

# MALADIES NEUROCUTANÉES: BIEN CONNUES ET REDÉCOUVERTES

Sandra Tölle

Traduction: Rudolf Schläpfer



Sandra Tölle

<https://doi.org/10.35190/f2021.3.4>

## Brève introduction

L'association d'anomalies développementales du cerveau, de la peau et des yeux a été résumée en 1932 par l'ophtalmologue néerlandais Jan van der Hoeve<sup>1)</sup> sous le terme de phacomatoses. Il y incluait les neurofibromatoses, la sclérose tubéreuse et plus tard la maladie de von Hippel-Lindau. En même temps de l'autre côté de l'Atlantique, Paul Ivan Yakovlev et Riley H. Guthrie proposèrent le terme de maladie neurocutanée, étant arrivés à la conclusion que les malformations de l'ectoderme (peau, cerveau, rétine, œil), comme c'est le cas pour la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse ou le syndrome de Sturge-Weber, ont souvent en commun des manifestations cutanées, des troubles cognitifs et une épilepsie. Ils ont aussi constaté que la peau est souvent une ouverture diagnostique vers le système nerveux central, ce qui est toujours le cas<sup>2)</sup>.

Pendant des décennies les deux termes ont été utilisés comme des synonymes. Aujourd'hui ils comprennent un groupe hétérogène de maladies touchant la peau, les yeux et le système nerveux central et périphérique, d'autres organes (p.ex. cœur, poumons, reins, vaisseaux sanguins et os) pouvant être atteints<sup>3)</sup>. Ces maladies sont relativement rares, mais toutes sommées et au regard des répercussions sévères déjà pendant l'enfance, elles représentent une partie significative du collectif neuropédiatrique.

Après la première description des phacomatoses «classiques» comme la neurofibromatose et la sclérose tubéreuse à la fin du 19<sup>ème</sup> siècle, à la fin du 20<sup>ème</sup> furent éclaircies les bases génétiques; pendant les dernières décennies finalement, les progrès de la génétique moléculaire ont permis l'analyse des bases cellulaires et des voies de transmission des signaux intra- et extraneuronaux. Cela a permis une meilleure compréhension de la pathogénèse sous-jacente et finalement le développement de thérapies ciblées. Nous aborderons ici les nouvelles possibilités thérapeutiques en prenant pour exemple trois maladies neurocutanées.

## Neurofibromatose type 1 (NF1)

Avec une fréquence d'environ 1:3'000, la NF1 est la maladie neurocutanée, à transmission autosomique dominante, la plus fréquente. Dans environ 50% des cas une mutation de novo est responsable du syndrome prédisposant aux tumeurs. Une mutation inactivante du gène suppresseur de tumeur *NF1* dérègle

le fonctionnement de la neurofibromine, inhibiteur de la protéine Ras, affecte ainsi la régulation de la croissance cellulaire<sup>4)</sup> et cause un cumul de tumeurs bénignes et malignes. La NF1 peut concerner presque tous les organes, avec une large palette de manifestations. La présentation classique est celle d'un enfant au développement moteur lent avec hypotonie musculaire, discret pectus excavatum, macrocéphalie relative et taches café au lait. Environ 60% des enfants souffrent de problèmes scolaires et de déficits d'attention. Nettement moins fréquents sont les tumeurs du système nerveux central, les neurofibromes plexiformes, les anomalies osseuses (déformation des os longs, scoliose) et les vasculopathies (syndrome de Moyamoya). Le diagnostic de NF1 est possible cliniquement (*tableau 1 et figure 1*), cependant avec l'application des critères diagnostiques révisés on prend en compte aussi la mise en évidence génétique d'une variante pathogène de *NF1*<sup>5)</sup>.

## Tumeurs des voies optiques (optic pathway glioma)

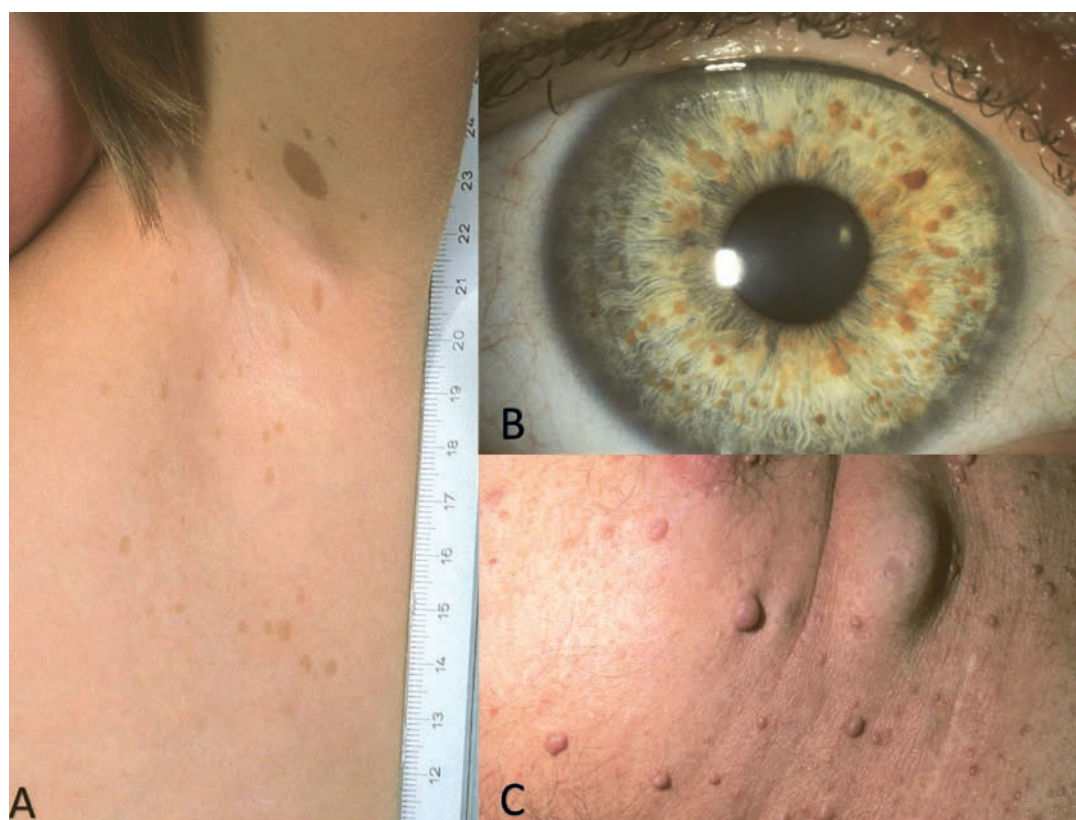
Environ 15-20% des enfants avec une NF1 développent une tumeur des voies optiques, seulement 35% de ces tumeurs ont néanmoins une croissance et des symptômes nécessitant un traitement. Les gliomes des voies optiques associés à la NF1 se rencontrent le plus souvent chez des enfants en-dessous de 7 ans (âge moyen 4.5 ans)<sup>6)</sup>. Ils peuvent apparaître le long de toute la voie optique; les symptômes dépendent de la localisation et se présentent sous forme de troubles de la vue, rétrécissement du champ visuel, strabisme, privation d'afférences, œdème papillaire ou exophtalmie. L'atteinte du chiasma ou de l'hypothalamus peut causer des troubles endocriniens, comme une puberté précoce ou un déficit en hormone de croissance, voire rarement un effet de masse, un syndrome diencephalique ou une hydrocéphalie obstructive. Des contrôles ophtalmologiques réguliers sont donc importants et sont recommandés tous les six mois à une année jusqu'à l'âge de six ans, annuellement jusqu'au moins à l'âge de dix ans et tous les deux ans jusqu'à 18 ans<sup>6,7)</sup>. Des IRM de dépistage ne sont pas indiquées, d'autant plus que la découverte fortuite d'une tumeur des voies optiques n'influencera, en absence de symptômes, que rarement la prise en charge du patient<sup>8)</sup>.

## Traitement

Les guidelines actuelles ne recommandent une intervention qu'en présence d'une péjoration documentée

Correspondance:  
sandra.toelle  
@kispi.uzh.ch

<b>A</b>	<b>Au moins 2 des critères suivants doivent être remplis chez un enfant dont les deux parents n'ont pas de NF1</b>
	• $\geq 6$ taches café au lait $\geq 5$ mm prépubertaires resp. $\geq 15$ mm postpubertaires
	• Taches de rousseur (surtout axillaires et/ou inguinales)
	• $\geq 2$ neurofibromes ou un neurofibrome plexiforme
	• Gliome de la voie optique
	• $\geq 2$ hamartomes de l'iris (nodules de Lisch) ou $\geq 2$ anomalies choroïdales
	• Anomalies osseuses typiques (dysplasie sphénoïdale, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long)
	• Variante NF1 hétérozygote pathogène avec une fréquence de variants alléliques de 50% dans du tissu apparemment normal, p.ex. leucocytes
<b>B</b>	<b>Au moins un des critères ci-dessus doit être rempli si l'enfant a un parent avec NF1 selon les critères listés sous A</b>



**Figure 1:** Neurofibromatose type 1  
A. Taches café au lait et taches de rousseur axillaires  
B. Nodules de Lisch sur une iris à la pigmentation bleue  
C. Neurofibrome cutané de l'adulte.

de la vue ou d'une progression radiologique<sup>6)</sup>. La chimiothérapie par vincristine et carboplatine, ou uniquement vinblastine, est recommandée par de nombreuses cliniques comme première étape thérapeutique, afin de contrôler la tumeur à long terme. Dans leur étude sur 115 patients avec une NF1, traités par chimiothérapie pour une tumeur des voies optiques, Fisher et al.<sup>9)</sup> ont constaté chez 32% une amélioration, chez 40% une stabilisation et chez 28% une dégradation. D'autres options thérapeutiques, évoquées habituellement pour les tumeurs du cerveau, sont

problématiques: la neurochirurgie est limitée en raison de la localisation, la radiothérapie n'est pas recommandée chez l'enfant avec une NF1 en raison du risque d'induction de tumeurs secondaires malignes et du syndrome de Moyamoya<sup>10)</sup>. Les traitements biologiques ciblés gagnent en importance suite au décodage des voies de signalisation cellulaires. Des données récentes à partir de modèles précliniques ont confirmé que la suractivation de la voie MAPK/ERK/MEK est une conséquence directe de l'altération fonctionnelle associée à la NF1 de la neurofibromine<sup>11)</sup>. Par

la suite ont été effectuées des études avec des inhibiteurs de la voie de signalisation de la protéine-kinase activée par les mitogènes (MAPK). Une étude phase II publiée récemment, portant sur des patients traités par l'inhibiteur MEK sélumétinib pour une récurrence de gliomes de bas-grade (y compris des tumeurs de la voie optique), a montré une réponse clairement positive dans 40% des cas<sup>12</sup>). Outre le sélumétinib, d'autres inhibiteurs MEK font l'objet d'études. Dans une étude de phase II incluant des enfants avec une NF1 et des gliomes de bas-grade, l'inhibiteur mTOR évélorimus a également donné de bons résultats<sup>13</sup>).

### Neurofibromes plexiformes

Les neurofibromes plexiformes sont des tumeurs congénitales qui se répandent de manière réticulaire le long des nerfs périphériques, en ne respectant aucune limite de croissance. Ils occasionnent des troubles fonctionnels, des douleurs et défigurations, une dégradation de la qualité de vie et, selon la localisation, aussi une obstruction des voies respiratoires. Gross et al.<sup>14</sup>) ont montré, dans une étude phase II sur 50 enfants avec des neurofibromes plexiformes inopérables que, chez la majorité des patients, une réduction du volume de la tumeur et un bénéfice clinique significatif, p.ex. concernant les douleurs, ont été obtenus grâce à l'inhibiteur MEK sélumétinib. La régression ou au moins l'absence de croissance de la tumeur sous ce traitement contrastent avec les constatations de la National Cancer Institute (NCI) natural-history study, où la plupart des patients accusaient une croissance de la tumeur.

### Sclérose tubéreuse de Bourneville

La sclérose tubéreuse de Bourneville (STB) est une maladie multisystémique à manifestation variable. La fréquence de cette maladie autosomique dominante est estimée à env. 1:6'000-1:10'000. La plupart des cas présente néanmoins une mutation de novo dans le gène *TSC1* (*Tuberous Sclerosis Complex 1*) sur le chromosome 9q34 ou le gène *TSC2* sur le chromosome 16p13. Les produits de ces gènes, hamartine resp. tubérine, sont des régulateurs importants de la voie intracellulaire mTORC1 (complexe 1 de la cible de la rapamycine chez les mammifères). La mutation TSC engendre une activation anormale de la voie mTORC1 et de ce fait une prolifération cellulaire incontrôlée et la croissance de tumeurs dans de nombreux organes. Pour le diagnostic suffit la mise en évidence d'une mutation pathogène dans *TSC1* ou *TSC2*. Dans le quotidien clinique ce sont les signes principaux et accessoires (*tableau 2*) qui permettent la pose d'un diagnostic sûr ou probable de STB et poussent à la recherche d'une mutation<sup>15</sup>). La non mise en évidence d'une mutation n'exclut pas une STB. Actuellement il n'est pas rare qu'on suspecte une STB déjà en période pré- ou néonatale suite à la découverte de rhabdomyomes cardiaques à l'échographie fœtale. Auparavant c'était en général le cas chez le nourrisson ou le petit enfant présentant une combinaison d'épilepsie (souvent spasmes infantiles) et taches cutanées blanches. Les différentes manifestations cutanées (angiofibromes faciaux, plaque frontale ou peau de chagrin) sont pathognomoniques encore de nos jours et doivent évoquer une STB. L'implication très variable de différents organes exige une équipe multidisciplinaire et ces en-

**La mise en évidence d'une mutation pathogène TSC1 ou TSC2 à partir de tissu non atteint est suffisante pour un diagnostic définitif.**

Critères principaux	Critères secondaires
≥3 Taches hypomélanoïtiques	Taches en confetti de la peau
≥3 Angiofibrome ou plaque frontale	>3 Défauts de l'émail
≥2 Fibromes unguéaux	≥2 Fibromes de la bouche
Peau de chagrin	Taches non pigmentées de la rétine
Hamartome de la rétine	Kystes rénaux multiples
≥3 Dysplasies corticales (Tumeur, lignes de migration de la substance blanche)	Hamartomes non rénaux
Nodules sous-épendymaires	
Astrocytome à cellules géantes	
Rhabdomyomes cardiaques	
Lymphangioleiomyomatose du poumon (LAM)*	
≥2 Angiomyolipomes du rein*	Diagnostic possible 1 critère principal ou ≥ 2 critères secondaires
Diagnostic définitif 2 critères principaux ou 1 critère principal et ≥ 2 critères secondaires	

\* La combinaison LAM et angiomyolipomes sans autres signes ne remplit pas les exigences pour un diagnostic définitif.



## Formation continue

fants devraient être adressés à un centre spécialisé (figure 2). Outre les manifestations cutanées, il s'agit de symptômes du SNC (épilepsie, troubles du développement, astrocytomes subépendymaires à cellules géantes, troubles psychiatriques), des reins (angiolipomes, kystes), des poumons (lymphangioléiomyomatose LAM), des yeux (hamartomes de la rétine), dentaires et osseux, plus rarement d'autres organes abdominaux, qui nécessitent des contrôles et des traitements tout au long de la vie. Environ 20% des patients, pour la plupart des enfants ou adolescents, développent un astrocytome subépendymaire à cellules géantes du foramen interventriculaire, qui par sa croissance peut occasionner une hydrocéphalie obstructive<sup>16</sup>. Environ 80% des patients souffrent d'angiolipomes qui par leur croissance peuvent devenir symptomatiques de manière aiguë suite à une hémorragie et causer à long terme une insuffisance rénale<sup>17</sup>. Pour le suivi et la prise en charge interdisciplinaire des patients avec une STB existent des recommandations internationales solidement étayées<sup>18</sup>.

### Traitement

Ces dernières années, grâce aux connaissances de biologie moléculaire, la recherche s'est concentrée

sur des traitements ciblés qui ne soulagent pas seulement les symptômes existants mais les préviennent autant que possible. Rapamycine (sirolimus) et l'analogue évérolimus inhibent l'activité de mTORC1 et contrôlent ainsi la prolifération et la croissance cellulaire indésirable. Des études, EXIST-1<sup>19</sup> et EXIST-2<sup>20</sup> ont montré que sous évérolimus les astrocytomes subépendymaires à cellules géantes du cerveau et les angiolipomes rénaux ont régressé et la fonction pulmonaire atteinte par LAM s'est stabilisée. Le volume de l'astrocytome d'au moins la moitié des patients a diminué de > 50%. Il faut néanmoins mentionner qu'après l'arrêt de l'inhibiteur de mTORC-1, la croissance tumorale reprend et le traitement est donc nécessaire à long terme, voire à vie. La résection neurochirurgicale reste donc une option à envisager et le choix thérapeutique doit être fait en tenant compte du contexte global et des autres manifestations associées à la STB.

Environ 85% des patients avec une STB souffrent d'une épilepsie, dans la plupart des cas pharmacorésistante<sup>21</sup>. Dans l'étude EXIST-3<sup>22</sup> il a été montré, avec des patients majoritairement pédiatriques, que l'évérolimus réduit les crises aussi des épilepsies pharma-



**Figure 2:** Sclérose tubéreuse de Bourneville

- A. Angiofibrome des joues, du nez et menton
- B. Plaque fibreuse frontale à gauche
- C. Taches hypomélanotiques multiples
- D. Peau de chagrin lombaire.

corésistantes. La proportion de patients avec une réduction de la fréquence des crises de > 50% se situe autour des 40% dans le groupe de l'évélorimus hautement dosé, comparé à 15.1% dans le groupe placebo. La substance est utilisée, outre pour les indications nommées, pour d'autres pathologies associées à la STB: déjà en période néonatale pour les grands rhabdomyomes cardiaques afin d'éviter une intervention chirurgicale, et pendant l'enfance par application topique sur les angiofibromes du visage. En résumé, l'objectif du traitement par les inhibiteurs de mTOR est de réduire, ou du moins stabiliser, la taille et le nombre de tumeurs chez les patients avec une STB. Une nouvelle étude multicentrique est planifiée, pour déterminer si l'administration prophylactique de sirolimus (début du traitement avant l'âge de 4 mois) pourrait réduire les troubles neuropsychologiques.

Terminée et déjà publiée est l'étude EPISTOP<sup>23)</sup>, qui a examiné si des contrôles EEG réguliers et l'administration préventive de vigabatrine, encore avant la première crise clinique, pouvaient influencer l'évolution de l'épilepsie. Les auteurs relatent que la vigabatrine retarde l'apparition de l'épilepsie et en réduit la sévérité. Des études plus étendues concernant l'utilité du traitement préventif sont nécessaires. Les EEG réguliers permettent de détecter chez les nourrissons atteints d'une STB des modifications infracliniques et notamment de sensibiliser les parents à se manifester rapidement lors de symptômes suspects d'une crise.

### Maladies dues à des mosaïques génétiques

Plusieurs troubles du développement et maladies neurocutanées sont dues à des mutations de novo, qui ne se produisent qu'après la fécondation (post-zygotique). On parle aussi de mutations «somatiques». Le résultat est un organisme composé de populations de cellules génétiquement différentes<sup>24)</sup>. Bien que de nombreuses maladies mosaïques soient connues depuis des années en tant qu'entités cliniques, la cause génétique sous-jacente n'a été élucidée que ces dernières années à l'aide du séquençage à haut débit (Next Generation Sequencing, NGS). Un bon exemple en est le syndrome Sturge-Weber, qui apparaît sporadiquement et a été, comme mentionné, parmi les premiers syndromes neurocutanés décrits, mais dont la mutation somatique dans le gène *GNAQ* n'a été découverte qu'en 2013 dans des tissus atteints<sup>25)</sup>. L'hypothèse d'une maladie mosaïque, évoquée depuis longtemps, a ainsi été confirmée. La mise en évidence d'une mutation somatique change sensiblement les conseils génétiques donnés aux parents, puisque dans ce cas le risque de répétition pour la même maladie n'est pas élevé.

Les malformations vasculaires peuvent être associées à une large palette de manifestations cutanées, neurologiques et musculo-squelettiques. Historiquement de nombreux syndromes ont été décrits sous un nom propre (p.ex. syndrome de Klippel-Trénaunay) ou des acronymes (p.ex. syndrome CLOVES), avec des phénotypes se chevauchant parfois. La découverte de mutations somatiques activatrices dans le gène

*PIK3CA* a ensuite clarifié la cause sous-jacente de différents phénotypes cliniques. Pour ces syndromes associant des malformations vasculaires et des hypertrophies segmentaires/focales, a été créé le terme générique PROS (**PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum**)<sup>26)</sup>. La mise en évidence de la mutation n'est pourtant pas simple à cause de la mosaïque, et elle doit être recherchée à l'aide de technologies modernes (NGS) dans le tissu atteint (souvent fibroblastes) et pas dans le sang. L'absence de preuve d'une mutation n'exclut pas le diagnostic de PROS.

### Syndrome de mégalencéphalie-malformation capillaire (MCAP)

Le MCAP est un exemple de ce groupe PROS que nous rencontrons au quotidien dans la consultation neurocutanée et qui est possiblement sous-diagnostiqué. Les personnes atteintes ont une tête disproportionnée voire très grande et des malformations capillaires de la peau, souvent une croissance asymétrique des extrémités et une anomalie du tissu conjonctif avec hyperlaxité. Assez caractéristique est une malformation capillaire faciale de la ligne médiane (*figure 3*). Certains patients présentent en plus des malformations du SNC, comme des microgyries ou une hémimégalencéphalie, avec risque de troubles du développement et d'épilepsie. La croissance très rapide de la tête pendant les premières années de vie, avec des ventricules latéraux relativement larges à l'imagerie, doit être suivie et interprétée soigneusement, aussi par IRM, afin d'éviter d'une part l'implantation inutile d'un shunt et d'autre part ne pas rater une hernie du cervelet, complication rare mais qui engendre une hydrocéphalie obstructive. Des périmètres crâniens de 55-58 cm à l'âge de deux ans ne sont pas rares. À l'origine du syndrome MCAP se trouve également une mutation somatique *PIK3CA*, qu'on peut trouver parfois aussi dans le sang et pas seulement dans la peau. La mise en évidence de la mutation est importante à cause des nouvelles possibilités thérapeutiques ciblées. Dans une étude sur des patients avec le spectre PROS<sup>27)</sup>, sont documentées des améliorations remarquables par l'inhibiteur *PIK3CA* alpelisib (BYL719): régression des malformations capillaires et des naevi épidermiques, amélioration de la scoliose, arrêt de l'hémorragie intestinale chronique. D'autres résultats d'études sur le traitement d'enfants et adolescents avec alpelisib sont attendus dans un futur proche.

### Conclusion

Les pédiatres endossent un rôle important dans le dépistage précoce à partir de signes cliniques et en adressant le patient à un centre expérimenté. Le développement de ces dernières années, avec de meilleurs diagnostics et surtout moyens thérapeutiques, rend d'autant plus importante la prise en charge multidisciplinaire.

*Pour la bibliographie, veuillez consulter notre version en ligne de l'article.*



**Figure 3:** Syndrome de mégalencéphalie-malformation capillaire (MCAP)  
 A. Malformation capillaire livide étendue et hypertrophie du bras gauche  
 B Hypertrophie faciale gauche  
 C Croissance asymétrique avec hypertrophie de la jambe droite  
 D Malformation capillaire de la lèvre inférieure  
 E Hemimégalencéphalie gauche, avec asymétrie faciale (image B)  
 F Macrodactylie du 2<sup>ème</sup> orteil.

#### Auteurs

Dr. med. Sandra Tölle, Abteilung Neuropädiatrie, Universitäts-Kinderspital Zürich - Eleonorenstiftung, Zürich

**Conflit d'intérêts:** L'auteur a reçu des honoraires de Novartis en 2016 pour sa participation à un Advisory Board.