10, 11].

Les taches café au lait sont parmi les premières manifestations de la NF1 (figure 3). Elles peuvent être présentes en nombre suffisant dès la naissance ou apparaître au cours des deux premières années. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 90 % des cas et deviennent, au cours de la vie, souvent plus pâles jusqu'à disparaître pour certaines. Les TCL constituent un des meilleurs signes diagnostiques de NF1, presque toujours présentes avant l'âge de cinq ans. La taille et le nombre de TCL sont donc des paramètres importants à considérer : les TCL de taille supérieure à 0,5 cm dans l'enfance, et d'au moins 1,5 cm après la puberté ont valeur diagnostique à condition d'être en nombre supérieur ou égal à six. Les TCL ne sont pas spécifiques de la NF1. Elles peuvent être retrouvées dans certaines pathologies très rares (syndrome des taches café au lait, syndrome de Mc Cune Albright, syndrome de Watson...) [6,8].



Fig. 3. Taches café au lait [8]

Les lentigines également appelées « *éphélides* » désignent les TCL de petite taille qui siègent électivement dans les plis axillaires (où leur spécificité est la plus grande), dans les plis inguinaux et sous-mammaires (Fig. 4). Elles peuvent toucher la nuque, l'espace sous-mentonnier ou encore être diffuses. Elles sont rares avant l'âge de deux ans. Leur prévalence est de 80 % à l'âge de six ans [7]. Elles constituent un signe capital dans l'enfance qui permet souvent de poser le diagnostic de la NF1 chez un jeune patient porteur de nombreuses TCL [4,8].



Fig.4. Lentigines axillaires [8]

Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes (Fig. 5). Ils sont rares dans la petite enfance, apparaissent généralement pendant la préadolescence et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte (95 % des adultes atteints de NF1 en sont porteurs). Ils peuvent être cutanés, périphériques (nodulaires) ou plexiformes [6,8].

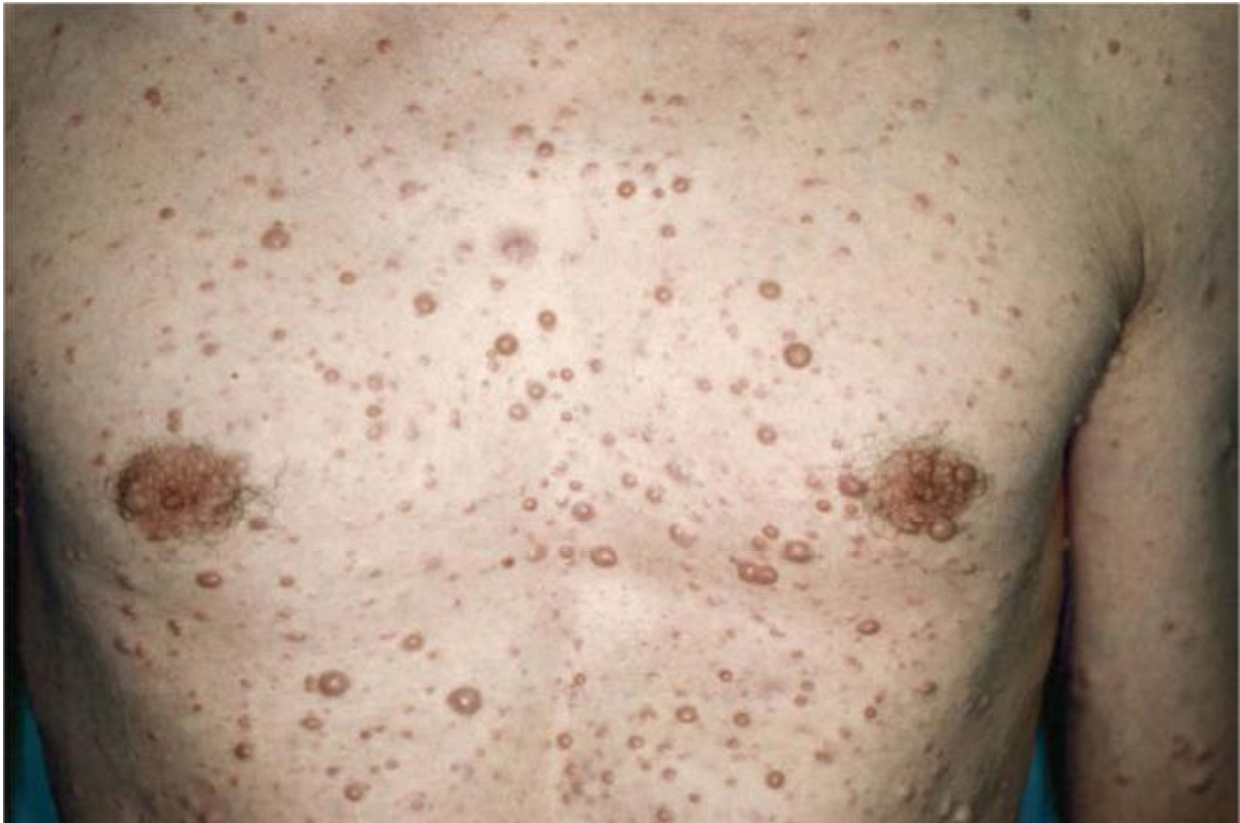


Fig. 5. Neurofibromes cutanés [8]

Les nodules de Lisch sont de petits hamartomes iriens. Ils apparaissent avec l'âge et sont retrouvés chez la majorité des patients. Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge. Ils n'entraînent pas de troubles visuels. Leur présence est quasi pathognomonique de la NF1 [8].

V. IMAGERIE DE LA NF1

L'imagerie permet, devant des lésions caractéristiques ^[1] de suspecter le diagnostic de la NF1. Elle joue un rôle prépondérant dans la détection et le suivi des complications de la maladie [1]. Elle détecte principalement les lésions au niveau de l'encéphale, du rachis, du système nerveux périphérique et des os longs (tableau 2) ^[1].

Tableau 2.

Fréquence et âge d'apparition des différentes lésions de neurofibromatose de type 1 ^[1]

Lésion	Fréquence	Age d'apparition
Cérébrale		
Gliome des voies optiques	15%	Avant l'âge de 7ans
Gliome extraoptique	2—3%	Tout âge
Hamartomes	75%	3—20ans
Sténoses de l'aqueduc	1—5%	Tout âge
Vasculopathie cérébrale	6%	Enfant
Macrocéphalie	30—53%	Enfant
Rachis		
Tumeur médullaire	1%	Tout âge
Ectasie durale (<i>scalloping</i>)	10%	3—10ans
Os		
Scoliose	10—26%	Enfant— Adolescent
Dysplasie du sphénoïde	3—11%	Avant 5ans
Dysplasie des os longs	1—4%	Enfant < 3ans
Nerfs périphériques		
Neurofibromatoses localisés	20%	Post adolescence
Neurofibromatoses diffus	10%	Enfant— adulte jeune
Neurofibromatoses plexiformes	25—50%	< 5ans
Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques	10%	Adolescent— adulte jeune
Autres		
Sténose de l'artère rénale	1%	Enfant— adolescent
Cardiopathie	2%	Enfant
Phéochromocytome	0,7%	Adulte
Cancer du sein	3%	Adulte

V.1 Atteintes du système nerveux central

V.1.1 Atteintes encéphaliques

1. Hamartomes

Les hamartomes (Fig.6), également appelés Objets Brillants non Identifiés (OBNI), sont des lésions cérébrales bénignes.

Ces lésions sont retrouvées dans les régions thalamostriées (72%), la substance blanche cérébelleuse (52%), le tronc cérébral (pont, mésencéphale), la substance blanche sous corticale (44%) et le splénium du corps calleux [1, 13-15].

En IRM, il s'agit de lésions nodulaires ou ovalaires multiples, bilatérales ou non, symétriques ou non, bien ou mal délimitées, souvent à cheval sur des régions des substances grises et de substance blanche [1].

Les OBNI présentent en T1 un signal normal ou hyperintense dans 20 à 50% des cas, attribué à un phénomène de remyélinisation [16].

Ces lésions sont hyperintenses en T2 et FLAIR, non rehaussées après injection de gadolinium, sans effet de masse ni œdème péri lésionnel [13].

Plusieurs études ont noté une élévation du coefficient de diffusion apparent (ADC) au niveau des OBNI [1].

La spectro-IRM retrouve au niveau des lésions hyperintenses en T1 une augmentation de la choline et du N-acétylaspartate [17].

Les OBNI sont présents chez 75 % des patients de 3 à 20ans. Ils augmentent en nombre et en taille jusqu'à 10ans, puis régressent et disparaissent progressivement après l'âge de 20ans [16,17].

Le diagnostic différentiel entre un hamartome et une tumeur gliale est difficile. Certains signes permettent de suspecter une tumeur gliale notamment la présence d'œdème, d'effet de masse, de prise de contraste ou une progression en taille de ces lésions après l'âge de 10ans [17, 18].

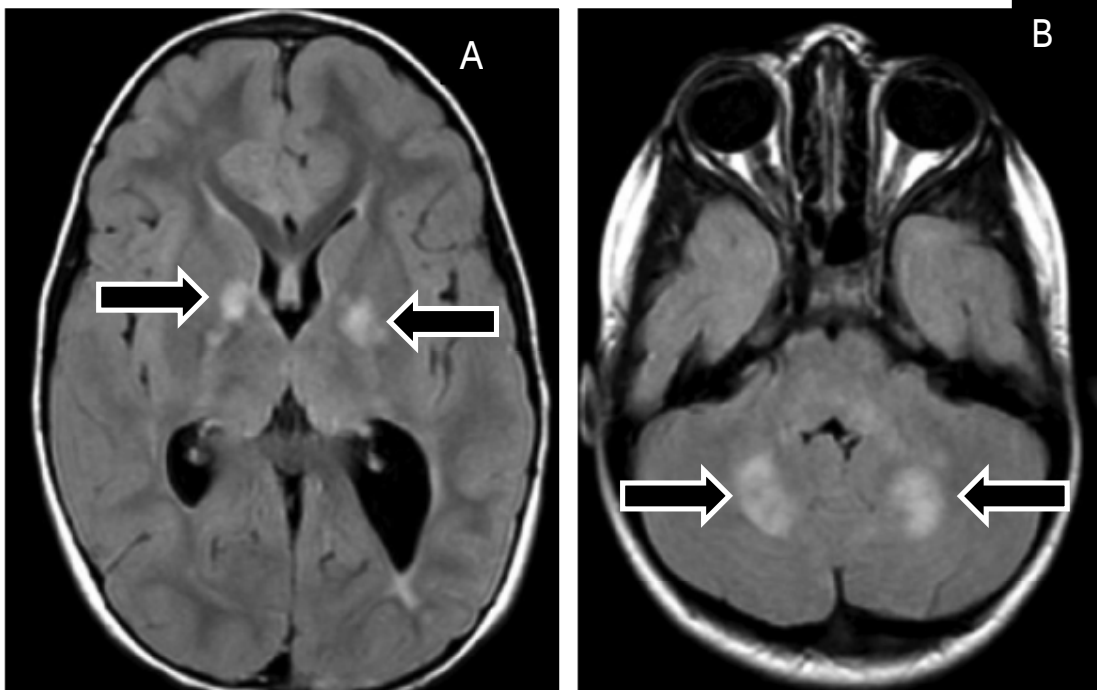


Fig.6. IRM cérébrale en coupes axiales FLAIR. Hypersignaux (A) bi-pallidale, de la substance blanche profonde et (B) du cervelet (y compris des noyaux dentelés) et du tronc cérébral : Objets Brillants Non Identifiés [19].

2. Gliome des voies optiques

Le gliome des voies optiques (GVO) est la tumeur cérébrale la plus fréquente chez les enfants atteints de la NF1, observée dans 15 à 20% des cas [1, 19,20]. Il survient le plus souvent avant l'âge de 7ans avec un pic d'incidence de 4 à 5ans [21].

Le GVO est associé à la NF1 dans 50 à 70% des cas [21]. Il est symptomatique dans 30 à 50% des cas [22].

Les manifestations cliniques incluent une exophtalmie, une baisse de l'acuité visuelle, une altération du champ visuel, un strabisme, trouble de la vision des couleurs ; une atrophie du nerf optiques ou une puberté précoce [1,22]. Le GVO associé à la NF1 est moins agressif que le GVO sporadique [18,22].

Le GVO (fig. 7) est une tumeur de bas grade, le plus souvent un astrocytome pilocytique [1]. Il atteint avec prédilection les voies optiques antérieures (chiasma et nerfs optiques) [1, 19,20]. Une atteinte bilatérale est quasi pathogmonique de la NF1 [23].

En IRM, la tumeur entraine un élargissement et un aspect tortueux des nerfs optiques, qui apparaissent en isosignal T1, en hypo- ou en hyperintenses en T2, avec un effacement des espaces sous arachnoïdiens périnerveux. La prise de contraste est variable, observée dans 56% des cas [1].

Lé GVO peut se manifester uniquement par une infiltration tumorale de la gaine méningée et des espaces sous-arachnoïdiens autour du nerf optique, rehaussée après injection de gadolinium, avec un nerf intact [1].

Il existe rarement une composante kystique (5-10%) [24].

L'extension tumorale peut se faire en arrière vers les bandelettes et les radiations optiques, latéralement vers le lobe temporal, en bas vers le tronc cérébral, ou en haut vers l'hypothalamus et le fornix [1].

L'évolution d'un GVO est imprévisible ; ce qui nécessite un suivi rapproché jusqu'à la puberté. La progression tumorale est observée dans 35-52 % des cas [1] ; la tumeur peut également régresser sans traitement [23].

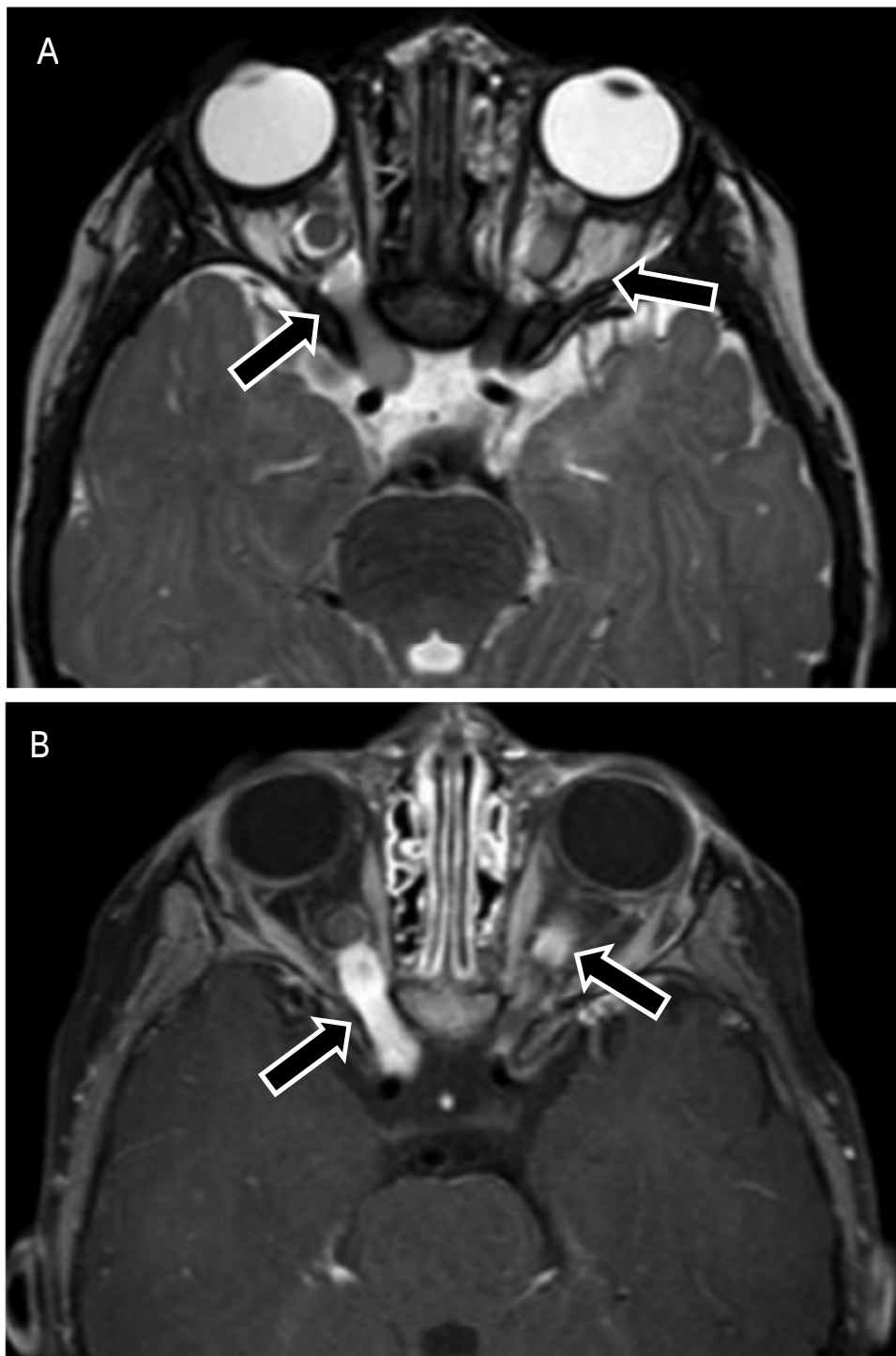


Fig.7. IRM cérébrale coupes axiales montrent (A) T2 élargissement bilatéral des nerfs optiques dans leurs segments pré-chiasmatiques et intra orbitaires ; (B) T1 avec suppression de la graisse et après injection de gadolinium, montre une prise de contraste de 2 nerfs optiques [19]

3. Gliome extra-optique

Le gliome extra-optique (8) est moins fréquent que le gliome des voies optiques, observé dans 2 à 3 % des cas. Il peut se localiser au tronc cérébral, au cervelet, aux hémisphères cérébraux, aux noyaux gris centraux et au corps calleux [1].

Ces tumeurs cérébrales surviennent chez 20% des enfants ayant présenté un gliome des voies optiques, surtout en cas de traitement par radiothérapie [1,25].

Il s'agit le plus souvent d'un gliome de grade I de l'OMS (astrocytome pilocytique) peu évolutif et rarement symptomatique [1,2].

Chez l'enfant, la tumeur cérébrale extra-optique la plus fréquente est le gliome du tronc cérébral [1]. Il est moins agressif dans la NF1 que dans les cas sporadiques. Sa localisation préférentielle est le bulbe et la jonction bulbo-médullaire puis la plaque tectale [1].

En IRM, l'aspect est celui d'une tumeur focale ou diffuse, iso- ou hypointense en T1, hyperintense en T2 et FLAIR, avec effet de masse, rehaussée ou non après injection de gadolinium.

La plupart de ces gliomes ne requièrent de traitement et nécessite une surveillance radiologique (IRM) annuelle [1,2].



Fig. 8. IRM coupe sagittale T1 après injection de gadolinium. Tumeur solido-kystique de la fosse cérébrale avec rehaussement de la composante charnue et de la paroi de la partie kystique. Ce processus comprime le V4 et le tronc cérébral avec hydrocéphalie obstructive d'amont et est responsable d'un engagement amygdaliens ^[19].

4. Macrocéphalie

La macrocéphalie est observée chez 25-53% des patients surtout les enfants [1]. Elle est liée à une mégalencéphalie, avec élargissement du corps calleux, de la substance grise et de la substance blanche. Chez l'adulte, le volume cérébral est normal, mais le volume du corps calleux reste proportionnellement augmenté [26].

5. Vasculopathie cérébrale

La Vasculopathie cérébrale est rare chez les patients avec NF1, mais grave car à risque de complications engageant le pronostic vital et fonctionnel [1,2]. Ces lésions peuvent entraîner des hémorragies et des ischémies définitives ou transitoires souvent récidivantes [1].

La plus fréquente des Vasculopathie cérébrale dans la NF1 est la sténose/obstruction artérielle progressive, qui survient dans l'enfance ou l'adolescence. Les manifestations cliniques peuvent être des céphalées, un déficit neurologique, une épilepsie, un déficit neurologique, un retard développemental ou des troubles des apprentissages, liés à une hypoperfusion cérébrale chronique [1,17].

Les sténoses prédominent sur les artères carotides communes et internes et la parties proximales et antérieures, et provoquent un syndrome de Moya-Moya [1,2,27]. Le dépistage de cette pathologie peut se réaliser par une séquence d'angio-IRM notamment en complément d'une exploration d'un gliome des voies optiques [1].

D'autres lésions vasculaires cérébrales, plus rares, ont été également décrites : ectasies et anévrismes des artères intra- et extracrâniennes, fistules et malformations artérioveineuses [27,28].

6. Sténose de l'aqueduc de Sylvius

L'hydrocéphalie par sténose de l'aqueduc de Sylvius est notée dans 1 à 5% des cas [1,29]. Elle est le plus souvent consécutive à un gliome du 3^e ventricule, à une tumeur de la fosse postérieure ou à une gliose périaqueducal [29].

V.1.2 Atteintes spinales

1. Dysplasie durale

La dysplasie durale (fig.9) également appelée ectasie durale est attribuée à une dysplasie mésodermique primitive des méninges. Elle se traduit par une expansion des méninges sous l'effet des pulsations du liquide céphalorachidien, qui provoque des empreintes sur la face postérieure des corps vertébraux (*scalloping*) et des hernies du sac méningé au travers des foramens intervertébraux (méningocèles latérales) [30,31]

Le *scalloping* vertébral est observé dans la NF1 dans 10% des cas. Il est responsable d'une déformation concave du mur postérieur des vertèbres. Il prédomine à l'étage lombaire, et apparaît entre 3 et 10ans [31]. Il est associé à d'autres anomalies osseuses : élargissement du canal rachidien et des foramens, cyphose, scoliose et voire des dislocations vertébrales [32].

Les méningocèles latérales sont associées à la NF1 dans 70 % des cas [33]. Elles sont plus fréquemment localisées à l'étage thoracique puis lombaire. Elles provoquent un élargissement des foramens intervertébraux et il existe souvent angulaire adjacente. Elles peuvent également provoquer des compressions de voisinage [1].



**Fig.9. IRM du rachis, coupe sagittale T2. Présence d'empreintes (scalloping) sur la face postérieure des corps vertébraux des vertèbres lombaires et du sacrum :
Dysplasie durale [1]**

2. Tumeurs médullaires

Elles sont rares (1%). Il s'agit d'astrocytome de bas grade ou anaplasiques. Elles sont découvertes devant des signes neurologiques ou une scoliose [1,34].

3. Neurofibromes

Ils sont rares en intradural, observés dans 40% des cas et sont situés le plus souvent le long des racines de la queue-de-cheval [35].

La neurofibromatose « spinale » (fig.10) est une variante rare de la NF1. Elle représente moins de 5 %, touche un nombre varié des racines entre 1-38 avec une distribution plus symétrique et cette forme n'est pas associée à d'autres signes cliniques classiques de la NF1 (nodules de Lisch, astrocytome, gliome optique) et génétiques. Sa principale caractéristique est la multiplicité des neurofibromes radiculaires compressifs [35-38].

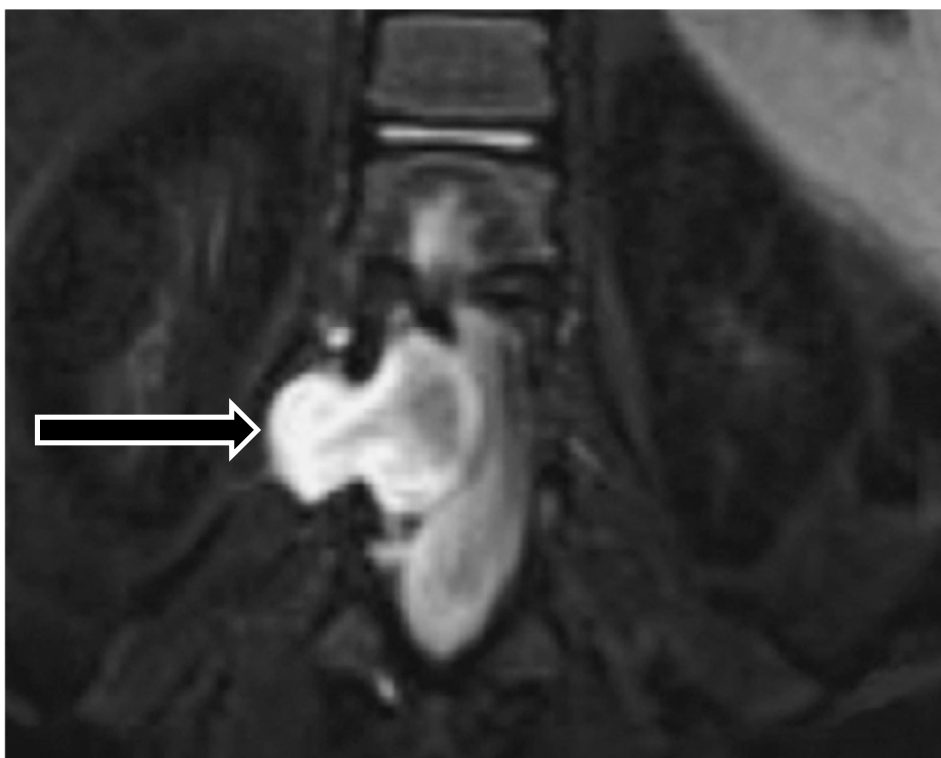


Fig.10. IRM du rachis, coupe coronale en inversion récupération (STIR).

Neurofibrome foraminal droit en sablier, hyper- et hypointense en STIR. Sa portion intracanaulaire est à l'origine d'une compression et d'un refoulement du fourreau dural vers la gauche [1]

V.2 Les atteintes osseuses.

1. Scoliose

Il s'agit de la lésion squelettique la plus fréquente dans la NF1, présente chez 10 à 26 % des enfants. Son incidence augmente avec l'âge [1,25].

Elle peut être idiopathique ou dystrophique [1].

La scoliose idiopathique est la plus fréquente, identique aux scolioses observées en dehors de la NF1 : à long rayon de courbure et apparaissant à l'adolescence.

La scoliose dystrophique (fig.11) survient plus tôt (à l'âge de 6-10 ans). La radiographie montre des anomalies osseuses caractéristiques : scalloping vertébral antérieur, postérieur ou latéral, amincissement des apophyses transverses, des côtes et des pédicules, élargissement des foramens intervertébraux [39,40].

Les scolioses sont associées aux neurofibromes dans 69 % des cas.

Les scolioses à court rayon de courbure, notamment les cyphoscolioses cervicothoraciques ont tendance à s'aggraver rapidement et peuvent se compliquer de dislocation, spondylolisthesis antérieur et protrusion de la tête costale dans le canal rachidien avec risque de complications respiratoires et de paraplégie par compression médullaire [1, 21, 42,43].

Chez un patient suivi pour la NF1, une scoliose accompagnée des douleurs et de signes neurologiques ou d'aggravation rapide nécessite la réalisation d'une IRM à la recherche d'une tumeur intra- ou para rachidienne [1].

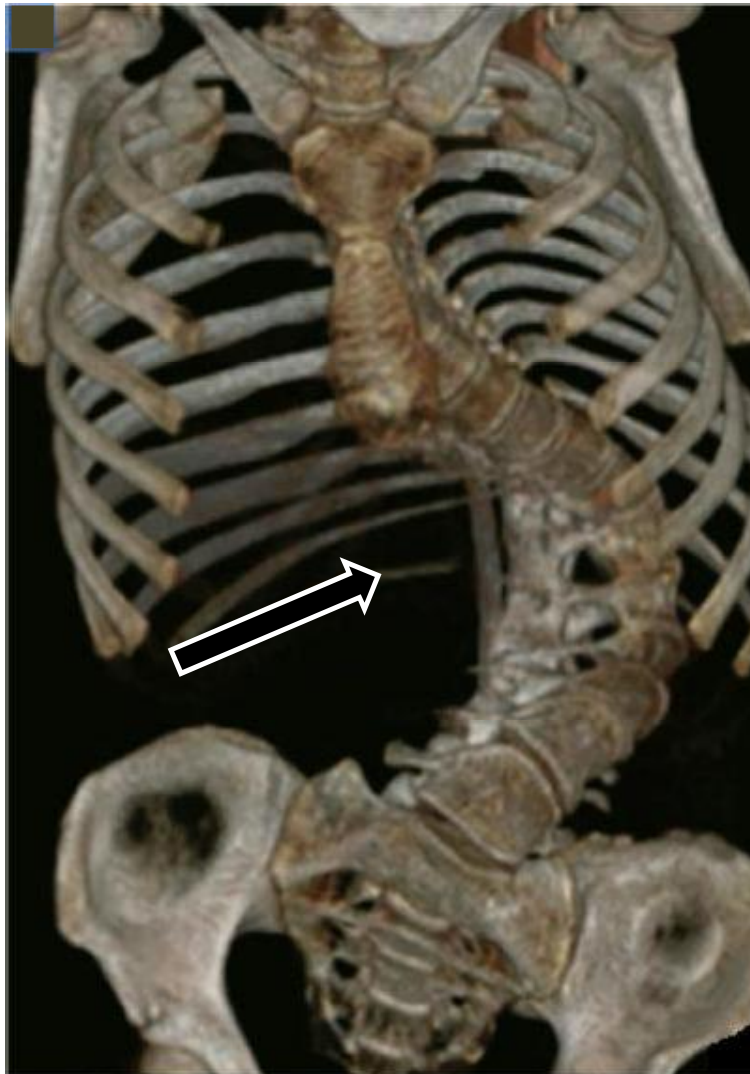


Fig.11. Scoliose dystrophique Reconstruction 3D coronale du scanner : importante scoliose dystrophique thoracolombaire avec amincissement des dernières côtes et des apophyses transverses, déformation des vertèbres et élargissement des trous de conjugaison. [1]

2. Dysplasie de la grande aile du sphénoïde

Elle correspond à l'absence de grande aile du sphénoïde, et parfois de la petite aile et du toit de l'os frontal. Elle est congénitale, souvent unilatérale, observée dans 3 à 11 % des cas et souvent découverte avant l'âge de 5ans. Dans 1 cas sur 2, elle survient dans le cadre de la NF1 [1,42].

Cette anomalie est à l'origine d'une déformation facio-orbitaire avec élargissement de l'orbite, de la fissure orbitaire supérieure, de la fosse temporale et de la selle turcique. Il peut également exister une exophtalmie pulsatile (par hernie du lobe temporal dans l'orbite) ou une enophtalmie (secondaire à une ptose du globe oculaire dans le sinus maxillaire) [43].

La dysplasie de la grande aile du sphénoïde (fig.11) est associée à un neurofibrome plexiforme dans 50 à 100 % des cas [1].



Fig. 12. Scanner cérébral en coupe axiale, déhiscence de la grande aile du sphénoïde à droite : Dysplasie de la grande aile du sphénoïde [2].

3. Lésions des os longs

Elles s'observent chez 1 à 4 % des patients avec NF1 [42]. La lésion osseuse la plus caractéristique est la déformation des os longs (fig.12) ; faite de courbure anormale de l'os, avec une sclérose et un épaissement de la corticale [1, 45]. Cette déformation peut se compliquer de pseudarthrose [46]. Ces lésions sont souvent découvertes avant l'âge de 3ans [1]. La localisation la plus fréquente est le tibia ; souvent associée à une anomalie de la fibula. Les autres localisations possibles sont possibles notamment l'ulna, le radius, le fémur et la clavicule [42].

Les autres lésions osseuses incluent des défauts corticaux, des fibromes non ossifiants multiples ou des érosions osseuses secondaires à des neurofibromes [42].



Fig.13. Dysplasie du tibia. Sur la radiographie de la jambe de face, il existe une dysplasie tibiale compliquée de pseudarthrose bifocale. Une pseudarthrose est également visible sur la fibula en regard. A noter une déminéralisation osseuse diffuse [1].

4. Défects de la voûte crânienne

Les défauts osseux de la voûte crânienne sont observés en regard lambdoïde et sagittale ^[42]. Ils seraient secondairement à la dysplasie osseuse primitive avec souvent un neurofibrome ou une ectasie primitive associés ^[1].

5. Pectus excavatum : Le pectus excavatum est observé jusqu'à 50 % des cas ^[41].

V.3 LESIONS DES NERFS PERIPHERIQUES

1. Neurofibromes

Les neurofibromes sont les plus tumeurs le plus fréquemment observés dans la NF1 [1].

Histologiquement, le neurofibrome est une tumeur des gaines des nerfs périphériques composée d'un mélange variable de cellules de Schwann différenciées, de cellules périneurales, des fibroblastes, et de fibres résiduelles myélinisées ou non (enchâssés dans la matrice extracellulaire myxoïde) [47].

On différencie les neurofibromes en quatre types selon leur aspect macro- et microscopique, et par leur localisation : les neurofibromes cutanés, localisés, diffus et plexiformes [1, 48].

1.1 Neurofibromes cutanés

Ce sont des petites tumeurs cutanées molles, le plus souvent sporadiques et solitaires. Ils sont observés chez 99 % des patients adultes. Elles ne présentent pas de risque de dégénérescence [1].

1.2. Neurofibromes diffus

Ils se présentent sous la forme d'un épaissement en plaque, mal limité du derme ou tissu sous-cutané. Ils siègent de manière préférentielle sur le tronc, les membres, la tête et le cou. Ils se rencontrent chez 10 % des patients NF1 [1, 49, 50].

En imagerie, 2 types d'aspects sont possibles : un aspect en plaque superficiel ou profond, et une forme infiltrante superficielle

Les formes en plaque ont l'aspect de masses compactes homogènes tandis que les lésions superficielles infiltrantes se traduisent par un aspect réticulé de la graisse sous-cutanée.

En échographie, ces lésions sont hypoéchogènes et hypervascularisées au Doppler couleur.

Au scanner, elles sont hypodenses et se rehaussent intensément.

En IRM, elles ont un signal iso- ou hypointense en T1, très hyperintense en T2 avec un important rehaussement après injection de gadolinium ; des structures vasculaires élargies sont souvent visibles au sein des lésions [1, 50].



Fig. 14. Patient âgé de 65 ans avec un neurofibrome diffus en plaque.

A. IRM lombaire coupe sagittale T1 montre un épais neurofibrome diffus de la peau et des tissus sous-cutanés du dos. L'aspect profond (flèche noire) de la masse est bien défini. Les petits vides d'écoulement (flèches blanches) reflètent l'importante vascularisation de la lésion.

B. IRM lombaire coupe sagittale T2 montre neurofibrome diffus (flèches blanches) est nettement hyperintense par rapport au muscle (flèche noire) [49].

1.3. Neurofibromes localisés

Les neurofibromes localisés, les types les fréquents de neurofibromes, se présentent sous la forme de lésions ovalaires ou fusiformes situées sur le trajet d'un nerf, et orientés suivant son grand axe. Les localisations au niveau des foramens intervertébraux ont une forme de sablier ^[1]. Ils sont observés chez 20 % des patients atteints de NF1, apparaissant après la puberté. Ils sont souvent multiples, bilatéraux, de grande taille et de topographie profonde ^[50,51]. Ils siègent préférentiellement sur les membres ou en para spinal, mais également au niveau du cou, dans le médiastin, les parois digestives et les organes pleins ^[1].

Souvent asymptomatiques, ils peuvent se manifester par une tuméfaction palpable, des douleurs, des compressions de voisinage ou des déformations osseuses de contiguïté ^[1]. La dégénérescence maligne de cette forme est rare ^[47].

En anatomopathologie, Les fibres nerveuses, les cellules tumorales et le collagène sont disposés dans la partie centrale de la tumeur et sont cernés d'un anneau périphérique de stroma mucoïde limité par l'épinèvre. L'aspect d'ensemble se traduit en imagerie par une image de « cible » ^[53].

En imagerie, les neurofibromes localisés sont fusiforme ou ovalaire, avec des contours nets ^[54].

En échographie, le neurofibrome est hypoéchogène ou en cible, avec un centre hyperéchogène et un anneau périphérique hypoéchogène. Il n'est pas vascularisé au Doppler couleur ^[1,55].

Au scanner, le neurofibrome est iso-hypodense par rapport aux muscles, parfois avec un aspect de cible avec une hyperdensité centrale, zone hypodense périphérique (aspect en cible). La prise de contraste est variable : absente, annulaire périphérique ou centrale en cible ^[1,56].

En IRM, le neurofibrome est en T1, iso-intense aux muscles. En T2, l'aspect du neurofibrome est variable : hyperintense, hétérogène ou en cible avec un centre hypointense et un anneau périphérique hyperintense. La prise de contraste est variable, parfois en cible centrale, surtout en présence d'une cible en T2 [51,57].

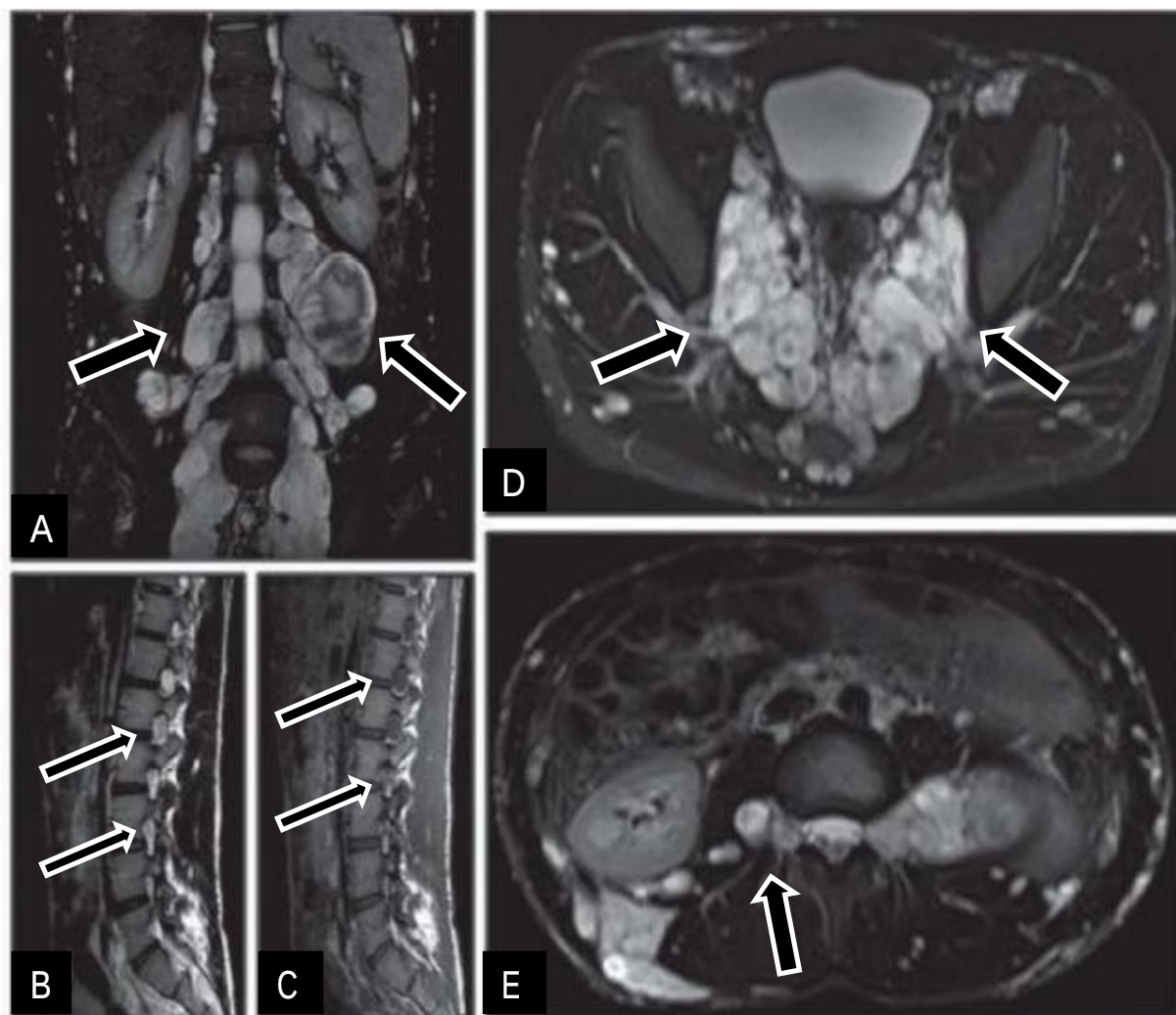


Fig. 15. Patient de 20 ans. IRM de l'étage lombaire en reconstruction (A) coronale, (B et C) sagittales et (D et E) axiales : Neurofibromes spinaux multiples hyperintenses en T2 [57].

1.4. Neurofibromes plexiformes

Les neurofibromes plexiformes correspondent à l'envahissement tumoral d'une longue portion d'un nerf et de ses branches, ou d'un plexus nerveux. Macroscopiquement, ils ont un aspect multi lobulé en grappe, en chapelet ou en sac de vers, ou parfois l'aspect d'une masse irrégulière plus diffuse et infiltrante [58].

C'est le seul type de neurofibrome qui soit spécifique de la NF1 [1]. Il est découvert dans l'enfance (5,5 ans), continue de croître pendant l'adolescence et à l'âge adulte, et est observé chez 25 à 50 % des patients [1,58]. Ils sont souvent paucisymptomatiques mais sont à l'origine des principales complications de la NF1, qui dépendent de leur topographie superficielle ou profonde. Ils sont plus fréquemment observés au niveau des plexus lombosacrés et brachial, et des nerfs intercostaux. Ils refoulent ou compriment les structures adjacentes, peuvent provoquer une scoliose, et présentent un risque d'extension intrarachidienne et de compression médullaire. Ils présentent surtout un risque de dégénérescence maligne en TMGNP de 10 % [1]. Les formes extensives (*éléphantiasis neuromatosus*) envahissent tous les tissus d'une région et provoquent d'importantes déformations [1].

En imagerie, les neurofibromes plexiformes présentent des aspects différents selon qu'ils sont profonds ou superficiels [1].

Les lésions profondes présentent, en échographie ou en IRM, un aspect multitubulé ou vermiculaire en coupe coronale, et ovalaire en coupe axiale [1].

En échographie, ces lésions sont hypoéchogènes ou en cible en coupe axiale, avec un centre hypoéchogène et un anneau périphérique hypoéchogène.

Au scanner, les neurofibromes plexiformes profonds apparaissent sous la forme des masses hypodenses, non rehaussées après injection du produit de contraste. Ils peuvent provoquer des érosions des corps vertébraux et des côtes de voisinage, et un élargissement des foramina intervertébraux [1].

L'IRM est l'examen de référence. Le protocole doit comporter des coupes en T1 sans et avec injection de gadolinium, et T2 en inversion récupération (STIR) dans les plans coronal et axial. Les coupes coronales montrent l'ensemble des lésions présentes, leur topographie et leur extension locorégionale. Ces lésions ont, en T2 et STIR un aspect en cible en coupe transversale (hyposignal central et hypersignal périphérique). En T1, ils sont iso-intenses ou discrètement hyperintenses, avec une prise de contraste souvent intense. Les lésions para spinales sont souvent bilatérales et peuvent présenter une extension intrarachidienne en sablier dans les trous de conjugaison. Les séquences Ciss ou Fiesta 3D permettent de les différencier des méningocèles latérales. Les localisations pré-sacrées peuvent s'étendre aux branches du nerf sciatique dans la fesse au travers de la grande échancrure sciatique [1].

Les neurofibromes plexiformes superficiels se développent dans les plexus nerveux sous-cutanés. Ils se présentent sous la forme de structures réticulées, vermiculaires ou nodulaires dans la graisse sous-cutanée.

En échographie, ils sont hypoéchogènes, avec un aspect infiltré hyperéchogène de la graisse sous-cutanée adjacente.

Au scanner, elles sont isodenses.

En IRM, ces neurofibromes apparaissent hypointenses en T1, hyperintenses en T2 et STIR, et se rehaussent intensément.

Les neurofibromes plexiformes superficiels de la tête et du cou sont invasifs localement. Ils se développent sur les nerfs mixtes (trijumeau [V], facial, glossopharyngien, vague). La localisation palpébro-orbitaire est retrouvée chez 1 % des patients [58], mais c'est la plus caractéristique de la maladie [59, 60].

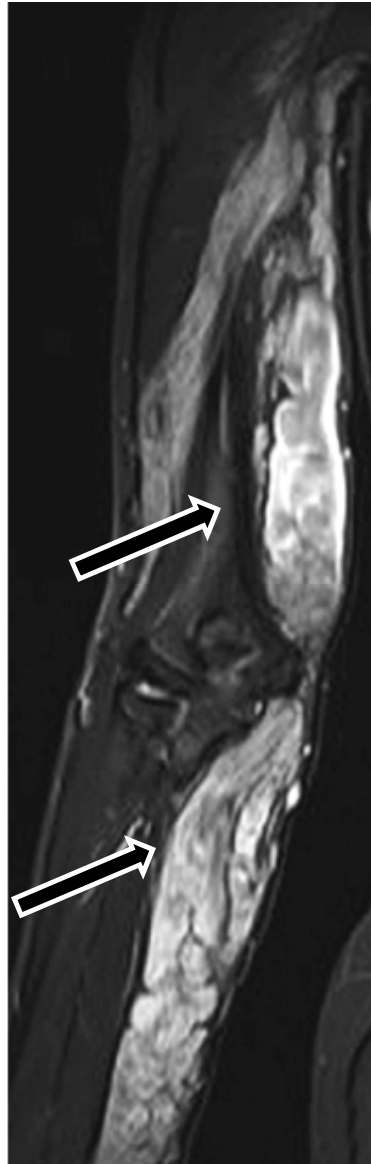


Fig. 16. IRM du membre supérieur en coupe coronale en STIR. Neurofibrome plexiforme du membre supérieur. Le neurofibrome plexiforme apparaît tubulé en coupe coronale [1].

2. Tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques

Les TMGNP (fig.15) affectent habituellement les patients âgés de 10 à 40 ans, plus tôt que dans les cas sporadiques (20 à 50 ans) [61, 62,63]. Vingt-cinq à 50 % de ces lésions surviennent dans le cadre de la NF1 [54,64]. Elles surviennent chez 10 % des patients avec NF1 [1].

Il s'agit des tumeurs de haut-grades, localement agressifs, métastatiques et récidivants, avec un taux de survie à 5 ans de 21 %, contre 42 % en cas de maladie sporadique [1,65]. Elles siègent préférentiellement sur des gros troncs nerveux (tronc, membres) et dans 40 % sur un neurofibrome plexiforme préexistant [1,47,66]. L'apparition d'une TMGNP ou la dégénérescence maligne d'un neurofibrome est suspectée devant l'augmentation rapide de taille d'un neurofibrome, la modification de sa consistance (dureté), une augmentation des douleurs qui deviennent insomniantes et/ou devant l'apparition ou l'aggravation d'un déficit neurologique [1].

Histologiquement, La TMGNP est un sarcome de haut grade constitué d'une prolifération tumorale intense de cellules de Schwann et de cellules péri-neurales. On y note des zones de nécrose et d'hémorragie. On retrouve parfois une différenciation osseuse, cartilagineuse, musculaire ou glandulaire au sein de la lésion [1,47, 67].

En imagerie, certains éléments permettent de suspecter une TMGNP: une masse de plus de 5 cm de diamètre, mal délimitée avec un œdème péri lésionnel, hétérogène en T1, sans image de cible en T2, la présence de zones hémorragiques, nécrotiques ou kystiques intra tumorales, un rehaussement hétérogène ou périphérique [53,68,69]. L'origine nerveuse de la TMGNP est suspectée par sa situation intermusculaire, le long d'un trajet nerveux, ou au sein d'un neurofibrome connu [1]. Aucun des critères d'imagerie ci-dessus ne permet toutefois d'identifier formellement une TMGNP, car ils sont parfois retrouvés dans les neurofibromes, surtout de grande taille. Des nombreuses études ont montré l'intérêt du PET-scan dans le diagnostic

de la TMGNP et sa distinction du neurofibrome. Le PET Scan est plus sensible que l'IRM corps entier dans le diagnostic de TMGNP (100 % versus 66,7 %), mais moins spécifique (74,4 % versus 97 %) [70—72]. La confrontation des résultats des deux examens permet de réduire le nombre de faux positifs et de biopsies ou exérèses inutiles [70].

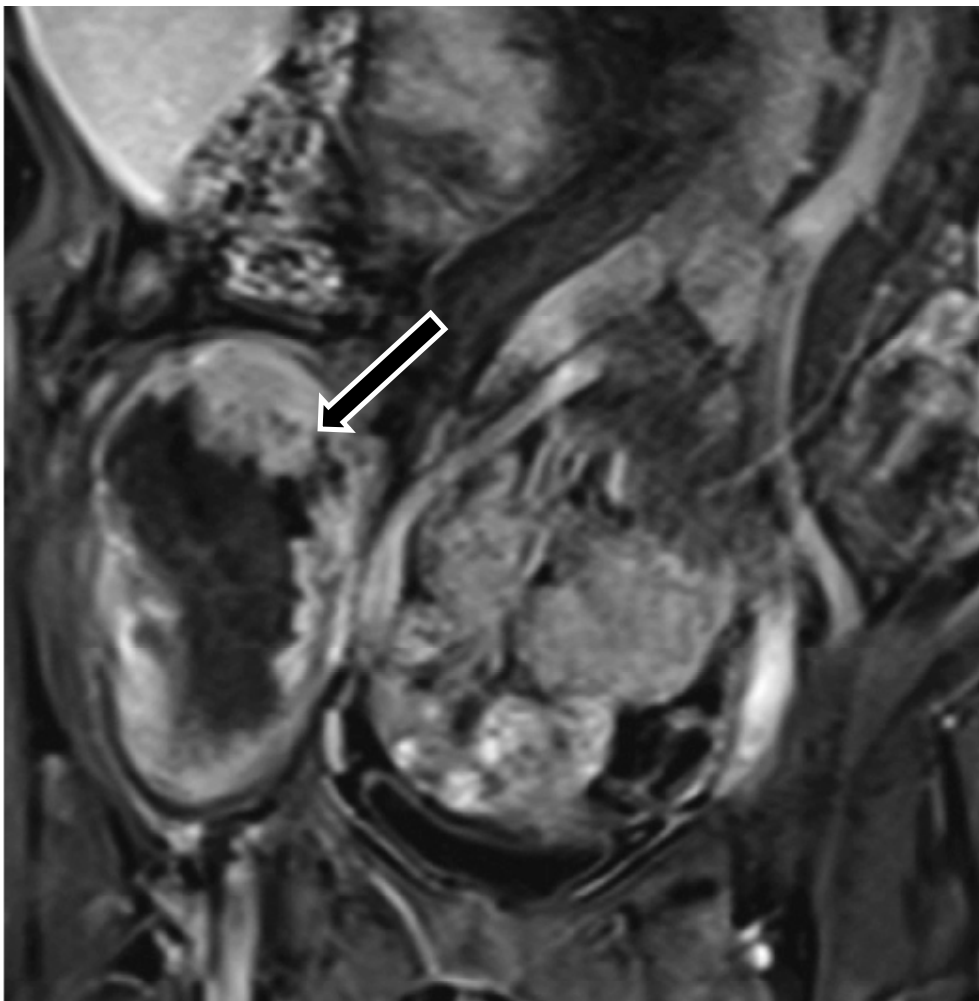


Fig.17. Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. IRM du bassin, coupe coronale en T1 avec injection de gadolinium et saturation graisseuse. Lésion de 10 cm de grand axe en fosse iliaque droite, présentant une nécrose intra tumorale et un rehaussement périphérique après injection de gadolinium [1].

V.4 LESIONS VISCERALES

V.4.1 Tumeurs gastro-intestinales

Les tumeurs abdominopelviennes surviennent à l'âge moyen de la vie, en général bien plus tard que les lésions cutanées [72]. Les manifestations digestives de la NF1 peuvent être divisées en quatre groupe [72, 73] : les tumeurs du système nerveux autonome digestif ; les tumeurs stromales ; les tumeurs endocrines du duodénum et de la région péri-ampullaire ; et les tumeurs diverses non classables dans les catégories précédentes.

1. Tumeurs des gaines des nerfs périphériques

Différents types histologiques des tumeurs des gaines des nerfs périphériques ont été décrits au niveau du tube digestif, le neurofibrome étant la manifestation la plus fréquente. Ils peuvent affecter tous les segments du tube digestif (de l'œsophage à l'anus), mais restent relativement rares par rapport aux manifestations cutanées. Cependant, on note une prévalence relativement plus élevée des tumeurs bénignes comparées aux lésions malignes [73, 74]. Les symptômes sont généralement non spécifiques, faits de douleurs abdominales, d'hémorragie digestives ou de syndrome de compression (ictère, syndrome occlusif) [73].

2. Tumeurs stromales

La fréquence des GIST au cours de la NF1 est estimée à 25-35 % des cas dans des séries autopsiques contre seulement 1,5 à 5 % des cas dans les séries cliniques [72—74]. Elles représentent la plus fréquente manifestation gastro-intestinale chez des patients avec NF1. Elles siègent préférentiellement au niveau duodénal et jéuno-iléal [74]. L'âge moyen au moment diagnostique était de 49 ans contre 56 ans pour les GIST non associées à la NF1 [74].

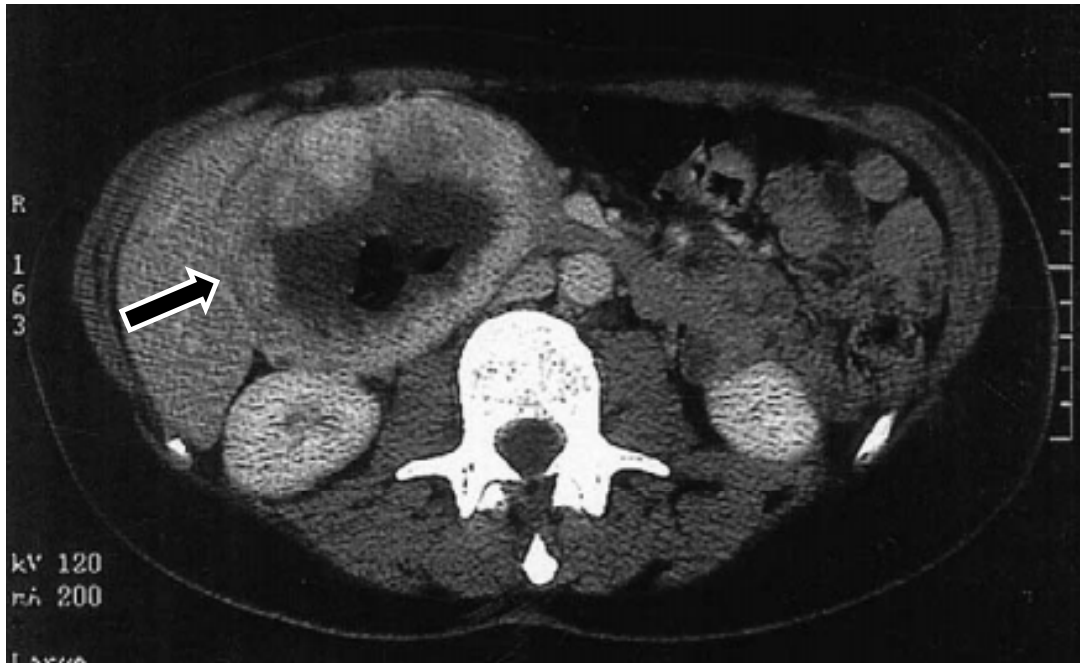


Fig.18. Coupe TDM après injection du contraste. Volumineuse tumeur excavée duodénopancréatique, refoulant le foie vers la droite et la tête du pancréas vers la gauche. GIST duodénale [72].

3. Tumeurs neuroendocrines

Les tumeurs survenant dans l'ampoule de Vater ou le duodénum péri ampullaire sont parmi les manifestations gastro-intestinales les plus caractéristiques de la NF-1 [73]. Selon une étude, 12 de 28 (43%) somatostatинomes péri ampillaires rapportés dans la littérature sont survenus chez les patients avec NF-1 par opposition à seulement 6% au niveau pancréatique [73,75].

Les autres types histologiques des tumeurs endocrines, rares également rapportés sont le phéochromocytome [1], le gastrinome [76], insulinome [77] et paragangliome gangliocytaire [78].

4. Tumeurs digestives non classables dans les catégories précédentes

D'autres types histologiques des tumeurs digestives ont été rapportés chez des patients avec NF1. Notamment des tumeurs mésenchymateuses (léiomyome, léiomyosarcome) ^[1] ; des tumeurs embryonnaires (rhabdomyosarcome, neuroblastome) ^[79] ; des adénocarcinomes péri ampullaire ^[80].

V.4.2 Atteintes pulmonaires

Les manifestations pulmonaires de la NF1 sont rares décrites dans la littérature ^[81]. Elles peuvent être classées en complications parenchymateuses bénignes et en complications malignes.

Les principales atteintes pulmonaires bénignes de la NF1 sont les neurofibromes, les kystes parenchymateux, les atteintes interstitielles pulmonaires. Ces atteintes infiltrantes peuvent évoluer vers les lésions fibrosantes ^[81, 82, 83].

Les lésions tumorales malignes pulmonaires ont été décrites sur des lésions bulleuses. La littérature note une prédominance d'adénocarcinomes pulmonaires à 72,9 %, devant les cancers à petites cellules et les cancers à grandes cellules peu différenciés ^[81, 83, 84].

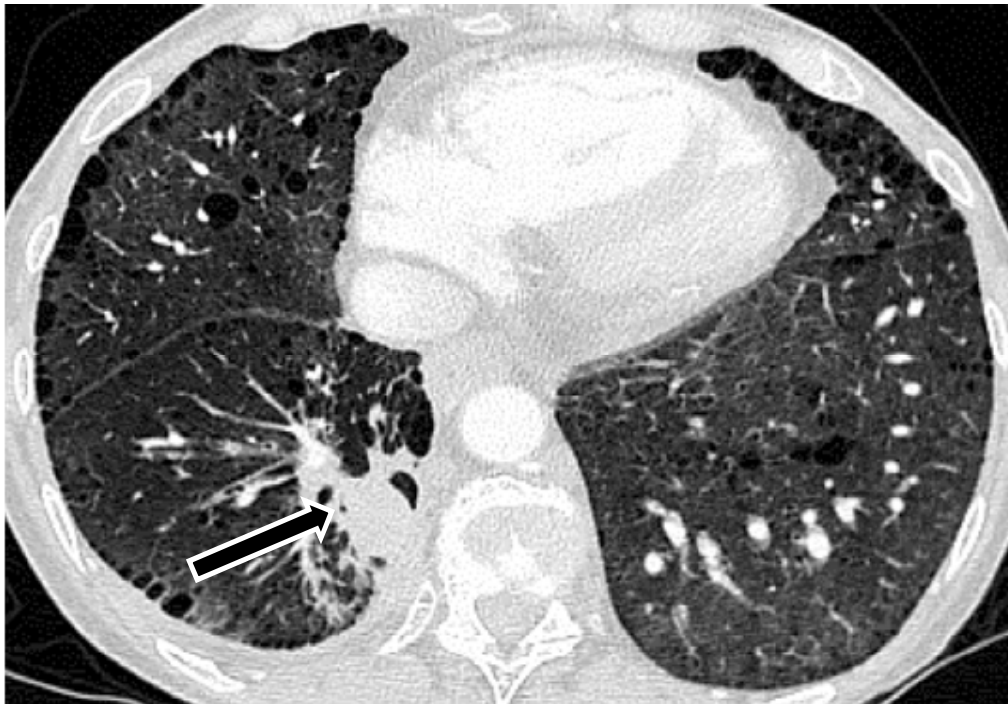


Fig. 19. TDM thoracique en fenêtre parenchymateuse. Cancer pulmonaire lobaire inférieur droit, chez un patient atteint de neurofibromatose de type 1, associé à de multiples images kystiques parenchymateuses et sous-pleurales prédominant à la partie supérieure des poumons [9]

V.5 ATTEINTES CARDIOVASCULAIRES

Des sténoses artérielles, ainsi que des anévrismes artériels et veineux, peuvent s'observer sur l'ensemble des vaisseaux, avec souvent des lésions multiples [1]. Une méta-analyse de la littérature scientifique anglophone de 1957 à 2005 avait retrouvé sur 237 patients de NF1 320 anomalies vasculaires [83].

Les lésions de l'artère rénale sont les plus fréquentes (41%) et unilatérales (68%) [84]. La sténose de l'artère rénale est plus la fréquente des atteintes vasculaires [86, 87]. C'est la principale cause d'hypertension artérielle chez l'enfant dans la NF1 [85]. Les anévrismes des artères rénales sont souvent intrarénaux [86].

Les artères carotides, vertébrales ou cérébrales sont les plus souvent les sièges des anévrismes (19 % des cas), qui surviennent souvent dans la troisième décennie et atteignent plus les femmes (72%). La coarctation et les anévrismes de l'aorte abdominale, avec ou sans atteinte rénale et mésentérique, ont été signalés dans 12% des cas [85, 87-90].

2EME PARTIE : MATERIELS ET METHODES

I. NOTRE SERIE

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 40 patients, colligés au service de radiologie du CHU Hassan II de Fès entre Janvier 2014 et décembre 2017. Les patients ont été sélectionnés suivant les informations contenues dans la base de données cliniques du CHU Hassan II, HOSIX® et dans le système d'archivage d'images du service de radiologie VISIONPACS®. Les patients ont été adressés soit pour suspicion clinique de la neurofibromatose de type 1 soit pour surveillance des malades.

- Critères d'inclusion :
 - o Seuls les patients dont le diagnostic de NF1 est certains selon les critères diagnostiques du NIH 1987 (au moins 2 des 7 critères diagnostiques)
- Critères d'exclusion :
 - o Les patients n'ayant pas réuni tous les critères diagnostiques du NIH
 - o L'absence d'information nécessaire à l'étude dans la base de données HOSIX®

Tableau 3

Données épidémiologiques

N°	Age	Sexe	Caractère familial ou sporadique
1	28	M	Sporadique
2	56	M	non précisé
3	10	F	Familial
4	4	M	non précisé
5	18	F	Sporadique
6	7	F	Familial
7	21	F	Familial
8	6	M	non précisé
9	3	M	non précisé
10	32	F	non précisé
11	6	F	non précisé
12	29	F	Familial
13	50	F	non précisé
14	25	F	non précisé
15	12	M	non précisé
16	17	M	non précisé
17	24	F	Sporadique
18	37	F	Familial
19	52	M	non précisé
20	4	F	Familial
21	44	M	non précisé
22	44	M	non précisé
23	15	M	non précisé
24	7	M	Familial
25	41	F	Sporadique
26	11	F	non précisé
27	7	M	non précisé
28	11	F	non précisé
29	8	F	non précisé
30	3	M	non précisé
31	23	F	non précisé
32	11	F	Sporadique
33	7	F	non précisé
34	33	F	non précisé
35	5	M	Sporadique
36	38	M	Familial
37	19	F	non précisé
38	37	M	Sporadique
39	22	F	non précisé
40	39	F	Sporadique

Tableau 4

Motifs de demande d'examen radiologiques

N°	Age	Sexe	TCL	Epilepsie	Retard mental	Syndrome de masse	Autres
1	28	M	1	0	0	Lombaire	
2	56	M	0	0	0	Lombaire	
3	10	F	1	0	0	—	
4	4	M	1	0	0	Orbitaire	
5	18	F	1	0	0	cuisse droite	
6	7	F	1	1	1	—	
7	21	F	1	0	0	Frontales	
8	6	M	1	0	0	—	
9	3	M	1	0	0	—	
10	32	F	0	0	0	Lombaire	
11	6	F	1	0	0	—	
12	29	F	1	0	0	cuisse gauche	
13	50	F	0	0	0	Lombaire	
14	25	F	0	0	0	cuisse droite	
15	12	M	1	0	0	—	
16	17	M	1	0	0	avant-bras droit	
17	24	F	1	0	0	Pelvis	
18	37	F	1	0	0	Pectoral	
19	52	M	1	0	0	—	
20	4	F	1	0	0	—	
21	44	M	0	0	0	Cervicale	
22	44	M	0	0	0	—	
23	15	M	1	0	1	—	
24	7	M	1	1	0	—	
25	41	F	1	0	0	Frontale	
26	11	F	1	0	0	Jugale	
27	7	M	1	0	1	—	
28	11	F	1	1	0	—	
29	8	F	1	0	1	—	
30	3	M	1	0	0	—	RAU
31	23	F	1	1	0	—	
32	11	F	1	0	0	Jugale	
33	7	F	1	0	0	—	
34	33	F	0	0	0	Pelvis	
35	5	M	1	1	0	—	
36	38	M	0	0	0	cuisse droite	
37	19	F	0	0	0	cuisse droite	
38	37	m	1	0	0	multiples masses	
39	22	F	1	0	0	Pelvis	
40	39	F	0	0	0	Pelvis	

TCL : Taches Café au Lait ; RAU : Rétention Aigue d'Urine

Tableau 5

Modalités d'imagerie réalisée

N°	Age	motif de demande d'examens			Modalités d'imagerie	
		TCL	Syndrome de masse	Autres	TDM	IRM
1	28	1	lombaire		TAP	Cérébromédullaire
2	56		lombaire			Lominaire
3	10	1				Cérébrale
4	4	1	orbitaire			Cérébromédullaire
5	18	1	cuisse droite			cuisse droite
6	7	1		épilepsie, RM		Cérébrale
7	21	1	frontales			Cérébrale
8	6	1				Cérébrale
9	3	1				Cérébrale
10	32		cervicale et lombaires			cérébromédullaire
11	6	1				Cérébrale
12	29	1	cuisse gauche			cuisse gauche
13	50		lombaire			cérébromédullaire
14	25		cuisse droite			cuisse droite
15	12	1				Cérébrale
16	17	1	avant-bras droit			
17	24	1	pelvis			Pelvis
18	37	1	pectoral			Dorsolominaire
19	52	1				Cérébrale
20	4	1				Cérébrale
21	44		cervicale			Cervicale
22	44					cérébromédullaire
23	15	1		retard mental		cérébromédullaire
24	7	1		épilepsie		Cérébrale
25	41	1	frontale		crane	
26	11	1	jugale			Cérébrale
27	7	1		retard mental		Cérébrale
28	11	1		épilepsie		Cérébrale
29	8	1		retard mental		Cérébrale
30	3	1		RAU		Pelvis
31	23	1		épilepsie		Cérébrale
32	11	1	Jugale			Cérébrale

Tableau 5 (suite)

Modalités d'imagerie réalisée

N°	Age	motif de demande d'examens			Modalités d'imagerie	
		TCL	Syndrome de masse	Autres	TDM	IRM
33	7	1				Cérébrale
34	33		Pelvis			Cérébrale
35	5	1		épilepsie		Cérébrale
36	38		cuisse droite		CTAP	
37	19		cuisse droite			cuisse droite
38	37	1	multiples masses		TAP	
39	22	1	Pelvis			Pelvis
40	39		Pelvis			Pelvis

Tableau 6

Résultat : Objets Brillants Non Identifiés

N°	Age	Localisation des OBNI
3	10	bi pallidal et capsule interne droite
4	4	bi pallidal, thalamus droit, hémisphères cérébelleux
6	7	bi pallidal, capsulaire interne gauche, cervelet
8	6	NGC, capsules interne et externe bilatérales, thalami
9	3	thalami, vermis cérébelleux
11	6	bi pallidal
15	12	capsulaire interne droite et substance blanche périventriculaire
23	15	capsulaire interne droite
24	7	bi pallidal
27	7	bi pallidal
28	11	substance blanche profonde
29	8	capsulolenticulaire bilatéral et pédoncules cérébelleux
31	23	substance blanche profonde
33	7	bi pallidal et noyaux dentelés
35	5	bi pallidal et noyaux dentelés

Tableau 7

Résultat : GVO et gliome cérébraux

N°	Age	Gliome des voies optiques	Gliome cérébral bas grade
3	10	rétrobulbaire gauche	—
8	6	—	pédonculaire et hémisphères cérébelleux
11	6	—	—
22	44	—	frontale et médullaire
27	7	nerf optique droit	—
28	11	—	astrocytome sous épendymaire
33	7	nerf optique gauche	

Tableau 8

Résultat : Neurofibromes

N°	Age	Localisation des neurofibromes (type)
1	28	Lombaire
2	56	Lombaire
4	4	orbitaire droite (plexiforme)
5	18	cuisse droite
7	21	Parties molles frontales
10	32	cervico- lombaire (plexiforme)
12	29	cuisse gauche (plexiforme)
13	50	cervicale et lombosacrée
14	25	cuisse droite (plexiforme)
16	17	avant-bras
17	24	lombo-pelvienne
18	37	Pectorale (plexiforme)
26	11	nerf v2 gauche
32	11	para pharyngée et jugales gauches
34	33	Lombo-pelvienne
37	19	cuisse droite (plexiforme)
38	37	Neurofibromes diffus
39	22	pelvienne (plexiforme)
40	39	Pelviens

Tableau 9

Résultat : TMGNP

N°	Age	Localisation
21	44	Cervicale
25	41	Frontale
36	38	Cuisse droite

Tableau 10

Résultat : Autres complications

No	Age	Autres complications
1	28	ectasie lombaire et méningocèles foraminales gauche étagées
4	4	dysplasie grande aile du sphénoïde
18	37	phéochromocytome, scoliose dorsale avec méningocèle antérolatérale
19	52	anomalie veineuse de développement frontale droite
23	15	scalloping vertébral
30	3	rhabdomyosarcome prostatique embryonnaire
36	38	ectasie sacrée avec méningocèle
38	37	ectasie et scalloping lombaire
39	22	Ectasie et scalloping lombaire

II. MOYENS D'IMAGERIE

Ce travail se basera essentiellement sur les complications de la neurofibromatose de type 1 retrouvées en IRM et TDM.

Les protocoles d'imagerie seront précisés pour chaque niveau corporel exploré.

3 EME PARTIE :

RESULTATS ET DISCUSSION

I. EPIDEMIOLOGIE

1. L'âge

L'âge moyen de patients est de $21,6 \pm 15,5$ ans avec des extrêmes d'âge entre 3 et 56 ans.

Dix-neuf patients sur 40 (soit 47,5 %) étaient âgés de moins de 18 ans dont 12 (30 %) avaient moins de 9 ans. Six patients (soit 15 % de la population) étaient âgés de plus de 40 ans.

Nous avons reparti les patients en 5 tranches d'âge :

- 0 à 8 ans : 12 patients
- 9 à 17 ans : 7 patients
- 18 à 30 ans : 9 patients
- 31 à 40 ans : 6 patients
- 41 à 54 ans : 6 patients

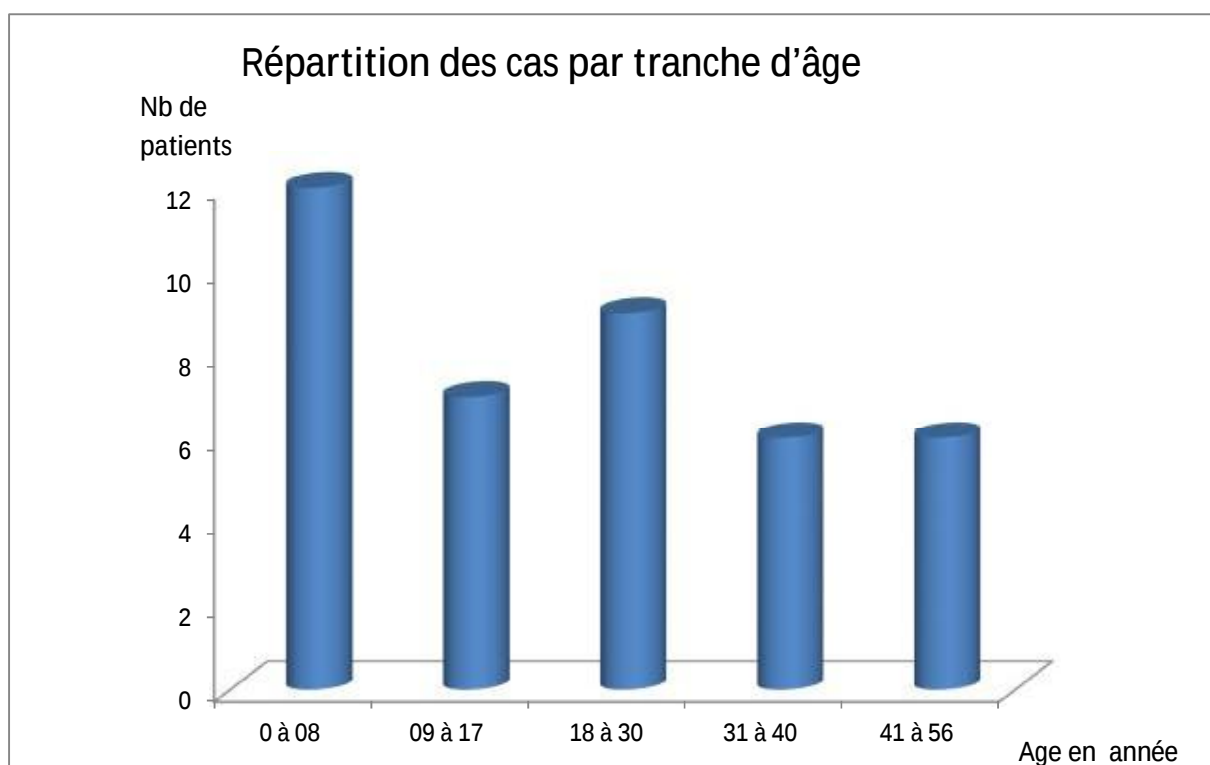


Fig.20 : Histogramme à cylindres représentant le nombre de patients par tranches d'âge.

2. Le sexe

Notre travail a retrouvé 23 femmes versus 17 patients de sexe masculin. Cette prédominance féminine diffère ce qu'on trouve dans la littérature internationale avec une sex-ratio de 1 [1,42].

Cependant ce résultat rencontre celui retrouvé par MIKOU dans sa thèse, réalisé également dans la population de Fès et de sa région [7]. Elle avait noté une nette prédominance féminine de 65 %, en se basant sur la base de données de consultations du service de dermatologie du CHU Hassan II de Fès. Elle avait expliqué cette différence par le fait que, à la différence des femmes, les hommes n'ont pas tendance à consulter pour de préjudice esthétique. Cette hypothèse nous paraît plausible puisque, dans la population des patients âgés de 18 ans ou moins nous avons retrouvé une sex-ratio de 1 ; tandis que dans la population des malades âgés de plus de 19, nous noté une nette prédominance féminine de l'ordre de 65% également.

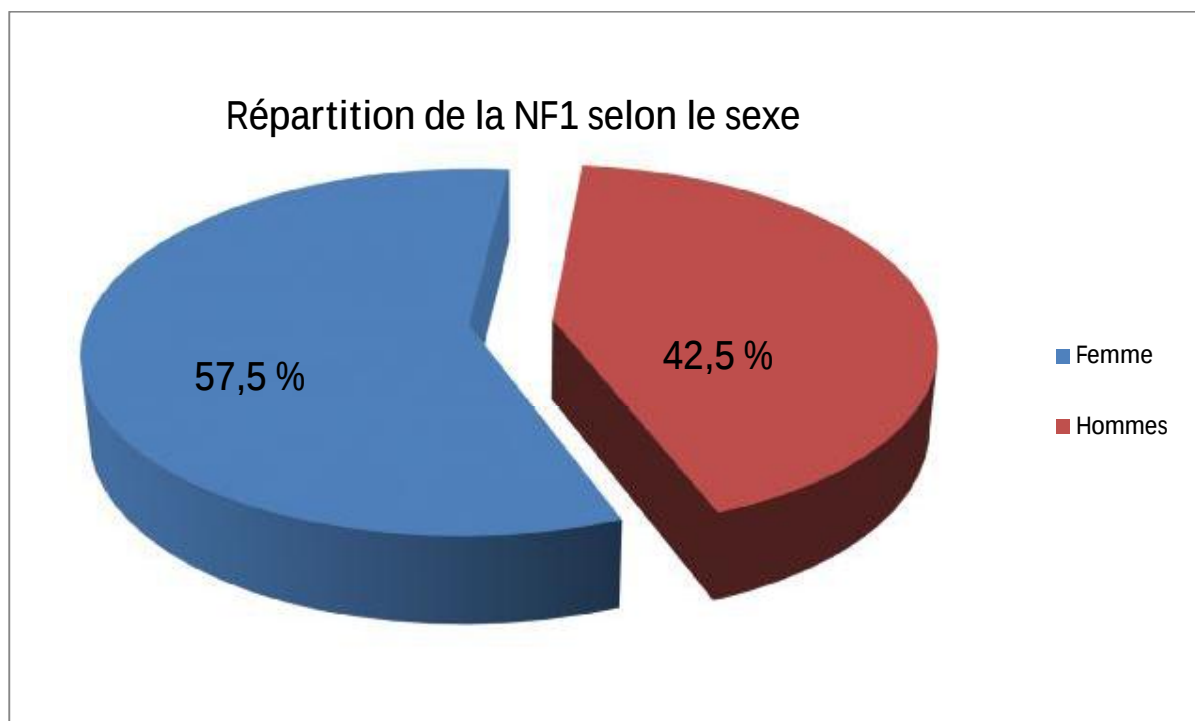


Fig. 21 : Graphique à secteurs éclatés illustrant la répartition des patients selon le sexe

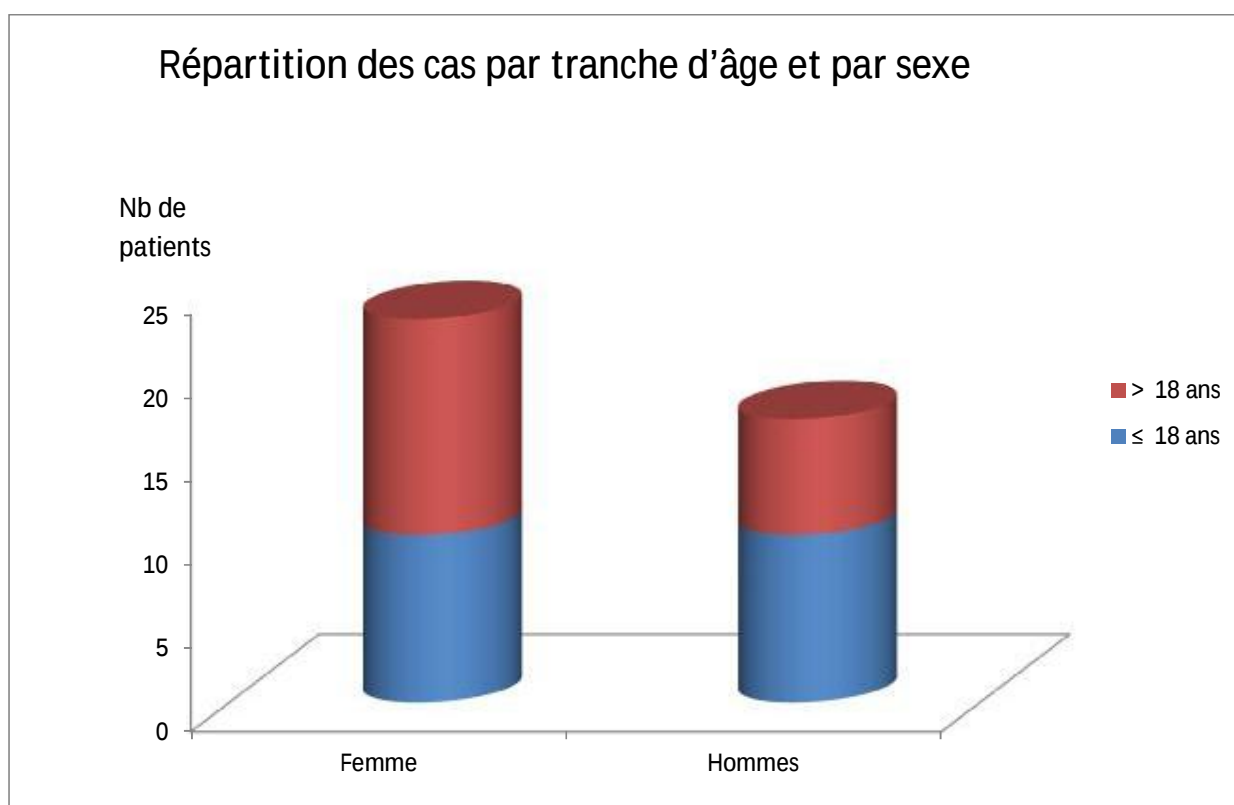


Fig. 22 : Histogramme à cylindres empilés illustrant la répartition des patients selon le sexe et par tranche d'âge.

3.Mode de transmission de la NF1

Sur les 40 patients, nous n'avons retrouvé que chez 18 patients des informations sur le mode de transmission de la maladie. Dans ce sous-groupe de 18 patients, le caractère familial de la maladie a été noté chez 9 patients (soit 50 %). Chez la moitié restante des patients, une atteinte familiale de maladie n'a pas été retrouvée (forme sporadique de la NF1).

Notre étude a noté 50 % des formes sporadiques de la NF1 et 50 % des formes familiales. Ceci rejoint également les résultats de la littérature internationale ^[1,2].

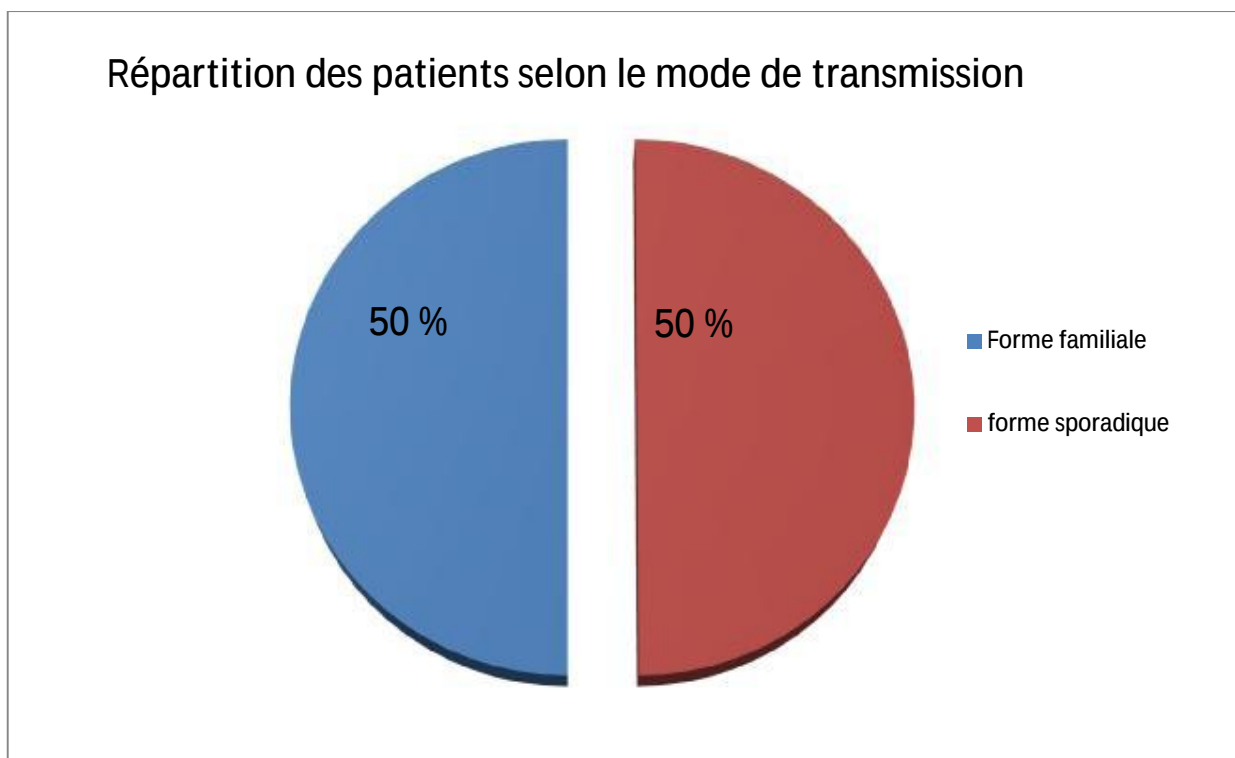


Fig. 23: Graphique à secteurs éclatés illustrant la répartition des patients selon le mode de transmission de la maladie

II. CLINIQUE

1. Motifs de demande d'examen radiologique

Nous avons noté 5 motifs de demande d'examen radiologique. Certains patients ont présenté plus d'un symptôme. Les TCL ont été le premier motif de demande d'examen radiologique ; suivi de syndrome de masse (neurofibrome).

Tableau 3

Motif de consultation des patients adressés pour examen radiologiques

Motifs de demande d'examen radiologique	Nb d'individus
Taches café au lait	30
Syndrome de masse	22
Epilepsie	5
Retard moteur	4
Rétention aigue d'urine	1

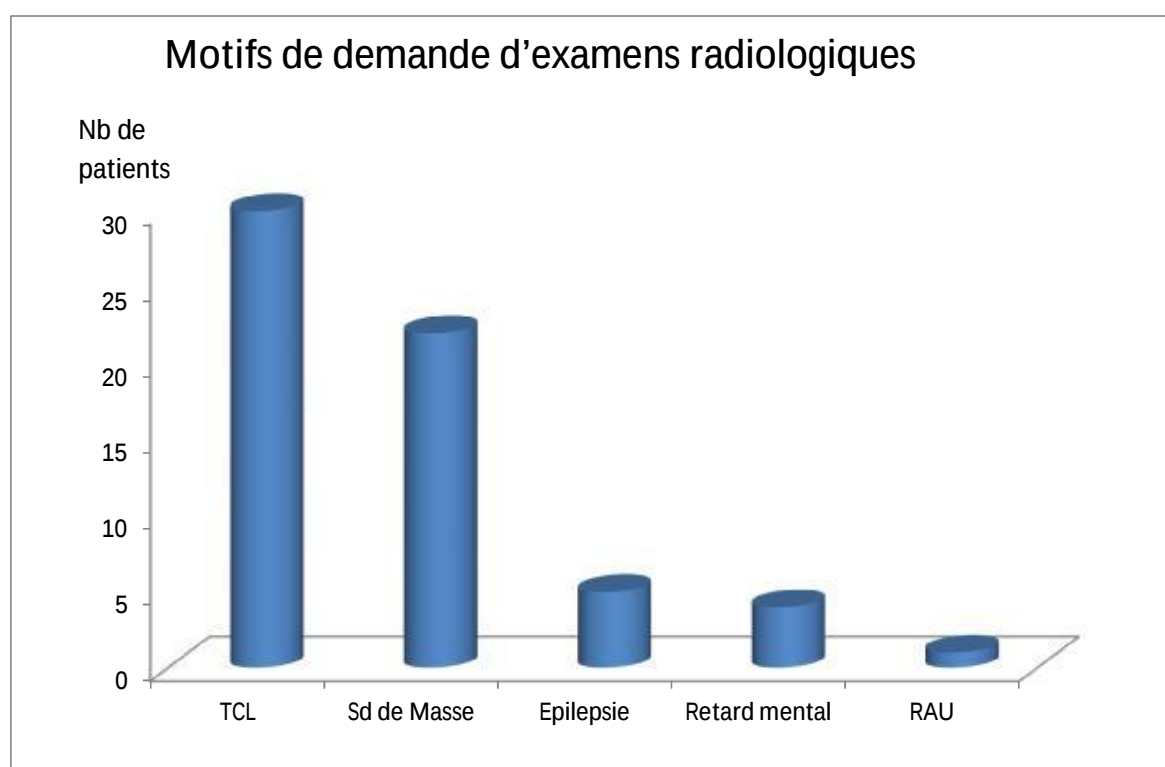


Fig. 24 : Histogramme à cylindre illustrant les de demande d'examens radiologiques.

1.1. Taches café au lait

Les taches café au lait ont constitué le motif de demande d'examens radiologiques chez 30 de nos patients. Ils étaient âgés de 3 à 52 ans avec une moyenne d'âge de $17,4 \pm 4,1$ ans. Elles ont été retrouvées chez tous les patients âgés de moins de 18 ans. Ils ont constitué le motif principal de consultation de près de 50 % des patients dans cette sous population.

Tableau 4

Répartition des TCL par tranches d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas de TCL	Nb total de cas de NF1	% Nb de cas de TCL / cas NF1
0 — 8 ans	12	12	100 %
9 — 17 ans	7	7	100 %
18 — 30 ans	7	9	77,78 %
31 — 40 ans	3	6	50 %
41 — 56 ans	1	6	16,67 %

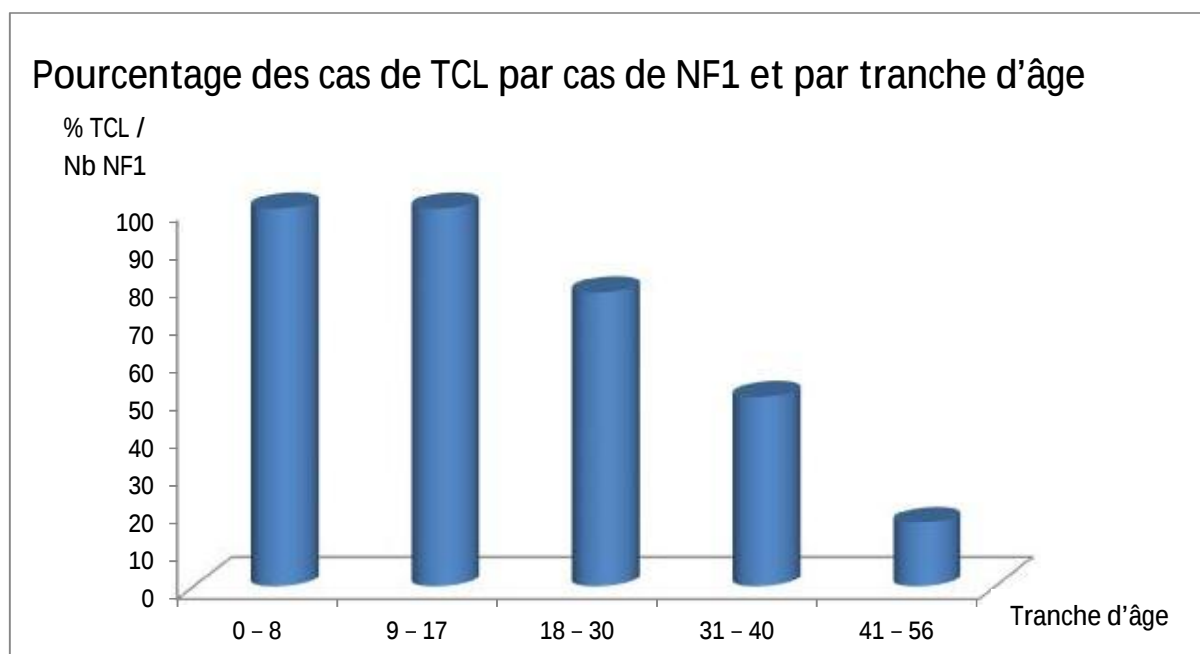


Fig. 25: Histogramme à cylindre illustrant la répartition des TCL par cas de NF1 par tranche d'âge

1.2. Epilepsie

Cinq patients ont été adressés pour ce symptôme dont 4 étaient âgés de moins de 11 ans. Le 5^e patient était âgé de 23 ans mais été suivi depuis l'enfance pour la NF1.

1.3. Retard mental

Il a été retrouvé chez 4 patients âgés de 6, 7, 8 et 15 ans.

1.4. Syndrome de masse

Il a constitué le motif principal de demande d'examens radiologiques consultation pour 22 patients avec une moyenne d'âge de $29,36 \pm 14,40$ ans (des extrêmes de 4 à 56 ans).

Ces masses correspondaient à des neurofibromes (pour 19 patients, soit 86,3 % des patients) et à des tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (pour 3 patients, soit 15,8 %). Elles siégeaient préférentiellement dans la région paravertébrale (9 patients) et les membres (7 patients).

Tableau 5

Répartition de syndromes de masses par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas de masse	Nb total de cas de NF1	% de nb de cas de masse sur cas de NF1
0 — 8 ans	1	12	8,3 %
9 —17 ans	3	7	42,9 %
18 — 30 ans	8	9	89 %
31 — 40 ans	6	6	100 %
41 — 56 ans	4	6	66,7 %

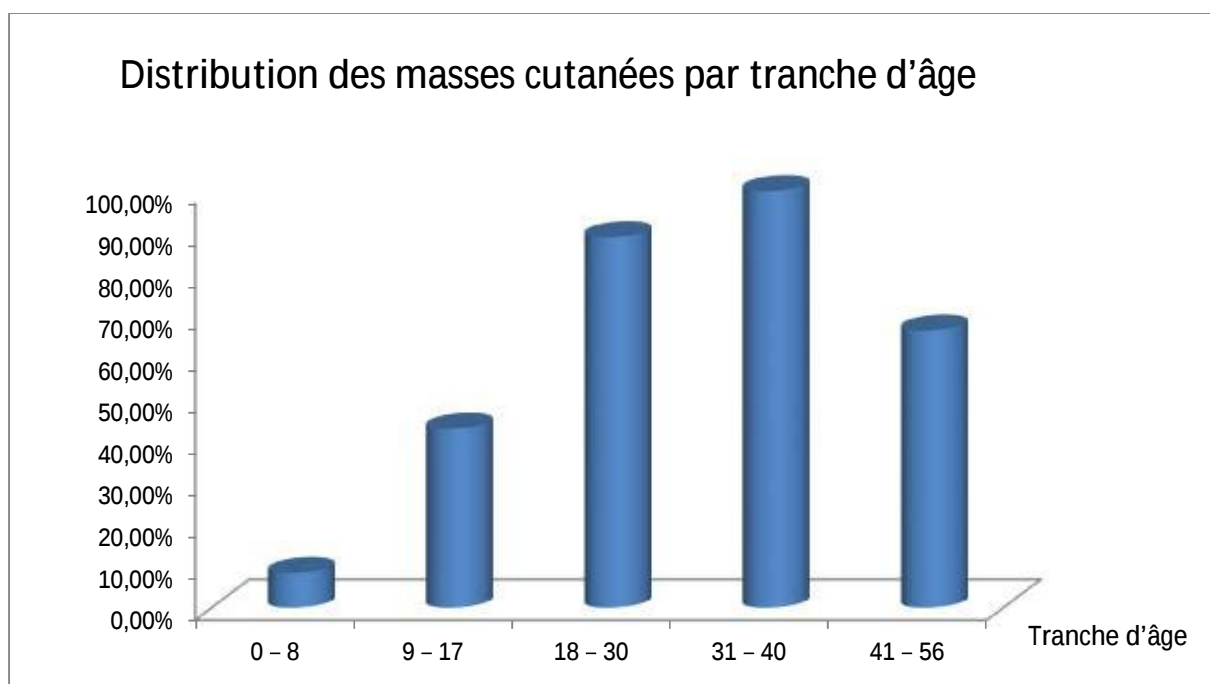


Fig.26 : Histogramme à cylindres représentant la fréquence des masses cutanées par nombre de cas et par tranches d'âge.

Tableau 6

Localisation des masses

Localisation	Nombre des cas
Paravertébrale	9
Membres	7
Cranio - faciale	5
Pectorale	1

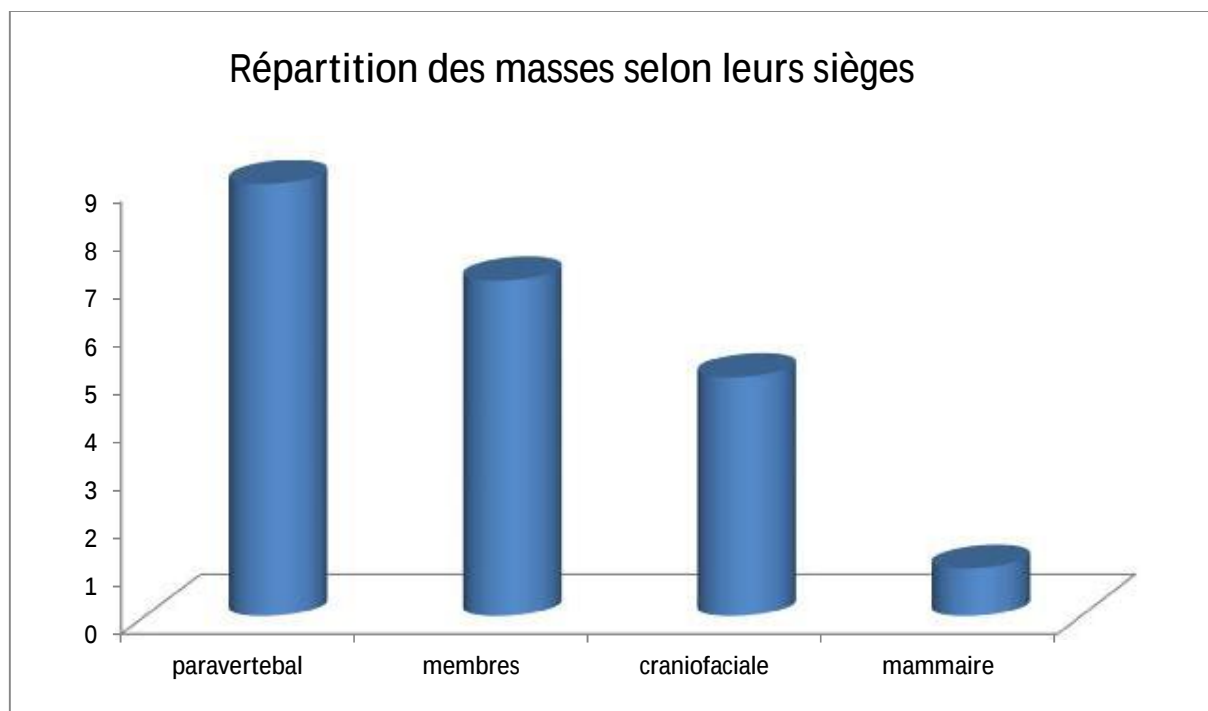


Fig.27 : Histogramme à cylindres représentant la répartition de masses selon leurs sièges.

1.5. Rétention aigue d'urine

Ce motif de consultation n'a été retrouvé que chez 1 enfant âgé de 3 ans qui a présenté un rhabdomyosarcome prostatique embryonnaire.

III. RESULTATS RADIOLOGIQUES

III.1. Atteintes encéphaliques

III.1.1. Objet Brillants Non identifiés (OBNI)

Les objets brillants non identifiés, également appelés hamartomes sont des complications encéphaliques de la NF1 fréquentes chez les patients en âge pédiatrique.

Ils ont été retrouvés chez 15 de nos patients. L'âge moyen des patients était de $8,7 \pm 5$ ans avec des extrêmes de 3 et 23 ans. Chez les patients âgés de moins de 18 ans, les OBNI ont été retrouvés auprès de 14 des 16 patients ayant réalisés une IRM cérébrale (soit 87,5 % des cas). Leurs incidences étaient de 20 % chez les patients âgés de 18 à 30 ans. Nous n'avons pas retrouvés des OBNI chez les patients âgés de plus de 30 ans. Ces chiffres rejoignent ceux de la littérature scientifique mondiale [2, 19].

Tableau 7

Nombre de cas d'OBNI par tranche d'âge chez des patients ayant réalisés une IRM cérébrale

Tranche d'âge	Nb de cas d'OBNI	Nb de patients ayant réalisé une IRM cérébrale	Pourcentage des cas d'OBNI
0 — 8 ans	10	11	90,9 %
9 — 17 ans	4	5	80 %
18 — 30 ans	1	5	20 %
31 — 40 ans	0	0	0 %
41 — 54 ans	0	0	0 %
TOTAL	15		

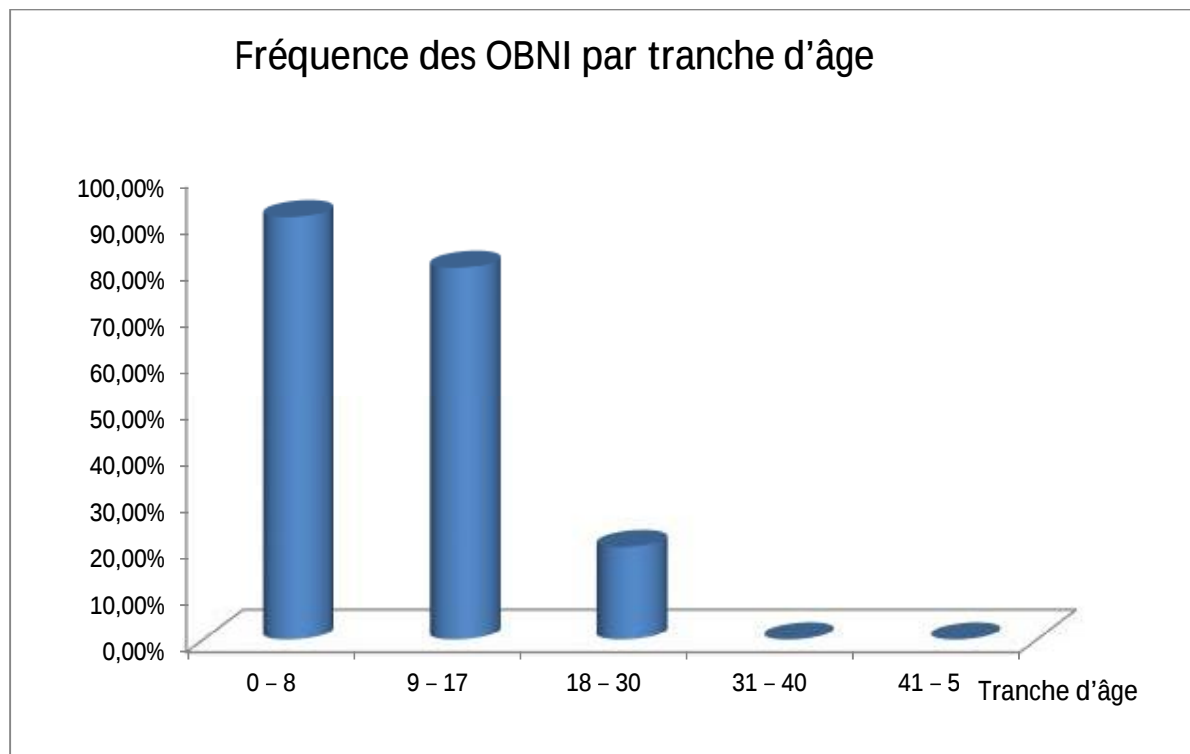


Fig.28 : Histogramme à cylindres représentant la fréquence des OBNI par tranches d'âge.

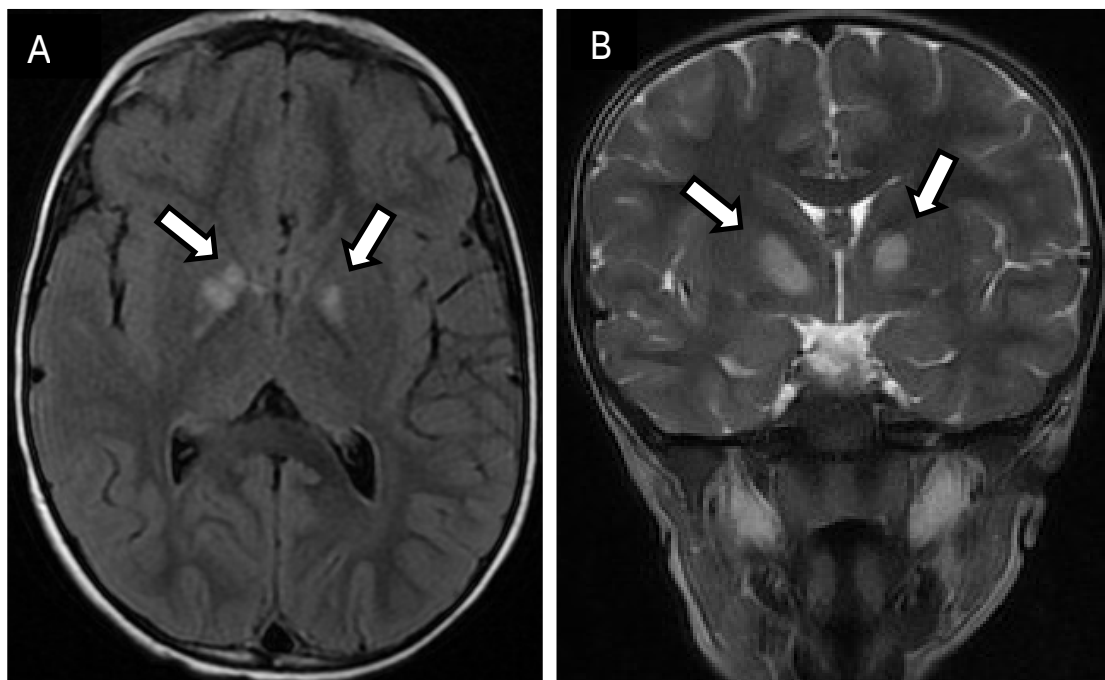


Fig. 29. Patient âgé de 5 ans présentant des taches café au lait et des lentigines. IRM cérébrale, coupes axiale en FLAIR (A) et en coronale T2 (B). Hypersignaux (↖) : Objets Brillants Non Identifiés (OBNI) ou Hamartomes

III.1.2 Gliomes de nerfs optiques

Le gliome des voies optiques est la tumeur intracérébrale la plus fréquente [8]. Il touche principalement les nerfs et / ou le chiasma optique et peut s'étendre le long des voies retrochiasmatiques. Cette complication a été retrouvée que chez 03 patients âgés de 7 et 10 ans. Reportée à la population pédiatrique de notre série (19), l'incidence de cette atteinte était de 15,8 %, Ce qui correspond à la moyenne rapportée dans la littérature scientifique mondiale [1, 8].

L'IRM ne modifie pas la prise en charge et le pronostic des gliomes des voies optiques. Leur dépistage et suivi reposent sur l'examen clinique ophtalmologique puisque les formes asymptomatiques peuvent régresser voire disparaître [8].

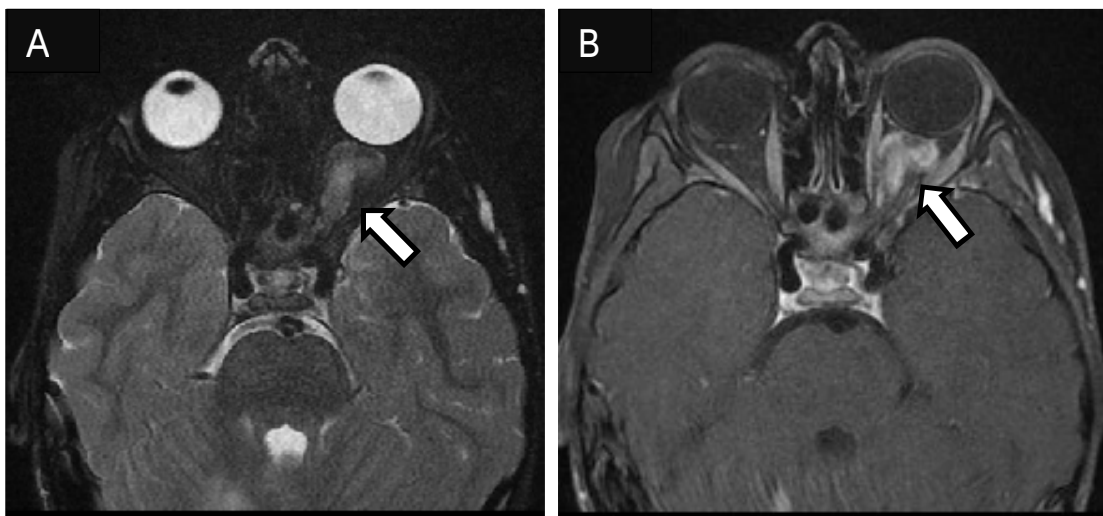


Fig. 30. Patient âgé de 7ans, suivi pour NF1. IRM orbi-to-cérébrale, coupes axiales en T2 (A) et en T1 avec injection de gadolinium et saturation du signal de la graisseuse (B) Processus lésionnel rétrobulbaire gauche (↖), hyperintense en T2 et se rehaussant de façon importante après injection du PDC. Cette lésion élargit le canal optique homolatéral, arrive jusqu'au chiasma et est responsable d'une exophtalmie grade 2 : Gliome du nerf optique gauche

III.1.3 Gliomes de bas grades

Le gliome de bas grade a été retrouvé chez 4 patients âgés de 6, 11 (pour 2 enfants) et 44 ans. Il s'agissait des astrocytomes pilocytiques [1].



Fig. 31. Patient âgé de 24ans présente des TCL et des neurofibromes cutanés. IRM cérébrale, coupe axiale en T1 avec injection de gadolinium. Lésion frontale droite sous corticale (↖) à double composante kystique et tissulaire nodulaire rehaussée après injection du PDC : Astrocytome pilocytique.

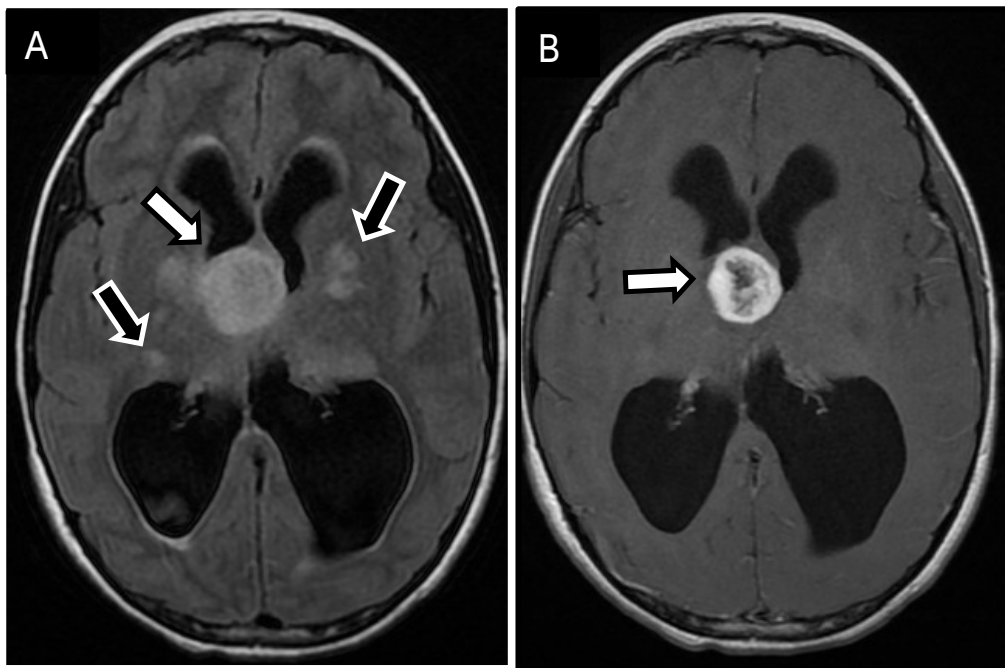


Fig. 32. Patient âgé de 11 ans suivi pour NF1 et présente un syndrome d' HTIC. IRM cérébrale, coupes axiale en FLAIR (A) et en T1 avec injection de gadolinium. Lésion tissulaire sous épendymaire (↖) en regard du 3ème ventricule en hypersignal T2 FLAIR, rehaussée de façon hétérogène et annulaire après contraste et responsable d'une hydrocéphalie bi-ventriculaire active: Astrocytome sous épendymaire.

Présence également des multiples hypersignaux (↗) en T2 FLAIR bi-pallidaires et de la substance blanche profonde en rapport avec des OBNI

III.2 ATTEINTES DES NERFS PERIPHERIQUES

III.2.1 Neurofibromes

Les neurofibromes sont les plus tumeurs le plus fréquemment observés dans la NF1 [1,47]. Ils ont été retrouvés chez 19 de nos patients (soit 47,5 %). La moyenne d'âge était de $27 \pm 13,2$ ans avec des extrêmes de 4 et 56 ans.

Bien que débutant dans l'enfance, les neurofibromatoses sont très fréquentes chez les patients de plus de 18 ans. Notre étude a montré une prévalence de plus de 80 % chez les patients adultes. Ils restent très rares chez les patients en âge pédiatriques [1,2,8]. Nous avons retrouvé un patient âgé de 4 ans un neurofibrome orbitaire gauche.

Tableau 8

Répartition des cas de neurofibromes par tranche d'âge

Tranche d'âge	Nb de cas de neurofibrome	Nb de cas de NF1	% des cas de neurofibrome / cas de NF1
0 — 8	1	12	8,3
9 — 17	3	7	42,86
18 — 30	8	9	88,9
31 — 40	5	6	83,3
41— 56	2	6	33,3

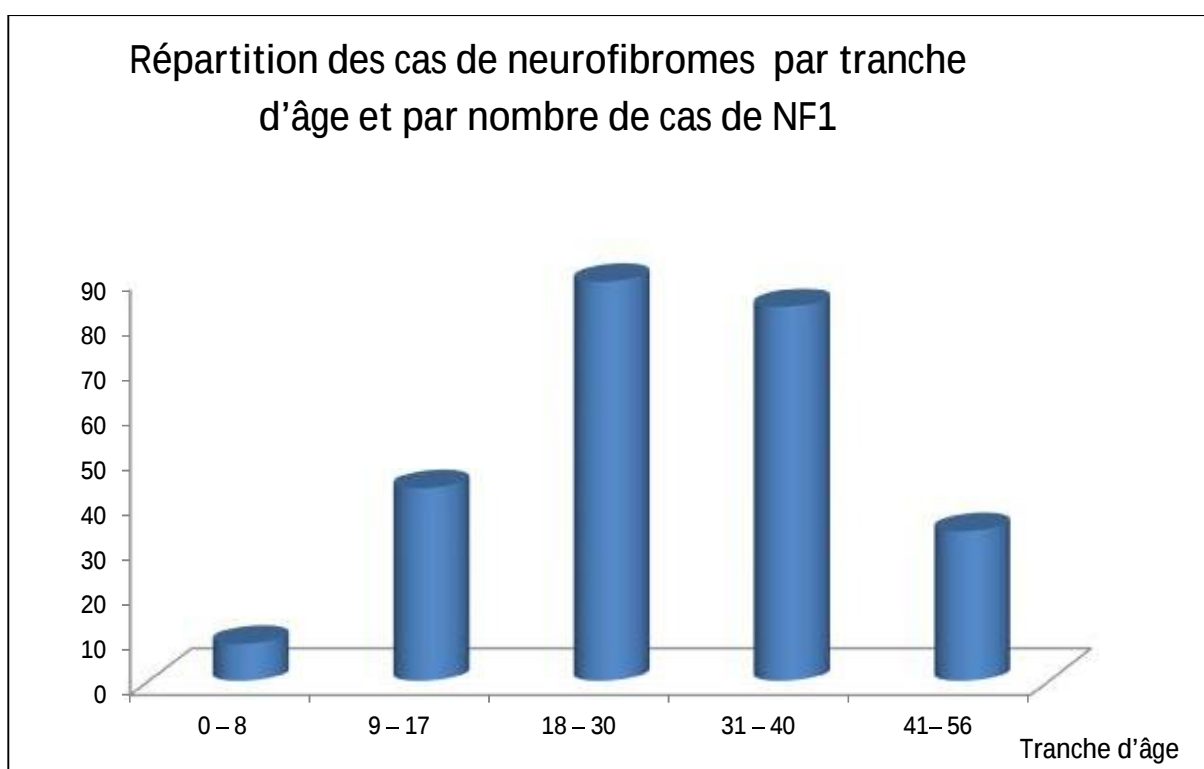


Fig.33 : histogramme à cylindres représentant la fréquence des neurofibromes par tranche d'âge.

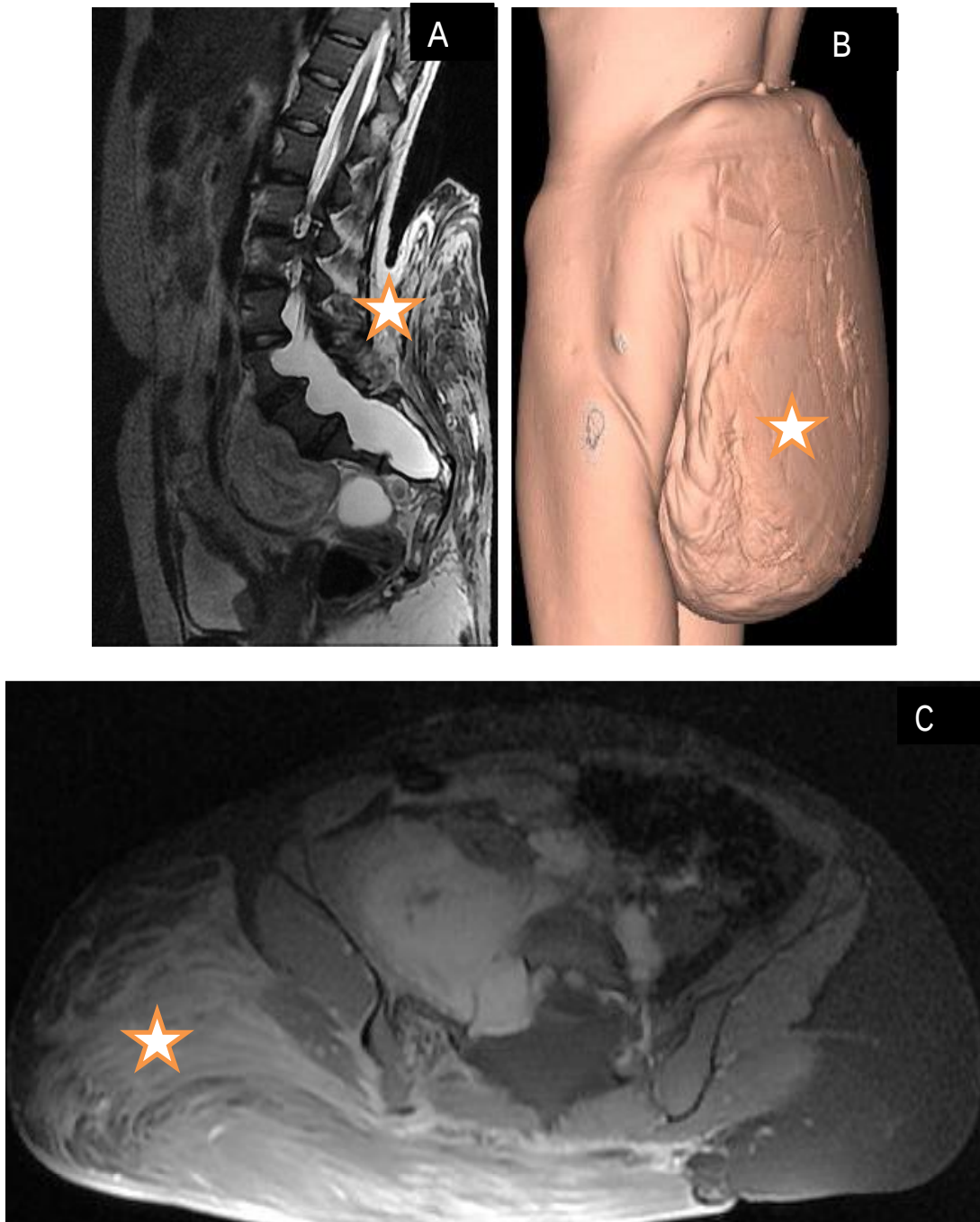


Fig. 34. Patiente de 24 ans, masse fessière. IRM du pelvis, coupe sagittale T2 (A) et axiale en T1 avec injection de gadolinium et suppression graisseuse (B) ; et TDM pelvienne en VRT (C). Tumeur solido-kystique (★) mal limitée prenant naissance à partir du canal sacré et se développant vers la région fessière, responsable d'un scalloping étagé des corps vertébraux sacrés avec ectasie durale et se présentant en hypersignal T2 hétérogène avec rehaussement hétérogène après injection du contraste: Neurofibrome plexiforme rachidien sacré.

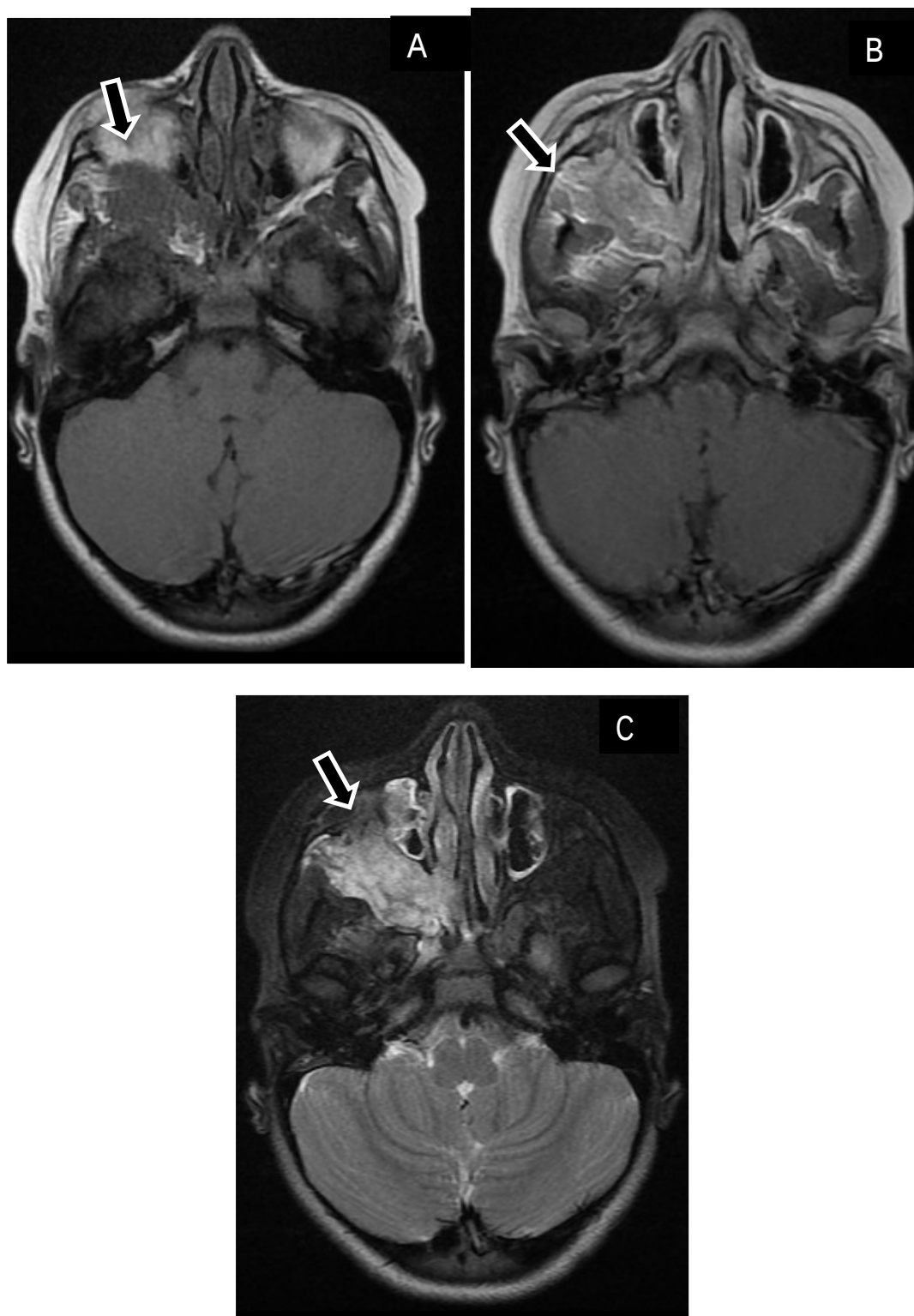


Fig. 35. 11 ans, suivi pour NF1 et qui présente une masse faciale. IRM cérébrale, coupes axiales T1 (A), T2 (B) et T1 avec injection du gadolinium et suppression du signal de la graisse (C). Processus tissulaire () de l'espace profond de l'hémiface droite infiltrant les parties molles jugale en isosignal T1, hypersignal T2, modérément rehaussé après contraste : Neurofibrome du V 2

III.2.2 Tumeurs malignes de gaines des nerfs périphériques

Elles ont été retrouvées chez 3 patients âgés de 38, 41 et 44ans.

Cette complication de la NF1 est fréquemment décrite chez les patients âgés. Les TMGNP affectent habituellement des patients âgés de 20–50 ans [59,60]. Ce sont des tumeurs de haut grade, très agressives, métastatiques et récidivantes, avec un taux de survie à 21 % [67].

L'apparition d'une TMGNP ou la transformation maligne d'un neurofibrome doit être suspectée devant l'augmentation rapide de taille d'un neurofibrome, la modification de sa consistance (dureté), une augmentation des douleurs ou devant l'apparition ou l'aggravation d'un déficit neurologique [1].

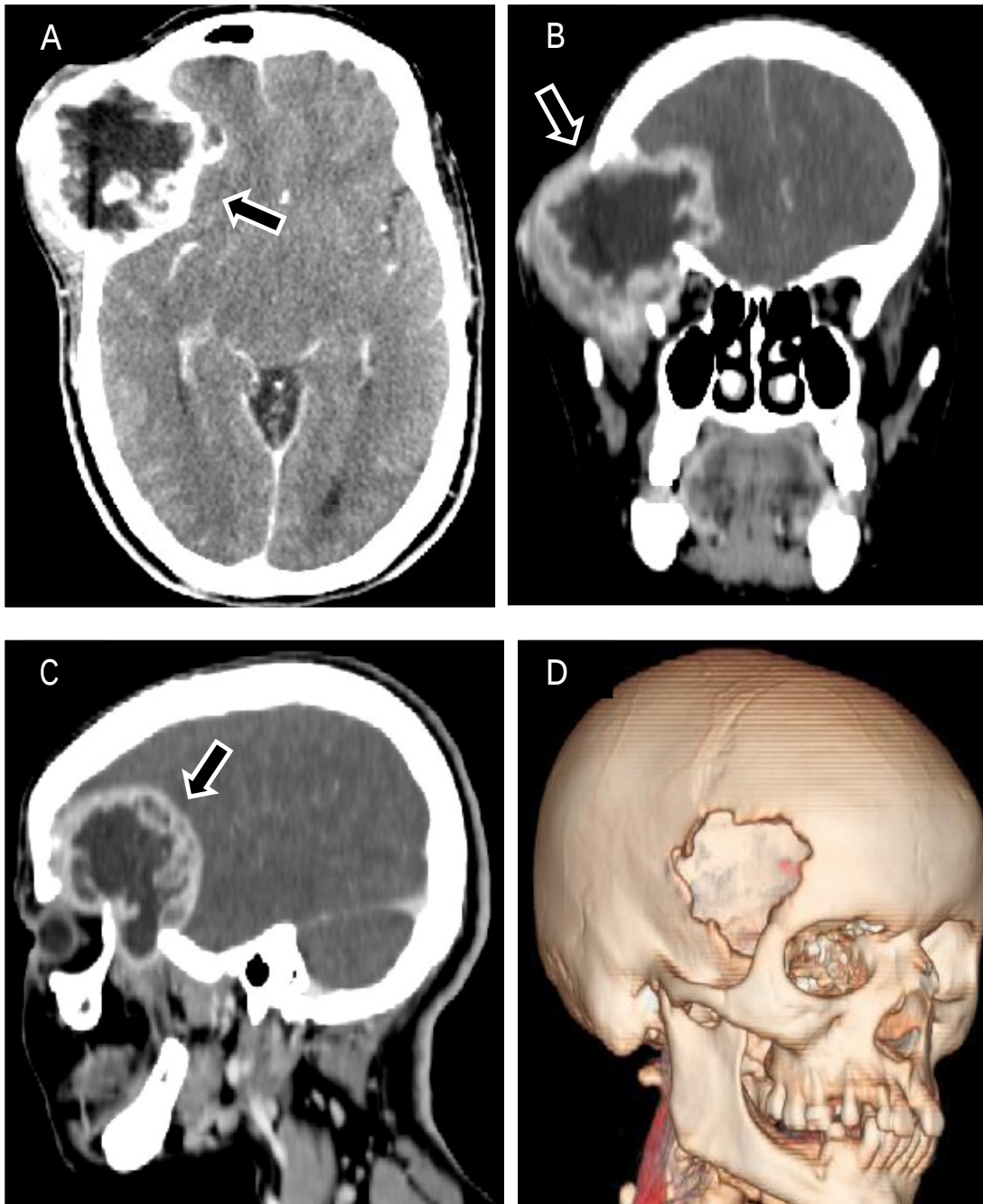


Fig. 36. Patiente de 42 ans, suivie pour NF1 et qui présente une masse ferme douloureuse. TDM cérébrale avec injection de PDC iodé en acquisition axiale (A) avec des reconstructions sagittale (B), coronale (C) et VRT (D). Volumineuse masse tissulaire ostéolytique (—) centrée sur les os frontal et temporal droits, rehaussée de façon hétérogène après contraste .cette masse exerce un effet de masse sur le parenchyme cérébral sans signe d’envahissement. Elle présente une extension endo-orbitaire et dans la fosse infra temporal : Tumeur maligne des nerfs périphériques

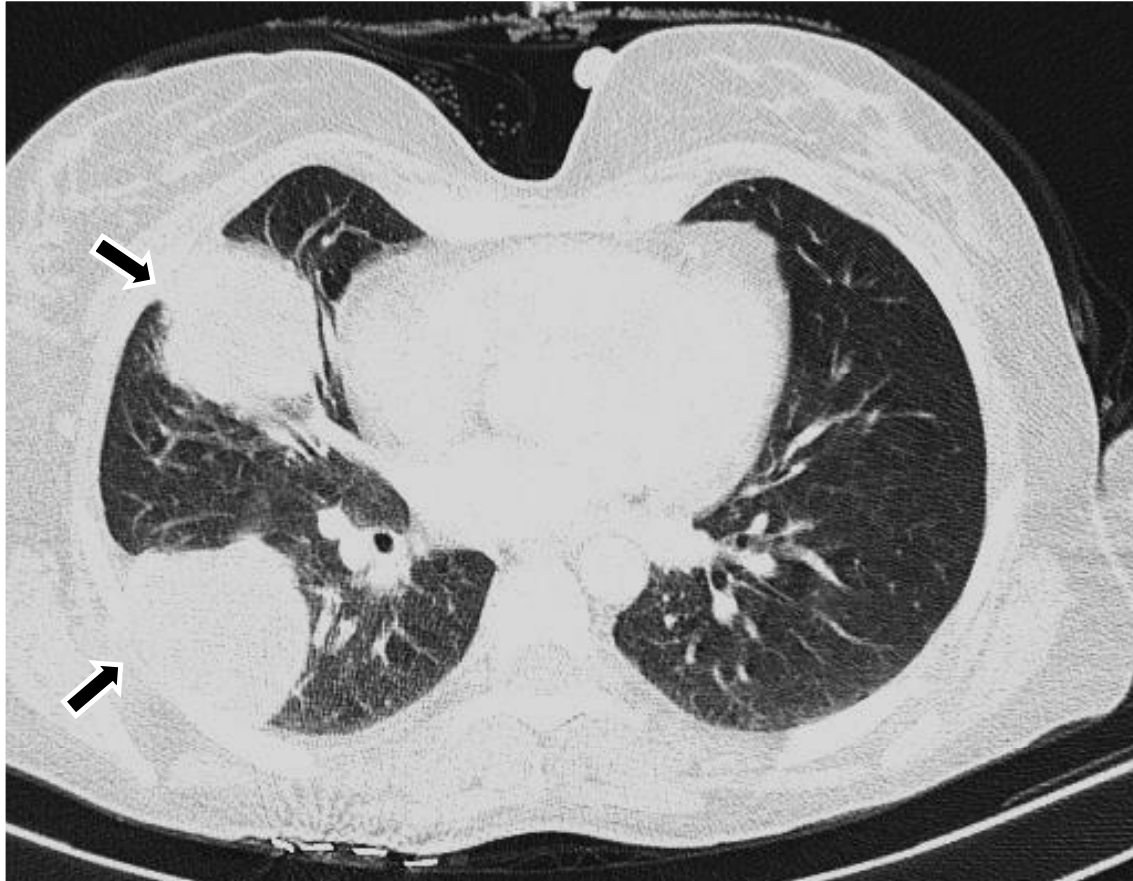


Fig. 37. Même patiente (Fig.36). TDM thoracique, coupe axiale en fenêtre pulmonaire. Masses parenchymateuses pulmonaires (↑): Métastases pulmonaires d'une TMGNP

III.3 Atteintes rachidiennes

III.3.1 Ectasie durale

L'ectasie durale (également appelée dysplasie durale) est causée par une expansion des méninges sous l'effet des pulsations du liquide céphalo-spinal et engendre des empreintes sur la face postérieure des corps vertébraux (*scalloping*) et des hernies du sac méningé au travers des foramens intervertébraux (méningocèles latérales). Elle a été retrouvée dans 5 cas de notre série avec une moyenne d'âge de $28 \pm 9,8$ ans, avec des extrêmes de 15 et 38 ans. Elle était associée chez 4 de nos patients (soit 10% de la population de notre étude) à un scalloping vertébral qui siégeait également au niveau de l'étage lombaire. Ces résultats sont dans les intervalles de ceux décrits dans la littérature [31,32].



Fig. 38. Patient de 28 ans, suivi pour NF1 et qui présente une masse lombaire gauche. IRM lombaire, coupe sagittale en T2 (A) et TDM du rachis en reconstruction sagittale (B) et abdominale en acquisition axiale avec injection du PDC (C).

Scalloping (—) des bords postérieurs de corps vertébraux D12–L4 avec ectasie du sac dural se prolongeant dans les forams gauches correspondants :

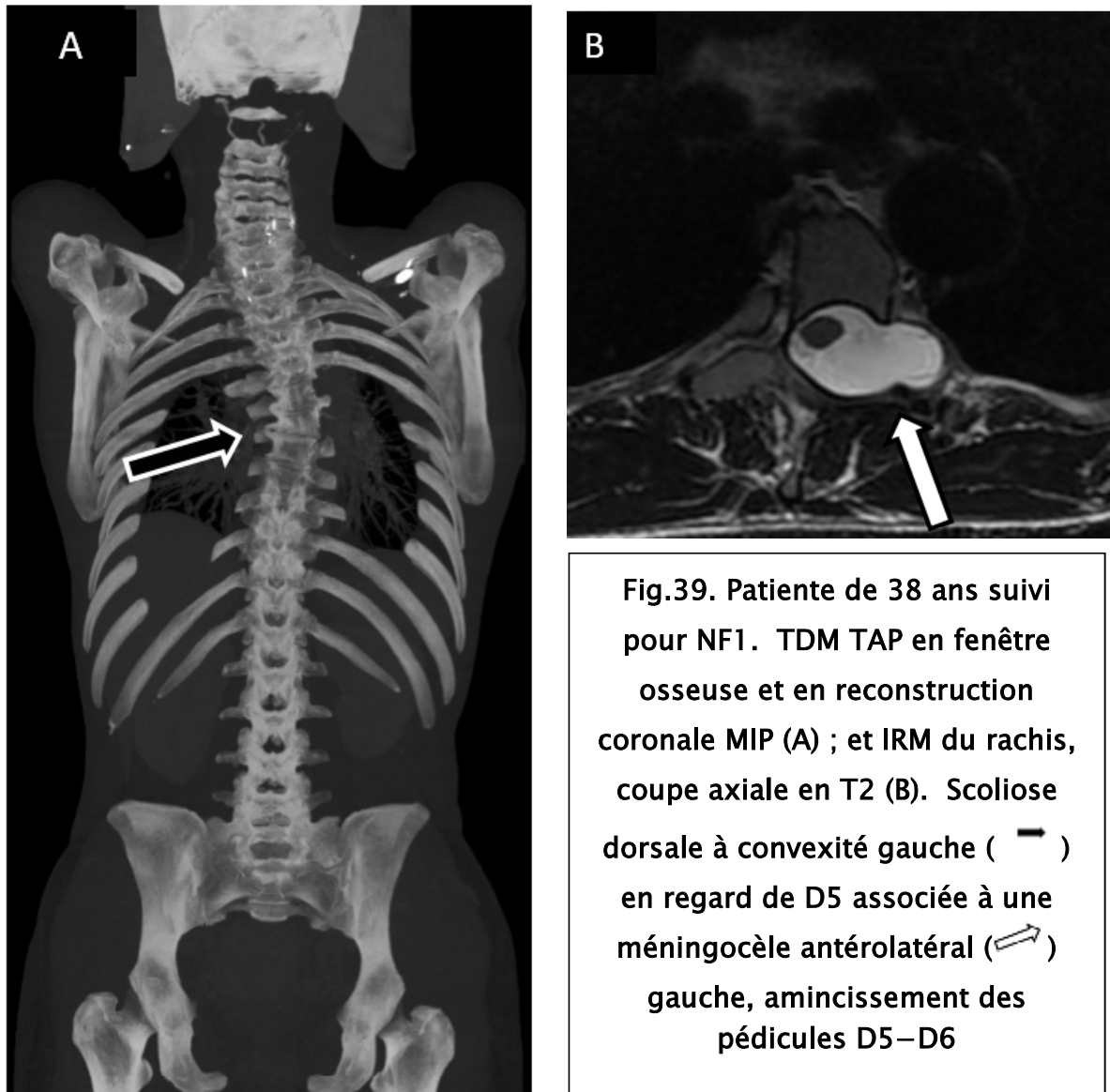
Ectasie durale à l'étage dorsolombaire avec méningocèles foraminaux

Volumineuse masse tissulaire retro péritonéale sous rénale gauche, discrètement rehaussée après injection du PDC ★ : Neurofibrome paravertébrale lombaire gauche



III.3.2 Scoliose rachidienne

Elle a été retrouvée chez un seul patient âgé de 38ans. Il s'agissait d'une scoliose dorsale à convexité gauche.



III.4 Atteinte osseuse : Dysplasie du sphénoïde

La dysplasie du sphénoïde est rare mais très évocatrice de la NF1. Elle a été la seule complication osseuse retrouvée dans notre série. Elle avait été notée chez un patient âgé de 4 ans où elle était accompagnée de neurofibrome orbitaire.

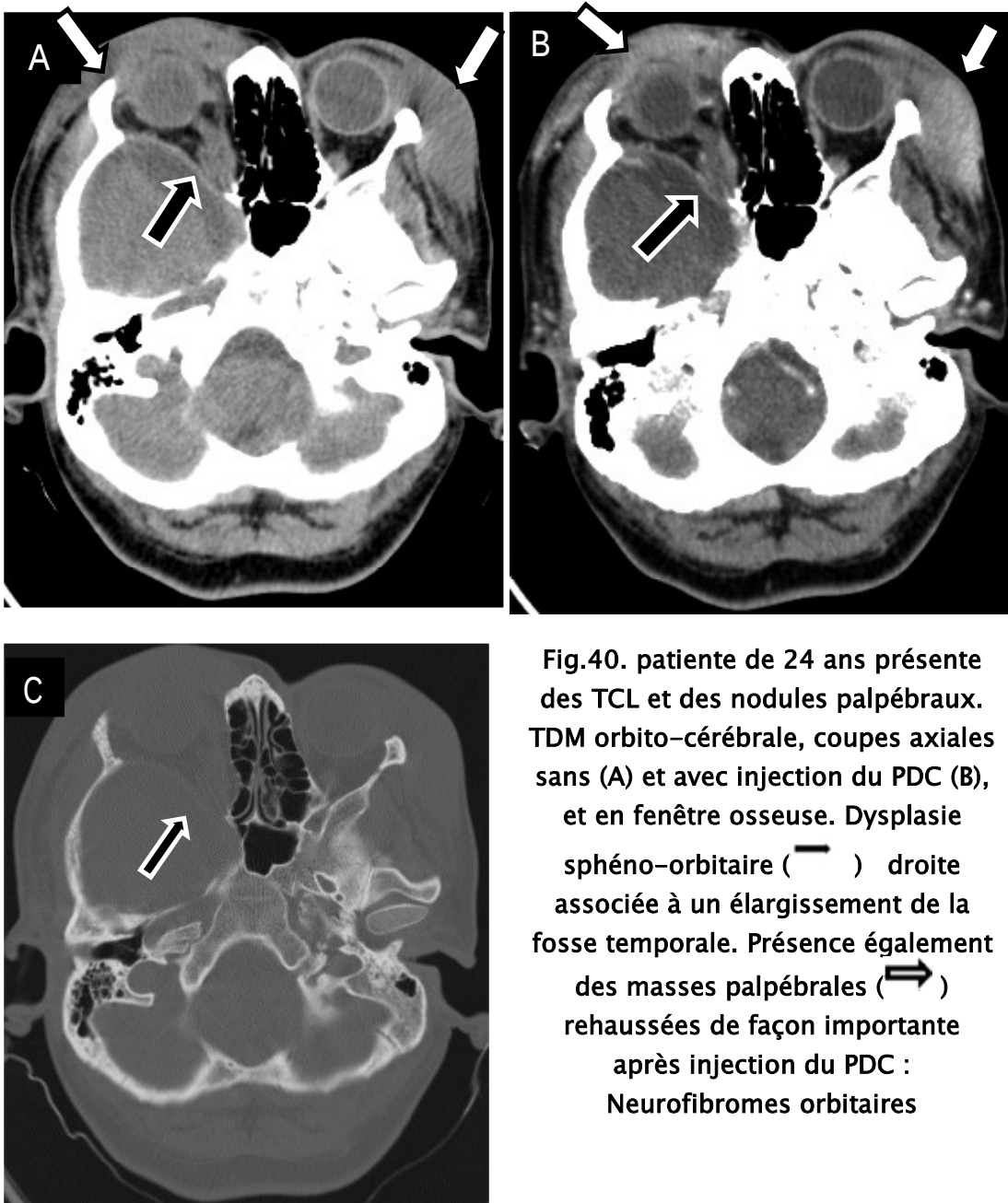


Fig.40. patiente de 24 ans présente des TCL et des nodules palpébraux. TDM orbi-to-cérébrale, coupes axiales sans (A) et avec injection du PDC (B), et en fenêtre osseuse. Dysplasie sphéno-orbitaire (—) droite associée à un élargissement de la fosse temporale. Présence également des masses palpébrales (⇒) rehaussées de façon importante après injection du PDC : Neurofibromes orbitaires

III.5 Atteintes viscérales

III.5.1 Phéochromocytome

Il a retrouvé chez une patiente âgée de 38 ans, hypertendue depuis l'âge de plus de 10 ans. Il s'agissait d'un nodule surrénalien droit découvert lors d'un écho doppler réalisé pour la recherche d'une sténose des artères rénales. La lésion a été réexaminée en IRM surrénalienne et confrontée à l'analyse biologique des dérivées méthoxylées qui étaient positifs. La patiente avait bénéficié d'une surrénalectomie droite avec amélioration des chiffres tensionnels et normalisations des taux des dérivées méthoxylées.

Dans la littérature, la moyenne d'âge des patients atteints de la NF1 et présentant un phéochromocytome est de 42 ans. Il est solitaire chez 84 % de malades, bilatéral dans 9,6 % des cas et chez 6 % des patients, il est localisé au niveau des chaînes sympathiques abdominale. Le traitement consiste en une résection chirurgicale ^[91].

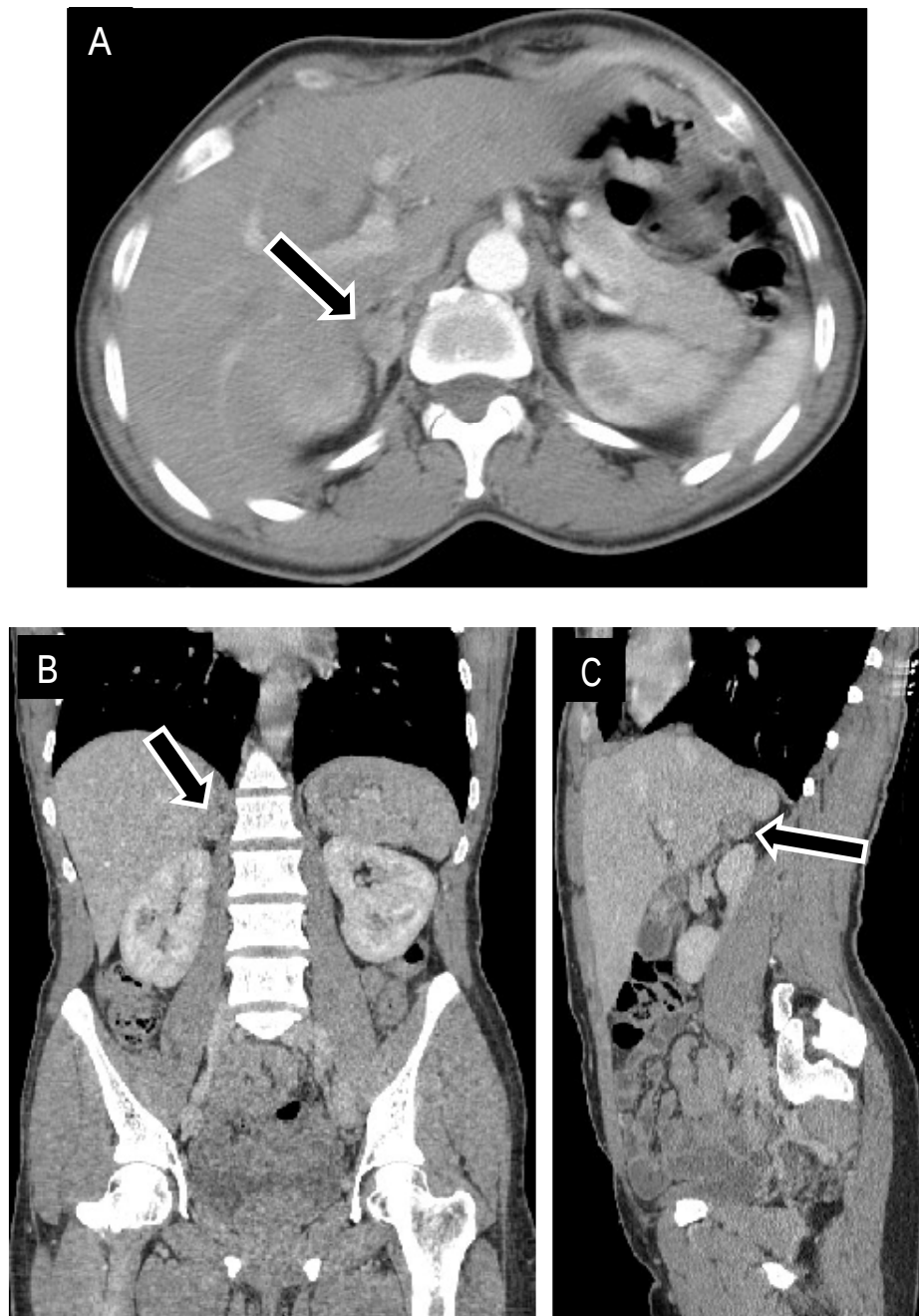


Fig.41. patiente âgée de 38 ans, suivie pour NF1 et HTA depuis 20 ans. TDM abdominale avec injection de PDC, acquisition en coupes axiales (A) avec des reconstructions coronale (B) et sagittale (C). Nodule surrénalien droit (—) rehaussé de façon hétérogène : Phéochromocytome (confirmer par étude anatomopathologique).

III.5.1 Rhabdomyosarcome prostatique

Il a été noté chez un seul patient âgé de 3 ans qui avait présenté une rétention aigue d'urine

Le rhabdomyosarcome est une complication très rare de la NF1. Son incidence est estimée à 0,5 % de la population pédiatrique atteinte de NF1. La localisation urogénitale (vessie et prostate) est la plus fréquente [92].

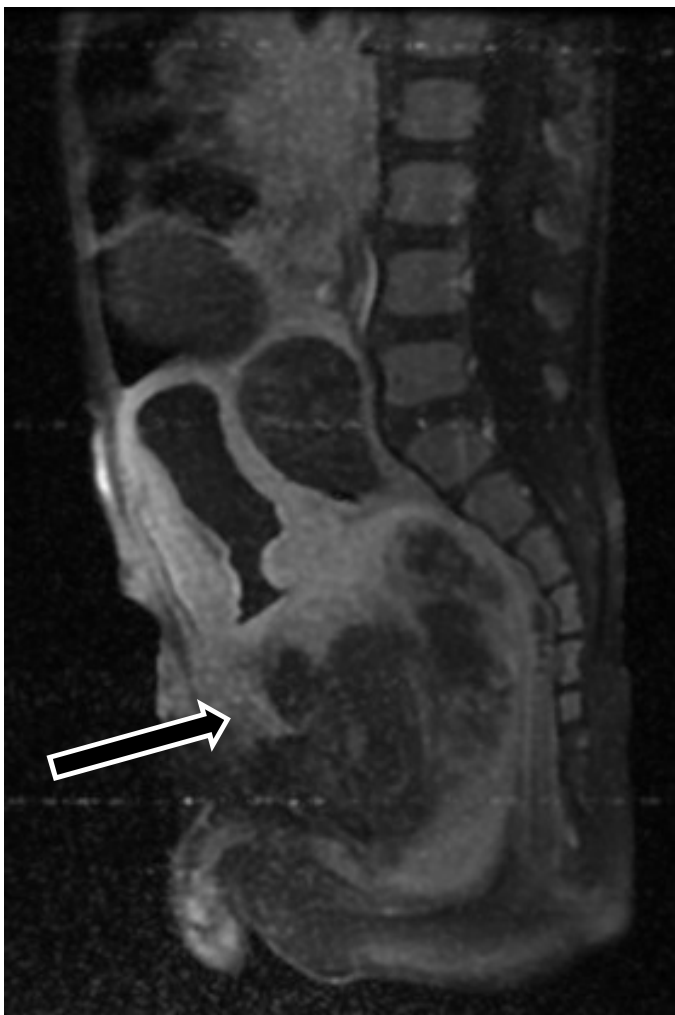


Fig. 42. Patient âgé de 3 ans avec TCL qui présente une rétention aigue d'urine. IRM abdominale, coupe sagittale T1 avec injection de gadolinium et après suppression du signal de la graisse. Processus tumoral sous vésical, englobant l'urètre prostatique et le plancher vésical, rehaussé de façon intense et hétérogène après contraste : Rhabdomyosarcome prostatique

III.6 Atteintes vasculaires

Nous avons retrouvé un cas d'anomalie veineuse de développement cérébrale frontale droite chez un patient âgé de 52 ans.



Fig.43. patient âgé de 52 ans, suivi pour NF1 et qui présente des céphalées. IRM cérébrale, coupe axiale 3DT1 avec injection de gadolinium. Anomalie de développement veineux frontale droite : angiome veineux

III.7 Examen radiologique normal

Nous avons retrouvé un examen d'IRM cérébrale normale chez une patiente âgée de 4 ans, avec notions familiale de NF1 (père et frères) et qui présentait cliniquement des multiples TCL ainsi que des lentigines.

4^E PARTIE :

PRISE EN CHARGE

THERAPEUTIQUE

I. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ^[93]

D'un point de vue génétique, il n'existe pas de traitement curatif de la NF1 ^[5]. Les mesures de prise en charge de la NF1 concernent celle de ses principales complications. Cette prise en charge est pluridisciplinaire. Le conseil génétique et un soutien psychologique du patient et de sa famille font également partie de la prise en charge

I.1 Manifestations dermatologiques

I.1.1 Les neurofibromes

Les neurofibromatoses cutanées, puisque ne présentant pas de risque de transformation maligne ne peuvent bénéficier d'une prise en charge systématique. Celle-ci n'est indiquée qu'en cas de manifestation clinique ou de gêne esthétique. Elle peut consister en une exérèse chirurgicale, à un traitement par LASER CO₂, à une électrochirurgie ou à une ablation par radiofréquence ^[3,5].

La prise en charge des neurofibromatoses sous-cutanées n'est préconisée qu'en cas de manifestation clinique ou de gêne esthétique. Elle consiste en une exérèse chirurgicale ou à une ablation par LASER.

Les neurofibromes plexiformes peuvent bénéficier d'une exérèse précoce (dans l'enfance) afin de limiter l'impact fonctionnel et esthétique. Mais le risque de récurrence est élevé ^[3].

I.1.2 Les tumeurs malignes de gaines des nerfs périphériques

Elles doivent, dans la mesure du possible, bénéficier d'une exérèse chirurgicale totale, parfois associée à une chimiothérapie néo-adjuvante ou à une radiothérapie.

I.2 Les manifestations neurologiques

I.2.1 Le gliome des voies optiques.

Sa prise en charge nécessite une réunion de concertation pluridisciplinaire (neurologues, pédiatres, neurochirurgiens, radiologues, ophtalmologistes, oncologues...).

L'abstention thérapeutique est préconisée pour des enfants asymptomatiques et/ou dont la maladie ne progresse pas cliniquement ou radiologiquement [3].

Pour les autres patients, le traitement doit être à la fois efficace et avoir le moins d'effet secondaires. La chimiothérapie est proposée en première intention. La chirurgie est rarement proposée en raison des risques de lésion des nerfs optiques. La radiothérapie est de plus en plus proscrite en raison de risque d'induction des tumeurs malignes ou de vasculopathie cérébrale (maladie de Moya-Moya) [3].

I.2.2 Tumeurs cérébrales

Les tumeurs cérébrales (GVO exclu) sont moins agressives celles survenant chez des patients non-NF1, souvent asymptomatiques et de croissance très lente voire sur plusieurs années [3].

I.3. Manifestations orthopédiques

I.3.1 Scolioses

Le traitement chirurgical est indiqué pour les formes d'évolution rapide ou en cas de déformation évoluée.

I.3.2 pseudarthrose

Leur traitement chirurgical est souvent difficile et peu efficace [3].

II. SUIVI

II.1 Objectifs

- Dépistage et prise en charge des complications
- Dépistage des patients à risque de complications

II.2 Rythme des évaluations

Une surveillance clinique annuelle est recommandée pour des patients avec phénotype à risque auprès d'un spécialiste de la NF1. Une consultation annuelle auprès d'un ophtalmologiste est également recommandée pour les patients en âge pédiatrique. Elle est de 2 à 3 ans pour les adultes sans phénotypes à risque ni complications. Les patients avec des complications du SNC, ostéo-articulaires ou cardiovasculaires peuvent référer auprès des médecins spécialistes pour évaluation et prise charge appropriée [3,93].

II.3 Surveillance radiologique

Les examens radiologiques ne sont réalisés que sur le point d'appel clinique [1].

La place de l'IRM cérébrale en complément de manière systématique d'examen ophtalmologique à la recherche d'un GVO, chez l'enfant de moins de 6 ans reste controversé [1, 3].

L'IRM corps entier, en montrant de manière exhaustive l'ensemble des neurofibromes présents, permet de détecter les patients à surveiller de manière rapprochée [1,94].

CONCLUSION

La neurofibromatose de type 1 est la plus fréquente des affections génétiques neuroectodermiques et peut affecter tous les organes. Ses complications sont dominées par des manifestations neurologiques notamment des hamartomes encéphaliques et surtout par des neurofibromes qui présentent de risques de dégénérescence maligne.

L'imagerie permet de poser le diagnostic, de détecter précocement les complications et de les surveiller. Les radiologues jouent également un rôle dans la décision thérapeutique lors des réunions de concertations pluridisciplinaires.

Les résultats de cette étude restent dans les intervalles de ceux publiés dans la littérature scientifique internationale. Cependant nous avons noté un taux important des patients de sexe féminin (65%) dans la population des malades âgés de plus de 18ans. Ce pourcentage avait été retrouvé dans une étude précédente réalisée dans la même région de Fès. Ceci nous pousse à recommander aux cliniciens d'insister notamment auprès des patients adultes de sexe masculin sur la nécessité de contrôles réguliers.

Le radiologue doit user de tous les moyens à sa disposition (notamment le PET Scan) pour la détection des premiers signes de complications malignes et participer ainsi à l'amélioration du pronostic fonctionnel ou vital des patients.

RESUME

IMAGERIE DE LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 :

A PROPOS DE 40 CAS

Introduction :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique, multisystémique progressive qui se manifeste par des tumeurs multiples, des hémangiomes ou des dysplasies. Sa principale complication est la tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques.

La NF1 est la plus fréquente des phacomatoses. L'espérance de vie des patients atteints de neurofibromatose de type 1 est réduite de 8-21ans. Son diagnostic repose sur les critères de la NIH édités en 1987.

L'imagerie intervient à différentes étapes de la prise en charge de la NF1. Elle joue un rôle dans le diagnostic de la maladie, la surveillance des lésions et dans le pronostic vital. L'IRM est l'examen de référence pour l'analyse des manifestations neurologiques de la NF1.

Objectifs du travail :

Objectif général

Evaluer les aspects radiologiques de la NF1 rencontrés en explorations au service de radiologie du CHU HASSAN II de Fès.

Objectifs spécifiques

- Evaluer la prévalence des manifestations radiologiques de la NF1
- Etudier les profils épidémiologiques des lésions de la NF1 ainsi que leurs évolutions.
- Illustrer les manifestations multisystémiques de la NF1

Méthodes :

Il s'agit d'une étude transversale à visée descriptive et analytique, menée dans le service de radiologie au CHU Hassan II de Fès durant la période s'étalant du mois de Janvier 2014 à Décembre 2017.

Les patients ont été retenus selon les critères de NIH (1987) et suivants les informations contenues dans la base de données cliniques du CHU, HOSIX® et dans le système d'archivages d'image du service de radiologie VISIONPACS®.

Une analyse uni et multiparamétrique a été utilisée pour étudier les profils épidémiologiques, cliniques et radiologiques de la NF1.

Résultats :

Notre étude a inclus 40 patients dont 20 hommes et 20 femmes. L'âge moyen était de $21,6 \pm 15,6$ [3—56] ans ; 47,5 % des patients étaient âgés de moins de 18 ans vs 52,5 % des patients de plus de 18ans. Les caractères sporadique ou familial de la NF1 étaient retrouvés chez 50% des patients.

Dans notre série, les anomalies décelées étaient les suivantes :

- Ø Objets brillants Non identifiés ont été retrouvés chez 15 patients, avec une moyenne d'âge de $8,7 \pm 5$ [3—23] ans.
- Ø Gliome des nerfs optiques : 3 patients âgés de 7 (2 patient) et 10ans.
- Ø Gliome de bas grade : 4 patients âgés 6, 11 (2 patients) et 44 ans.
- Ø Neurofibrome : 19 patients avec une moyenne d'âge de $27 \pm 13,20$ [4—56] ans.
- Ø Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques : 3 patients âgés de 38,41 et 44 ans.
- Ø Ectasie durale : 5 patients avec une moyenne d'âge de $28 \pm 9,8$ [15-38] ans.
- Ø Scoliose lombaire : 1 patient âgé de 38 ans.

- Ø Rhabdomyosarcome embryonnaire prostatique : 1 patient âgé de 3 ans.
- Ø Phéochromocytome : 1 patient âgé de 38 ans.
- Ø Malformation vasculaire : 1 patient âgé de 52 ans.
- Ø Dysplasie grande aile du sphénoïde : 4 ans

Conclusion :

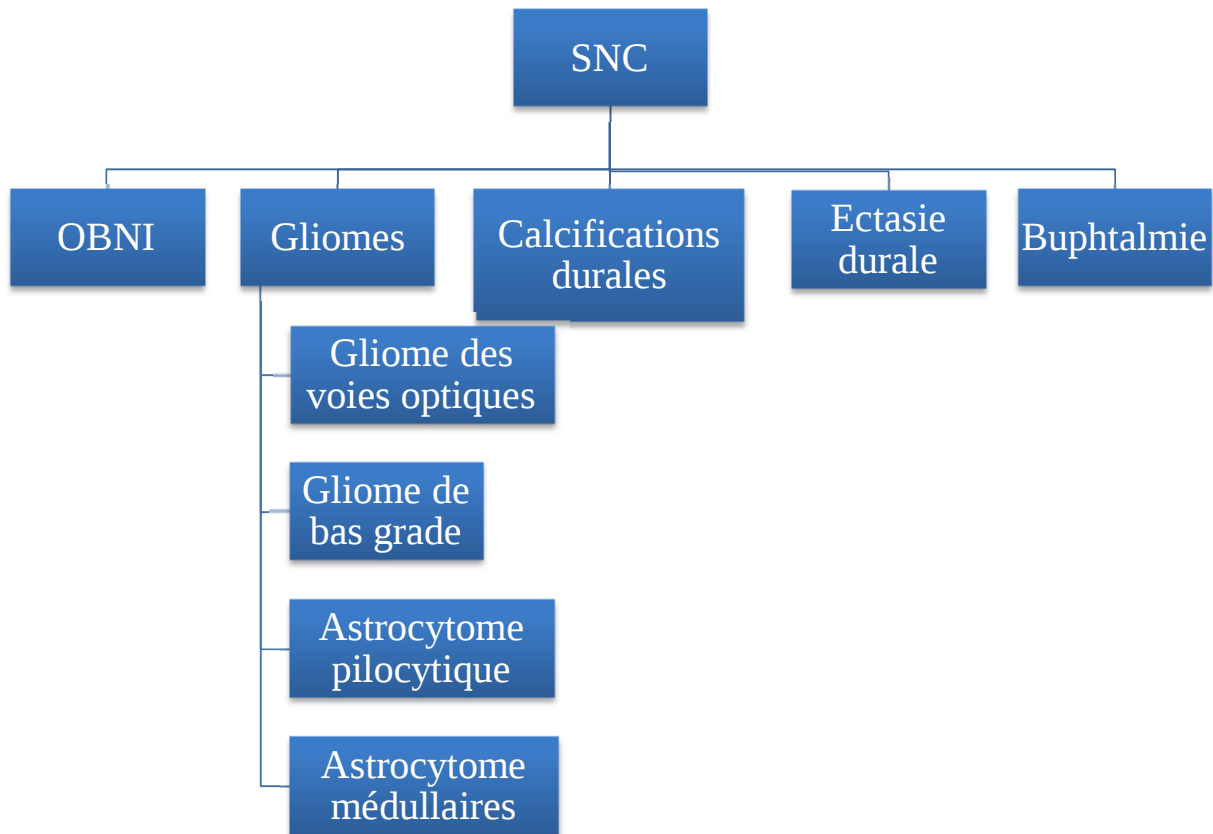
Notre étude note que la NF1 présente un caractère familial ou être d'apparition sporadique dans 50% des cas, sans prédominance de sexe. Les manifestations radiologiques sont dominées par des Objets Brillants Non Identifiés (essentiellement en milieu pédiatrique) et par les neurofibromes (majoritairement chez des patients adultes).

Le gliome de bas grade est rencontré chez des patients jeunes tandis que le scalloping des corps vertébraux et la scoliose vertébrale est retrouvés chez les patients âgés.

La tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques, qui est une dégénérescence maligne des neurofibromes a été retrouvée chez 2 patients adultes.

ANNEXES

Annexe 2. : Complications neurologiques de la NF1



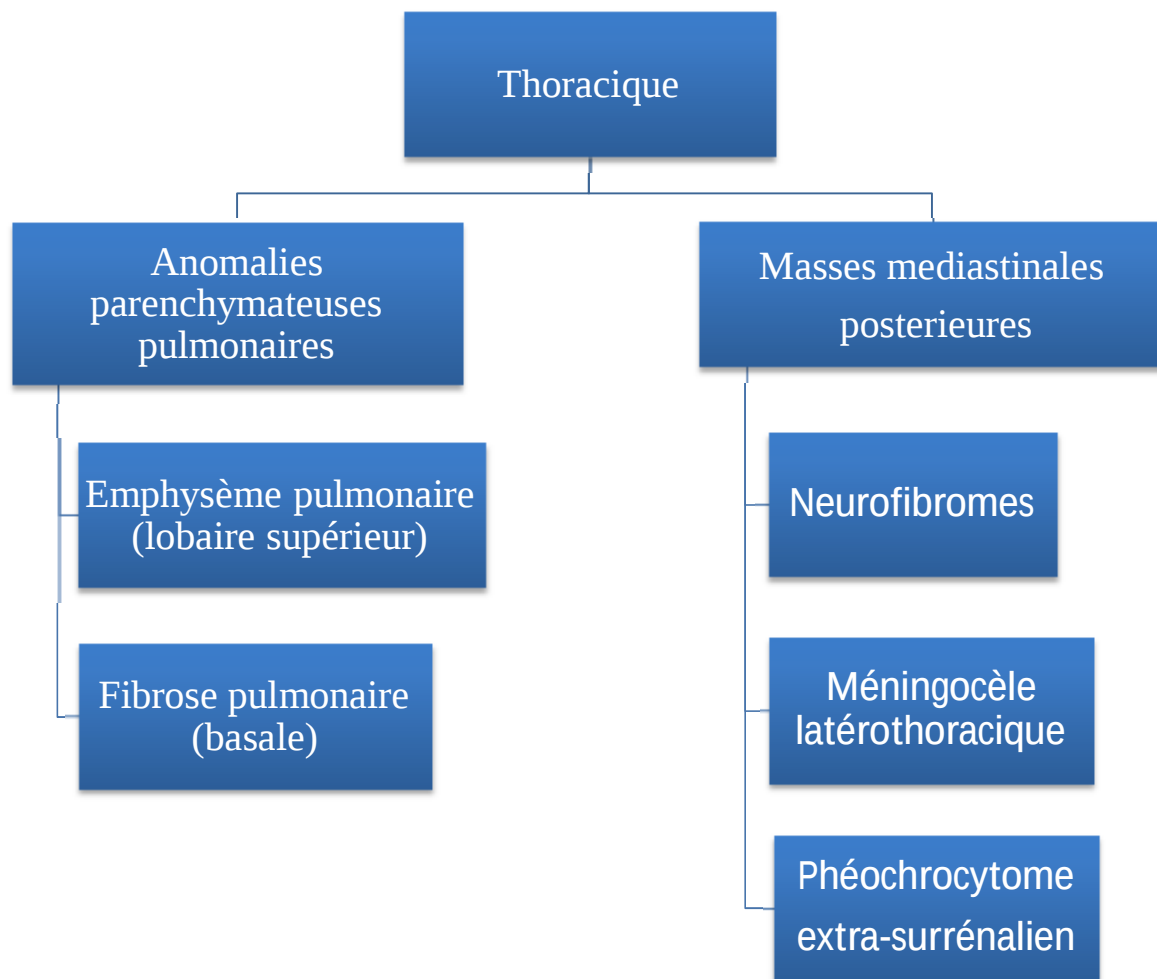
Modifié d'après, El-Kiki. *Imaging of pediatric neurocutaneous disease.*

https://www.youtube.com/watch?v=mhqBq3oB5_w&t=504s;

consulté le

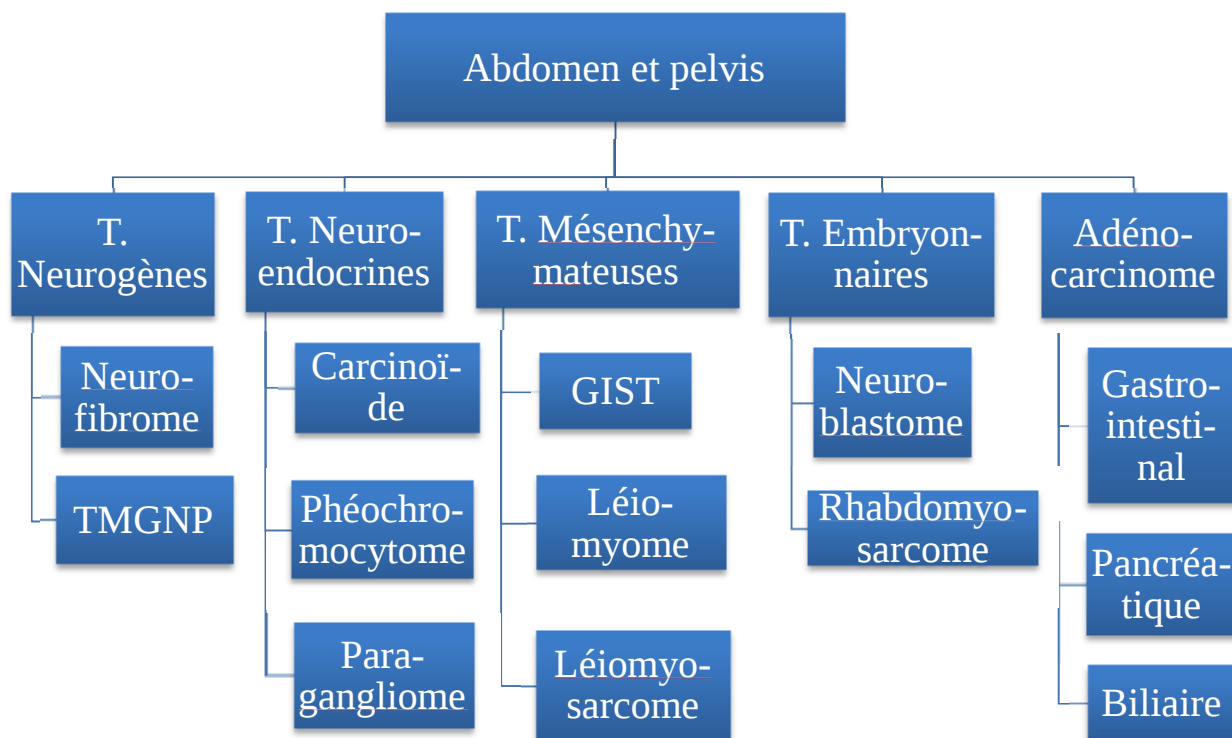
13/05/2018.

Annexe 2 Complications thoraciques de la NF1



Modifié d'après, El-Kiki. *Imaging of pediatric neurocutaneous disease*.
https://www.youtube.com/watch?v=mhgBq3oB5_w&t=504s; consulté le
13/05/2018.

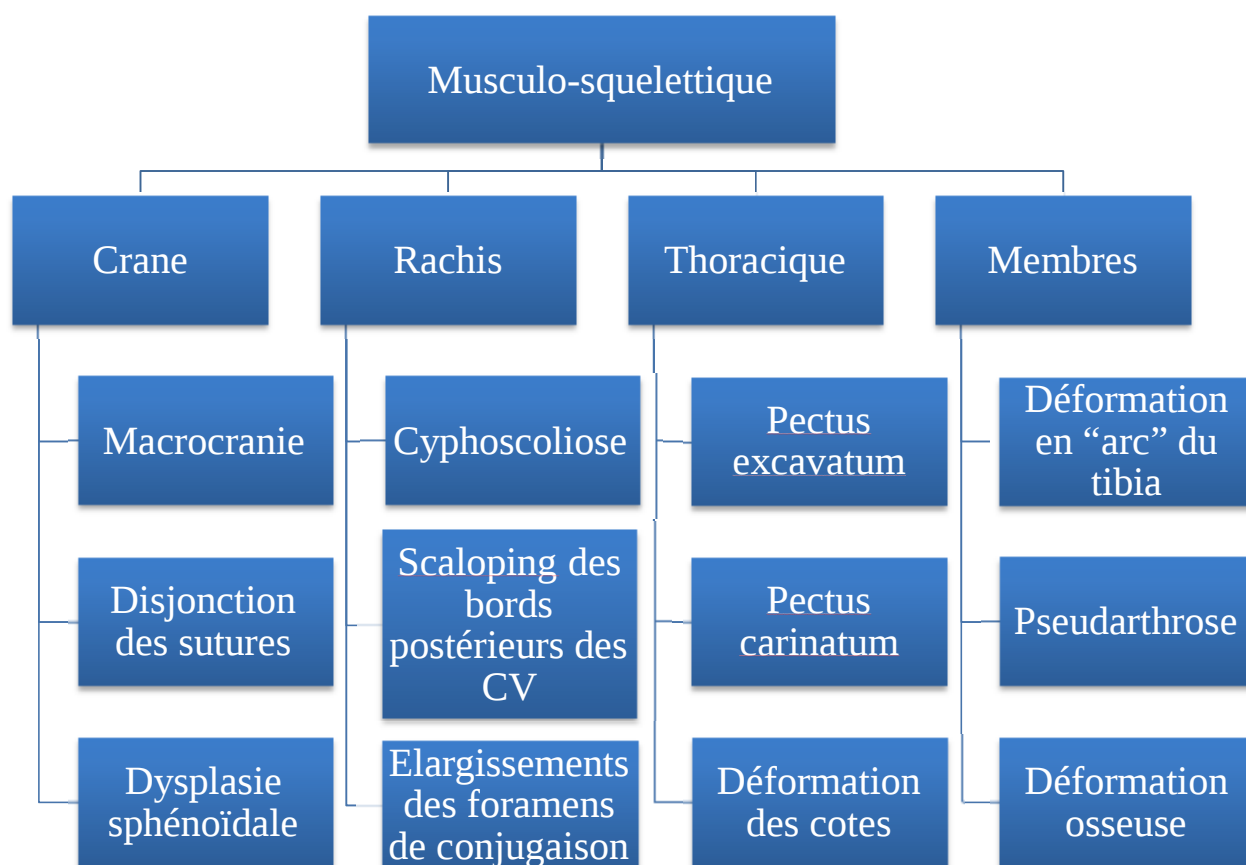
Annexe 3 Complications abdomino-pelviennes



T : Tumeur

Modifié d'après, El-Kiki. *Imaging of pediatric neurocutaneous disease*.
https://www.youtube.com/watch?v=mhqBq3oB5_w&t=504s; consulté le
13/05/2018.

Annexe 4 Complications musculo-squelettiques



Modifié d'après, El-Kiki. *Imaging of pediatric neurocutaneous disease.*

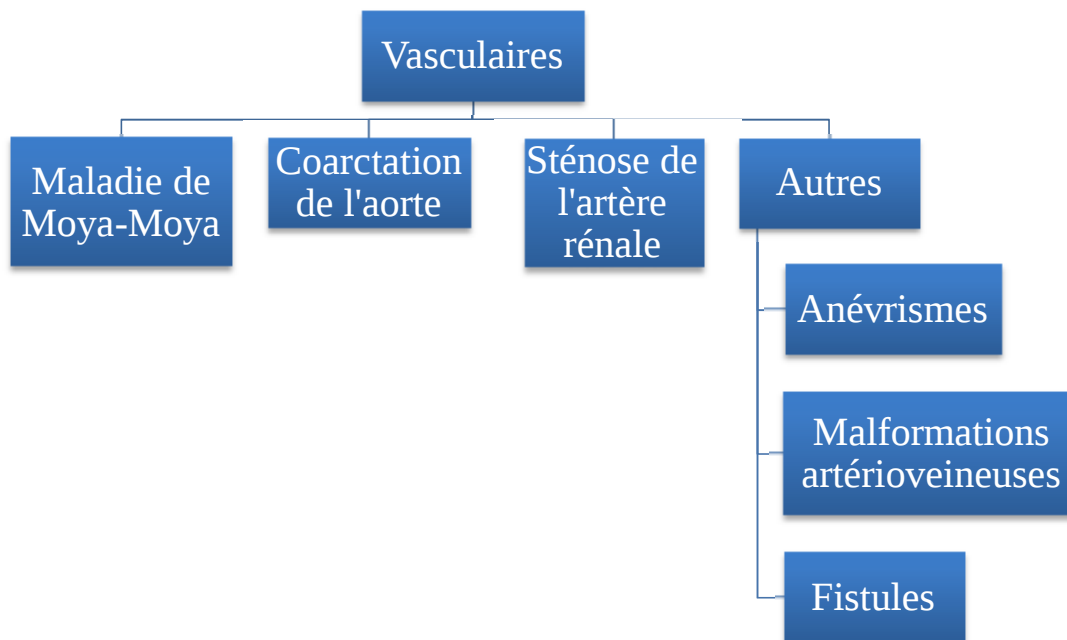
https://www.youtube.com/watch?v=mhqBq3oB5_w&t=504s;

consulté le

13/05/2018.

Annexe 5

Complications vasculaires



Modifié d'après, *El-Kiki. Imaging of pediatric neurocutaneous disease.*

https://www.youtube.com/watch?v=mhqBq3oB5_w&t=504s;

consulté le

13/05/2018.

BIBLIOGRAPHIE

1. Koob M, Dietmann JL. Imagerie de la neurofibromatose de type 1. EMC-Radiologie et imagerie médicale-musculosquelettique-neurologique-maxillofaciale 2014;9(1):1-13 [Article 31-170-B-10]
2. Gutmann DH et al. Neurofibromatosis type 1. *Nat. Rev.Dis. Primers* 3, 17004 [2017]
3. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic of neurofibromatosis 1. *Genet med* 2010;12(1):1-11
4. Di paolo DPZR. The phakomatoses. In: Neuroimaging: clinical and physical principles. New York: Springer-Verlag; 2000657-98
5. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P. Neurofibromatose 1 et formes variantes. EMC, neurologie, 17-170-A-65, 2009
6. Lachhab H (2010). Neurofibromatose de type 1 chez l'enfant : mise au point clinique et génétique (thèse de doctorat en médecine, Université de rabat, Maroc)
7. Mikou O (2009). Les neurofibromatoses : à propos de 20 cas (thèse de doctorat en médecine, Université Sidi Mohammed Ben Abdallah, Fès, Maroc)
8. Pinson S, Wolkeinstein P. La neurofibromatose 1 ou la maladie de Von Recklinghausen. *Rev. Med. Int.* 2004;26(2005):196–215
9. Reviron-Rabec L, Girerd B, Seferian A, Campbell K, Brosseau S, Bergot E, Humbert M, Zalcman G, Montani D. Pulmonary complications of type 1 neurofibromatosis. *Rev Mal Respir.* 2016;33:460-73.
10. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, et al. Guidelines for diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med Genet* 2007;44:81–88
11. DeBella K, Poskitt K, Szudek J, Friedman JM. Use of "unidentified bright objects" on MRI for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Neurology* 2000;54:1646–1651.

12. DeBella K, Szudek J, Friedmann JM. Use of the national institutes of Health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608–614
13. Menor F, Marti–Bonmati L, Arana E, Poyatos C, Cortina H. Neurofibromatosis type 1 in children: MR imaging and follow-up studies of central system findings. *Europ Journal of radiology* 26 (1998): 121—131
14. Alkan A, Sigirci A, Kutlu R, Ozcan H et al. Neurofibromatosis: Diffusion weighted imaging findings of brain. *Europ journal of radiology* 56 (2005) 229–234
15. Barbier C, Chabernaude C, Barantin L, Bertrand P, Sembely C, et al. Proton MR. spectroscopy imaging of basal ganglia and thalamus in neurofibromatosis type 1: correlation with T2 hyperintensities. *Neuroradiology* 53 (2011) 141–8,
16. Ferraz-Filho JR, da Rocha AJ, Muniz MP, Souza AS, Goloni-Bertollo EM, Pavarino-Bertelli EC. Diffusion tensor MR imaging in neurofibromatosis type 1: expanding the knowledge of microstructural brain abnormalities. *Pediatric Radiol* 2012;42:449-54
17. Barkovich WK. pediatric neuroimaging. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2011
18. Wilkinson ID, Griffiths PD, Wales JK. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain lesions in children with neurofibromatosis type 1. *Magn Reson Imaging* 2001;19:1081-22
19. O'Brien WT. Neuroimaging manifestations of NF1: a pictorial review. *J Am Osteopath Coll Radiol*. 2015;4:16-21
20. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DGR. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child* 2002;87:65-70
21. Di paolo DPZR. The phakomatoses. In: neuroimaging: clinical and physicle principles. New York: Springler-verlag;2000657-78

22. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis: controversies and recommendations. *Ann Neurol* 2007;61:189-98
23. Lena G, Pech-Gourg G, Scavarda D, Klein O, Paz-Paredes A. Optic nerve glioma in children. *Neurochirurgie* 2010;56:249-56
24. Chung EM, Specht CS, Schroeder JW. From the archives of the AFIP: Pediatric orbit tumors and tumorlike lesions: neuroepithelial lesions of the ocular globe and optic nerve. *Radiographics* 2007;27:1159-86
25. Jett K, Friedman JM. Clinical and genetic aspects of neurofibromatosis 1. *Genet Med* 2010;12:1-11
26. Wignall EL, Griffiths PD, Papadakis NG, Wilkinson ID, Wallis LI, Bandmann O, et al. Corpus callosum morphology and microstructure assessed using structural MR imaging and diffusion tensor imaging: initial findings in adults with neurofibromatosis type 1. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:856-61
27. Schievink WI, Riedinger M, Maya MM. Frequency of incidental intracranial aneurysms in neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet A* 2005;134A:45-8
28. Rosser TL, Vezina G, Packer RJ. Cerebrovascular abnormalities in a population of children with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 2005;64:553-5
29. Afifi AK, Jacoby CG, Bell WE, Menezes AH. Aqueductal Stenosis and Neurofibromatosis: A Rare Association. *J Child Neurol* 1988;3:125-30
30. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327-38.
31. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet* 2005;67:378-90.

32. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327–38.
33. Reis C, Carneiro E, Fonseca J, Pereira P, Vaz R, Pinto R. Epithelioid hemangioendothelioma and multiple thoraco-lumbar lateral meningoceles: two rare pathological entities in a patient with NF-1. *Neuroradiology* 2005;47:165–9.
34. Lee M, Rezai AR, Freed D, Epstein FJ. Intramedullary spinal cord tumors in neurofibromatosis. *Neurosurgery* 1996;38:32–7.
35. Rafaia M, Boulaajajc FZ, El Moutawakkila B, Fadela H, Hakima K, Slassia I. La forme dite « spinale » de la maladie de Von Recklinghausen. *Feuillets de radiologie* 2014;54:199-200
36. Messiaen L, Riccardi V, Peltonen J, Maertens O, Callens T, Karvonen SL, et al. Independent NF1 mutations in two large families with spinal neurofibromatosis. *J Med Genet* 2003; 40:122–6.
37. Kluwe L, Tatagiba M, Funsterer C, Mautner VF. NF1 mutations and clinical spectrum in patients with spinal neurofibromas. *J Med Genet* 2003;40:368–71.
38. Kaufmann D, Muller R, Bartelt B, Wolf M, Kunzi-Rapp K, Hanemann CO, et al. Spinal neurofibromatosis without café au lait macules in two families with null mutations of the NF1 gene. *Am J Hum Genet* 2001;69:1395–400
39. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet* 2005;67:378–90.
40. Tsirikos AI, Ramachandran M, Lee J, Saifuddin A. Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. *Clin Radiol* 2004;59:1009–17.

41. Elefteriou F, Kolanczyk M, Schindeler A, Viskochil DH, Hock JM, Schorry EK. Skeletal abnormalities in neurofibromatosis type 1: approaches to therapeutic options. *Am J Med Genet A* 2009;149A:2327–38.
42. Alwan S, Tredwell SJ, Friedman JM. Is osseous dysplasia a primary feature of neurofibromatosis 1 (NF1)? *Clin Genet* 2005;67:378–90.
43. Tsirikos AI, Ramachandran M, Lee J, Saifuddin A. Assessment of vertebral scalloping in neurofibromatosis type 1 with plain radiography and MRI. *Clin Radiol* 2004;59:1009–17.
44. Rilliet B, Pittet B, Montandon D, Narata AP, de Ribaupierre S, Schils F. Orbitotemporal facial involvement in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Neurochirurgie* 2010;56:257–70.
45. Stevenson DA, Carey JC, Viskochil DH, Moyer-Mileur LJ, Slater H, Murray MA. Analysis of radiographic characteristics of anterolateral bowing of the leg before fracture in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr Orthop* 2009;29:385–92.
46. Schindeler A, Little DG. Recent insights into bone development, homeostasis, and repair in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Bone* 2008;42:616–22.
47. Le Guellec S. Les tumeurs des gaines des nerfs périphériques. *j.annpat.* 2015;35:54—70
48. Ferner RE, Husson SM, Thomas N et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with Neurofibromatosis 1 (NF1). *J Med genet* 2007;44:81-88
49. Hassell DS, Bancroft LW, Kransdorf MJ, Peterson JJ, Berquist TH, Murphey MD. Imaging appearance of diffuse neurofibroma. *AJR Am J Roentgenol* 2008;190:582–8
50. Chen W, Jia JW, Wang JR. Soft tissue diffuse neurofibromas: sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2007;26:513–8.

51. Murphey MD, Smith WS, Smith SE, Kransdorf MJ, Temple HT. From the archives of the AFIP. Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:1253–80.
52. Pinson S, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1 or Von Recklinghausen's disease. *Rev Med Interne* 2005;26:196–215.
53. Van Herendael BH, Heyman SR, Vanhoenacker FM, De Temmerman G, Bloem JL, Parizel PM. The value of magnetic resonance imaging in the differentiation between malignant peripheral nerve-sheath tumors and non-neurogenic malignant soft-tissue tumors. *Skeletal Radiol* 2006;35:745–53.
54. Lin J, Martel W. Cross-sectional imaging of peripheral nerve sheath tumors: characteristic signs on CT, MR imaging, and sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:75–82.
55. Gruber H, Glodny B, Bendix N, Tzankov A, Peer S. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. *Eur Radiol* 2007;17:2880–8.
56. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chun HJ, Lee HG, Lee JM. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics* 2003;23:29–43.
57. Salamon J, Mautner VF, Adam G, Derlin T. Multimodal imaging in neurofibromatosis type 1 associated nerve sheath tumors. *Fortschr Rontgenstr* 2015;187:1084-92
58. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999;89: 23–30.
59. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, Lovell AM, Saal HM, Schorry EK. Pediatric plexiform neurofibromas: impact on morbidity and mortality in neurofibromatosis type 1. *J Pediatr* 2012;160:461–7.

60. Rilliet B, Pittet B, Montandon D, Narata AP, de Ribaupierre S, Schils F. Orbitotemporal facial involvement in type 1 neurofibromatosis (NF1). *Neuro-Chirurgie* 2010;56:257–70.
61. Kransdorf MJ. Malignant soft tissue tumors in a large referral population: distribution of diagnoses by age, sex, location. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:129-34.
62. Enzinger FM, Weiss SW. Malignant tumors of the peripheral nerves In: Soft tissue tumors. 3rd ed. St Louis (MO): Mosby; 1995. 889-928
63. Duong TA, Sbidian E, Valeyrie-Allanore L, Vialette C, Ferkal S, Hadj-Rabia S. Mortality associated with neurofibromatosis 1: a cohort study of 1895 patients in 1980-2006 in France. *Orphanet J Rare Dis* 2011;6:18.
64. Murphey MD, Smith WS, Smith SE, et al. Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999;19:1253-80.
65. Cecen E, Ince D, Uysal KM, Ozer E, Cetingoz R, Ozguven AA. Soft tissue sarcomas and central nervous system tumors in children with neurofibromatosis type 1. *Childs Nerv Syst* 2011;27:1885–93.
66. Ferrari A, Bisogno G, Macaluso A, Casanova M, D'Angelo P, Pierani P. Soft-tissue sarcomas in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *Cancer* 2007;109:1406–12.
67. Woodruff JM. Pathology of tumors of the peripheral nerve sheath in type 1 neurofibromatosis. *Am J Med Genet* 1999;89: 23–30.
68. Levine E, Huntrakoon M, Wetzel LH. Malignant nerve sheath neoplasms in neurofibromatosis: distinction from benign tumors by using imaging techniques. *AJR Am J Roentgenol* 1987;149:1059e64

69. Wasa J, Nishida Y, Tsukushi S, Shido Y, Sugiura H, Nakashima H. MRI features in the differentiation of malignant peripheral nerve sheath tumors and neurofibromas. *AJR Am J Roentgenol* 2010;194:1568–74.
70. Derlin T, Tornquist K, Munster S, Apostolova I, Hagel C, Friedrich RE. Comparative effectiveness of 18F-FDG PET/CT versus whole-body MRI for detection of malignant peripheral nerve sheath tumors in neurofibromatosis type 1. *Clin Nucl Med* 2013;38:e19–25.
71. Warbey VS, Ferner RE, Dunn JT, Calonje E, O'Doherty MJ. [18F]FDG PET/CT in the diagnosis of malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis type-1. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2009;36:751–7.
72. Giuly J, Monges B, Picaud R, Giuly D, Leroux C, Nguyen RC. Maladie de Recklinghausen et tumeurs stromales digestives. *Ann Chir* 2002 ;127 :477-9
73. Agaimy A, Vassos N, Croner RS. Gastrointestinal manifestations of neurofibromatosis type 1 (Recklinghausen's disease): clinicopathological spectrum with pathogenetic considerations. *Inter J Clin Experiment Patho.* 2012;5(9):852-862.
74. Fuller CE, Williams GT. Gastrointestinal manifestations of type 1 neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease). *Histopathology* 1991; 19: 1-11.
75. Tanaka S, Yamasaki S, Matsushita H, Ozawa Y, Kurosaki A, Takeuchi K, Hoshihara Y, Doi T, Watanabe G, Kawaminami K. Duodenal somatostatinoma: a case report and review of 31 cases with special reference to the relationship between tumor size and metastasis. *Pathol Int* 2000; 50: 146-52.

76. Lee WS, Koh YS, Kim JC, Park CH, Joo YE, Kim HS, Cho CK, Choi SK, Rew JS and Kim SJ.
Zollinger-Ellison syndrome associated with neurofibromatosis type 1: a case report. *BMC Cancer* 2005; 5: 85.
77. Perren A, Wiesli P, Schmid S, Montani M, Schmitt A, Schmid C, Moch H, Komminoth P. Pancreatic endocrine tumors are a rare manifestation of the neurofibromatosis type 1 phenotype: molecular analysis of a malignant insulinoma in a NF-1 patient. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1047-51.
78. Relles D, Baek J, Witkiewicz A, Yeo CJ. Periapillary and duodenal neoplasms in neurofibromatosis type 1: two cases and an updated 20-year review of the literature yielding 76 cases. *J Gastrointest Surg* 2010; 14: 1052-61.
79. Ferner RE. The neurofibromatoses. *Pract Neurol* 2010;10:82–93.
80. Costi R, Caruana P, Sarli L, Violi V, Roncoroni L, Bordi C. Ampullary adenocarcinoma in neurofibromatosis type 1. Case report and literature review. *Mod Pathol* 2001; 14: 1169-74.
81. Ryu JH, Parambil JG, McGrann PS, et al. Lack of evidence for an association between neurofibromatosis and pulmonary fibrosis. *Chest* 2005;128:2381—6.
82. Zamora AC, Collard HR, Wolters PJ, et al. Neurofibromatosis-associated lung disease: a case series and literature review. *Eur Respir J* 2007;29:210—44.
83. Itoi K, Yanagihara K, Okubo K, et al. A case of lung cancer in a patient with von Recklinghausen's disease. *Nihon KyobuShikkan Gakkai Zasshi* 1992;30:317—21
84. Shimizu Y, Tsuchiya S, Watanabe S, et al. Von Recklinghausen's disease with lung cancer derived from the wall of emphysematous bullae. *Intern Med* 1994;33:167—71.

85. Oderich GS, Sullivan TM, Bower TC, Gloviczki P, Miller DV, Babovic-Vuksanovic D, Macedo TA, Stanson A. Vascular abnormalities in patients with neurofibromatosis syndrome type I: Clinical spectrum, management, and results. *J Vasc Surg* 2007; 46: 475-484.
86. Williams VC, Lucas J, Babcock MA, Gutmann DH, Korf B, Maria BL. Neurofibromatosis type 1 revisited. *Pediatrics* 2009;123:124–33.
87. Lin AE, Birch P, Korf BR, Tenconi R, Niimura M, Poyhonen M, et al. Cardiovascular malformations and other cardiovascular abnormalities in Neurofibromatosis type I. *Am J Med Genet* 2000;95:108-17
88. Reubi F. Les vaisseaux et les glandes endocrines dans la neurofibromatose : le syndrome sympathicotonique dans la maladie de Recklinghausen. *Schweiz Z Pathol Bacteriol* 1944;7:168-236.
89. Friedman JM, Arbiser J, Epstein JA, Gutman DH, Huot Sj, Lin AE, et al. Cardiovascular disease in neurofibromatosis 1: report of the NF1 cardiovascular task force. *Genet Med* 2002;4:105-11.
90. Hamilton SJ, Friedman JM. Insights into the pathogenesis of neurofibromatosis 1 vasculopathy. *Clin Genet* 2000;58:341-4.
91. Opocher G, Conton P, Schiavi, Macino B, Mantero F. Pheochromocytoma in von Hippel Lindau and neurofibromatosis type 1. *Fam Cancer* 2005;4:13–16.
92. Sung L, Anderson JR, Arndt C, Raney RB, Meyer WH, Pappo AS. Neurofibromatosis in children with rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Pediatr* 2004;144:666–8.
93. Haute Autorité de Santé. Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) Neurofibromatose. Centre de référence labellisé neurofibromatose : HAS;2016
94. Van Meerbeeck SF, Verstraete KL, Janssens S, Mortier G. Whole body MR imaging in neurofibromatosis type 1. *Eur J Radiol* 2009;69:236—42