

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche

Scientifique

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID DE TLEMCEM

Faculté de Médecine Dr B. Benzerdjeb

Thème de fin d'étude

**Carcinome basocellulaires cutané associe à la maladie
de Von Recklinghausen : à propos d'un cas clinique**

PRESETER PAR :

Sedrini Mohamed

El Amine

Encadreur :

Dr I.Mahi

Année universitaire 2015-2016

Remerciements

La réalisation de ce mémoire n'a été possible que grâce à DIEU et à la contribution de plusieurs personnes que je remercie infiniment :

Mes très chers parents qui ont toujours été là pour moi et qui m'ont soutenu durant mes études
que DIEU me les préserve

Mr le chef service Pr O.Boudghen Stambouli pour sa libéralité et sa patience

Mon encadreur Dr I.Mahi dont elle ma a guidés tout au long de la réalisation de ce travail

Tous nos enseignants qui nous ont mis entre les mains des connaissances

Tous qui m'ont aidée pendant mon stage

Que ce travail soit le témoignage sincère de ma profonde reconnaissance pour tout ce que
vous avez fait pour moi

Merci...

TABLES DES MATIERES

Remerciements	
Liste des acronymes et abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des iconographies	

PREMIERE PARTIE

A. Chapitre 1. Revue de la littérature - <i>maladie de Von Recklinghausen</i>	01
1. Introduction.....	01
2. HISTORIQUE ET CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES :.....	01
2.1. <i>HISTORIQUE</i>	01
2.2. <i>CLASSIFICATION</i>	02
3. <i>EPIDEMIOLOGIE</i> :.....	02
4. <i>GENETIQUE</i> :	03
5. DIAGNOSTIC CLINIQUE	06
5.1. <i>CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1</i>	06
5.2. <i>PRESENTATION CLINIQUE DE LA NF1</i> :.....	07
5.2.1. <i>Signes cardinaux dermatologiques</i>	07
5.2.1.1. Taches café au lait.....	07
5.2.1.2. <i>Pseudo-éphélides (lentigines)</i>	08
5.2.1.3. Neurofibromes	09

5.2.1.3.a. Neurofibromes cutanés	09
5.2.1.3.b. Les neurofibromes nodulaires périphériques ou neurofibromes sous cutanés :	10
5.2.1.3.c. Les neurofibromes plexiforme diffus : „.....	10
5.2.1.4. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses	11
5.2.1.5. Les xanthogranulomes juvéniles:	12
5.2.1.6. Les autres signes dermatologiques	12
5.2.2. Les manifestations ophtalmologiques.....	12
5.2.2.1. Nodules de Lisch.....	12
5.2.2.2. Gliome des voies optiques.....	13
5.2.2.3. Les dysplasies des ailes sphénoïdale.....	14
5.2.2.4. Les autres atteintes ophtalmologiques	14
5.2.3. Les manifestations orthopédiques	15
5.2.3.1. Les atteintes des membres	15
5.2.3.1.a. Les dysplasies des os longs	15
5.2.3.1.b. La pseudarthrose	15
5.2.3.2. L'atteinte rachidienne	15
5.2.3.3. Dysplasies vertébrales.....	16
5.2.3.4. Les atteintes costales	16
5.2.3.5. L'atteinte du rachis cervical	16
5.2.3.6. Les autres	16
5.2.4. Les manifestations neurologiques	16
5.2.5. Les manifestations endocriniennes.....	17

5.2.6. Les manifestations viscérales	17
5.2.6.1.manifestations pulmonaires.....	17
5.2.6.2..manifestations du système urinaire.....	18
5.2.6.3. Manifestations gastro-intestinales.....	18
5.2.7. Atteintes artérielles.....	18
3. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE.....	18
6 .DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS	20
6.1. Syndrome de Noonan-neurofibromatose 1	20
6.2. Syndrome de Watson	21
6.3. Syndrome LEOPARD	21
6.4. Syndrome de McCune-Albright.....	22
6.5. Syndrome de Carney	22
6.6. Syndrome de Protée (« elephant man »).....	22
6.7. Autres affections.....	22
7. ÉVOLUTION ET GRAVITÉ	23
7.1. EVOLUTION:.....	23
7.2. SYNTHÈSE SUR LES PRINCIPALES COMPLICATIONS TUMORALES	25
7.3. Altération de la qualité de vie au cours de la neurofibromatose 1.....	26
8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE NF1	26
8.1. LES RECOMMANDATIONS DE SUIVI DES MALADES ATTEINTS	26
8.2. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE	30

8.3. CONSEIL GENETIQUE	33
9 .Autres neurofibromatose.....	33
B. <i>CHAPITRE 2 Revue de la littérature –Carcinomes basocellulaires-</i>	35
1. Introduction.....	35
2. <i>Épidémiologie</i>	35
3. <i>Facteurs étiologiques</i>	36
3.1. Soleil	36
3.2. Rayons X	37
3.3.Immunodépression.....	37
3.4.Arsenic	37
3.5.Tabac	37
3.6.Génétique	37
4. Formes cliniques et histologiques.....	39
4.1. Aspect cliniques.....	39
4.1.1. Généralité	39
4.1.2. Formes de début	39
4.3. Aspect particulier de la composante épithéliale.....	49
4.4. <i>FORMES TOPOGRAPHIQUES</i>	50
5. Évolution et pronostic	51
5.1. Extension locale.....	51
5.2. Carcinomes basocellulaire métastatiques	52
6. Autres formes cliniques.....	53
6.1. Nævomatose basocellulaire	53
6.2. Diagnostic de NBC.....	56

6.3. Syndrome de Bazex-Dupré-Christol.....	56
Syndrome de Rombo.....	56
6.4.Carcinome basocellulaire avec grains de millium de la face, cheveux et poils épars et drus.....	57
6. 5. Xeroderma pigmentosum... ..	57
6.6. Syndrome de Muir et Torre	57
6.7. Hamartome basocellulaire linéaire unilatéral	57
6.8. Hamartome sébacé de Jadassohn.....	57
6.9. Dermatofibromes.....	58
7. Facteurs pronostiques	58
8. Diagnostic différentiel.....	60
9. Traitement	61
10. Suivi des malades ayant un carcinomebasocellulaire et prévention.....	73

DE XIEME PARTIE

C. CHAPITRE III. Partie pratique	75
1. introduction.....	75
2. observation	75
3. discussion.....	76
.conclusion	77

Liste des tableaux

Tableau 1. Classification des neurofibromatoses (NF) suivant Riccardi.....	02
Tableau 2. Critères diagnostiques de neurofibromatose 1 (NF1)	05
Tableau 3. Fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition	17
Tableau 4 . Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose de type 1 en fonction de l'âge.....	20
Tableau 5. Répartition et incidence des principales complications tumorales de la neurofibromatose de type 1 enfants et adultes	22
Tableau 6. Les recommandations pour le suivi des patients NF1	25
Tableau 7. Affections génétique s'associées à la survenue de CBC	33
Tableau 8. Critères diagnostiques de la NBC	50
Tableau 9. Facteurs de récurrence des CBC.....	54
Tableau 10. Groupes pronostiques des CBC.....	55
Tableau 11. Indications de chirurgie micrographique de Mohs	59
Figure 1. <i>Taches café au lait.</i>	06
Figure 2. <i>Lentigines axillaires.</i>	06
Figure 3 . Neurofibromatose : neurofibromes dermiques.....	07
Figure 4. <i>Neurofibromes nodulaires sous-cutanés.</i>	08
Figure 5 . <i>Neurofibrome plexiforme.</i>	09
Figure 6. : Nodules de Lisch multiples	10
Figure 7. <i>Gliome des voies optiques.</i>	11
Figure 8 . Syndrome Protée : hamartome conjonctif cérébriformes plantaire.....	19
Figure 9. Traitement par laser de quelques Taches café au lait	26
Figure 10. – Carcinome basocellulaire plan cicatriciel.	36
Figure 11. Carcinome basocellulaire nodulaire du menton constitué d'une succession de petits nodules lisses surmontés de télangiectasies	36

Figure 12. Carcinomes basocellulaire de type plan cicatriciel : plaque carcinomateuse d'extension progressive à centre atrophique et cicatriciel	37
Figure 13. CBC superficiel.....	38
Figure 14. Tumeur fibro-épithéliale de Pinkus.....	40
Figure 15. Carcinome basocellulaire ulcéré de l'aile du nez : ulcus rodens destructeur des tissus mous sous- jacents : ulcus terebrans.....	41
Figure 16. Carcinome basocellulaire infiltrant.	41
Figure 17. Carcinome basocellulaire nodulaire tatoué.....	43
Figure 18. Nævomatose basocellulaire : carcinomes basocellulaire multiples de type pagétoïdes du dos chez une jeune femme.	45
Figure 19. Puits palmaires (<i>pits</i>) au cours d'une nævomatose basocellulaire.....	49
Figure 20. Hamartome sébacé (Jadassohn) du scalp. Plaque alopécique mamelonnée congénitale	50
Figure 21. Marge d'exérèse.	53
Figure 22. Carcinomes basocellulaires multiples chez une patiente immunodéprimée..	58

LISTE DES ABREVIATIONS

- ADN** : acide désoxyribonucléique
- ARN** : acide ribonucléique
- CBC** : carcinome basocellulaires cutané
- CHU** : centre hospitalo-universitaire
- Cm** : centimètre
- CMM**: la chirurgie micrographique
- CO2** : dioxyde de carbone
- DF** : Le dermatofibromes
- CMM**: la chirurgie micrographique
- E.P.N** : L'engainement périnerveux
- GAP** : GTPase Activating protein
- GRD**: GAP Related domain
- GVO**: gliome des voies optiques
- I.R.M** : imagerie par résonance magnétique
- Mm** : millimètre
- NBC** : Nævomatose basocellulaires
- NF** : neurofibromatose
- NF1** : neurofibromatose type 1
- NF2** : neurofibromatose type 2
- NF3** : neurofibromatose type 3
- NF4** : neurofibromatose type 4
- NF5** : neurofibromatose type 5
- NF6** : neurofibromatose type 6
- PEA** : potentiel évoqué auditif
- RT** : radiothérapie
- SMO** : la protéine smoothed
- SIDA** : syndrome d'immunodéficience acquis
- TCL** : taches café au lait
- TDM** : tomodensitométrie
- TMGN**: tumeurs malignes des gaines nerveuses
- TSD** : tumeurs stromales digestives
- VIH** : virus d'immunodéficience humain

A. Chapitre I. Revue de la littérature –maladie de Von Recklinghausen.

1. Introduction

Sous le terme de neurofibromatoses (NF) sont regroupées des maladies distinctes n'ayant en commun le plus souvent que certains signes cutanés : taches pigmentaires et tumeurs. Toutes ces affections ont longtemps été désignées sous le nom de maladie de von Recklinghausen.[1]

Le terme de maladie de von Recklinghausen ne désigne maintenant que la plus fréquente des neurofibromatoses, la NF1. Au moins deux maladies bien identifiées à transmission autosomique dominante font partie de ce groupe hétérogène, la NF1 et la NF2. [1]

2 .HISTORIQUE ET CLASSIFICATION DES NEUROFIBROMATOSES :

2.1.HISTORIQUE

C'est au XIIIe siècle que le premier malade atteint de NF est décrit dans un manuscrit hongrois par le moine Henricus. Au XVIe, Aldrovandi de Bologne, dans son ouvrage *Monstorum Historia*, décrit une tumeur spécifique de la NF1, le neurofibrome plexiforme. Au XVIIIe siècle, Buffon dans son *Histoire* rapporte le cas *Naturelle* d'un enfant ayant des tumeurs cutanées et des taches pigmentées. Cruveilhier, dans son *Anatomie Pathologique du corps* donne le premier une description précise de la NF1. Plus tard, Akenside, Ludwig et Tilesius en décrivent différents aspects et reconnaissent la possibilité de transmission familiale. Smith en 1849, Hitchcock en 1862, von Recklinghausen en 1882, en précise la description.

Les « neurinomes acoustiques », aujourd'hui nommés schwannomes vestibulaires, la manifestation majeure de la NF2, sont décrits par Wishart (1822) et Knoblauch (1843), puis Smith et von Recklinghausen, et enfin Henneberg et Koch en 1903.

En 1953, Schull et Neel précisent l'importance diagnostique des troubles pigmentaires dans ce que l'on pense toujours n'être qu'une seule affection nommée maladie de von Recklinghausen et qui regroupe en fait au moins deux maladies, la NF1 et la NF2. Waardenbourg puis Lisch signalent la fréquence des nodules iriens. La confusion nosologique se poursuit jusqu'en 1970, les travaux de Young, Eldridge et Gardner puis ceux de Riccardi et

Mulvihill établissent définitivement la séparation des deux entités, la NF1 et la NF2.

À la fin des années 1980, le cas de John Merrick, *elephant man*, longtemps considéré comme une NF1, est rattaché au syndrome de Protée. [1 ; 2]

2.2. CLASSIFICATION

De très nombreuses classifications des neurofibromatoses ont été proposées par le passé. À ce jour, Seules les neurofibromatoses de type 1 et 2 ont fait, la preuve de leur différence clinique et moléculaire. [1]

La classification la plus admise par la majorité des auteurs reste celle de Riccardi qui a distingué sept types de neurofibromatoses plus une catégorie annexe des neurofibromatoses « mal spécifiées » ou NF-NOS. [1]

Tableau 1 – Classification des neurofibromatoses (NF) suivant Riccardi.

NF1 Maladie de von Recklinghausen
NF2 Neurofibromatose acoustique
NF3 Neurofibromatose mixte tenant à la fois de la NF1 et de la NF2
NF4 Formes inclassables par ailleurs
NF5 Neurofibromatose segmentaire
NF6 Taches café au lait isolé
NF7 Neurofibromatose à début tardif : absence de neurofibrome avant la troisième décennie

3. EPIDEMIOLOGIE :

- La neurofibromatose de type 1 représente 95 % de l'ensemble des neurofibromatoses.
- La plus fréquent des maladies autosomiques dominantes avec une incidence d'environ 1/3000 à 1/3500 naissances et une prévalence d'environ 1/4000.
- Elle touche toutes les ethnies sans aucune prédilection avec une sex-ratio de 1.
- Sa transmission se fait sur le mode autosomique dominant, avec environ 50 % des cas sporadiques résultant d'une mutation de novo.

- Sa pénétrance est proche de 100 % à l'âge de huit ans, mais son expression phénotypique est variable d'un individu à l'autre, y compris au sein d'une même famille.
- Sa morbidité et sa mortalité sont liées à la survenue de complications multi systémiques, tumeurs cérébrales, tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) et vasculopathies.[1]

4. GENETIQUE :

La neurofibromatose de type 1 est une maladie autosomique dominante ; une personne atteinte de NF1 peut la transmettre à chacun de ses enfants avec un risque de 50 % quelque soit son sexe. 30 à 50 % des patients présentent des néomutations, sans que l'un des parents soit malade. [14]

La grande variabilité phénotypique de la NF1 peut faire méconnaître la présence d'antécédent familial et sa recherche se fait grâce à un interrogatoire rigoureux et par la pratique d'un examen clinique (examen dermatologique et ophtalmologique en particulier) des parents et/ou de la fratrie. [13]

Le gène NF1 a été identifié par clonage positionnel en 1990, grâce à une collaboration internationale regroupant plusieurs équipes de chercheurs. Il s'étend sur plus de 350 KB dans la région péricentromérique du bras long du chromosome 17 (17q11.2). Il s'agit d'un gène de grande taille formé de 60 exons dont l'exploration est difficile. [1]

Le produit du gène (la neurofibromine) est une protéine cytoplasmique de 2818 acides aminés appartenant à la famille des protéines GAP (GTP Activating protein) et pourrait interagir avec des protéines du cytosquelette. Elle possède un domaine GRD (GAP Related domain) de 360 acides aminés, homologue au domaine catalytique GT Pase des protéines p120GAP des mammifères IRA1, IRA2 et sar1 de levure (*Saccharomyces cerevisiae* et *S. pombe*) et GAP1 de drosophile parmi ces 360 résidus, 15 sont canoniquement conservés. [15]

Les cellules ne contiennent pas un ensemble de voies de signalisation linéaires; ces voies sont plutôt en réseau. Ce ne serait pas logique que la cellule transmette un signal au noyau et que les autres parties de la cellule doivent attendre le retour des signaux avant de savoir ce qui se passe. Il est nettement préférable d'avoir une intercommunication entre les diverses voies de signalisation. Je vois la neurofibromine comme un agent qui assurerait cette intercommunication. [13]

Lorsque le signal est interrompu ou altéré, comme dans le cas d'une mutation du gène de la NF1, des manifestations de la NF1 apparaissent dans un organisme.

La fonction principale de ces protéines est de stimuler la conversion de la forme active de p21ras, liée au GTP (ras-GTP) en une forme inactive liée au GDP (ras-GDP).

La neurofibromine intervient donc très probablement dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Cependant, les données actuelles ne permettent pas de définir de façon formelle si ce contrôle se situe en amont et/ou en aval de l'activation de p21ras. [1]

En effet, certains résultats laissent à penser que la neurofibromine pourrait être, selon le type cellulaire, un régulateur négatif ou un effecteur direct de p21ras. Il existe plusieurs isoformes de la neurofibromine liées à des phénomènes d'épissage alternatif.[13]

L'isoforme I (GRDI) est la plus abondante. L'isoforme II (GRDII), caractérisée par l'insertion de 21 acides aminés au sein du domaine GRD, possède une distribution tissulaire proche de celle de l'isoforme I. En revanche, l'isoforme III (3'ALT), caractérisée par l'insertion de 18 acides aminés dans la partie carboxyterminale de la protéine, est exprimée de façon préférentielle dans les muscles cardiaque, squelettiques et lisses. [15]

Il existe une quatrième isoforme résultant de l'insertion de dix acides aminés entre les résidus 420 et 421 de la neurofibromine et dont l'expression semble être restreinte dans le système nerveux central. Une dernière isoforme, ne comportant que les 549 acides aminés de l'extrémité N-terminale de la neurofibromine I, a aussi été décrite. Dépourvue du domaine catalytique GRD et de distribution tissulaire proche de celle de l'isoforme I, sa signification fonctionnelle reste incertaine.[15]

L'épissage alternatif conduisant à ces différentes isoformes est très conservé entre les espèces, renforçant l'idée d'une différenciation fonctionnelle. Un site de modification du messager mature (édition) conduit à la substitution d'un résidu cytidyle à l'uridylyle 2914, responsable de l'apparition d'un codon stop en amont de la séquence spécifiant le domaine GRD. Ce mécanisme participe vraisemblablement à la régulation négative de l'expression de ce gène. [15] La neurofibromine constitue donc un régulateur négatif de la voie Ras et les mutations du gène NF1, responsables d'une perte de fonction du gène, aboutissent au maintien de Ras sous sa forme liée au GTP et via Raf, à l'activation de la voie des

MAPkinases (MAPK). Cette cascade d'événement entraîne une dérégulation de la croissance et/ou de la différenciation cellulaire avec apparition des tumeurs.

Cependant, le niveau de ce contrôle est encore incertain. En effet, bien que la perte du gène NF1 soit, dans plusieurs types de tumeur, corrélée à la dérégulation positive de p21ras, Johnson et Al, en analysant des lignées de mélanome et de neuroblastomes déficiente en neurofibromine, ont pu démontrer que l'activité GTPasique de p21ras était normalement régulée, laissant envisager une interaction entre p21ras et neurofibromine plus complexe qu'on ne pensait initialement .

Son rôle dans la régulation de la prolifération et la différenciation cellulaires fait du gène NF1 un gène suppresseur. [1]

Environ 5 % des patients atteints de NF1 développent une tumeur maligne. Dans la plupart de ces tumeurs malignes, le second allèle du gène NF1 est muté voir délété, conduisant à une perte de l'hétérozygotie du chromosome 17 comme a montré Knudson. Ce dernier considère que deux mutations sont nécessaires à l'apparition de tumeurs malignes.

- La première mutation, dite germinale, est présente dès la conception dans toutes les cellules du sujet et résulte soit de la transmission d'un parent atteint, soit d'une mutation de novo survenue dans un des gamètes parentaux ou très tôt dans l'embryogenèse.
- La deuxième mutation, dite somatique, survient secondairement au sein de la cellule à partir de laquelle se développera la tumeur.

Les mutations du gène NF1 sont le plus souvent des mutations privées (décrites dans une seule famille), se répartissant uniformément sur l'ensemble du gène. Actuellement environ 500 mutations sont référencées dans la base de données du consortium NF1 international. Le grand remaniement du locus est rare et la plupart des lésions moléculaires sont des lésions ponctuelles de type non-sens, microdélétions, microinsertion, des erreurs d'épissage, des translocations et des mutations avec un décalage de lecture entraînant souvent l'apparition d'un codon STOP prématuré et la synthèse d'une protéine déficiente tronquée . Le taux des néomutations est très élevé, 100 fois plus au taux classiquement décrit chez les mammifères.

La recherche de l'origine parentale des mutations a fait apparaître que les mutations de type grande délétion auraient plutôt une origine maternelle prédominante et que les

néomutations ponctuelles du gène auraient une origine paternelle dans 90 % des cas, sans avoir noté une influence de l'âge maternelle dans l'apparition de ces néomutations.

Les critères diagnostiques majeurs de la NF1, par exemple les taches café au lait (TCL), les neurofibromes cutanés et les nodules de Lisch sont présents dans plus de 90 % des cas à la puberté, mais le nombre des lésions varie énormément d'un individu à l'autre. En revanche, certaines manifestations de la NF1 ne surviennent que chez une minorité de malades ; c'est le cas des difficultés d'apprentissage, des gliomes des voies optiques, des crises comitiales, des pseudarthroses et des scolioses, des TMGN et des phéochromocytomes.

Une minorité significative de malades, environ 15 à 20 %, souffre d'une morbidité importante liée à la NF1, alors qu'une majorité n'est atteinte que de formes modérées. [1]

Certaines variations phénotypiques pourraient refléter la diversité des mutations du gène NF1 bien que, jusqu'à présent, les tentatives de corrélation phénotype-génotype ont été infructueuses. Seules les délétions emportant la totalité du gène ont pu être corrélées à un phénotype particulier associant une dysmorphie faciale, un trouble d'apprentissage et/ou un retard mental et la présence de nombreux neurofibromes cutanés d'apparition précoce.[1] À l'exception de ces grandes délétions, il n'existe en pratique aucun élément moléculaire, clinique ou familiale pour prédire la gravité de la maladie .

Il est actuellement admis que le type de mutations n'explique pas à lui seul la très grande hétérogénéité d'expression de la maladie. Cette dernière pourrait être expliquée par l'existence de gènes modificateurs, modulant l'expression du gène NF1 d'après les travaux d'Easton et al. Mais aucun gène modificateur n'a actuellement été identifié pour la NF1. Il existe une prédominance des formes sporadiques alors que la littérature décrit 50 % de formes familiales et 50 % de formes sporadiques.

5. DIAGNOSTIC CLINIQUE

5.1. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1

Le diagnostic de NF1 est avant tout clinique.il peut être porté chez un individu si au *moins deux* de sept critères (tableau 2) sont trouvés. Parmi ces sept critères diagnostiques, trois sont dermatologiques. [2]

Tableau 2 – Critères diagnostiques de neurofibromatose 1 (NF1)

(conférence de consensus du National Institute of Health, 1988).

Les critères diagnostiques de NF1 sont rencontrés chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont trouvés :

- six taches café au lait ou plus de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères
- deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme
- des lentigines axillaires ou inguinales
- un gliome optique
- deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens)
- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose
- un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents

5.2. PRESENTATION CLINIQUE DE LA NF1 :

5.2.1. Signes cardinaux dermatologiques

5.2.1.1. Taches café au lait

Les TCL sont les premières manifestations de la NF1. Elles sont souvent congénitales et apparaissent rarement après l'âge de 2 ans. Leur répartition est aléatoire, leur contours sont nettement tracés et leur teinte marron plus ou moins foncé parfois à la limite de la visibilité. Le diamètre des TCL varie de 0,5 à 50 cm, mais la majorité d'entre elles mesurent moins de 10 cm. [2]

Les anomalies histologiques se résument à une forte hyperpigmentation en foyer de la membrane basale. En microscopie électronique, les mélanosomes géants sont très fréquents, mais sont aujourd'hui considérés comme peu spécifiques. De même, l'augmentation des terminaisons nerveuses observée plus récemment dans les TCL n'est pas spécifique de la NF1 mais retrouvée également dans les nævus géants congénitaux. [2]

Au cours de la vie adulte, les TCL deviennent souvent plus pâles, peu visibles, et certaines disparaissent. Elles sont retrouvées dans 99% des cas des l'âge de 1 ans.

La taille et le nombre de TCL sont 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 (plus de 25 % des enfants d'âge scolaire et 14 % des adultes ont une à cinq TCL). [2]



Fig1 : Taches café au lait.

5.2.1.2. Pseudo-éphélides (lentigines)

Elles ressemblent à des taches café au lait de petite taille, macules 1 à 3 mm de diamètre qui siègent de manière élective dans les plis axillaires où leur spécificité est la plus grande, dans les plis inguinaux et sous-mammaires. [2]

Rarement présentes avant l'âge de 2 ans, elles apparaissent après les taches café au lait et sont présentes dans plus de 90 % des cas à l'âge adulte.[1] La présence de pseudo-éphélides axillaires multiples, de grande valeur diagnostique, est connue sous le nom de signe de Crowe. [2]



Fig 2:Lentigines axillaires.

5.2.1.3. Neurofibromes :

Sont des tumeurs bénignes. On en distingue trois types :

5.2.1.3. a. Neurofibromes cutanés.

Les neurofibromes cutanés se développent dans le derme et l'épiderme. Ce sont des petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, sessiles ou pédiculées à type de molluscum pendulum. De couleur chair, rosée ou violacée, leur consistance est particulière, élastique et dépressible. [7]

Les neurofibromes cutanés n'apparaissent qu'à la puberté et sont exceptionnellement absents à l'âge adulte (95 % des adultes en sont atteints). Les neurofibromes varient en taille, de 0,1 cm à quelques centimètres, et en nombre, de quelques uns à plusieurs milliers. En l'absence de traitement, ils peuvent atteindre une taille importante, en surface et relief (aspect en « battant de cloche », en « besace »). Ils augmentent parfois en nombre et en taille pendant la grossesse. [1]

Si le tronc est leur siège principal, toutes les autres parties du corps peuvent être atteintes (face, membres incluant mains et pieds, cuir chevelu).[1] L'atteinte des aréoles mammaires chez la femme est particulièrement fréquente (80 % des femmes adultes).[7] Ces neurofibromes peuvent être prurigineux, notamment au moment de leur apparition, et parfois douloureux quand ils ont une composante sous-cutanée . [1]



Fig 3 : Neurofibromatose :
neurofibromes dermiques.

5.2.1.3.b. Les *neurofibromes nodulaires périphériques* ou *neurofibromes sous cutanés* :

Sont présents à l'âge adulte chez environ 20 % des malades. Ils apparaissent rarement avant la seconde enfance. Ils se développent à partir de troncs nerveux plus importants que les neurofibromes cutanés. Ils sont plus palpables que visibles, bombant sous la peau, sphériques ou ovoïdes, isolés ou en « chapelet », fermes, toujours sensibles ou douloureux à la pression qui peut provoquer des paresthésies sur le trajet nerveux à distance. [1]



Fig4 : Neurofibromes nodulaires sous cutanés.

5.2.1.3.c. Les *neurofibromes plexiforme diffus* :

Etaient autrefois nommés dans leur forme importante « névrome plexiforme » ou « tumeur royale ». Ils sont distincts histologiquement et cliniquement des neurofibromes dermiques ; ils impliquent toutes les couches de la peau et peuvent pénétrer profondément muscle, os et viscères. Ce sont des tuméfactions cutanées et sous-cutanées de taille très variable (de quelques centimètres à plusieurs dizaines de centimètres, voire étendues à tout un segment corporel). [1]

La peau en regard est toujours anormale, mélange d'hypertrophie, d'hypertrichose et de pigmentation marron souvent proche de celle d'une TCL. Ils sont le plus souvent mous, de texture irrégulière, ayant parfois un aspect de cutis laxa localisé. Ils siègent surtout sur le tronc, la tête, les membres et le cou. [2]

Histologiquement, la croissance intrafasciculaire des cellules tumorales conduit à une tuméfaction du nerf ; la composante schwannienne est importante ; la tumeur est mal limitée en travées irrégulières. Les neurofibromes plexiforme sont souvent congénitaux ; ils sont toujours visibles avant 5 ans. Retrouvés dans un tiers des cas, ils tendent à se développer à partir de l'adolescence. Leur retentissement esthétique peut être considérable. [1]

Les *neurofibromes plexiforme nodulaires* sont moins fréquents.

Ils ont l'aspect de multiples neurofibromes sous-cutanés, regroupés en grappes, en cordons disposés le long de troncs nerveux. Ils sont fermes, sensibles ou douloureux, comme les simples neurofibromes sous-cutanés isolés dont ils constituent les formes majeures.

Développés en réseau sous-cutané à partir des racines nerveuses, ces neurofibromes plexiforme nodulaires peuvent être superficiels ou profonds, à risque alors de compressions sévères (moelle, médiastin...) [8]



Fig5 +: Neurofibrome plexiforme.

5.2.1.4. Les tumeurs malignes des gaines nerveuses :

Très rares avant l'âge de 10 ans, les TMGN, anciennement appelées neurofibrosarcomes, se développent à partir de cellules de Schwann ou fibroblastes du périnèvre. Elles représentent environ 10 % des sarcomes des tissus mous mais sont étroitement liées à la NF1. Il constitue la principale complication de la NF1 à l'âge adulte et sont de pronostic redoutable.

Ainsi, de 50 à 60 % des patients avec TMGN sont atteints de NF1. La prévalence des TMGN dans les cohortes de malades atteints de NF1 est variée entre 8% à 13%. Les TMGN surviennent au cours de la troisième décennie dans la NF1 et sont de haut grade de malignité dans 85 % des cas.

Elles se développent à partir des neurofibromes plexiforme ou des neurofibromes nodulaires. Récemment, il a été démontré que présence d'au moins deux neurofibromes sous cutanés était un facteur de risque clinique de mortalité dans la NF1. Par ailleurs, la présence de neurofibromes sous cutanés est significativement associée à la présence de NF interne et de TMGN.

Les signes d'appel sont les douleurs en rapport avec la masse tumorale, les signes neurologiques à type de paresthésies et l'augmentation rapide de la taille d'une tumeur

généralement préexistante. L'apparition de l'un de ces signes d'appel doit faire pratiquer une biopsie chirurgicale, répétée si le doute persiste. [1 ; 8]

5.2.1.5. Les xanthogranulomes juvéniles :

Les xanthogranulomes juvéniles sont exceptionnels, moins de 1 % de cas de NF1. Ils apparaissent dans les 2 premières années de la vie et régressent lentement. Leur association avec la leucémie myéloïde juvénile chronique a été plusieurs fois rapportée. Le risque de leucémie myéloïde est extrêmement faible au cours de la NF1 (0,004 % des cas), mais semble augmenter en cas d'association avec des xanthogranulomes juvéniles.

5.2.1.6. Les autres signes dermatologiques :

Les hamartomes anémiques sont fréquents au cours de la NF1. Des plaques rosées atrophiques du tronc, souvent pré thoraciques, sont aussi parfois rencontrées, déprimées, planes, à bords nets.

Les schwannomes cutanés ou sous-cutanés sont exceptionnels au cours de la NF1.- Le prurit, souvent contemporain de l'apparition de neurofibromes, est retrouvé dans environ 10 % des cas.

Des nappes hyper pigmentées signalent parfois la présence d'un neurofibrome plexiforme et, en situation dorsale médiane, une atteinte sous-jacente possible du névraxe.

5.2.2. Les manifestations ophtalmologiques :

5.2.2.1. Nodules de Lisch

Les nodules de Lisch sont de petits hamartomes iriens qui n'entraînent aucun trouble de la fonction visuelle. Ils constituent un critère diagnostique de NF1 (au moins deux nodules dans chaque champ). Leur taille et leur nombre augmentent avec l'âge : retrouvés seulement chez 10 % des sujets avant 6 ans, ils sont présents dans plus de 90 % des cas après 16 ans.

Ils sont parfois visibles à l'ophtalmoscope, voire à l'œil nu, mais leur recherche nécessite un examen minutieux à la lampe à fente fait par un ophtalmologue averti. Ils ont l'aspect de petits nodules jaune-brun le plus souvent, parfois très pâles, en saillie sur la face antérieure de l'iris.

Ces hamartomes pigmentés sont faits de cellules fusiformes recouvrant un groupement de cellules naïviques. Exceptionnellement décrits en dehors de la NF1, ils sont quasiment pathognomoniques de cette affection. [1 ; 2]

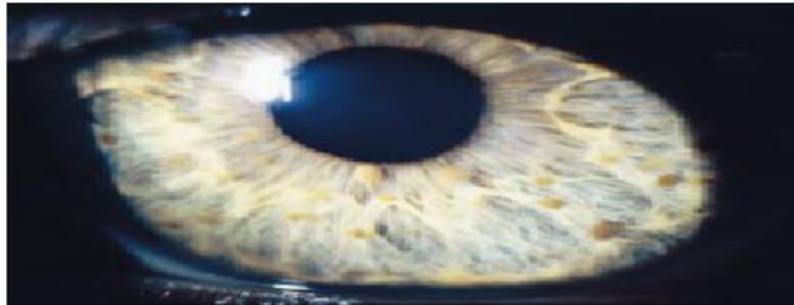


Fig6 : Nodules de Lisch multiples.

5.2.2.2. Gliome des voies optiques

Le gliome des voies optiques est la tumeur intracérébrale la plus fréquente au cours de la NF1. Environ 50 % des patients ont des anomalies de l'examen ophtalmologique au moment du diagnostic de gliome. Il se manifeste par différents points d'appel cliniques : douleurs ; exophtalmie ; hydrocéphalie ; perturbation hypo -thalamohypophysaires, notamment à type de puberté précoce (40%des cas).[2]

Ces anomalies peuvent être asymptomatiques. Il faut insister en particulier sur la difficulté du diagnostic de baisse de l'acuité visuelle chez le jeune enfant. L'histoire naturelle des gliomes des voies optiques au cours de la NF1 est très variable : il est rare d'observer une évolution clinique ou radiologique au cours du suivi de ces tumeurs, même si la lésion est cliniquement symptomatique au moment du diagnostic. Toutefois, les évolutions rapides mettant en jeu le pronostic visuel et vital sont possibles et totalement imprévisibles.

La période à risque d'apparition des complications est la petite enfance, mais la surveillance clinique (ophtalmologique, neurologique et endocrinologique) de ces patients doit être prolongée. Une action thérapeutique ne s'envisage qu'en cas de gliome des voies optiques symptomatique et évolutif. Le danger évolutif de ces tumeurs semble limité aux 6 premières années de la vie. [2]

Son incidence estimée varie de 1,5 à 15 % en fonction du mode de recrutement. L'incidence réelle du gliome des voies optiques symptomatique au cours de la NF1 est probablement comprise entre 1,5 et 7,5 %. Touchant surtout nerfs et/ou chiasma optique, il peut s'étendre le long des voies optiques). Il n'est symptomatique que dans 50 % des NF1. [1]

Sa recherche dans un but diagnostique est rarement nécessaire, même avant 6 ans où l'examen ophtalmologique est souvent peu fiable.

À l'inverse, la découverte d'un gliome des voies optiques commande une enquête diagnostique de NF1 (25 % des gliomes des voies optiques sont associés à une NF1).



Fig 7: Gliome des voies optiques.

5.2.2.3. Les dysplasies des ailes sphénoïdales

Les dysplasies des ailes sphénoïdes sont congénitales, en général unilatérales et non évolutives. Elles sont souvent accompagnées d'un neurofibrome plexiforme orbitaire. Elles sont rares, moins de 1 % des cas de NF1, mais très évocatrices. Les conséquences esthétiques de ces dysplasies peuvent être importantes : asymétrie faciale, exophtalmie ou énoptalmie. [1]

5.2.2.4. Les autres atteintes ophtalmologiques

De nombreuses autres anomalies ophtalmologiques peuvent être retrouvées au cours de la NF1 : lésions choroïdiennes hamartomateuses (35 à 50 % des cas), hypertrophie des nerfs cornéens (15 % des cas), ptose palpébrale isolée (9 % des cas) ou associée à un neurofibrome palpébral ou orbitaire, anomalies de la convergence, glaucome congénital (0,5 % des cas), souvent associé à un neurofibrome plexiforme palpébral. [9]

5.2.3. Les manifestations orthopédiques :

L'atteinte osseuse au cours de la NF1 est fréquente ; environ 50 % des patients atteints présentent des anomalies orthopédiques. Elles sont souvent absentes à la naissance et n'apparaissent que durant l'enfance. Le retentissement fonctionnel ou esthétique peut être minime ou au contraire très sévère ; seulement 10 % des patients atteints de NF1 nécessitent une prise en charge chirurgicale.

5.2.3.1. Les atteintes des membres

5.2.3.1.a. Les dysplasies des os longs

Les dysplasies des os longs sont congénitales, atteignant préférentiellement le tibia. Les manifestations cliniques peuvent être précoces (courbure congénitale d'une jambe) ou n'apparaître qu'à la marche. Ces dysplasies sont souvent révélées par des fractures avec pseudarthrose secondaire. [1]

5.2.3.1.b. La pseudarthrose

Les pseudarthroses touchent de 1 à 3% des sujets atteints de NF1. Leur traitement, complexe, long et difficile, conduit souvent après des années d'effort à une amputation. L'introduction de techniques de microchirurgie (greffons vascularisés) en a amélioré le pronostic. [1]

5.2.3.2. L'atteinte rachidienne [1]

Les cyphoscolioses sont fréquentes. Le plus souvent, il s'agit d'atteintes discrètes, peu évolutives, non spécifiques, sans dystrophie osseuse associée et contrôlables par des méthodes de rééducation fonctionnelle ou de contention.

Les scolioses majeures sont rares, moins de 5 % des cas, dues à des dystrophies vertébrales plus ou moins étendues (déformation des corps vertébraux, amincissement des pédicules, élargissement du canal rachidien), avec ou sans dystrophie costale.

Elles peuvent avoir un retentissement cardiorespiratoire important et être associées à des méningocèles ou à des neurofibromes nodulaires para- ou intravertébraux faisant risquer une compression médullaire.

Ces troubles de la statique vertébrale apparaissent surtout dans la petite enfance. Les manifestations majeures nécessitent un traitement chirurgical.

5.2.3.3 Dysplasies vertébrales

Les dysplasies vertébrales les plus caractéristiques sont l'accentuation de la concavité postérieure (ou antérieure) de certains corps vertébraux (aspect en « feston » ou *scalloping*), un amincissement des pédicules, un élargissement des trous de Conjugaison. C'est un signe très évocateur de NF1. [1]

5.2.3.4. Les atteintes costales

Au niveau des côtes on retrouve un trouble du modelage avec ondulation des bords, ainsi qu'une juxtaposition de zone hypoplasique donnant à la côte un aspect torsadé très évocateur. L'atteinte peut concerner une ou plusieurs côtes. On peut également observer un élargissement des espaces intercostaux, en rapport ou non avec un neurofibrome.

5.2.3.5. L'atteinte du rachis cervical : [1]

Les atteintes dystrophiques du rachis cervical sont moins fréquentes. Elles sont généralement associées à une scoliose ou une cyphoscoliose. La dystrophie cervicale peut être source de cyphose et d'instabilité. Une arthrodèse est parfois nécessaire.

5.2.3.6. Les autres [1]

Une déformation du sternum, pectus excavatum ou carinatum, est rapportée dans 2 % des cas. La macrocéphalie est fréquente en l'absence d'anomalies structurales ou de troubles fonctionnels cérébraux, ainsi qu'une petite taille .

5.2.4. Les manifestations neurologiques

Des céphalées existent chez une grande proportion de malades souvent migraineuses. Les difficultés d'apprentissage constituent un problème majeur au cours de la NF1. Elles sont remarquables par leur fréquence, de 30 à 40 % des cas, et par leurs aspects atypiques. [1]

Ces troubles neurocognitifs altèrent parfois considérablement la scolarité ;ils ce caractérisent par un déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité : troubles de l'attention, difficultés de coordination motrice, déficit de la mémoire récente, troubles perceptifs surtout visuels entraînant des difficultés à dessiner, écrire, lire, calculer, à réaliser cartes et diagrammes, à se repérer dans l'espace, à déchiffrer les expressions gestuelles ; des difficultés d'élocution, troubles dysarthriques mais aussi prosodiques, peuvent également être associe. En cas d'hyperactivités avérée, les traitements par psychostimulants peuvent etre indiqués.

Les IRM cérébrales des sujets jeunes atteints de NF1 montrent dans 40 à 90 % des cas des hyper signaux en T2 : zones bien circonscrites, hyper intenses sans effet de masse, objets brillants non identifiés, dont l'association potentielle avec des troubles cognitifs restent discutée. Ces anomalies tendent à s'estomper à l'âge adulte. [1]

Les neurofibromes plexiforme et/ou nodulaires sont parfois à l'origine des compressions nerveuse périphérique motrice et/ou sensitive, médullaires, viscérale... Enfin, parmi les complications neurologiques les plus rares, astrocytomes de différents types, hydrocéphalie, épilepsie sont également rapportés. [1]

5.2.5. Les manifestations endocriniennes

Un phéochromocytome, le plus souvent surrénalien, est présent dans moins de 1 % des cas à l'âge adulte et exceptionnellement dans l'enfance. Le phéochromocytome est souvent isolé ou exceptionnellement peut s'intégrer dans un syndrome de néoplasies endocriniennes multiples, touchant une ou les deux glandes surrénales.[1] Rarement, le phéochromocytome siège sur la bifurcation aortique ou dans le médiastin.

Exceptionnellement asymptomatique, il s'accompagne le plus souvent de signes cliniques intermittents : crises hypertensives mêlant poussées sudorales, anxiété, agitation, céphalée, palpitations. L'hypertension peut être permanente.

La rareté du phéochromocytome au cours de la NF1 et son caractère exceptionnellement asymptomatique rendent injustifié le dosage systématique des catécholamines.

Les anomalies pubertaires sont rares, soit puberté précoce associée à un gliome du chiasma, soit retards pubertaires dans 1,5 % des cas. La puberté précoce révèle un tiers des gliomes des voies optiques. Des pubertés précoces sans atteinte des voies optiques sont possibles. [10]

5.2.6. Les manifestations viscérales

5.2.6.1. Manifestations pulmonaires [10]

Les neurofibromes intra pulmonaires sont généralement asymptomatiques. Toutefois, exceptionnellement, des neurofibromes ; de taille importante peuvent se révéler par l'apparition d'une toux ou de difficultés respiratoires.

L'existence d'une scoliose importante entraîne le plus souvent une insuffisance respiratoire restrictive par réduction des volumes respiratoires pulmonaires et fibrose pulmonaire. Cette insuffisance respiratoire peut mettre en jeu le pronostic vital dans les cas sévères. Les malformations vasculaires pulmonaires peuvent être à l'origine d'hémoptysies.

5.2.6.2. manifestations du système urinaire [10]

Une hydronéphrose ou des troubles urinaires peuvent apparaître. Ces symptômes résultent généralement de la compression du tractus urinaire par des neurofibromes rétro-péritonéaux ou pelviens.

5.2.6.3. Manifestations gastro-intestinales [10]

En plus des tumeurs carcinoïdes et tumeurs stromale, des neurofibromes et d'autres tumeurs du tractus digestif ont été rapportés au cours de la NF1.

La fréquence des neurofibromes digestifs a été estimée à environ 2 %des malades atteints de NF1 ; leur localisation la plus fréquente est le jéjunum.

Des léiomyomes, des ganglioneuromes et des sarcomes sont également été rapportés. Les symptômes associés sont des douleurs, une dyspepsie et une constipation. Hématémèse et méléna peuvent être révélateurs.

5.2.7. Atteintes artérielles

Les dysplasies artérielles pariétales fibromusculaires sont fréquentes et peuvent toucher l'aorte, les artères mésentériques, pulmonaires, cérébrales et rénales. Cette dernière localisation est souvent révélée par une hypertension.

C'est avec le phéochromocytome surrénalien la seconde cause d'hypertension artérielle au cours de la NF1. Elle est accessible parfois à une angioplastie endoluminale percutanée. [1]

Des vasculopathies induites par la radiothérapie chez les enfants atteints de NF1 et de gliomes des voies optiques ont été rapportées, témoignant d'une susceptibilité particulière. [10]

3- DEMARCHE DIAGNOSTIQUE

La fréquence des différents critères diagnostiques en fonction de l'âge moyen d'apparition est résumée dans le tableau.

Chez l'adulte, le diagnostic de NF1 est en règle facile sur les données de l'examen clinique : la NF1 est une maladie à critères (au nombre de sept dont trois sont des signes dermatologiques fréquemment retrouvés). Le diagnostic est établi chez un individu s'il présente deux critères ou plus. Les critères diagnostiques de NF1 sont rappelés dans le tableau I.

Dans la petite enfance, où les TCL peuvent demeurer longtemps le seul signe, et en l'absence d'antécédents familiaux de NF1, le diagnostic demeure parfois en suspens. Dans cette période de la vie, l'examen ophtalmologique à la recherche de nodules de Lisch est peu rentable ; l'emploi de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) est rarement justifié, mais les radiographies des os longs peuvent être un complément utile au diagnostic. La pénétrance de la maladie est complète à l'âge de 5 ans.

Le diagnostic moléculaire, parfois possible, est exceptionnellement nécessaire. Il peut être fait dans les formes familiales par analyse de ségrégation des polymorphismes de l'acide désoxyribonucléique. Dans les formes sporadiques, seule la mise en évidence de la mutation peut permettre le diagnostic ;

Les techniques à notre disposition actuellement ne permettent de caractériser que 20 à 25 % des anomalies moléculaires. Ces performances médiocres devraient être améliorées dans les années à venir.

Le diagnostic anténatal n'est envisageable dans les formes familiales que si les analyses de ségrégation sont informatives, et beaucoup plus rarement dans les formes sporadiques quand la mutation a été identifiée. Dans ces cas, une biopsie de villosités chorales peut être faite vers les dixièmes ou onzième semaines de gestation et l'absence ou la présence de transmission du gène NF1 muté authentifiées dans les cellules embryonnaires.

La biopsie de villosités chorales entraîne un faible risque d'avortement. Le diagnostic anténatal n'est réalisé que si les parents envisagent d'interrompre la grossesse dans le cas où l'embryon serait porteur du gène NF1 muté.

Outre d'éventuelles oppositions personnelles d'ordre moral, surtout religieux, le recours au diagnostic anténatal reste très limité, surtout du fait de l'impossibilité de prédiction de la gravité phénotypique de la forme éventuellement transmise : de 15 à 20% des malades sont gravement touchés par la mutation NF1. Le diagnostic préimplantatoire n'est pas à l'ordre du jour.

Tableau 3 – Fréquence des différents critères diagnostiques de neurofibromatose 1 en fonction de l'âge moyen d'apparition.

	Fréquence (%)	Âge
Peau		
Tâches café au lait	99 à 100	< 5 ans
Lentigines	50 à 80	< 6 ans
Neurofibromes cutanés	100	< 30 ans
Neurofibromes nodulaires	15 à 24	enfance, adulte
Neurofibromes plexiforme	30 à 39	< 5 ans
Œil		
Nodules de Lisch	67 à 82	> 6 ans
Gliome optique	15	petite enfance
Gliomes symptomatiques	2 à 4	Enfance
Squelette		
Dysplasies des os longs ou du sphénoïde	3 à 4	Enfance
Pseudarthrose	3 à 4	enfance,
Scoliose (nécessitant la chirurgie)	2 à 4,4	adolescence

6 .DIAGNOSTIC DIFFERENTIELS

6.1. Syndrome de Noonan-neurofibromatose 1

Le syndrome de Noonan isolé est une maladie génétique relativement fréquente de transmission autosomique dominante.

Il se caractérise, principalement, par le tableau clinique associant une petite taille, un retard mental, une déformation sternale, des anomalies cardiaques congénitales (sténose valvulaire pulmonaire et cardiomyopathie hypertrophique), une faiblesse musculaire et une dysmorphie faciale comprenant : un ptôsis, un hypertélorisme, une hypoplasie de l'étage moyen de la face et des ptérigiums au niveau du cou.

Les analyses de liaison dans les cas familiaux, peu fréquents, avaient montré une hétérogénéité génétique, avec toutefois un locus fréquemment retrouvé en 12q24.2–12q24.31 et une ségrégation indépendante de la NF1 et du syndrome de Noonan pour les familles porteuses des deux phénotypes.

Le gène responsable localisé sur ce locus fréquent a été très récemment découvert. Il s'agit de PTPN11 qui code pour une phosphotyrosine protéine phosphatase, SHP-2. Le gène PTPN11 serait en cause dans 50 % des cas de syndrome de Noonan.

Cette découverte est importante puisque les anomalies mineures du développement parfois observées au cours de la NF1 posent la question des interrelations avec cette pathologie malformative associant dysmorphie faciale, petite taille, anomalies cognitives, cardiopathie congénitale et impubérisme. [9 ; 10]

6.2. Syndrome de Watson [9]

Watson a décrit trois familles présentant un syndrome ségrégant sur un mode autosomique dominant et associant une sténose pulmonaire, de multiples taches café au lait et un retard mental. La présence d'une sténose pulmonaire et d'un retard mental chez tous les patients est inhabituelle dans les familles NF1.

L'analyse de ces familles a montré la présence de nodules de Lisch et de neurofibromes chez certains des patients mais avec une fréquence diminuée par rapport aux patients NF1. Les autres signes de NF1 sont absents. L'utilisation de marqueurs polymorphes du gène NF1 a permis de démontrer une relation entre le locus du gène NF1 et le syndrome de Watson, et deux mutations du gène NF1 ont été trouvées dans deux familles avec un syndrome de Watson : délétion de 80 kb – duplication de 42 Pb dans l'exon 28.

Le syndrome de Watson peut être actuellement considéré comme une forme allélique de NF1. Mais malgré ces éléments qui semblent l'associer à la NF1, la pathogénie du syndrome de Watson reste encore à découvrir.

6.3. Syndrome LEOPARD.

Il s'agit d'une maladie autosomique dominante. Le tableau clinique associe une dysmorphie crânio faciale typique, lentigines multiples, des anomalies cardiaques et un retard mental variable.

Malgré la découverte d'une mutation du gène NF1 de type substitution faux sens (M1035R) chez une jeune patiente atteinte d'une forme typique de syndrome de Léopard, ce syndrome n'est pas considéré comme étant lié au gène NF1 et cette découverte doit être considérée comme fortuite. [9]

6.4. Syndrome de McCune-Albright.

Il associe TCL à bords irréguliers, puberté précoce et dysplasie fibreuse polyostotique.[10]

6.5. Syndrome de Carney.

Il associe lentigines, myxomes (en particulier cutanés et cardiaques) et anomalies endocriniennes. [10]

6.6. Syndrome de Protée (« elephant man »).

Elephant man n'avait pas une NF1 mais un syndrome de Protée. Ce syndrome associe de façon variable une hémihypertrophie corporelle segmentaire, un macrodactyle, des hamartomes conjonctifs et/ou épidermiques. L'épaississement en masses cérébriformes des paumes et des plantes est particulièrement évocateur.

L'histologie des masses sous-cutanées correspond à des hamartomes lipomateux et/ou angiomateux. La plupart des cas sont sporadiques, probablement liés à une mutation non létale, uniquement sous forme mosaïque. [10]

6.7. Autres affections

Nous citerons le syndrome de l'hamartome épidermique, les lipomatoses et le syndrome de Bannayan-Riley-Rulvalcaba, le syndrome de Klippel-Trenaunay (hémangiome, hémihypertrophie) et les néoplasies endocriniennes multiples (coexistence de tumeurs d'au moins deux glandes endocrines fonctionnellement indépendantes) [10]



Fig 8:Syndrome Protée : hamartome conjonctif cérébriformes plantaire

7. ÉVOLUTION ET GRAVITÉ

7.1. EVOLUTION : [1 ; 10]

La NF1 est une affection évolutive qui, chez chaque sujet atteint, devient plus lourde année après année. Si dans la majorité des cas la gravité des atteintes demeure limitée, tout au long de la vie des complications peuvent survenir, différentes selon les âges :

Neurofibromes plexiforme toujours apparents avant l'âge de 5 ans, TMGN (neurofibrosarcomes) à partir de l'adolescence. Pour 15 à 20 % des sujets atteints de NF1, la morbidité est ou sera importante.

Chez l'enfant, les troubles de l'apprentissage et le gliome des voies optiques constituent les problèmes majeurs. Chez l'adulte, la complication la plus redoutable est la TMGN.

L'espérance de vie des sujets atteints de NF1 est réduite d'une dizaine d'années par rapport à celle de la population générale. Les principales causes de décès sont les néoplasies, essentiellement TMGN et tumeurs cérébrales, mais également la vasculopathie associée à la NF1 et notamment les accidents vasculaires cérébraux.

La fertilité de sujets atteints de NF1 est normale, mais des poussées de neurofibromes sont fréquentes au cours de la grossesse, ainsi que l'apparition ou l'aggravation d'une hypertension artérielle.

Un phénotype à risque de complications a été identifié : il s'agit des malades ayant des neurofibromes sous-cutanés multiples est patients ont effet plus de neurofibromes internes et une propension à développer des TMGN.

TABLEAU 4 : Fréquence des complications justifiant le suivi des malades atteints de neurofibromatose de type 1 en fonction de l'âge.

Complications	Pourcentage	Âge
Peau		
Neurofibromes plexiforme	30 à 39	< 5 ans
Xanthogranulomes juvénile	1 à 2	Enfance
Œil		
Gliome des voies optiques	15	petite enfance
Symptomatiques	2 à 4	
Squelette		
Pseudarthrose	3 à 4	enfance
Scoliose nécessitant chirurgie	2 à 4,4	Enfance, adolescence
Système nerveux		
Difficultés d'apprentissage	33 à 70	enfance
Épilepsie	6 à 7	enfance
Hydrocéphalie	1,5 à 2,6	Enfance
Cancers		
Neurofibrosarcomes	3 à 4	Adolescence, adulte
Leucémie	< 0,1	
Tumeur stromale digestif	5	
Hypertension artérielle		
HTA	5	adulte
Phéochromocytome	< 1	adulte
Sténose de l'artère rénale	1	enfance, adolescence

7.2. SYNTHÈSE SUR LES PRINCIPALES COMPLICATIONS TUMORALES :

TABLEAU 5: Répartition et incidence des principales complications tumorales de la neurofibromatose de type 1 (enfants et adultes)

Type	Incidence
Neurofibromes cutanés et sous-cutanés.	20–90 %
Neurofibromes plexiforme.	30 %
Xanthogranulomes.	1–2 %
Gliome des voies optiques.	15–20 %
Autres tumeurs cérébro-spinales.	5 %
Tumeurs malignes des gaines nerveuses.	5–15 %
Leucémies et myélodysplasie.	1 %
Wilms, neuroblastomes,	1–2 %
rhabdomyosarcomes.	1 %
Phéochromocytomes.	0,6–1,5 %
Tumeurs carcinoïdes.	<1 %
Divers (kystes et fibromes osseux, léiomyomes, ganglioneuromes, cancers coliques, lymphomes, mélanomes de la choroïde, tumeurs stromale du tube digestif, seconds cancers et cancers multiples).	

7.3. Altération de la qualité de vie au cours de la neurofibromatose 1

L'imprévisibilité de l'évolution de la NF1, la survenue de complications faisant la gravité de la maladie, mais également les conséquences esthétiques et la visibilité de la maladie ont un impact significatif sur la qualité de vie des malades.

Les neurofibromes plexiforme congénitaux peuvent être responsables de complications esthétiques majeures (hypertrophie de segments corporels), avec parfois sur la face atteinte ophtalmologique (amblyopie).

Les neurofibromes cutanés, qui apparaissent souvent à l'adolescence, ont souvent de lourdes conséquences psychologiques et sociales par leur caractère affichant parfois spectaculaire

8. PRISE EN CHARGE DES PATIENTS ATTEINTS DE NF1

8.1. LES RECOMMANDATIONS DE SUIVI DES MALADES ATTEINTS :

La NF1 nécessite une prise en charge à vie et adaptée à l'âge des patients dans des structures multidisciplinaires particulièrement adaptées à la diversité de cette prise en charge. Il n'existe pas, actuellement, de traitement spécifique de la maladie.

En dehors du conseil génétique et du traitement des manifestations cutanées qui constituent la demande prioritaire des malades adultes, un suivi est nécessaire pour la détection précoce des complications de la NF1 dont beaucoup surviennent dans l'enfance. La gravité de la NF1 est variable d'un sujet à l'autre au sein d'une même famille et elle augmente généralement avec l'âge du patient.

Malheureusement, nous ne disposons actuellement d'aucun signe prédictif de l'évolution de la maladie et, même devant des formes de NF1 qui paraissent bénignes, un suivi doit être proposé. La prise en charge des patients NF1 correspond donc à une surveillance régulière, essentiellement clinique, et au traitement des complications lorsqu'elles apparaissent.

L'examen clinique peut facilement identifier des complications telles une scoliose, une pseudarthrose, une hypertension artérielle liée à une sténose de l'artère rénale ou à un phéochromocytome ou encore des difficultés d'apprentissage scolaire dont le dépistage doit être le plus précoce possible. [10]

La place des examens complémentaires systématiques est mineure au cours de la NF1 par rapport au suivi clinique du fait de la rareté des complications, et surtout de leur caractère souvent symptomatique. Les examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. La seule exception controversée est l'IRM cérébrale, pour la détection d'un gliome des voies optiques potentiellement agressif, en particulier chez les jeunes enfants de moins de six ans chez lesquels l'examen ophtalmologique complet est non réalisable.[1]

Au-delà de cet âge un examen ophtalmologique complet peut être réalisé en dehors d'enfant présentant des troubles neurocognitifs importants et/ou dont la coopération ne peut être obtenue. Cette attitude vient du fait que le GVO évolue en moyenne jusqu'à l'âge de six ans puis se stabilise. En cas d'anomalie évocatrice de gliome des voies optiques à l'imagerie, seuls les gliomes des voies optiques à évolution agressive justifieront un acte thérapeutique.

Afin d'évaluer le potentiel agressif de la tumeur, la surveillance suivante est alors proposée : un examen ophtalmologique et une IRM tous les trois mois pendant six mois puis tous les six mois pendant un an puis tous les ans jusqu'à l'âge de la puberté. Ce protocole de surveillance permettra d'améliorer les connaissances sur l'évolution des gliomes et de valider la prise en charge des jeunes enfants atteints de NF1.[10]

Néanmoins, durant ces dix dernières années, différents examens complémentaires sont proposés par plusieurs auteurs dans le cadre d'investigation initiale et du suivi clinique comportant des radiographies du crâne face et profil, une radiographie des os longs, du rachis et du thorax, une échographie abdominale, une TDM ou une IRM cérébrale, une audiométrie et un PEA, un champ visuel et la vision des couleurs .

La surveillance de l'évolution des anomalies et le suivi sont, par la suite, adaptés pour chaque patient en fonction des résultats des examens, et les décisions médicales sont pris de façon collégiale au sein des structures multidisciplinaires.

En effet les premières consultations ont été d'une importance capitale dans la prise en charge de nos patients. Elles ont permis de reprendre l'histoire personnelle et familiale de la maladie, couplée à un examen clinique rigoureux, dermatologique et général.

Le diagnostic de la maladie a été essentiellement clinique. Elles ont permis l'introduction et l'organisation de bilans et de suivis réguliers, ainsi que d'une enquête familiale comportant un examen cutané et ophtalmologique des différents membres de la famille.

Elles ont eu un rôle primordial d'information et de détermination pour le patient et sa famille : nature de l'affection, importance du suivi, mode de transmission, possibilité de traitement, conseil génétique.

Après ces premières consultations le patient a été soumis à un certain nombre d'investigations systématiques dans un premier temps dont nous avons décrit les bénéfices dans notre étude, gardant à l'esprit un souci de santé publique et un souci d'innocuité.

En fonction des résultats cliniques et complémentaires de première intention un certain nombre d'investigations plus poussées ont été pratiquées.

Un suivi ultérieur est organisé avec le patient par la suite, pouvant se limiter en l'absence de complication à une visite clinique semestrielle voir annuelle permettant de surveiller l'évolutivité de la maladie. [8 ; 9]

TABLEAU 6 : Les recommandations pour le suivi des patients NF1.

Enfant	Adulte
<p>Evaluation initiale</p> <p>Interrogatoire et examen de la famille arbre généalogique, recherche de sujets atteints</p> <p>Examen clinique complet :</p> <ul style="list-style-type: none">- Poids, taille, périmètre crânien, pression artérielle.- Examen neurologique (mouvements anormaux).- Examen dermatologique : taches café au lait, éphélides, neurofibromes sous cutanés, neurofibromes plexiforme (nombre, taille, évolutivité).- Examen orthopédique : cyphoscoliose- Examen endocrinologique : anomalies pubertaires.- Examen abdominal- Examen ophtalmologique (acuité visuelle, lampe à fente, fond d'œil, champ visuel).- Évaluation des troubles de l'apprentissage- IRM cérébrale systématique avant 6 ans (dépistage du gliome optique).- Examens complémentaires si anomalie clinique. <p>Informations de la famille sur le pronostic, le conseil génétique, l'éducation et les résultats des éventuels examens.</p>	<p>Interrogatoire :</p> <ul style="list-style-type: none">- Antécédents familiaux et enquête familiale (examen initial).- Céphalées.- Gêne esthétique.- Douleurs. <p>Examen clinique :</p> <ul style="list-style-type: none">- Recherche des critères diagnostiques de neurofibromatose 1 (examen initial).- Mesure de la pression artérielle.- Existence de neurofibromes plexiforme (taille, évolutivité).- Neurofibromes cutanés gênant esthétiquement.- Existence de neurofibromes sous cutanés (douleurs, taille, évolutivité).- Existence d'une masse évolutive (cutanée ou intra-abdominale).- Examen neurologique. <p>Dialogue :</p> <ul style="list-style-type: none">- Explications répétées sur la maladie, notamment en cas de prescription d'examens complémentaires.- Réponses aux questions du patient et de sa famille.- Explications du résultat d'éventuels examens complémentaires. <ul style="list-style-type: none">- Conseil génétique.- Visite annuelle conseillée chez le médecin traitant et visite régulière (tous les 2-3 ans) auprès d'une structure multidisciplinaire spécialisée dans la maladie.
<p>Evaluation annuelle systématique</p> <ul style="list-style-type: none">- Examen clinique complet.- Recherche de signes de complications selon l'âge du patient.- Examen ophtalmologique.- Évaluation des troubles de l'apprentissage.	

8.2. PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de la NF1 est essentiellement symptomatique. Cependant, les avancées significatives de la recherche permettent raisonnablement d'ouvrir des perspectives thérapeutiques à moyen terme.

8.2.1 Traitement des manifestations cutanées

8.2.1.1. Taches café au lait

Elles sont le plus souvent peu gênantes esthétiquement. Mais en cas de demande, l'excision chirurgicale des zones hyperpigmentées avec greffes représente la solution la moins mauvaise tout en laissant une cicatrice souvent plus visible que la lésion initiale. Des succès thérapeutiques ont été rapportés avec des lasers YAG, *Q-switched Ruby* et pulsés sur les TCL. Cependant, les résultats semblent temporaires. Des aggravations ont été rapportées. Ce traitement ne peut donc être recommandé actuellement. [10]



Fig9: Traitement par laser de quelques Taches café au lait.

8.2.1.2. Traitement des neurofibromes

8.2.1.2.a. Neurofibromes cutanés

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour l'exérèse complète ou partielle de neurofibromes volumineux ou gênants. Quand les neurofibromes cutanés sont de petite taille, moins de 2 cm, et nombreux, la méthode de destruction de choix est le laser CO2.

L'électrocoagulation peut être choisie quand les éléments sont peu nombreux. La chirurgie classique est requise quand les lésions font plus de 2 cm. Selon leur importance et/ou leur nombre, ces destructions peuvent être réalisées sous anesthésie locale ou générale. Le laser CO2 sous anesthésie générale permet de détruire plusieurs centaines de neurofibromes en une seule séance. [10]

8.2.1.2.b. Neurofibromes nodulaires périphériques

La chirurgie d'exérèse des neurofibromes périphériques doit se faire sous microscope pour éviter des séquelles fonctionnelles neurologiques. [10]

8.2.1.2.c. Neurofibromes nodulaires périphériques

La chirurgie d'exérèse des neurofibromes périphériques doit se faire sous microscope pour éviter des séquelles fonctionnelles neurologiques. [1]

8.2.1.2.d. Neurofibromes plexiforme

Le traitement ne peut être que chirurgical. L'exérèse est le plus souvent intra lésionnelle. Les complications hémorragiques sont fréquentes. L'autotransfusion doit être proposée. Les neurofibromes plexiforme de la face posent des problèmes complexes de réparation.

- Il est aujourd'hui assuré que les destructions de neurofibromes n'entraînent aucun risque d'accélération de croissance des neurofibromes restants, ni de cancérisation.

- Le bénéfice psychologique de telles destructions est souvent considérable, pouvant permettre d'espérer le maintien ou la reconquête d'une vie affective, sociale, psychologique, normale ou quasi normale. [1]

8.2.2. Traitement des complications

Compte tenu de la diversité des atteintes et des problèmes rencontrés au cours de la NF1, le traitement des complications nécessite souvent une décision multidisciplinaire qui doit tenir compte des spécificités de la maladie:

- Le traitement de TMGN fait appel à une chirurgie d'exérèse complète associée à une radiothérapie plus ou moins une chimiothérapie adjuvante par anthracyclines. [1]

- Le traitement des gliomes optiques est rarement justifié du fait de leur faible évolutivité (seules les tumeurs symptomatiques et évolutives requièrent un traitement). L'indication thérapeutique (chimiothérapie, radiothérapie, chirurgie) est pesée suivant la localisation, l'évolution, le retentissement et l'âge. [10]

- le dépistage des troubles neurocognitifs doit être le plus précoce possible afin de pouvoir proposer un soutien scolaire adapté, un soutien psychologique et des rééducations spécialisées.

le traitement des scolioses est différent en fonction de la nature dystrophique ou non de la scoliose : [11]

-Pour les scolioses non dystrophiques : Le traitement est identique à celui de la scoliose idiopathique. Un traitement orthopédique par corset est proposé en cas de scoliose évolutive. Un traitement chirurgical est effectué en cas d'échec du corset avec un risque de pseudarthrose plus important que dans la scoliose idiopathique probablement en rapport avec une composante dystrophique associée.

-Pour les scolioses dystrophiques : Le traitement par corset est inefficace. Elles nécessitent un traitement chirurgical rapide quel que soit l'âge de l'enfant. Une greffe osseuse doit être proposée même chez le jeune enfant. L'intervention consiste à réaliser une arthrodèse antérieure et postérieure pontant la zone dystrophique. Le risque de complications est important avec un taux de pseudarthrose d'environ 20 %, Une révision de greffe est parfois nécessaire. Les complications neurologiques sont plus fréquentes en cas de cyphoscoliose angulaire ou d'anomalie intracanalair.

Le traitement des tumeurs stromales digestives repose essentiellement sur la chirurgie, dont la seule limite est le caractère parfois multiple des localisations gastro-intestinales qui peut obliger à ne réaliser que l'exérèse des localisations symptomatiques ou compliquées.

L'exérèse complète est le seul traitement curatif des tumeurs stromales localisées. Un curage ganglionnaire n'est pas réalisé du fait de la rareté des métastases ganglionnaires. Une rupture tumorale pendant la résection chirurgicale peut entraîner une dissémination péritonéale.

L'exérèse complète de la tumeur n'empêche pas la survenue de tumeurs secondaires en cas de lésion à haut risque d'agressivité. Les récurrences tumorales localisées à la cavité abdominale peuvent également bénéficier d'une exérèse chirurgicale. Des résections de métastases hépatiques ont également été proposées.

L'exérèse endoscopique n'a pas sa place dans le traitement des TSD. La chimiothérapie et la radiothérapie palliatives sont peu efficaces sur ces tumeurs.

8.3. CONSEIL GENETIQUE :

Une fois le diagnostic établi chez un patient, le conseil génétique est le suivant : le risque d'avoir un des descendants atteints est de 50 %, quelque soit le malades est sensiblement égal à celui de la population dans son ensemble où l'on constate un taux de mutation d'environ 1/10000.

Le diagnostic de la NF1 est principalement clinique, mais la découverte du gène de la NF1 a permis de proposer des analyses génétiques de dépistage. Or ces analyses restent, à ce jour impuissant à établir le pronostic de la NF1, et demeurent incapables de répondre à des questions précises des familles et des individus quant à la gravité et à l'évolution de leur pathologie.

Cependant, elles sexe, avec une pénétrance quasi complète d'environ 100 % et une expressivité très variable, sans pouvoir prédire la sévérité de la maladie. Pour les parents sans le moindre signe de NF1, le risque d'avoir des descendants peuvent être utiles pour le diagnostic prénatal et préimplantatoire. [9]

9 .Autres neurofibromatoses

9.1. Neurofibromatose 2 [2]

La neurofibromatose 2 (anciennement neurofibromatose acoustique) est beaucoup plus rare que la NF1, avec une incidence d'une naissance sur 33 000-40 000. Le gène de la NF2 a été identifié sur le chromosome 22 dans la région 22q12.2 (*cf.* tableau 10.10). La pénétrance du gène est complète à l'âge de 30 ans et les mutations *de novo* représentent environ 50 % des cas.

La NF2 est caractérisée par des schwannomes vestibulaires bilatéraux (anciennement neurinomes de l'acoustique), des schwannomes d'autres nerfs crâniens et spinaux et des méningiomes.

Les manifestations cutanées sont inconstantes et le plus souvent discrètes. Moins de 10 % des sujets atteints de NF2 ont plus de deux taches café au lait. Les tumeurs cutanées présentes dans Environ 70 % des cas sont des schwannomes et, rarement, des neurofibromes.

Le diagnostic de neurofibromatose 2 est porté :

- soit devant des tumeurs bilatérales de la VIII^e paire de nerfs crâniens (visualisées Par tomодensitométrie ou imagerie par résonance magnétique) ;
- soit devant l'association d'un parent au premier degré atteint de NF2 et d'une Tumeur unilatérale du nerf vestibulocochléaire, ou de deux des signes suivants : Neurofibrome, schwannomes d'une autre localisation, méningiome, gliome Épendymaire, cataracte juvénile postérieure

9.2. Neurofibromatoses segmentaires, ou NF5 [2]

Les neurofibromatoses segmentaires sont exceptionnelles avec une prévalence inférieure à 0,001 %. Elles sont caractérisées le plus souvent par la présence de neurofibromes, de taches café au lait et, parfois, de lentigines, sur un seul segment corporel, voire sur un hémicorps, ou plus rarement sur plusieurs segments bilatéraux, de nodules de Lisch. Le diagnostic ne peut être porté qu'après avoir éliminé le diagnostic de neurofibromatoses 1 ou 2.

Les neurofibromatoses segmentaires résultent probablement d'une mutation somatique postzygotique. Le conseil génétique doit être prudent car il existe quelques cas exceptionnels de neurofibromatose de type 1 héritée de parents ayant une forme segmentaire.

9.3. Autres formes rares de neurofibromatoses [1]

9.3.1. NEUROFIBROMATOSE 3 OU NEUROFIBROMATOSE MIXTE

Quelques cas exceptionnels de NF tiennent à la fois de la NF1 et de la NF2.

9.3.2. TACHES CAFÉ AU LAIT ISOLÉES OU NEUROFIBROMATOSE 6

Des TCL qui demeurent isolées à l'âge adulte dans au moins deux générations, parfois associées à d'autres anomalies de la pigmentation, définissent cette forme particulière de NF.

Des lentigines des plis, rarement des nodules de Lisch, sont parfois retrouvés, mais sans aucun neurofibrome.

Il y a parfois des anomalies osseuses (pectus excavatum, genu valgum, pieds plats), voire des difficultés scolaires non spécifiques. La transmission est autosomique dominante.

Ces formes exceptionnelles peuvent être difficiles à distinguer du syndrome des lentigines multiples. Il s'agirait de forme allélique de NF1.

9.3.3. NEUROFIBROMATOSE À DÉBUT TARDIF OU NEUROFIBROMATOSE 7

Il s'agit de NF avec neurofibromes tardive après d'apparition 30 ans.

9.3.4. SCHWANNOMATOSES OU NEURILEMMOMATOSES

Les schwannomatoses sont caractérisées par des schwannomes multiples cutanés et sous-cutanés sans schwannomes vestibulaires. Il s'agit donc d'une maladie proche de la NF2, mais de meilleur pronostic.

B.CHAPITRE II. Revue de la littérature –Carcinomes basocellulaires-

1. Introduction

Le terme d'« épithélioma », désuet, a été remplacé par celui de « carcinome » qui désigne les tumeurs malignes d'origine épithéliale.

Le carcinome basocellulaires cutané (CBC) est la tumeur maligne la plus fréquente chez l'homme. Il représente un tiers des cancers dans les pays occidentaux. C'est une tumeur épithéliale développe aux dépens du tissu épidermique, survenant le plus souvent *de novo*, localisée uniquement à la peau et de malignité locale.

La plupart des CBC sont guéries dès le traitement initial, le plus souvent chirurgical, mais un traitement incomplet conduit à la persistance de résidus tumoraux qui peuvent entraîner une croissance tumorale continue source de morbidité (séquelles esthétiques et fonctionnelles, coût) et exceptionnellement de mortalité.[12]

2. Épidémiologie

L'incidence réelle des CBC est difficile à préciser. Ils sont en effet rarement inclus dans les statistiques des registres des cancers où ils sont parfois regroupés avec l'ensemble des carcinomes cutanés non mélaniques.

- En France, le taux d'incidence standardisée par rapport à la population mondiale issue du registre des cancers du Haut-Rhin est de 75,4/100 000 chez les hommes et de 60,5/100 000 chez les femmes. Ainsi, dans le Haut-Rhin, 1 homme sur 11 et 1 femme sur 15 risque de

développer un CBC avant 75 ans. Une augmentation de l'incidence annuelle du CBC est généralement admise au cours des dernières décennies.

- L'incidence des carcinomes cutanés aux États-Unis, au Canada, en Europe et en Australie aurait augmenté de 4 à 8% par an en moyenne durant les deux dernières décennies. Cette augmentation est essentiellement liée aux modifications des habitudes de vie.

- Le CBC est rare avant 40 ans, mais l'incidence croît de manière linéaire après l'âge de 40 ans. Le CBC est le plus fréquent des cancers chez la femme de plus de 85 ans et il est le deuxième cancer, chez l'homme, après le cancer de la prostate.

- L'incidence est fortement variable en fonction du lieu géographique et maximum dans certaines zones très ensoleillées des États-Unis (200/100 000) ou d'Australie (788/100 000). Dans une même région géographique, l'incidence est nettement supérieure pour les sujets de phototype clair ayant des éphélides et ne bronzant pas ou peu. ,

Les CBC sont rares chez le Noir. Il n'y a pas de prédominance de sexe. La mortalité est peu étudiée, mais elle est faible, 31 décès sur 7 830 CBC dans une série suisse. [3 ;4 ;12]

3. Facteurs étiologiques [3]

3.1. Soleil

Les rayons ultraviolets jouent sans doute un rôle important dans la survenue de CBC. L'incidence des CBC est corrélée avec la latitude ; la migration des sujets à peau claire, dans les pays ensoleillés comme l'Australie, a confirmé ces données en montrant une multiplication des CBC par 10.

Les CBC se localisent de façon préférentielle dans les régions de la tête et du cou et notamment de la face. Le taux d'incidence augmente avec l'âge et est très bas dans les populations de peau pigmentée. Les études épidémiologiques tendent à démontrer le rôle prépondérant des expositions solaires intermittentes, courtes, répétées et intenses (coups de soleil), observées au cours de l'exposition de loisirs, notamment dans la petite enfance.

La PUVA thérapie augmente le risque de CBC mais de façon beaucoup moins importante que pour les carcinomes épidermoïdes. L'effet néfaste de la PUVA thérapie est potentialisé par d'autres facteurs cocarcinogènes. Le rôle de la diminution de la couche d'ozone dans l'augmentation de l'irradiation UVB au sol et la survenue de CBC n'est pas clairement établi.

Le rôle néfaste des rayonnements ultraviolets non solaires (lampes à bronzer, éclairage fluorescent, lumière de photocopieuses, lampes à souder) n'est pas démontré.

3.2. Rayons X

Les irradiations par rayons X, après radiothérapie ou examens radiologiques répétés, en particulier thoraciques et chez l'enfant, sont responsables de CBC qui surviennent dans un délai moyen de plus de 20 ans.

3.3. Immunodépression

Le rôle de l'immunodépression a été essentiellement étudié au cours des greffes cardiaques ou rénales. Le risque de CBC augmente alors : il est multiplié par 16 par rapport à la population générale dans une cohorte de malades irlandais. L'incidence augmente avec la durée de survie post-greffe.

Les CBC se développent précocement dans les deux premières années chez les sujets âgés de 50 ans ou plus, et plus tardivement chez les sujets plus jeunes avec un risque qui peut, alors, être très important : multiplié par 130 après 12 ans. Les facteurs de risque individuels et environnementaux sont les mêmes que chez les sujets non transplantés. Le risque de CBC n'est toutefois pas aussi important que celui de carcinome épidermoïdes.

Le risque de survenue d'un CBC serait augmenté au cours du SIDA. Par rapport à la population générale, les CBC surviennent chez des sujets plus jeunes, sont plus souvent localisés au tronc, multiples et de type superficiel. Des formes multiples ou agressives, voire métastatiques sont cependant rapportées.

3.4. Arsenic

L'exposition à l'arsenic est un facteur de risque de CBC reconnu depuis longtemps : développement de CBC après intoxication thérapeutique, ou après contamination par l'eau de boisson dans certaines régions (Amérique latine, Inde, Bangladesh, Taiwan).

Le rôle d'autres facteurs chimiques carcinogènes n'est pas démontré.

3.5. Tabac

Son rôle n'est pas établi de même que celui de l'alimentation.

3.6. Génétique

Certaines maladies ou syndromes génétiques sont susceptibles de se compliquer de CBC multiples.

TABLEAU 7 : Affections génétique s'associées à la survenue de CBC
--

-Nævomatose basocellulaires (syndrome de Gorlin)
-Syndrome de Bazex-Dupré-Christol
-Syndrome de Rombo
-Syndrome « carcinomes basocellulaires, millium, cheveux et poils épars et drus »
-Xeroderma pigmentosum

Les anomalies génétiques des CBC sont les suivantes :

3.6.1. Voie *patched sonic hedgehog*

Cette voie de signalisation, impliquée dans le contrôle du développement embryonnaire et de la prolifération cellulaire, apparaît capitale dans l'oncogenèse des CBC. Une mutation somatique du gène *patched-1*, gène immunosuppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 9, a été mise en évidence au cours de la Nævomatose basocellulaires (NBC), et des mutations somatiques sont retrouvées dans 30 à 40% des cas de CBC sporadiques. Ces mutations aboutissent à une activation de la voie *sonic hedgehog* et à une prolifération cellulaire par activation de la voie finale Gli-1.

Des mutations du gène *patched* ont été mises en évidence au cours d'autres tumeurs : médulloblastomes, cancer du sein, méningiomes, et sur une lignée cellulaire de cancer du colon.

a- Gène *p53*

Des mutations de *p53* sont retrouvées avec une fréquence variable de 0 à 60% au cours des CBC. De même, des mutations du gène *RAS* sont très inconstantes.

b -Rôle des ultraviolets

Les irradiations par ultraviolets(UV) entraînent des dégâts spécifiques sur l'ADN avec la présence de mutations spécifiques UV-induites (transition C [cytosine] > T [thymère] à des sites dipyridimiques, ou mutations en tandem CC > TT).

Les mutations observées sur les gènes *patched* ou *p53* sont de type UV induits dans environ la moitié des cas, au cours des différentes affections : CBC sporadiques, CBC dans le cadre de la NBC, ou CBC au cours du Xeroderma pigmentosum. Ces faits confirment le rôle essentiel des UV dans la tumorigenèse des CBC.

d -Gènes de susceptibilité

La susceptibilité aux CBC semble déterminée par une interaction complexe entre la durée et l'intensité des expositions UV et les caractères génétiques.

Des gènes de susceptibilité ont été identifiés pour le développement de CBC (cytochrome P-450 CYP2D6, glutathioneS-transferase GSTT1) et pour le nombre de CBC (récepteur à la vitamine D et *tumour necrosis factor*) dans certaines formes cliniques avec CBC multiples de la tête et du cou et CBC multiples du tronc.

e -Origine cellulaire

Les cellules carcinomateuses dériveraient de kératinocytes pluripotentiels incomplètement différenciés et immatures, d'origine épidermique ou annexielles folliculaire. Une différenciation variable pileuse ou glandulaire explique la diversité histologique des CBC. Le CBC est très probablement une tumeur uni focale.

4. Formes cliniques et histologiques

4.1. Aspect cliniques [3 ; 12]

4.1.1. Généralité :

Les CBC peuvent prendre différents aspects cliniques. Quatre formes cliniques majeures sont décrites : le CBC plan cicatriciel, le CBC nodulaire, le CBC superficiel et le CBC sclérodermiforme.

Les CBC prédominent sur le visage, à l'exception de la forme superficielle qui est plus fréquente sur le tronc. Soixante-dix à 85 % des CBC siègent sur le visage et le cou et 25 à 30 % sur le nez qui est la localisation la plus fréquente ; les autres localisations électives sont les joues, le front, les régions périorbitaires et, en particulier, l'angle interne de l'œil.

Le CBC peut néanmoins siéger sur tout le tégument, il est rare sur la vulve ou le scrotum et rarissime dans les zones dépourvues de follicules pilosébacés comme les paumes ou les plantes. Il peut être localisé au lit de l'ongle avec un aspect de pachyonychie. Il ne touche jamais les muqueuses.

4.1.2. Formes de début

Le début est insidieux. Le CBC survient sur une peau apparemment saine, car il n'y a pas de lésion cutanée précurseur de CBC. Le contexte, est souvent évocateur : sujet de peau

claire, ayant des signes de photoexposition chronique et une histoire d'exposition excessive au soleil.

L'aspect des lésions de petite taille est variable : petits grains saillants, en tête d'épingle, de consistance ferme, de teinte rose ou grisâtre à reflets opalins, à surface lisse parfois parcourue de fines télangiectasies ; petite érosion superficielle en « coup d'ongle » sans caractère particulier, si ce n'est une persistance anormale pour une ulcération traumatique ; lésion érythématosquameuse ou hyperkératosique, arrondie ou ovale de quelques millimètres, à peine infiltrée, avec sous les squames une surface parfois érodée discrètement hémorragique.

Les lésions débutantes sont souvent peu caractéristiques et ne permettent pas le diagnostic d'emblée. L'exérèse-biopsie systématique des lésions suspectes, surtout lorsqu'elles persistent depuis plusieurs mois, permet le diagnostic et le traitement à un stade très précoce.

4.1.2.1 Carcinome basocellulaire nodulaire

Cette forme fréquente siège surtout sur le visage, plus rarement sur les membres. Il se présente comme une papule ou un nodule lisse, translucide, de consistance ferme, de teinte cireuse ou blanc rosé et télangiectasique constituant la lésion élémentaire ou perle. La lésion croît progressivement et atteint une taille variable avec une périphérie faite d'une succession de perles.



Fig11. Carcinome basocellulaire nodulaire du menton constitué d'une succession de petits nodules lisses surmontés de télangiectasies

Les petits CBC papuleux de 1 à 3 mm sont habituellement lisses et réguliers sans ombilication centrale. Une ulcération centrale conduisant à un aspect ombilique et à des hémorragies récidivantes est possible. Ces formes nodulaires sont habituellement non pigmentées bien que des petites flaques brunes ne soient pas rares.

Fréquemment, le CBC se ramollit devenant dépressible du fait d'une désintégration pseudo-kystique. Quelque soit l'aspect, il peut être confondu avec un kyste cutané bénin. La forme en plaque d'extension, très progressive sur des mois ou des années, à centre squameux ou atrophocicatriciel et à bordure perlée appelée CBC « plan cicatriciel », constitue une variété de CBC nodulaire avec extension centrifuge.



Fig12. Carcinomes basocellulaire de type plan cicatriciel : plaque carcinomateuse d'extension progressive à centre atrophique et cicatriciel

4.1.2.2 Carcinome basocellulaire superficiel

Ce type de carcinome diffère des autres formes par sa localisation préférentielle sur le tronc (46 %) et les membres et par sa survenue à un âge plus jeune et plutôt chez les malades de sexe masculin. Il se développe très lentement en surface sans avoir tendance à s'infiltrer en profondeur.

Les CBC superficiels sont souvent multiples d'emblée ou successivement formant des placards disséminés de taille variable. Chaque lésion évolue pour son propre compte.

C'est une plaque rouge plane, bien limitée, à extension très lentement centrifuge, elle est parfois recouverte de petites squames ou de croûtes (plaque érythémateusosquameuse) pouvant simuler une dermatose inflammatoire chronique. La persistance de la lésion conduit à la biopsie et au diagnostic.



Fig13 : CBC superficiel

4.1.2.3 Carcinome basocellulaire sclérodermiforme

Il s'agit d'une variété assez rare, 2 à 3 % des cas, il se localisée près des orifices du visage, se distingue des autres CBC par l'intensité de la sclérose dermique qui lui confère un aspect clinique, histologique et évolutif particulier. Certains auteurs distinguent les vrais CBC sclérodermiforme, qui ont d'emblée ce caractère très spécial, de ceux qui n'acquièrent ce caractère que secondairement surtout lors de récurrence après traitement.

La lésion forme une plaque blanc jaunâtre, cireuse, dure, enchâssée dans le derme. Les limites sont difficiles à définir et l'étendue de la lésion est souvent beaucoup plus importante que ne le laisse prévoir l'examen clinique (en moyenne plus de 7 mm). Les récurrences sont fréquentes malgré une exérèse chirurgicale large.

Une évolution vers une forme ulcérée voire térébrante peut se produire après plusieurs années. Certains caractères biologiques dont la capacité de synthétiser une collagénase de type IV distingueraient ces CBC et expliqueraient leur agressivité.

4.1.2.4 Tumeur fibroépithéliale de Pinkus

Cette tumeur est considérée par certains comme une variante rare de CBC habituellement localisée sur le bas du dos. Elle se présente typiquement comme un nodule unique ou multiple, discrètement érythémateux, lisse, relativement ferme et parfois pédiculé . Elle évolue lentement vers un CBC plus typique. Elle peut survenir plusieurs années après une radiothérapie.

Les trois sous-types cliniques principaux : nodulaires, superficiels et sclérodermiforme, peuvent se pigmenter (CBC tatoué) et/ou s'ulcérer (CBC ulcéré). L'ulcération peut survenir d'emblée avec un potentiel extensif et destructeur avec envahissement des tissus sous-jacents (ulcus rodens, ulcus terebrans) .

Au cours de leur évolution, toutes ces formes peuvent s'ulcérer ou se pigmenter sans que cela ne confère habituellement de profil évolutif particulier au CBC. Les CBC pigmentés peuvent l'être uniformément, ressemblant à des mélanomes. Plus souvent, le pigment est disposé sous forme de petits points ou taches grisâtres, bleutés ou noirs en mouchetures sur les perles carcinomateuses ou à la surface d'une zone atrophocicatriciel. La dermoscopie les reconnaît assez facilement à la présence de structures digitiformes pigmentées, de nids ovoïdes gris-bleu, de télangiectasies « en tronc d'arbre » de microulcérations et de structures « en roue dentée.

Parmi les formes ulcérées, l'une est particulière il s'agit de *l'ulcus rodens*. Il forme une ulcération à l'emporte-pièce dont les bords ne sont ni indurés ni surélevés. L'infiltration est variable, souvent difficile à apprécier cliniquement. L'ulcération peut avoir une évolution extensive et destructrice. La tumeur envahit les tissus mous sous-jacents, les cartilages, l'os : c'est la forme térébrante.

Malgré l'absence habituelle de métastase, le pronostic est redoutable, le traitement étant souvent rendu impossible par l'étendue des lésions et les récurrences fréquentes. Les délabrements peuvent être considérables conduisant à la mort par hémorragie ou cachexie.

Enfin dans des formes très évoluées et négligées, la lésion peut prendre un caractère exophytique et géant, la tumeur est souvent ulcérée et hémorragique au moindre contact.

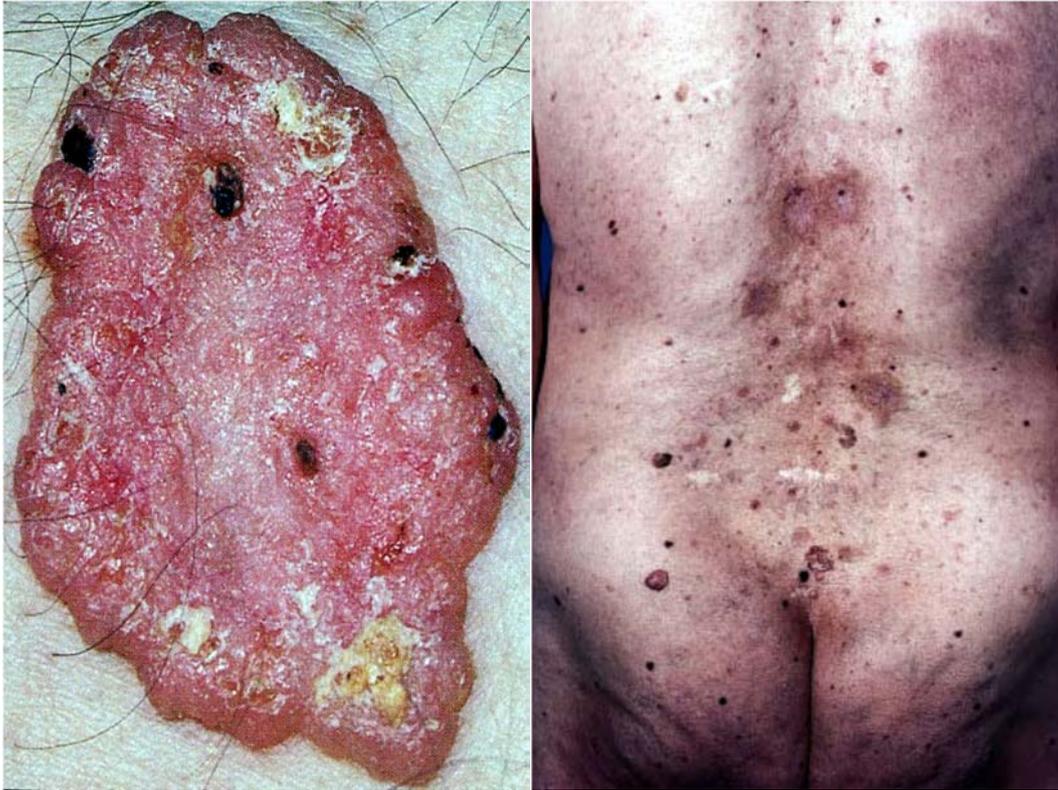


Fig14 : Tumeur fibroépithéliale de Pinkus



Fig15 :Carcinome basocellulaire
ulcéré de l'aile du nez : ulcus rodens



Fig16 :Carcinome basocellulaire
nasal à potentiel extensif et
destructeur des tissus mous sous-
jacents : ulcus terebrans

4.2. Formes histologiques [3 ;12]

4.2.1 Caractéristiques générales

Les CBC ont des caractères cytologiques et architecturaux assez typiques. Les cellules tumorales ont un aspect uniforme avec un noyau d'assez grande taille très basophile. Le cytoplasme est réduit et basophile. Les limites cellulaires sont parfois indistinctes. Les espaces intercellulaires sont augmentés. Il n'existe habituellement pas d'atypie cellulaire. Lorsque, rarement, il existe des mitoses multiples et des atypies nucléaires, l'évolutivité clinique n'en est pas modifiée.

Le CBC forme des masses dermiques de taille et de formes variées, à limites nettes, entourées et limitées par une couche de cellules tumorales périphériques, disposées en palissade. Les masses tumorales semblent connectées à l'épiderme, qui peut être ulcéré, ou aux annexes épidermiques.

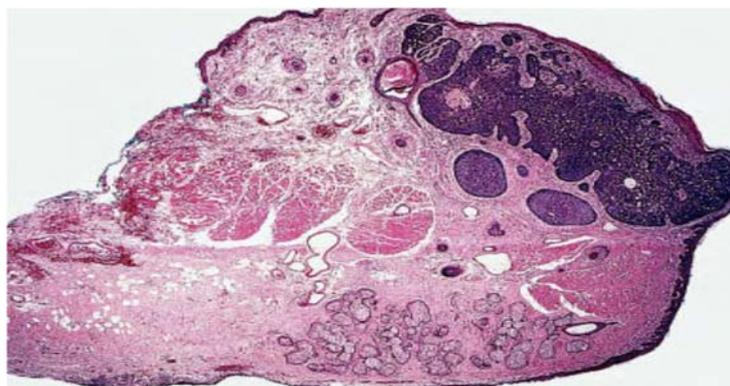
Cet aspect le plus fréquent correspond à la forme indifférenciée. Le derme entourant la tumeur comporte souvent une prolifération fibrocytaire et une dégénérescence mucineuse du tissu conjonctif. Des espaces de rétraction sont couramment observés autour des îlots tumoraux sur les coupes en paraffine. Une élastose actinique est fréquemment associée.

4.2.2 Formes histologiques

Quatre formes anatomiques principales de CBC sont décrites.

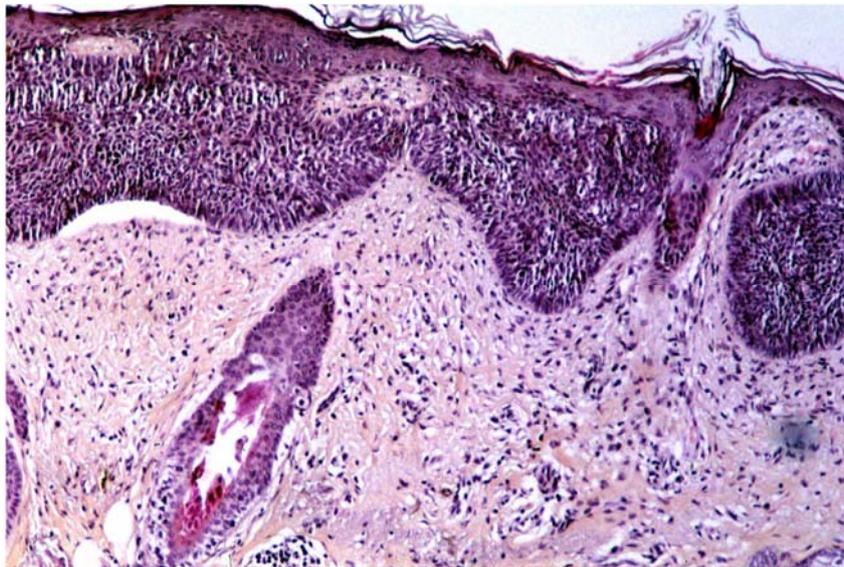
4.2.2.1. Carcinome basocellulaire nodulaire

Il est défini par la présence, dans le derme, d'un ou de plusieurs massifs ou lobules larges et bien circonscrits, constitués de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des fentes de rétractions péritumorales sont souvent visibles. La taille des nodules tumoraux doit être évaluée.



4.2.2.2 Carcinome basocellulaire superficiel

Il est défini par la présence d'un nid tumoral appendu à l'épiderme et/ou aux follicules pileux. Ce foyer tumoral est constitué de cellules basaloïdes dont les noyaux sont agencés en palissade en périphérie. Des artéfacts de rétraction sont habituellement présents et séparent les cellules tumorales du stroma. Le plus souvent, les foyers tumoraux paraissent multiples, séparés par des intervalles de peau normale. Des images en reconstruction 3D laissent cependant penser qu'il s'agit d'artéfacts liés au niveau de coupe histologique. Le CBC superficiel est aussi appelé CBC «pagétoïdes». Cette terminologie doit cependant être abandonnée.



4.2.2.3. Carcinome basocellulaire infiltrant

Il est recommandé de limiter ce terme aux CBC trabéculaire ou micronodulaire

-Dans sa forme trabéculaire, il est défini par la présence de foyers tumoraux de petite taille, mal limités, intradermiques ou parfois dermo-hypodermiques. Ces foyers, peu cellulaires, ont une architecture variée, en îlots irréguliers ou en travées. L'agencement palissadique des noyaux périphériques est souvent discret ou absent. La prolifération long un mode très infiltrant.

-Dans sa forme micronodulaire, il est caractérisé par une multitude de foyers tumoraux de petite taille formant des lobules bien limités. Aucune limite chiffrée validée n'a pu être retenue pour définir la taille de ces foyers, mais certains retiennent une taille inférieure à 15µm. L'agencement palissadique des noyaux en périphérie est parfois discret

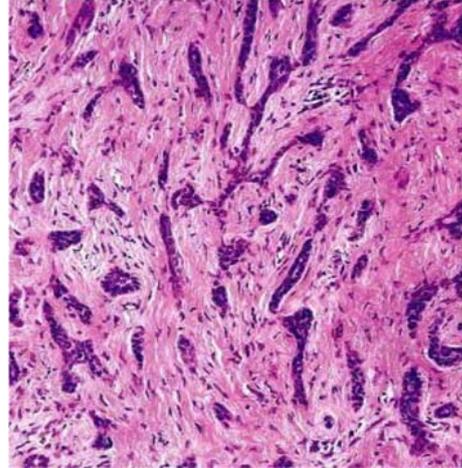
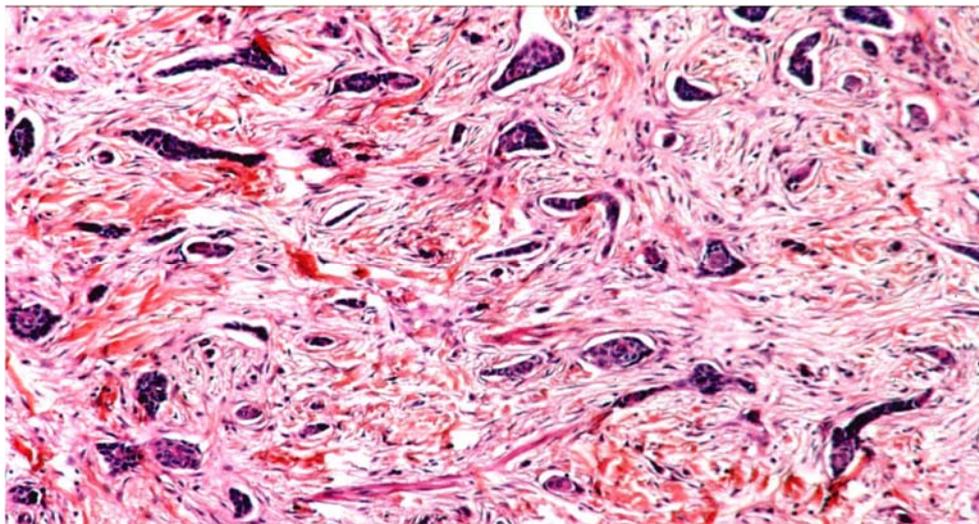


Fig17 : Carcinome basocellulaire infiltrant.

4.2.2.4. Carcinome basocellulaire sclérodermique

Se définit par des foyers tumoraux à type de cordons effilés, parfois représentés par une seule assise cellulaire. Les cellules tumorales sont peu différenciées et l'agencement palissadique périphérique est absent. La tumeur, très mal limitée, infiltre un stroma tumoral très scléreux. Les éléments tumoraux, souvent séparés les uns des autres, occupent toute la hauteur du derme et s'étendent parfois à l'hypoderme.



4.2.2.5. Tumeur fibroépithéliale de Pinkus

Les cellules tumorales sont regroupées en cordons anastomosés appendus à l'épiderme, réalisant un réseau. Le stroma est lâche. La tumeur est souvent assez superficielle, bien délimitée en profondeur. Des formes histologiques particulières sont également individualisées

4.2.2.6. Carcinome basocellulaire métatypique

Il est défini comme un CBC comportant une différenciation malpighienne carcinomateuse. L'existence de cette lésion comme un sous-type histologique de CBC ou comme une forme transitionnelle avec le carcinome épidermoïdes reste controversée.

4.2.2.7. Carcinome basocellulaire mixte ou composite.

Il est défini par l'association d'un CBC et d'un carcinome épidermoïdes, chaque composante étant clairement identifiable. Ces différents sous-types histologiques peuvent s'associer. Le sous-type de la composante de plus mauvais pronostic doit alors être retenu. Ils peuvent comporter des aspects histologiques supplémentaires qui concernent la composante épithéliale et/ou stromale.

4.3. Aspect particulier de la composante épithéliale

4.3.1-Forme adénoïde

Les cellules tumorales sont agencées en cordons anastomosés et réalisent parfois des structures glandulaires. Ces cellules ont parfois un aspect sécrétoire, et la lumière peut être partiellement occupée par une substance colloïde. Le stroma a un aspect mucoïde.

4.3.2-Forme kératinisant ou pileaire

Certains foyers tumoraux sont le siège d'amas de kératine, sans différenciation malpighienne ou carcinomateuse.

4.3.3-Forme kystique

Certains foyers tumoraux sont kystiques à contenu mucineux.

4.3.4-Forme pigmentée ou tatouée

La pigmentation est liée à l'accumulation de mélanine dans les mélanocytes, les kératinocytes ou les macrophages dermiques.

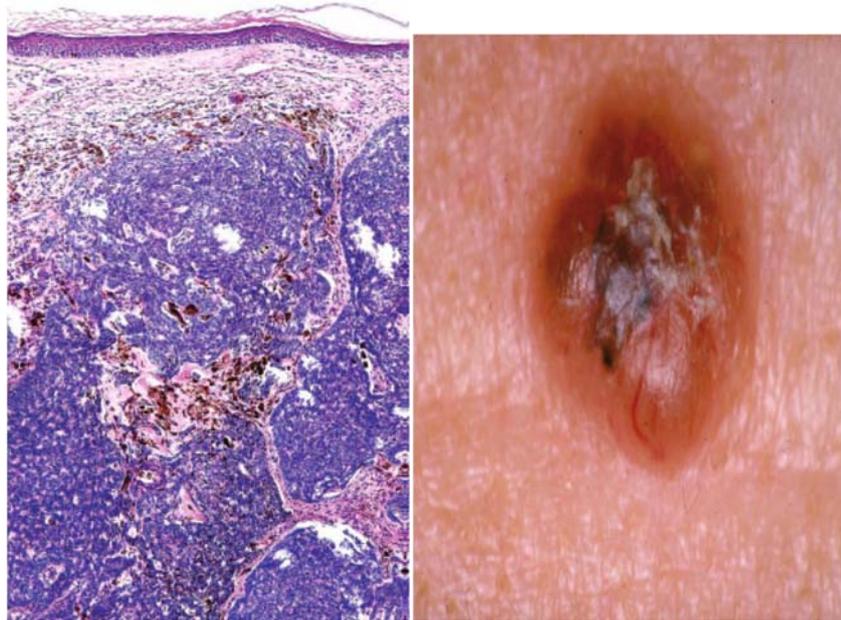


Fig18 : Carcinome basocellulaire nodulaire tatoué.

4.3.5 -Forme avec différenciation annexielles

Tous les CBC peuvent avoir une différenciation folliculaire, sébacée ou sudorale.

4.3.5. À Variantes cytologiques

Occasionnellement, des variantes cytologiques sont responsables de difficultés diagnostiques sur des prélèvements biopsiques de petite taille : cellules tumorales atypiques, de grande taille ou multi nucléées, cellules claires, fusiformes ou schwanniennes, granuleuses, mucosécrétantes, ou avec une différenciation myoépithéliale ou neuroendocrine.

4.3.5.b Aspect particulier du stroma

L'aspect particulier du stroma peut aider au diagnostic du sous-type histologique pour les CBC sclérodermiforme, mais il en est souvent indépendant : stroma inflammatoire, mucineux, amyloïde, calcifié avec de la métaplasie osseuse.

4.4. FORMES TOPOGRAPHIQUES [12]

4.4.1 Localisations sur les membres

Des formes ulcéreuses typiques, pagétoïdes ou nodulaires peuvent être observées sur les avant-bras et sur les jambes, en particulier chez les femmes dans cette dernière localisation. Sur le plan anatomoclinique, elles n'ont rien de particulier.

Aux membres inférieurs, on peut quelquefois être amené à discuter la survenue d'un carcinome basocellulaire sur un fibrome (histiocytofibrome) : en effet, l'épiderme recouvrant les dermatofibromes comporte souvent une très forte hyperplasie basaloïde avec une néogenèse annexielles (séboglandulaire et même trichogénique) simulant un carcinome pagétoïdes, plus rarement un carcinome nodulaire invasif.

L'interprétation de ces lésions histologiques est encore controversée, mais il semble bien que des rares carcinomes invasifs aient été observés en regard de dermatofibromes bénins.

De même, la survenue de carcinomes basocellulaire palmaires ou plantaires est aussi contestée : en dehors des minibasaliomes microscopiques qui se trouvent à la base des *palmar pits* de la Nævomatose basocellulaire, les autres rares cas rapportés pourraient bien être des tumeurs excréto-sudorales telles que des poromes eccrines bénins ou malins.

4.4.1.1 Localisations génitales

Les carcinomes basocellulaire vulvaires nodulaires, ulcérés ou pigmentés ne sont pas rares ; ils sont exclusivement localisés sur les zones pileuses des grandes lèvres. De même, on peut observer de telles tumeurs sur les organes génitaux externes chez l'homme.

La survenue de telles lésions sur ces régions très couvertes permet de retenir que l'irradiation actinique n'est pas le facteur carcinogène exclusif et que des anomalies liées au cycle pileux peuvent expliquer l'histogenèse de ces tumeurs.

4.4.1.2 Localisations anales

Elles sont rares, moins d'une centaine de cas décrits ; il y a surtout des carcinomes ulcéreux et infiltrant, envahissant les cloisons rectogénitales et nécessitant dans certains cas une amputation anorectale. Malades ne consultent qu'après quelques années d'évolution : chez 25 % des malades qui consultent pour un carcinome basocellulaire, celui-ci a déjà une évolution de plus de 5 ans, ce qui explique que plus de la moitié des tumeurs observées aient déjà des dimensions supérieures à 1 cm.

La malignité locale est différente selon la forme anatomoclinique : faible pour les formes superficielles et nodulaires facilement accessibles à un traitement curateur, moyenne mais assortie de difficultés d'ordre thérapeutique pour les carcinomes sclérodermique, forte pour les carcinomes très ulcéreux, risquant de récidiver plus facilement sous une forme térébrante invasive.

Une régression spontanée n'a jamais été observée, mais elle serait théoriquement possible pour des tumeurs de 2 à 5mm: ainsi, des applications épifocales de DNCB peuvent provoquer une réaction inflammatoire de rejet immun de petits carcinomes et il se pourrait que la stroma-réaction cellulaire spontanée puisse naturellement jouer ce même rôle

5. Évolution et pronostic

Les CBC ont une croissance et une extension continue dans le temps. Ils sont à l'origine, en l'absence de traitement, d'une extension locale avec envahissement et destruction des structures voisines osseuses ou viscérales. Ils peuvent alors être à l'origine de difficultés thérapeutiques avec possibilité des séquelles fonctionnelles et esthétiques, voire de décès. Les métastases ganglionnaires ou viscérales sont exceptionnelles.[3]

5.1. Extension locale

L'évolution locale des CBC est caractérisée par l'extension progressive dans les tissus adjacents. Le CBC a tendance à envahir certains tissus de voisinage : derme, fascia, périoste (éminences malaires, tempes, conduit auditif externe, moitié supérieure du nez et cantus interne) périchondre (cartilage du nez et de l'oreille), plan de fusion embryonnaire, gaines nerveuses.

L'extension du CBC dans le *derme* est presque constante, cette progression intradermique peut être infra clinique se fait de façon asymétrique, ceci pouvant expliquer les récurrences après exérèse. Après le derme, le CBC a tendance à s'étendre le long des *fascias*. Ainsi, un CBC peut se développer autour d'une articulation en respectant celle-ci.

Lorsque la peau est proche de l'os sous-jacent, le CBC peut progresser le long du *périoste*. Cette tendance est souvent observée sur l'éminence malaire, les tempes, le conduit auditif externe, la moitié supérieure du nez, et dans le cantus interne.

Ainsi, un CBC évolué du cantus interne peut s'étendre le long du périoste de la paroi interne de l'orbite sans atteindre obligatoirement l'œil ou les muscles orbitaires. De même, le CBC peut progresser le long du périchondre des *cartilages* du nez ou de l'oreille. Le cartilage du nez est assez irrégulier, de petits îlots tumoraux peuvent persister après traitement, ce qui explique la fréquence des récurrences dans cette localisation.

L'extension tumorale le long des *plans de fusion embryonnaire* est connue mais mal comprise ; elle pose de difficiles problèmes lorsque cette zone est orientée perpendiculairement à la surface cutanée. La tendance à un envahissement profond est ainsi majeure dans les sillons nasogéniens, les ailes du nez, la ligne d'accolement entre la lèvre supérieure et la joue et dans la région auriculaire et péri auriculaire. Le CBC a également tendance à se propager le long des *gaines nerveuses*.

Le carcinome peut s'étendre concentriquement en plusieurs couches cellulaires autour du nerf sous le périnèvre. Le pronostic peut ainsi être assombri, en raison de l'extension de la tumeur le long d'un nerf par exemple dans un orifice de la base du crâne. Plus couramment, l'extension périneurale est moindre, elle peut cependant entraîner une neuropathie : névralgie faciale par atteinte du trijumeau, paralysie faciale, etc. Rarement, la neuropathie peut être le signe d'appel d'une récurrence sans lésion cutanée visible.

Bien que le périchondre et le périoste constituent initialement une barrière à l'extension de la tumeur, à terme une extension plus profonde peut survenir avec une atteinte du cartilage et de l'os voire des organes sous-jacents. Ces formes évoluées peuvent nécessiter le recours à une chirurgie craniofaciale extensive et mutilante. [3 ; 12]

5.2. Carcinomes basocellulaire métastatiques

La survenue de métastases au cours du CBC est exceptionnelle, voire discutée : un peu moins de 300 cas rapportés dans la littérature ; 0,002 8 à 0,1% des CBC. Le diagnostic ne peut être retenu que sur des critères précis : tumeur primitive localisée à la peau et non sur une muqueuse, métastases à distance du site cutané et sans contiguïté, CBC de sous-type histologique identique pour la tumeur primitive et les métastases.

Les principales caractéristiques des CBC métastatiques sont : la longue durée d'évolution supérieure à 10 ans, l'âge jeune au début du CBC, la grande taille du CBC supérieure à 11 cm², l'extension locale agressive, les récives multiples, la négligence du malade, l'histologie de la tumeur primitive de type infiltrant ou sclérodermiforme, ou avec infiltration périneurale. L'extension se fait par voie lymphatique ou hémotogène. Les principaux sites métastatiques extra ganglionnaires sont le poumon et l'os, plus rarement la peau, le rein, la rate, voire d'autres organes.

La contamination directe pulmonaire a été décrite après atteinte pharyngée par extension locale. La durée de survie des CBC avec métastases est de 8 mois en moyenne.

L'extrême rareté des métastases s'expliquerait par l'origine de la cellule cancéreuse épithéliale pluripotente dont le développement nécessite des interactions avec la jonction dermo-épidermique et le stroma sous-jacent. Des CBC métastatiques ont été décrits après exposition aux rayons X, au cours de la Nævomatose basocellulaire et du SIDA. [3]

6. Autres formes cliniques

6.1. Nævomatose basocellulaire [3]

La Nævomatose basocellulaire (NBC) ou syndrome des hamartomes basocellulaire ou syndrome de Gorlin est une affection autosomique dominante de forte pénétrance caractérisée par le développement rapide, tôt dans la vie, de nombreux CBC.

La plupart des individus, blancs, atteints de NBC ont un CBC à l'âge de 20 ans, et certains auront entre 1 et 100 CBC (médiane 8)



Fig19 : Nævomatose basocellulaire : carcinomes basocellulaire multiples de type pagétoïdes du dos chez une jeune femme

La NBC associe des signes cutanés, osseux, nerveux, oculaires et endocriniens.

Les hamartomes basocellulaire sont caractéristiques : ils apparaissent en général à la puberté. Ils réalisent typiquement des petites tumeurs hémisphériques translucides, à surface lisse et téléangiectasique, fermes, ressemblant à des CBC nodulaires. Les lésions siègent à la face dans les régions centofaciales, périorbitaires, palpébrales, labiales supérieures. Ces lésions se multiplient à partir de la puberté et évoluent à l'âge adulte vers des CBC vrais, extensifs et invasifs à type d'ulcus rodens dans les zones péri-orificielles. La localisation aux paumes et aux plantes réalise un aspect caractéristique de trous ponctiformes à fond rosé (*pits*)



Fig20 : Puits palmaires (*pits*) au cours d'une Nævomatose Basocellulaire

TABLEAU 8 : Critères diagnostiques de la NBC

<u><i>Signes majeurs</i></u>	<u><i>Signes mineurs</i></u>
<ul style="list-style-type: none"> • CBC multiples • Puits palmaires et plantaires • Kystes odontogéniques • Calcifications (faux du cerveau) 	<ul style="list-style-type: none"> • Anomalies du développement et du squelette <ul style="list-style-type: none"> – Bosse frontale – Macrocéphalie – Strabisme – Fentes palatines – Côtes bifides – Calcifications ectopiques • Tumeurs <ul style="list-style-type: none"> – Médulloblastome – Fibrome ovarien • Retard mental

Ils prennent parfois la forme de molluscum pendulum (acrochordons) localisés au cou ou au périnée. Des formes unilatérales et linéaires sont décrites.

Les autres signes cutanés sont : des comédons, des kystes épidermoïdes, des grains de milium, et des taches « café au lait ».

Les signes extracutanés sont : des kystes maxillaires dépistés précocement par la radiographie, et source de complications locorégionales (déformation faciale, douleurs, infections, malpositions dentaires), des fractures, des anomalies osseuses fréquentes : costales (bifidité, synostose, côte cervicale rudimentaire, agénésie partielle), vertébrales (scoliose, spina bifida occulta, fusion, hémivertèbres) et métacarpophalangiennes (brièveté du quatrième métacarpien, polysyndactylie, kystes sous corticaux); des anomalies neuroendocriniennes plus rares (calcification de la faux du cerveau, méningiomes, médulloblastomes, agénésie du corps calleux), des signes oculaires (strabisme, cataracte, hypertélorisme, dystopie des canthus), troubles sexuels divers, pseudo-hypoparathyroïdie. Une dysmorphie faciale est fréquente (macrocéphalie, hypertélorisme, prognatisme, bosse frontale, bosse bitemporale, racine du nez large, fentes labiales ou palatines).

Cette affection est liée à des mutations du gène *patched* du chromosome 9. Ces mutations sont en général situées sur des zones particulières (« *hot-spots*») spécialement recherchées lors du diagnostic génétique. Tous les malades atteints de NBC n'ont de mutation identifiée de *Patched-1*, ce qui témoigne d'une hétérogénéité génétique avec existence d'un autre mécanisme moléculaire. Le diagnostic repose sur l'association de différents critères.

Le traitement précoce des hamartomes basocellulaires et des CBC est indispensable, surtout dans les zones centofaciales et péri-orificielles pour éviter une évolution destructrice et mutilante malgré tout possible. Toutes les techniques thérapeutiques peuvent être utiles, notamment la photothérapie dynamique pour le traitement de CBC multiples et de petite taille. La radiothérapie, qui peut être responsable de l'évolution cancéreuse des hamartomes, doit être proscrite. Des CBC multiples sont décrits après radiothérapie médullaire pour médulloblastome au cours de la NBC.

6.2 Diagnostic de NBC

Au moins 2 signes majeurs **ou** 1 signe majeur et un parent au premier degré atteint **ou** 2 signes mineurs et un parent au premier degré atteint
Ou CBC multiples de l'enfance

6.3. Syndrome de Bazex-Dupré-Christol

Il comporte l'association d'atrophodermie folliculaire, petites dépressions ponctuées du dos des mains et des pieds, qui peuvent être le signe d'appel, de CBC multiples, d'hypotrichose et d'hypohidrose. Une kératose pilaire et des troubles pigmentaires peuvent enrichir le tableau clinique. Il s'agit d'une affection de transmission dominante liée à l'X.[3]

6.4. Syndrome de Rombo

Il associe une cyanose périphérique avec vasodilatation, une atrophodermie vermiculée des joues, et des trichoépithéliomes de la face à partir desquels peuvent se développer des CBC. [3]

6.5. Carcinome basocellulaire avec grains de millium de la face, cheveux et poils épars et drus

Une famille atteinte sur quatre générations et comportant cette association a été décrite.

6.6. Xeroderma pigmentosum

Il s'agit d'une maladie autosomique récessive liée à un déficit génétique dans les enzymes de réparation de l'ADN et associant : une photosensibilité, des cancers cutanés multiples dont des CBC qui surviennent au cours des dix premières années de la vie. [3]

6.7. Syndrome de Muir et Torre

Le syndrome de Muir et Torre associe des tumeurs sébacées multiples, des kératoacanthomes et des cancers viscéraux de faible malignité : essentiellement colo-rectaux et urogénitaux. Outre les adénomes sébacés, on peut rencontrer d'authentiques carcinomes sébacés et des CBC à différenciation sébacée. Leur présence doit faire rechercher un cancer et faire pratiquer une enquête familiale pour cette affection qui peut être autosomique dominante.

Elle est parfois en rapport avec une mutation sur des gènes de réparation des erreurs d'appariement des bases d'ADN (gènes *hMSH2* et *hMLH1*). Le diagnostic peut reposer sur la mise en évidence d'une instabilité microsatellite par immunohistochimie sur les tumeurs (perte d'expression protéique), et sur l'analyse génétique.[3]

6.8. Hamartomes basocellulaire linéaire unilatéral

Il s'agit d'une éruption très rare, congénitale, non héréditaire caractérisée par des CBC habituellement présents dès la naissance et disposés de façon linéaire ou zostérioriforme. Ces CBC sont associés à des comédons, des kystes épidermiques et différentes tumeurs annexielles bénignes. Il peut y avoir des zones linéaires d'atrophie. Des cas isolés de scoliose, de maladie cardiaque, d'ostéomes cutanés, d'anodontie unilatérale, et de troubles de la minéralisation osseuse associés ont été rapportés. Les zones de CBC n'ont pas de tendance évolutive au cours du temps. [3]

6.9. Hamartomes sébacé de Jadassohn

C'est un hamartome complexe, le plus souvent congénital associant une hyperplasie épidermique et des malformations sébacées et apocrines évolutives. Cette tumeur siège au cuir chevelu ou à la face. Elle se traduit dès la naissance ou tôt dans l'enfance par une plaque

alopécique À la puberté, la surface devient mamelonnée, verruqueuse ou comédonienne ; à l'âge adulte, des tumeurs bénignes (trichoblastome, syringo-cystadénome apocrine) et plus rarement des CBC se développent. [3]



Fig 21:Hamartome sébacé (Jadassohn) du scalp. Plaque alopécique mamelonnée congénitale

6.10. Dermatofibromes

Le dermatofibromes (DF) est une tumeur bénigne, acquise, qui siège habituellement aux membres inférieurs. Le DF est caractérisé par une prolifération de cellules fusiformes, d'histiocytes et de vaisseaux sanguins. Il peut, de façon exceptionnelle, se transformer en CBC. [3]

7. Facteurs pronostiques [3 ; 4]

Le critère objectif d'évaluation du pronostic des CBC est le risque de récurrence. Il doit être complété par l'évaluation du risque d'envahissement local et la difficulté de prise en charge thérapeutique en cas de récurrence. Les facteurs qui conditionnent le risque de récurrence sont cliniques et histologiques. Ces facteurs sont résumés dans l'encadré. Ils permettent de définir trois groupes pronostiques auxquels sera adaptée la prise en charge thérapeutique.

Les critères cliniques sont la localisation à l'extrémité céphalique et notamment sur le nez et les zones péri-orificielles, la taille supérieure à 1 ou 2 cm dans le plus grand axe de la tumeur, et le caractère mal limité ou sclérodermiforme. L'âge, le sexe, la durée d'évolution ne

sont pas retenus comme des facteurs de risque. Il en est de même pour la notion de radiothérapie antérieure et d'immunodépression (données insuffisantes).

Les facteurs histologiques sont les formes agressives définies comme les sous-types sclérodermique, infiltrant et métatypique. L'invasion périnerveuse est probablement un critère à prendre en compte mais elle est très exceptionnelle dans les CBC, contrairement aux carcinomes épidermoïdes.

TABLEAU 9 : Facteurs de récurrence des CBC
<ul style="list-style-type: none">• <u>Facteurs cliniques</u><ul style="list-style-type: none">– Localisation<ul style="list-style-type: none">_ Zone à haut risque : nez et zones péri-orificielles céphaliques_ Zone à risque intermédiaire : front, joues, menton, cuir chevelu et cou_ Zone à bas risque : tronc et membres– Taille<ul style="list-style-type: none">_ Supérieure à 1 cm sur les zones à haut risque_ Supérieure à 2 cm sur les zones à risque intermédiaire et à bas risque– Formes mal limitées ou sclérodermique– Formes récidivées• Facteurs histologiques<ul style="list-style-type: none">– Formes histologiques agressives<ul style="list-style-type: none">_ Sous-type histologique infiltrant : trabéculaire et micronodulaire_ Sous-type histologique sclérodermique_ Formes métatypique

TABLEAU 10 : Groupes pronostiques des CBC

- Groupe de mauvais pronostic
 - Formes cliniques sclérodermiforme ou mal limitées et/ou formes histologiques agressives
 - Formes récidivées
 - CBC nodulaires de la zone à haut risque et de taille supérieure à 1 cm
- Groupe de bon pronostic
 - CBC superficiels primaires et la tumeur de Pinkus
 - CBC bien limités de moins de 1 cm sur la zone à risque intermédiaire et de moins de 2 cm sur la zone à bas risque
- Groupe de pronostic intermédiaire
 - CBC superficiels récidivés
 - CBC nodulaires inférieurs à 1 cm sur la zone à haut risque, supérieurs à 1 cm sur la zone à risque intermédiaire, et supérieurs à 2 cm sur la zone à bas risque

8. Diagnostic différentiel

Le diagnostic de CBC est facile dans les formes typiques. Les éléments essentiels du diagnostic sont la fixité des lésions, la bordure perlée et les télangiectasies.

Les diagnostics différentiels sont nombreux : tumeurs annexielles bénignes, mais également avec les carcinomes épidermoïdes, les cancers annexielles, les nævus, les fibroxanthomes atypiques, les carcinomes neuroendocrines, enfin exceptionnellement avec les mélanomes.

Parmi les tumeurs annexielles bénignes, les trichoépithéliomes qui forment des petits nodules hémisphériques ne sont pas distinguables cliniquement des CBC, sinon par leur multitude. De même les hyperplasies sébacées, lésions très fréquentes, qui réalisent de petites papules jaunâtres avec un centre légèrement déprimé parfois télangiectasique, simulent souvent un CBC à un stade précoce.

Les acanthomes fissurés secondaires à des phénomènes de friction peuvent également être de diagnostic difficile. Il siège électivement dans la zone rétroauriculaire. Plus rarement, des affections inflammatoires ou infectieuses d'évolution subaiguë ou chronique peuvent se discuter, par exemple tuberculose cutanée, leishmaniose, granulome pyogénique, actinomyose, iodides ou bromides. Certaines formes cliniques augmentent la liste des diagnostics différentiels.

Les CBC sclérodermiformes peuvent faire discuter une cicatrice ou une petite plaque de morphee, les formes superficielles une maladie de Bowen voire une plaque de psoriasis, d'eczéma, de lupus érythémateux ou une kératose séborrhéique au stade initial. Le diagnostic de cancer est histologique et une biopsie doit être réalisée lorsque le diagnostic clinique est incertain et dès lors qu'un traitement non chirurgical est proposé.

9. Traitement

9.1. Principe

Diverses options thérapeutiques sont possibles pour le traitement des CBC. Aucune méthode n'est supérieure aux autres pour le traitement de tous les CBC.

Les buts à atteindre lors du traitement sont les suivants : efficacité carcinologique, résultat esthétique convenable, minimum de désagréments pour le malade, enfin coût minimal. Le traitement doit être choisi en fonction des caractères de la tumeur et du contexte (âge et état général du malade, problèmes anesthésiques, etc.).

En pratique, il existe deux grands principes de traitement : soit la tumeur est enlevée, soit elle est détruite *in situ*. Dans les deux cas, l'appréciation clinique de la taille exacte est importante ; elle est souvent difficile et la qualité de cette appréciation repose avant tout sur l'expérience du thérapeute. L'avantage d'enlever la lésion est la possibilité de faire un contrôle histologique des limites de l'exérèse.

Les options thérapeutiques peuvent être résumées ainsi : il faut définir les CBC qui, à aucun prix, ne doivent récidiver parce que les conséquences en seraient graves (localisations à risques, CBC sclérodermiformes, résultats esthétiques au premier plan, sujets jeunes, etc.) et ceux-ci doivent être confiés aux chirurgiens, car le contrôle histologique est indispensable.

Pour les CBC primaires, le taux de récurrences par analyse de survie à 5 ans est de l'ordre de 1% avec la chirurgie micrographique de Mohs et la chirurgie d'exérèse classique avec examen extemporané, de l'ordre de 5-10% avec la chirurgie d'exérèse classique, la radiothérapie et la cryochirurgie et de l'ordre de 7-13% pour le curetage-électrocoagulation.

Pour les tumeurs récidivantes, il est de l'ordre de 5% avec la chirurgie micrographique de Mohs, de l'ordre de 10-20% avec la chirurgie d'exérèse classique et la radiothérapie, de l'ordre de 40% avec le curetage électrocoagulation.

9.2. Méthode thérapeutique :

Quelle que soit la technique choisie, un examen histologique confirmant le diagnostic doit toujours être effectué. Suivant les cas, cet examen peut être réalisé avant le traitement par une biopsie préalable, ou lors du traitement.

9.2.1. Chirurgie :

La chirurgie est le traitement de choix de la quasi-totalité des CBC. Elle permet un contrôle histologique des marges, et donc un meilleur contrôle de l'évolution à moyen et long terme qui devient de plus en plus nécessaire du fait de l'allongement de la durée de vie de la population. Elle permet un taux élevé de guérisons. Dans 80 % des cas, cette exérèse est possible sous anesthésie locale. [3]

9.2.1.1 Marges cliniques d'exérèse :

Le but de la chirurgie est d'obtenir d'emblée une exérèse complète de la lésion avec un contrôle histologique des marges profondes et latérales. Les marges cliniques d'exérèse initiale doivent être suffisantes pour cet objectif. Elles varient en fonction du pronostic de la tumeur :

- *Pour les tumeurs de bon pronostic* : une marge latérale de 3-4 mm est nécessaire ;
- *Pour les tumeurs de pronostic intermédiaire* : une marge latérale stricte de 4 mm est recommandée.
- *Pour les tumeurs de pronostic défavorable* : les marges latérales peuvent varier de 5 mm pour des tumeurs bien limitées, à 10 mm ou plus pour certains CBC récidivés et pour certains CBC sclérodermiiformes. Si, pour des raisons fonctionnelles ou esthétiques, ces marges ne peuvent pas être respectées, il est possible de pratiquer un examen extemporané ou une chirurgie en deux temps. Ces marges préconisées sont celles qui permettent d'obtenir statistiquement un taux d'exérèses complètes de 95%;
- *dans tous les cas, les marges profondes* sont situées dans le tissu graisseux sous-cutané et doivent atteindre en les respectant (sauf s'ils sont envahis) l'aponévrose (front), le

périchondre (oreille et nez), ou le périoste (cuir chevelu). Pour les CBC superficiels, elles peuvent être moins profondes.

Ces marges chirurgicales proposées pour les tumeurs de mauvais pronostic peuvent être insuffisantes, mais aussi trop importantes et source de séquelles. C'est pourquoi il peut être proposé des alternatives à la chirurgie d'exérèse classique. Ces alternatives visent à améliorer le contrôle histologique pour tendre vers l'exhaustivité.

On peut alors faire appel à trois techniques : le contrôle extemporané, la chirurgie micrographique de Mohs et la chirurgie en deux temps. [5]



Fig22 : Marge d'exérèse.

9.2.1.2. L'exérèse avec examen extemporané :

Permet une reconstruction immédiate mais requiert la présence d'un anatomo pathologiste. Il a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé. Cet examen est complété par une étude histologique de contrôle postopératoire en tissu fixé, de la pièce opératoire et des éventuels fragments complémentaires

Le contrôle extemporané réalisé par congélation doit toujours être complété par une étude postopératoire complémentaire en paraffine. Il a une bonne valeur s'il est orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de façon la plus exhaustive possible sur ces zones (coupes multiples, tangentiellles). Dans les autres cas, il est rappelle qu'il ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges. [5]

9.2.1.3. L'exérèse en deux temps, ou reconstruction différée :

La chirurgie d'exérèse en deux temps constitue une alternative à la réalisation d'un examen extemporané, car elle permet un contrôle en paraffine des marges avant fermeture et reconstruction. La morphologie tissulaire est mieux conservée sur les coupes en paraffine, mais, comme pour l'examen extemporané, l'examen histologique doit être orienté par le chirurgien sur une ou plusieurs zones à risque d'envahissement et réalisé de manière la plus exhaustive possible sur ces zones. Cette technique est particulièrement indiquée en cas de fermeture nécessitant une greffe ou un lambeau sur des zones, rendant difficile la reprise chirurgicale.[5]

9.2.1.4. La chirurgie de Mohs_ [3 ;4 ;5]

Le principe de la chirurgie micrographique (CMM) est de permettre l'étude de 100% des marges chirurgicales, latérales et profondes, et de préciser au mieux le caractère complet de l'exérèse lésionnelle. Le but est de permettre l'exérèse minimale suffisante sans exposer au risque de récurrence, tout en évitant le sacrifice inutile de peau saine. Elle se distingue d'une exérèse chirurgicale classique pour laquelle la méthode d'étude microscopique sur pièce fixée ne permet qu'un examen partiel des marges (1% avec la réalisation de coupes perpendiculaires au grand axe de la pièce opératoire).

La technique combine l'acte chirurgical sous anesthésie locale et l'examen microscopique extemporané sur coupes congelées. La CMM est la technique pour laquelle les taux de récurrences les plus faibles sont rapportés, particulièrement pour les CBC de mauvais pronostic. Elle nécessite une équipe spécialisée et une bonne coordination permettant la réalisation conjointe du geste chirurgical, de la préparation des lames et leur lecture. Seuls quelques centres proposent cette technique en France. Elle doit être réservée aux CBC de pronostic défavorable. Différentes variantes de la CMM sont décrites (chirurgie en trois dimensions)

TABLEAU11 : Indications de la chirurgie micrographique de Mohs

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> •Tumeurs récidivées •Tumeur primaires –histologie agressive –zones à haut risque taille>1cm – mal limitées • Tumeurs localisées dans des zones où l'épargne tissulaire est |
|--|

importante

(pointe et aile du nez, lèvres, paupières, doigts, orteils, organes génitaux)

de façon la plus exhaustive possible sur ces zones (coupes multiples, tangentielles). Dans les autres cas, il est rappelle qu'il ne permet l'examen que d'un faible pourcentage des marges.

9.2.2. Cryochirurgie

La cryothérapie ou cryochirurgie est une technique de destruction tissulaire par le froid, le plus souvent l'azote liquide. La destruction des cellules tumorales de CBC est acquise pour une température tissulaire de -50 C . L'application du froid peut être réalisée par vaporisation à l'aide de sprays ou par application de cryodes fermées. Le geste peut être précédé par un curetage et le cycle congélation Traitement décongélation tissulaire peut être répété deux fois. Un contrôle de la température au moyen d'aiguilles, par thermocouple ou par impédancemétrie, est possible.

La technique donne des bons résultats enternes de récives dans des conditions optimales de pratique et en sélectionnant de façon rigoureuse les indications : 99% de guérison à 5 ans sur une série de 628 patients. C'est une alternative à la chirurgie pour les CBC superficiels localisés dans les zones à faible risque, et pour les CBC nodulaires bien limités d'une taille inférieure à 1 cm quelle que soit la localisation.

Les résultats esthétiques sont globalement bons, mais une hypo pigmentation séquellaire durable voire définitive est la règle. La cryochirurgie est une bonne technique pour les CBC localisés sur le nez et pour certains auteurs sur le canthus interne (cryorésistance du canal Lacrymal).

Son principal avantage est sa simplicité, elle ne nécessite pas d'anesthésie générale et peut être utilisée chez le sujet âgé peu coopérants et sous anticoagulants. Elle entraîne un œdème précoce puis une nécrose justifiant la réalisation de soins locaux pendant 3 à 4 semaines après la procédure. [3]

9.2.3. Curetage-électrocoagulation

Elle nécessite un opérateur entraîné. Pratiquée sous anesthésie locale, elle consiste à enlever la lésion avec une curette tranchante ; la consistance molle de la tumeur contraste avec la fermeté du derme et la curette « crisse » quand elle entame le derme sain ambiant.

Le curetage est suivi d'une électrocoagulation de la cavité d'évidement, suivie d'un second curetage et d'une seconde électrodessication à visée surtout hémostatique. La plaie opératoire cicatrise en 2 à 3 semaines en laissant une cicatrice blanche souple.

Elle est actuellement peu pratiquée et ne peut être envisagée que pour des CBC nodulaires de petite taille (< 1 cm) et des CBC superficiels localisés sur des zones à faible risque de récurrence. [3]

9.2.4. Radiothérapie

La radiothérapie (RT) est une technique qui donne de bons résultats en termes de contrôle local dans de nombreuses formes cliniques et histologiques de CBC. En fonction de la présentation clinique plusieurs techniques peuvent être utilisées : [3 ;4.5]

a -La curiethérapie : est une bonne alternative, lorsque la reconstruction risque de donner des résultats esthétiques médiocres pour des tumeurs de taille moyenne chez des sujets de plus de 50 ans. Elle est particulièrement indiquée dans les zones à géométrie complexe. Les bonnes localisations sont le sillon nasogéniens, la zone sous narinaire, la lèvre supérieure, le sillon rétroauriculaire.

b -La radiothérapie transcutanée : (250 kV, électrons) est indiquée dans les cancers difficiles à traiter chez des malades inopérables ou lorsque l'intervention risque d'entraîner des délabrements trop importants. C'est en particulier le cas de certains CBC térébrants lorsque l'exérèse n'est pas complète.

c -La radiothérapie superficielle : (radiothérapie de contact ou intermédiaire) a été utilisée chez le sujet âgé où la simplicité et l'efficacité du traitement sont des éléments majeurs du choix, pour traiter les tumeurs peu épaisses siégeant sur une surface plane. Il n'y a pas de contre-indication liée au terrain, le coût est faible et le résultat esthétique est convenable. Cette méthode a toutefois perdu un peu de son intérêt au profit de la chirurgie qui est en règle très bien tolérée même chez des patients âgés ou de modalités thérapeutiques encore plus simples comme la cryochirurgie.

Les doses recommandées sont de 40 à plus de 60 Gy en fonction de la taille de la tumeur.

La RT est contre-indiquée en cas de syndromes génétiques prédisposant aux cancers de type NBC et Xeroderma pigmentosum. Les effets secondaires aigus (épidermite), tardifs irréversibles et évolutifs (atrophie, troubles de la pigmentation, télangiectasies, fibrose, voir ulcérations), ainsi que les difficultés chirurgicales en cas de récurrence en limitent les indications.

La RT est réservée aux cas où la chirurgie n'est pas possible (contre indication et difficultés chirurgicales, refus du malade).

Dans ce cadre, les meilleures indications retenues sont : les CBC avec exérèse incomplète, les CBC récidivés, les CBC d'une taille inférieure à 2 cm de l'extrémité céphalique, les CBC avec envahissement osseux ou cartilagineux.

La RT n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 60 ans, comme traitement des CBC sclérodermiformes et sur certaines zones : oreilles, mains, pieds, jambes, organes génitaux.

Les résultats cosmétiques obtenus avec la RT sont moins bons qu'avec la chirurgie pour des CBC d'une taille inférieure à 4 cm et localisés sur la face.

9.2.5. Photothérapie dynamique topique

La photothérapie dynamique repose sur l'application sur la tumeur d'un photosensibilisateur en topique (acide 5-aminolé- vulinique et ses dérivés) suivie, 3 à 6 heures après, d'une exposition à une lumière ayant une longueur d'onde appropriée. La destruction de la tumeur survient par un mécanisme de photo toxicité (radicaux oxygénés et principalement oxygène singulet).

Le taux de récurrence à 5 ans est supérieur à la chirurgie (14 vs 4 %), mais l'aspect cosmétique est supérieur. Le traitement est réalisé en ambulatoire. Cette technique, selon le site ou l'étendue de la lésion, peut être plus ou moins douloureuse.

Une anesthésie locale ou tronculaire peut être nécessaire. Après la séance, on peut observer une réaction érythémateuse parfois œdémateuse et érosive, transitoire, et une photo protection est nécessaire dans les 48 heures suivantes.

Ce traitement est indiqué pour les carcinomes basocellulaires de bon pronostic de type superficiel, y compris étendu ; une autre séance peut être proposée à 3 mois. Il peut être proposé au cours du syndrome de Gorlin et chez les patients immunodéprimés (greffés d'organe) pour éviter les très nombreuses exérèses chirurgicales des carcinomes

basocellulaires multiples de ces patients. [5]

Chez les patients greffés, ce traitement étendu sur les zones à risque pourrait aussi diminuer le

Nombre de nouveaux carcinomes basocellulaire



Fig : 23
Carcinomes basocellulaires multiples chez une patiente immunodéprimée.

9.2.6. Imiquimod

L'imiquimod est un immunomodulateur qui induit la synthèse locale nombreuses cytokines (interféron α , γ , et l'IL-12...) intervenant dans la réponse immune antitumorale. Ses effets secondaires à type de réaction inflammatoire locale avec érosions et brûlures sont liés à son mode d'action et surviennent dans 8 à 92 % des cas. La réponse thérapeutique est directement liée à l'intensité de cette réaction locale. Le patient doit être prévenu.

Ce traitement est indiqué pour les carcinomes basocellulaires superficiels inférieurs à 2 cm, en dehors des zones à risque, au rythme d'application de 5 fois par semaine pendant 6 semaines.

À 5 ans, le taux de guérison est de 77 à 81 % avec un très bon résultat cosmétique. Les résultats sur les carcinomes basocellulaires nodulaires sont moins bons avec un taux de guérison à 5 ans de seulement de 56 à 63 % selon le protocole du rythme d'application et n'a pas l'autorisation de mise sur le marché en France dans cette indication. Les taux de rémissions restent inférieurs à ceux de la chirurgie. Le curetage préalable permettrait d'augmenter les taux de rémissions complètes. [3]

9.2.7. 5-fluoro-uracile

Le 5-fluoro-uracile (5-FU) est un agent de chimiothérapie utilisé par voie topique dans les kératoses actiniques.

Une étude a montré un taux de récurrences à 5 ans de 21% au cours du CBC peu épais, réduit à 6% en cas de curetage préalable. En pratique, seules les tumeurs superficielles multiples peuvent être traitées par 5-FU, avec une surveillance attentive du fait du risque d'évolution à bas bruit sous une forme agressive.[5]

9.2.8. Les rétinoïdes per os

Ont une action suspensive chez des patients atteints de tumeurs multiples (*Xeroderma pigmentosum*, syndrome de Gorlin, patients immunodéprimés), mais à des doses ayant des effets secondaires mal tolérés au long cours (sécheresse cutanée, troubles lipidiques...). En application locale, leur utilisation pour des carcinomes basocellulaires superficiels rapporte un taux de récurrence important. Des études sont en cours avec le tazarotène pour des carcinomes basocellulaires du tronc. Son association à l'interféron alpha a été proposée pour quelques carcinomes basocellulaires très étendus inopérables. De même, l'interféron en intra lésionnel a été à l'origine de résultats contradictoires.[5]

9.2.9. Interférons

Les interférons, outre leurs propriétés antivirales, ont des propriétés antitumorales, antiprolifératives et immunomodulatrices. Les IFN- α 2a et 2b sont efficaces dans le traitement des CBC superficiels ou nodulaires de la face et du tronc. Une étude rétrospective portant sur 98 CBC (44 CBC superficiels et 51 CBC nodulaires) suivis pendant 10 ans et traités par IFN- α a montré un taux de guérisons de 96%, confirmant les bons résultats initiaux enregistrés avec ce traitement.

La posologie habituelle est de 1,5 million d'unités, 3 fois par semaine, pendant 9 semaines. Les contraintes du traitement (injections péri lésionnelles multiples), les effets secondaires constants et le coût limitent les indications de ce type de traitement qui ne peut être qu'exceptionnel. [3]

9.2.10. Chimiothérapie

Elle est indiquée pour les carcinomes basocellulaires inopérables et complexes et les carcinomes basocellulaires métastatiques. Ces derniers sont extrêmement rares (de 0,1 à 0,3 %) et d'évolution rapidement fatale (survie médiane de 8 mois). Aucune étude randomisée n'a pu être réalisée étant donné la rareté de ces situations.

Le cisplatine et l'adriamycine sont les molécules le plus souvent utilisées. [5]

9.2.11. Thérapie ciblée: le vismodegib

Il a été démontré qu'une altération dans la régulation de la voie Hedgehog intervenait dans la pathogénie des carcinomes basocellulaires. La voie de signalisation dite *sonic-hedgehog* active pendant le développement embryonnaire mais qui doit normalement être réprimée après la naissance est anormalement réactivée dans plus de 90 % des carcinomes basocellulaires.

Cette activation est le plus souvent due à une mutation inactivant du récepteur membranaire *Patched* codé par le gène *PTC* dont la fonction est d'inactiver la protéine smoothed (SMO) codée par le gène du même nom. Plus rarement, il peut s'agir d'une mutation activatrice de SMO. Dans les deux cas, la voie est anormalement activée. Le vismodegib est le premier médicament capable de bloquer efficacement la voie *sonic hedgehog* en se fixant sur la protéine SMO. C'est un médicament qui se prend par voie orale.

Les indications de ce traitement sont les carcinomes basocellulaires inopérables et résistants à la radiothérapie et les carcinomes basocellulaires métastatiques. Le taux de réponse est de 42 à 60 % pour les basocellulaires avancés et de 30 à 50 % pour les basocellulaires métastatiques. La durée moyenne de la réponse clinique est de 8 mois. Ce traitement a été étudié dans le syndrome de Gorlin avec les mêmes réponses.

Son utilisation au long cours peut être gênée par les effets secondaires à type de crampes, dysgueusie, alopecie et asthénie. Mais le principal effet secondaire potentiel est un effet tératogène gravissime avec des malformations cérébrales et oculaires graves nécessitant des précautions draconiennes concernant la contraception chez les femmes en âge de procréer.

Ce traitement vient d'être commercialisé à la dose de 150 mg/j *per os*, jusqu'à récurrence ou effets secondaires sévères, pour la prise en charge des carcinomes basocellulaires localement avancés ou métastatiques symptomatiques. D'autres agents bloquant cette même voie sont en cours d'étude.[5]

9.2.12. Traitement en cours d'investigation

Une molécule (le mébutate d'ingénol) extraite d'une plante (*Euphorbia peplus*) a été initialement utilisée pour le traitement de kératoses actiniques, puis plus récemment pour les carcinomes basocellulaires superficiels avec une régression histologique complète dans 38 à 63 % des cas après un traitement local de 2 jours. Des effets secondaires à type d'irritations, douleur locale et céphalées sont rapportés. Ce traitement reste en cours d'investigation. [5]

9.3. Prise en charge diagnostique

L'analyse histologique affirme le diagnostic de CBC. La biopsie est réalisée au punch ou par incision. Elle doit être suffisamment profonde pour inclure le derme réticulaire afin de dépister une composante infiltrant, et de préciser au mieux le type histologique. Le sous-type de moins bon pronostic doit être retenu dans la conclusion du compte rendu anatomopathologique. Une exérèse d'emblée, sans geste de reconstruction important, peut être réalisée pour les CBC de bon pronostic, dont le diagnostic clinique est très probable, en respectant les marges de sécurité préconisées (3 ou 4 mm). Le compte rendu anatomopathologique doit préciser, en cas d'exérèse, si celle-ci est en tissu sain, en tissu tumoral ou au ras de la tumeur pour les marges latérales et profondes. [3]

9.4. Prise en charge thérapeutique

La décision thérapeutique s'appuie sur le pronostic de la tumeur. Certains éléments de décision non liés à la tumeur peuvent également intervenir dans le choix de la méthode thérapeutique : avis du malade, pronostic esthétique et fonctionnel, état général et espérance de vie, traitements et pathologies associées, disponibilité des techniques, compétence du praticien. L'âge du malade à lui seul ne doit pas dispenser d'un traitement carcinologique.[3]

Formes primaires	Formes récidivées
<p>On distingue :</p> <ul style="list-style-type: none">– les CBC de pronostic favorable :<ul style="list-style-type: none">– première intention : chirurgie avec une marge de 3 à 4 mm sans analyse extemporanée,– deuxième intention : cryochirurgie ou radiothérapie,– troisième intention : curetage-électrocoagulation ;– les CBC de pronostic défavorable ;<ul style="list-style-type: none">première intention : chirurgie classique avec une marge de 5 à 10 mm ou plus, ou CMM ou chirurgie avec contrôle extemporané des marges ou chirurgie en deux temps ;	<p>Le traitement fait appel en :</p> <ul style="list-style-type: none">– première intention : à la CMM ou chirurgie avec examen extemporané ou chirurgie en deux temps. Pour les CBC superficiels, le recours à la chirurgie classique avec une marge de 4 mm est considéré comme suffisant ;– deuxième intention : à la radiothérapie. <p>Il est préférable de ne pas avoir recours aux techniques de curetage électrocoagulation ou de cryochirurgie pour les CBC récidives, sauf pour les formes superficielles.</p>

<p>– les CBC de pronostic intermédiaire :</p> <p>– première intention : chirurgie avec marge stricte de 4 mm au minimum. Si la marge ne peut pas être respectée, CMM ou chirurgie avec examen extemporané ou chirurgie en deux temps,</p> <p>– deuxième intention : radiothérapie ou cryochirurgie.</p>	
--	--

Cas particuliers [3]

✓ **Carcinomes basocellulaires avec exérèse incomplète**

Le taux de récurrences des CBC avec exérèse incomplète est d'environ 50% et le pronostic des formes récidivées est moins favorable que celui des formes primaires.

Devant l'exérèse incomplète d'un CBC de pronostic défavorable, les traitements complémentaires recommandés sont : la chirurgie avec analyse extemporanée des marges, la chirurgie d'exérèse en deux temps ou la CMM.

La radiothérapie n'est recommandée qu'en deuxième intention si la chirurgie n'est pas possible.

Devant l'exérèse incomplète d'un CBC de bon pronostic ou de pronostic intermédiaire, le traitement peut faire appel à la chirurgie sans examen extemporané. La radiothérapie n'est utilisée qu'en deuxième intention si la chirurgie n'est pas possible. Pour les formes de pronostic favorable, une surveillance clinique, si elle est réalisable, est acceptable.

✓ **Carcinomes basocellulaires avec envahissement périnerveux**

L'engainement périnerveux (EPN) est défini par la présence, à l'examen histologique, de cellules tumorales le long ou à l'intérieur des filets nerveux. Son incidence est estimée dans une étude à 1% sur une série de 1686 CBC. La fréquence de l'EPN est sous-estimée par les coupes verticales. Elle est plus élevée au cours des CBC avec sous-type histologique agressif

(3 %), et se rencontre surtout au cours de CBC récidivés. Le risque de récurrence des CBC avec EPN semble, après traitement par CMM, supérieur à celui des CBC sans EPN (7,2 versus 2,4 %). Certains auteurs préconisent un traitement de ces CBC par CMM et/ou RT. Cette infiltration périnerveuse doit être mentionnée dans le compte rendu anatomopathologique.

✓ **Carcinomes basocellulaires géants et métastatiques**

Le pronostic des CBC avec métastases est mauvais avec une survie moyenne de 8 à 10 mois après le diagnostic. La chimiothérapie est considérée comme peu efficace. Le cysplatine a permis d'obtenir dans quelques cas des rémissions. Il paraît intéressant pour les CBC avancés de grande taille, en traitement néo adjuvant d'une chirurgie ou d'une RT. Six cures mensuelles sont proposées en cas de réponse favorable après la deuxième cure. Le paclitaxel, seul ou associé au cysplatine, a permis d'obtenir dans quelques cas des rémissions durables pour des formes invasives ou métastatiques dans le cadre de CBC sporadiques ou de NBC .

10. Suivi des malades ayant un carcinome basocellulaire et prévention

10.1. Surveillance

Il n'y a pas de consensus sur la fréquence et la durée du suivi des patients traités pour un carcinome basocellulaire. Une surveillance à long terme est sûrement nécessaire pour les patients ayant un carcinome basocellulaire récidivant ou de mauvais pronostic ; 30 à 50 % des patients traités pour un carcinome basocellulaire ont un risque d'en développer un nouveau dans les 5 ans, ainsi qu'un mélanome cutané. Le risque de nouveau carcinome basocellulaire dans les 3 premières années est de 33 à 70 %, soit un risque 10 fois supérieur à la population générale comparable.

Il semble que plus le nombre de carcinomes basocellulaires chez un patient donné est important, plus il existe un risque de survenue de nouveaux carcinomes basocellulaires. Les récurrences surviennent dans 50 % dans les 2 ans et de 66 % dans les 3 ans qui suivent le traitement initial. Mais elles peuvent aussi survenir après 5 ans (18 %). Le risque de nouveau carcinome basocellulaire serait plus grand chez les patients de plus de 60 ans, la localisation sur le tronc et le type superficiel, et de sexe masculin.

Ces résultats suggèrent la nécessité d'une surveillance clinique tous les 6 à 12 mois tout au long de la vie, tout particulièrement pour les patients ayant eu un carcinome basocellulaire à haut risque, récidivant ou de multiples carcinomes basocellulaires. [5]

10.2. Prévention

L'information et l'éducation du malade pour un auto-examen régulier et les mesures de protection solaire sont indispensables.

Il est conseillé aux malade ayant eu un CBC, surtout s'ils sont jeunes, de réduire leur exposition aux UV, de se protéger notamment au niveau du visage et d'appliquer en cas d'exposition un écran solaire. Cette protection par écran ne doit pas inciter les malades à prolonger les expositions parce que l'efficacité de crème solaire protectrice n'est pas avérée pour la prévention des carcinomes basocellulaires, contrairement aux carcinomes épidermoïdes cutanés. Les résultats des études sont contradictoires sauf peut-être pour les enfants, à long terme, pour les jeunes adultes ayant des carcinomes basocellulaires sporadiques, et pour les patients greffés d'organes. La protection vestimentaire (chapeau à larges bords) reste, en revanche, nécessaire y compris pour les sujets âgés, pendant les heures où l'exposition aux UV est la plus forte.

Les rétinoïdes (isotrétinoïne et étrétinate) n'ont qu'une action mineure sur les CBC avérés, même à doses élevées. Ces deux molécules se sont révélées efficaces en prévention sur la survenue de nouvelles lésions au cours de la NBC et du Xeroderma pigmentosum. Les doses nécessaires sont élevées : 1 mg/kg/j pour l'étrétinate et 2 à 3 mg/kg/j pour l'isotrétinoïne. Des échecs sont possibles, témoignant d'une susceptibilité individuelle. La récurrence à l'arrêt impose un traitement d'entretien (0,5 à 0,75mg/kg/j pour l'étrétinate, 0,5 mg/kg/j pour l'isotrétinoïne). Une dose minimale efficace pour chaque individu doit être recherchée. Enfin un rebond rapide à l'arrêt thérapeutique est possible. Compte tenu des effets secondaires, ces éléments limitent en pratique la prescription. Les malades ayant un CBC seraient plus exposés au risque de cancers primaires extracutanés (glandes salivaires, lèvres, intestin nez, pharynx). [3 ; 4 ;5 ;12]

C. chapitre III : partie pratique

1. Introduction :

La neurofibromatose type 1 (NF1) est une phacomatose à tropisme neurocutané de transmission autosomique dominante. Ses caractéristiques cardinales sont les taches café-au-lait et les neurofibromes.

Les patients atteints de NF-1 sont à risque accru de développer des cancers tel que les cancers cérébraux, les neurosarcomes, les leucémies, les carcinomes thyroïdiens et les rhabdomyosarcomes. L'association de NF1 à un carcinome basocellulaire est inhabituelle est rarement rapportée dans la littérature. Nous rapportant une nouvelle observation.

2. Observation :

Patiente de 72 ans, de la race blanche, de phototype type II, aux antécédent d'hypertension artérielle, était hospitalisée au niveau du service de dermatologie pour l'exploration d'une ulcération du visage qui évolue depuis 3 ans.

- L'examen dermatologique retrouvait sur le visage :

- 1) – Une lésion ulcéreuse prenant l'aile du nez gauche plus l'œil, profonde à fond purulent, et à bords décollés avec en périphérie des lésions, quelque perles.
- 2)- Une lésion nodulaire de 15 mm de diamètre, arrondie de couleur rouge pale de consistance ferme et a surface perlée au niveau du sillon nasogénien droit.
- 3)- Une ulcération en coup d'angle au niveau de la lèvre inférieure.
- 4)- L'examen palmo-plantaire en retrouvait pas de puits

- Par ailleurs en retrouve d'autres lésions cutanées type :

- Plus de 6 taches café au lait dont 4 d'entre elles dépassaient les 1,5 cm.

- Des lentigines axillaires.

- Et de multiples neurofibromes nodulaires répartis à l'ensemble du tégument.

- L'absence de nodule de Lisch à l'examen ophtalmologique

- Dans les antécédents familiaux en retrouve la notion des neurofibromes et tache de café au lait.

- La radiographie panoramique des maxillaires : l'absence des kystes odontogéniques.

- Un scanner cérébral et abdomino-pelvien a été réalisé mettant en évidence :

- Un processus osseux ostéolytique naso-maxilo-ethmoïdale gauche par la présence d'une masse tissulaire comblant la fosse nasale, le sinus maxillaire et la massive ethmoïdale gauche et lyse du plancher orbitaire gauche avec atteinte de la partie inferieur du globe oculaire.
- Nodules solides tissulaire sous cutanés du cuir chevelu diffus et au niveau de l'abdomen pelvien diffus bilatérales.
- Devant cette présentation le diagnostique le plus probable était un carcinome basocellulaire multiples sur une neurofibromatose de type 1.
- La patiente a refuse de pratique une biopsie



3. Discussion :

- La prévalence des néoplasie maligne au cours de la neurofibromatose est élevée ; de nombreuses tumeurs ont été rapportées telles que les tumeurs malignes des gaines nerveuses, les gliomes du nerf optique les glioblastomes, les leucémies, les rhabdomyosarcomes, les tumeurs carcinoïdes, les phéochromocytomes, la tumeur de Wilms et les ostéosarcomes.
- Le lien de causalité entre le carcinome basocellulaire et la NF1 peut s'expliquer par la prévalence accrue des néoplasies au cours de la NF1 ; qui pourrait être dues aux anomalies génétiques rencontrées dans cette dernière essentiellement au produit du gène de la NF1 : la neurofibromine qui est constituée d'une partie fonctionnelle appelée GTPase Activating Protein assurant l'hydrolyse du ras-GTP au ras-GDP, et intervient ainsi dans le contrôle de la différenciation et la prolifération cellulaire inhibant la voie d'activation du p21ras.
- La mutation du gène de la NF1 entraîne une perte de son activité et lève l'inhibition du p21ras, ainsi ce dernier se met en activité permanente et une prolifération cellulaire anarchique se produit.

- Aussi, Une mutation concomitante du gène p53 ; voie de signalisation «de Hedgehog» chez cette patiente est probable, malheureusement, l'étude génétique n'a pu être effectuée chez cette patiente.

Par ailleurs; La coexistence de plusieurs lésions carcinomateuses fait suspecter un syndrome de Gorlin ou la voie de signalisation hedgehog est toujours altérée; chez notre patiente l'absence de kyste maxillaire, de puits, de parent au premier degré atteint nous a permis d'écarter ce diagnostic.

La survenue d'un carcinome basocellulaire chez une patiente de phototype type II ;à l'âge de 69 ans reste assez classique ainsi il peut s'agir d'une association fortuite sur une phacomatose préexistante.

Conclusion:

L'originalité de cette observation réside à l'association de la NF1 à un carcinome basocellulaire. Une forme familiale de NF1 associé carcinome basocellulaire associé à n'a jamais été rapporté dans la littérature.

Bibliographie

1. *Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Zeller J Neurofibromatose et forme variantes. EMC (Elsevier SAS, Paris) Neurologie, 17-170 –A-65, Dermatologie, 98-755-A-10,2010.*
- 2-L. Allanore, P. Wolkenstein. Neurofibromatose. Dermatologie et maladie sexuellement transmissibles(Masson) 5 édition

3. Dandurand M. Carcinomes basocellulaires. In : Bessis D, Francès C, Guillot B, Guilhou JJ, éd, *Dermatologie et Médecine*, vol. 3 : Manifestations dermatologiques des maladies du système hématopoïétique et oncologie dermatologique. Springer-Verlag France, 2007 : 58.1-58.14.
4. Prise en charge diagnostique et thérapeutique du carcinome basocellulaire de l'adulte, Anaes / Service des recommandations professionnelles / mars 2004
5. Catherine Renaud-Vilmer*, Nicole Basset- Seguin*, carcinome basocellulaire, LA REVUE DU PRATICIEN VOL. 64 Janvier 2014
6. J. Kanitakis, les carcinomes basocellulaires de cutanées, clin. Dermatologie et laboratoire de l'anatomie pathologie, Hop, Ed, Harriot, Lyon.
- 7- D Rodriguez. la neurofibromatose de type I de l'enfant quelle prise en Charge? Journal de pédiatrie et Puériculture 1998; 11 : 85-91.
- 8-D.Sommelet.la spécificité des complications tumorales bénignes et malignes De la neurofibromatose de type 1. Archives de pédiatrie 11 (2004) 550-552.
- 9-S. Pinson, P. Wolkenstein. La neurofibromatose 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen. La revue de médecine interne 26 (2005) 196–215.
- 10-Wolkenstein P, Zeller J et Ismaïli N. Neurofibromatoses. *Encycl Méd Chir (Editions Scientifiques et Médicales Elsevier SAS, Paris, tous droits réservés), Dermatologie, 98-755-A-10,2002, 10 p.*
- 11-J. Sales de Gauzy, A. Abid, J. Knorr. Complications orthopédiques de la Neurofibromatose. Archives de pédiatrie 11 (2004) 553–555.
12. Grosshans E. Carcinomes basocellulaires. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie, 98-620-A-10, 1999, 8 p.*
- 13-bulletin *neuro-fibroma-tosis*, vol. 22, n° 2, printemps 2001. Les droits demeurent la propriété exclusive de la *National Neurofibromatosis Fondation Inc. (NNFF)* de New York.
- 14- Pierre Wolkenstein, médecine/sciences,, ' n°11 , vol. 17, 'novembre' 2001 : 1158-67
- 15-http://www.jle.com/fr/revues/met/e-docs/genetique_et_physiopathologie_moleculaire_180190/article.phtml?tab=texte

