



La neurofibromatose de type 1 en ophtalmologie Que faut-il savoir en 2017 ?

Matthieu Robert

Les ophtalmologistes sont placés au cœur du parcours du patient atteint de NF1. Cet article nous éclaire sur son diagnostic, ses manifestations ophtalmologiques et le suivi des enfants atteints de cette maladie.

La neurofibromatose de type 1 (NF1), ou maladie de von Recklinghausen, est l'une des plus fréquentes des maladies dites « rares » (1/4 000 naissances). Elle résulte de mutations ou de délétions dans le gène NF1 (17q11.22), un gène suppresseur de tumeurs ; dans environ 50% des cas il s'agit de néomutations et aucun antécédent familial n'est donc retrouvé. Son expression est variable et est fonction de l'âge du patient. L'une des complications potentiellement les plus invalidantes de la maladie est l'apanage de l'enfant ; il s'agit du gliome des voies optiques, survenant chez 15% des enfants atteints, tumeur bénigne souvent asymptomatique, mais parfois à l'origine de malvoyances profondes. La maladie entraîne aussi des complications neurologiques, cutanées et orthopédiques.

Les ophtalmologistes sont naturellement placés au cœur du parcours du patient atteint de NF1 : à l'étape diagnostique, au cours du suivi pédiatrique ; enfin en cas de développement de complications visuelles de la maladie.

En décembre 2016, la Haute Autorité de santé (HAS) a validé et publié un protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) consacré à la NF1. Celui-ci est gratuitement téléchargeable sur le site de la HAS.

Un peu de vocabulaire

Maladie de von Recklinghausen : c'est l'autre nom de la NF1 : Friedrich von Recklinghausen, anatomiste et anatomopathologiste en décrit les caractéristiques en 1882.

Phacomatoses : terme historique désignant un groupe de maladies ayant en commun des hamartomes astrocytaires, ou « phakomes » rétinien, ainsi dénommés par Jan van der Hoeve, ophtalmologiste, qui les décrit

dès 1921. Ces lésions sont en fait caractéristiques de la sclérose tubéreuse de Bourneville. Le terme phacomatose est imprécis ; il a longtemps servi à désigner un nombre variable de maladies et est de moins en moins usité.

Hamartomatoses : groupe de maladies caractérisées par le développement d'hamartomes (lésion bénigne constituée de cellules matures normalement présentes dans l'organe atteint, mais en nombre excessif). Ce terme, plus précis, tend à supplanter celui de phacomatoses.

Neurofibromatoses : groupe de maladies très distinctes, dont la désignation commune résulte d'une confusion initiale par Harvey Cushing en 1917, qui attribue un schwannome bilatéral des VIII (NF2) à la NF1. Dans la NF2, les neurofibromes sont en fait rares.

Gliome : ce terme confusiogène désigne une large gamme de tumeurs, depuis des tumeurs bénignes (astrocytomes pilocytiques de grade 1, par exemple les gliomes des voies optiques dans la NF1) jusqu'à des tumeurs à forte malignité (glioblastomes de haut grade).

Le diagnostic de NF1

L'ophtalmologiste est quasi systématiquement acteur de l'étape du diagnostic. En effet, si la présence de deux critères d'emblée permet de poser le diagnostic, la présence d'un seul critère chez un enfant requiert également une évaluation spécialisée. Deux des critères relèvent complètement de l'ophtalmologie (les nodules de Lisch et les gliomes du chiasma) ; deux autres critères en relèvent parfois (le neurofibrome plexiforme, qui peut atteindre la paupière supérieure, et la lésion osseuse qui peut consister en une dysplasie du sphénoïde).

Service d'Ophtalmologie du Pr Brémond-Gignac
Hôpital Universitaire Necker Enfants Malades, APHP,
Faculté de Médecine, université Paris Descartes, Paris

Critères de la maladie (Conférence de consensus, NIH, 1988)

Le diagnostic peut être posé en présence d'au moins deux des critères suivants :

- 1) ≥ 6 taches café au lait > 5 mm dans leur plus grand diamètre avant la puberté ou > 15 mm après la puberté.
- 2) ≥ 2 neurofibromes quel que soit le type ou ≥ 1 neurofibrome plexiforme.
- 3) Éphélides axillaires ou inguinales.
- 4) ≥ 1 gliome des voies optiques.
- 5) ≥ 2 nodules de Lisch.
- 6) ≥ 1 lésion osseuse caractéristique (dysplasie du sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs, etc.).
- 7) ≥ 1 parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères précédents.

Les manifestations ophtalmologiques de la NF1

Le neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure entraîne une déformation en S de la paupière supérieure (figure 1), qui doit être recherchée à l'inspection de l'enfant. Il peut être responsable d'une obturation de l'axe visuel et faire l'objet d'une chirurgie. Il s'associe souvent à une myopie forte homolatérale.

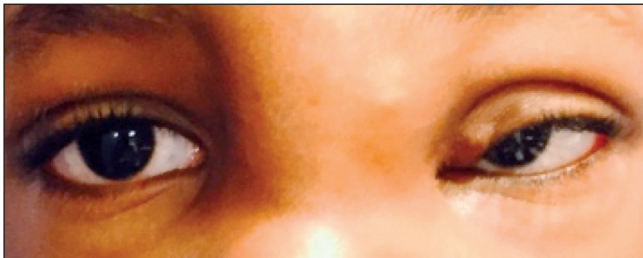


Figure 1. Neurofibrome plexiforme paupière supérieure gauche.

La dysplasie du sphénoïde est responsable d'une dystopie orbitaire et/ou d'une exophtalmie pouvant être pulsatile dans les formes sévères (figure 2). Elle met alors en



Figure 2. Dysplasie du sphénoïde gauche entraînant une dystopie orbitaire vers le bas et une exophtalmie.

contact les méninges du lobe temporal avec le contenu orbitaire, en l'absence de paroi osseuse.

Les nodules de Lisch (figure 3) sont de petites surélévations iriennes aux bords légèrement duveteux. Leur couleur varie en fonction de celle de l'iris. Ils sont bien visibles à la lampe à fente. Il faut les rechercher soigneusement et ne pas les confondre avec de banales petites pigmentations planes. Ils sont présents chez 30% des enfants à 6 ans et 95% des adultes.

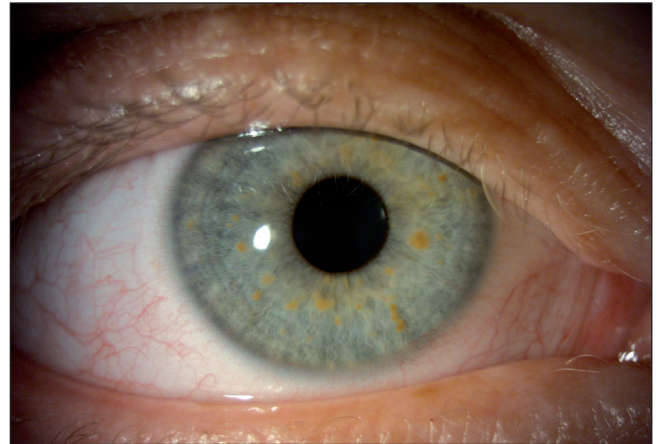


Figure 3. Nodules de Lisch.

L'ectropion du feuillet postérieur de l'iris résulte d'une endothélialisation de l'angle irido-cornéen, avec traction centrifuge du feuillet externe. Il constitue donc, lorsqu'il est présent, un facteur de risque de glaucome et il convient par conséquent, particulièrement chez ces patients, de surveiller la pression intraoculaire et comme chez les autres la RNFL, dès que possible.

Le glaucome congénital ou infantile résulte principalement de l'endothélialisation de l'angle irido-cornéen (et s'associe donc généralement à un ectropion du feuillet postérieur de l'iris) ; un déplacement antérieur des procès ciliaires et la présence de neurofibromes uvéaux contribuent aussi probablement parfois à son développement.

La buphtalmie sans glaucome est une occurrence rare et généralement unilatérale : l'œil est cliniquement buphtalme, avec une augmentation du diamètre cornéen et une myopie axiale parfois considérable. Elle s'associe souvent à un neurofibrome plexiforme de la paupière supérieure homolatérale. Il doit s'agir d'un diagnostic d'élimination compte tenu de la fréquence accrue de glaucome congénital chez les enfants atteints de NF1. Cette buphtalmie sans glaucome entre dans le cadre d'un gigantisme orbitaire, qui affecte non seulement l'œil mais l'orbite dans son ensemble. Elle requiert un suivi strict, en raison des complications de la myopie forte et du diagnostic différentiel de glaucome.

Dossier

Les anomalies vasculaires rétiniennes. Des tortuosités vasculaires en tire-bouchon rétiniennes affectent chez un tiers des patients des petites veinules de deuxième ou de troisième ordre (figure 4). Beaucoup plus rarement, des télangiectasies ou des ischémies rétiniennes peuvent être observées.

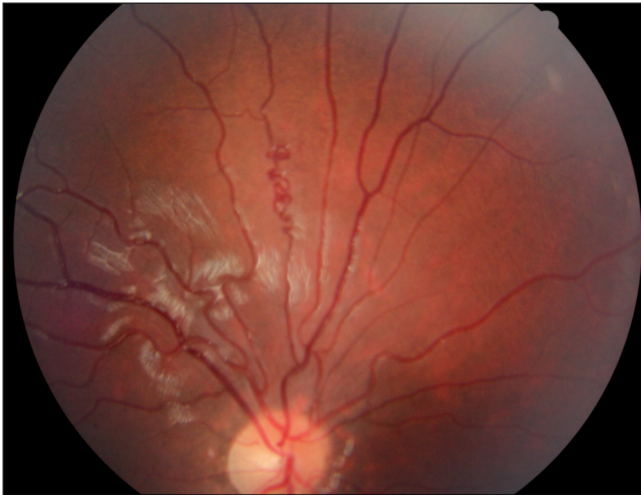


Figure 4. Tortuosité d'une veine rétinienne de deuxième ordre.

Les taches hyperréfléctives sur les clichés en infrarouge, récemment décrites, ne constituent pas un critère de la NF1, bien que leur sensibilité et spécificité soient grandes. Elles apparaissent souvent avant les nodules de Lisch et peuvent être recherchées facilement dès le plus jeune âge (figure 5).

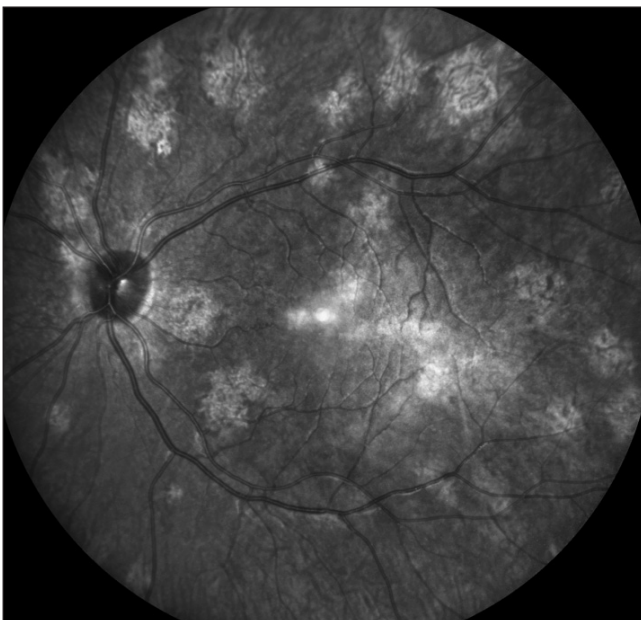


Figure 5. Taches hyperréfléctives de Yasunari sur un cliché en infrarouge.

Le gliome des voies visuelles peut se révéler de différentes manières :

- Tableau de nystagmus de type *spasmus nutans* chez un nourrisson, puis atrophie papillaire, parfois cassure de la courbe staturo-pondérale, humeur euphorique, ou tableau de malvoyance chez un nourrisson. Il s'agit alors de volumineux gliomes du chiasma (figure 6), dont le diagnostic peut précéder celui de la NF1.

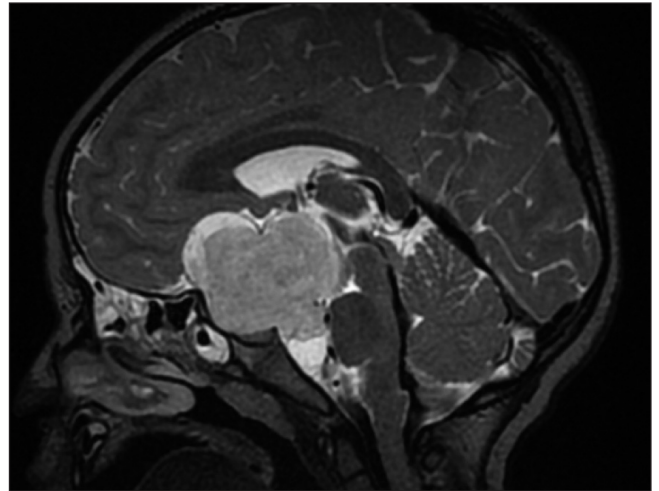


Figure 6. Volumineux gliome du chiasma (Sagittal T2).

- Tableau d'exophtalmie minime, limitation de l'élévation, déficit pupillaire afférent relatif, fonction visuelle souvent préservée ; au fond d'œil pâleur papillaire modérée ou œdème papillaire. Il s'agit alors d'un gliome du nerf optique dans sa portion orbitaire (figure 7).

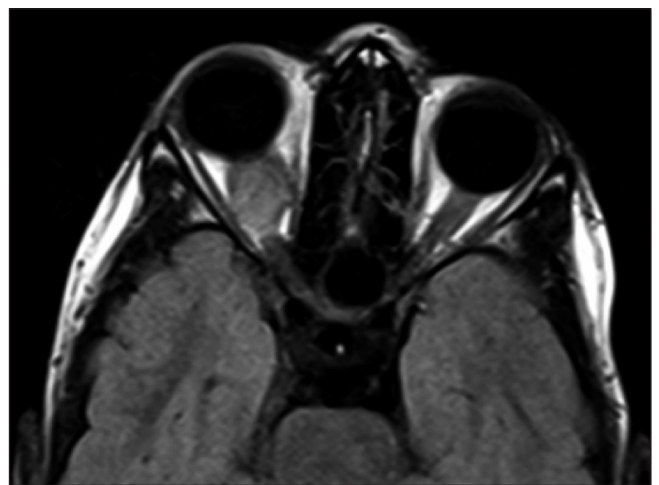


Figure 7. Gliome du nerf optique droit dans sa portion intraorbitaire (Axial FLAIR).

- Baisse d'acuité visuelle et pâleur papillaire
- Gliome sans signe fonctionnel. Cependant, Le plus souvent le diagnostic de NF1 est connu avant celui de gliome :

la surveillance spécifique de ces enfants permet de diagnostiquer le gliome à un stade précoce, devant une altération du champ visuel, une baisse de l'acuité visuelle, une pâleur papillaire ou une anomalie de la RNFL en OCT. On réalisera alors une IRM qui confirmera le diagnostic.

- Gliome diagnostiqué sur une imagerie systématique. Il n'est pas recommandé de réaliser des IRM cérébrales systématiques dans le cadre du suivi des enfants atteints de NF1. Cependant, une IRM initiale, à l'occasion du diagnostic de la NF1, est souvent réalisée. Elle peut permettre de diagnostiquer un gliome qui non seulement n'entraîne aucun signe fonctionnel, ni aucune conséquence tant sur le champ visuel que sur la RNFL quand ces examens sont réalisables. En effet, la majorité des gliomes associés à la NF1 sont de simples épaissements des nerfs optiques et/ou du chiasma, avec pas ou peu de retentissement fonctionnel.

L'hypertension intracrânienne peut se manifester par des signes fonctionnels, mais aussi par un œdème papillaire de stase sans céphalées. Elle peut résulter soit d'un gliome comprimant les voies d'écoulement du liquide cérébro-spinal, soit d'une sténose de l'aqueduc de Sylvius.

Quelques nouveautés

Diagnostic : il repose encore sur les critères cliniques exposés plus haut. La place de la génétique est cependant croissante, du fait des implications pronostiques et donc de surveillance de certains diagnostics différentiels (syndrome de Legius, sans risque de gliome, ou syndrome de déficit constitutionnel de réparation des mésappariements de l'ADN (CMMRD), avec au contraire risque élevé de tumeur maligne).

Rythme du suivi ophtalmologique : les recommandations NIH de suivi systématique en ophtalmologie, visant à dépister une altération de la fonction visuelle en lien avec un éventuel gliome (un examen ophtalmologique tous les ans jusqu'à 8 ans) semblent insuffisantes aux yeux de la majorité des experts européens, qui recommande un examen tous les 6 mois jusqu'à 6 ans, puis tous les ans jusqu'à 18 ans, en l'absence d'IRM cérébrale.

Nature du suivi ophtalmologique : outre l'acuité visuelle, le champ visuel par confrontation puis cinétique de Goldmann, l'examen dynamique des pupilles à la recherche d'un déficit afférent relatif et l'aspect clinique des papilles optiques, cet examen systématique recourt désormais systématiquement, dès que possible, à l'OCT RNFL.

Taches hyperréfléctives en infrarouge : Décrites par Yasunari en 2000, elles sont devenues un signe essentiel au diagnostic de la maladie, même si elles ne constituent toujours pas un critère de NF1, en l'absence de consensus depuis 1988. Elles apparaissent souvent avant les nodules de Lisch et les clichés infrarouge sont de réalisation aisée dès le plus jeune âge.

Le suivi ophtalmologique des enfants atteints de NF1

On recommande actuellement de suivre tous ces enfants tous les 6 mois jusqu'à 6 ans, puis tous les ans jusqu'à 18 ans. Dès que cela est possible, cet examen comportera, outre l'acuité visuelle en monoculaire, la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif et l'examen des papilles optiques, la réalisation d'un champ visuel, initialement par confrontation puis de Goldmann et une OCT RNFL. En cas d'anomalie de ces examens, une IRM cérébrale sera ordonnée.

Le suivi ophtalmologique des enfants atteints de NF1 et de gliome des voies optiques

En cas de NF1, le diagnostic de gliome ne requiert pas de confirmation anatomopathologique : il est posé sur les seuls critères de l'imagerie. Les décisions thérapeutiques sont prises en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) de neuro-oncologie pédiatrique. Dans la majorité des cas, une surveillance clinique simple est requise, avec une IRM de contrôle dans un délai variable. Quand un traitement est indiqué, il s'agit soit le plus souvent d'une chimiothérapie, soit plus rarement, en fonction des caractéristiques de la lésion, d'une chirurgie. Le suivi ophtalmologique des enfants atteints de NF1 et de gliome des voies optiques comporte le plus souvent une consultation tous les trois à six mois, ce délai étant décidé en RCP. Il consiste en examens similaires à ceux du suivi indiqué plus haut pour les enfants atteints de NF1.

Pour en savoir plus

PNDS Neurofibromatose de type 1, décembre 2016, sur le site de la HAS.

Denis D. Ophthalmologie pédiatrique. Rapport SFO 2017, Paris : Elsevier, 2017.

Caen S, Cassiman C, Legius E, Casteels I. Comparative study of the ophthalmological examinations in neurofibromatosis type 1. Proposal for a new screening algorithm. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015;19(4):415-22.