



UNIVERSITE DE LILLE
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2018

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

Evaluation du suivi au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille des enfants atteints de neurofibromatose de type 1, sur la période de 2004 à 2014.

Présentée et soutenue publiquement le 27 septembre 2018 à 14h
Au Pôle Formation
Par Isabelle Ferry

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Matthieu Vinchon

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Pierre Fayoux

Madame le Professeur Sylvie Nguyen

Madame le Docteur Sylvie Joriot

Monsieur le Docteur Benoit Catteau

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur Pierre Leblond

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Liste des abréviations

ANAES : agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé

ACV : anomalie du champ visuel

AFO : anomalie du fond d'œil

BAV : baisse d'acuité visuelle

CHU : centre hospitalo-universitaire

CMMRD : constitutional mismatch repair deficiency

GVO : gliome des voies optiques

HAS : haute autorité de santé

IRM : imagerie par résonance magnétique

MMR : mismatch repair

NF1 : neurofibromatose de type 1

NF : neurofibrome

NIH : National Institutes of Health

PNDS : protocole national de diagnostic et de soins

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

SFO : signe fonctionnel ophtalmologique

TCL : tache café au lait

TMGPNP : tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques

TABLE DES MATIERES

Résumé	1
1 Introduction	2
1.1 La neurofibromatose de type 1	2
1.1.1 Epidémiologie	2
1.1.2 Génétique	3
1.1.3 Manifestations cliniques	4
1.1.4 Diagnostic clinique	6
1.1.5 Recommandations pour le dépistage	7
1.2 Suivi et recommandations de bonnes pratiques	8
1.2.1 Surveillance de la neurofibromatose de type 1	8
1.2.2 Synthèse des recommandations pédiatriques	10
1.3 Audit clinique	11
1.3.1 Généralités	11
1.3.2 Le chemin clinique	12
1.3.3 Intérêt	13
1.3.4 Objectifs du travail	14
2 Matériel et méthodes.....	15
2.1 Elaboration d'un référentiel de pratiques	15
2.1.1 Equipe professionnelle	15
2.1.2 Recherche des référentiels	15
2.1.3 Traduction des référentiels en critères d'audit	16
2.1.4 Validation des étapes	16
2.2 L'audit clinique	17
2.2.1 Population	17
2.2.2 Intervention	17
2.2.3 Analyse	18
2.2.4 Aspects réglementaires	19
3 Résultats	20
3.1 Caractéristiques de la population pédiatrique	20
3.1.1 Généralités	20
3.1.2 Manifestations cliniques	22
3.2 Résultats de l'audit clinique	28
4 Discussion	35
5 Conclusion.....	48
Références bibliographiques	49
Annexes	55

RESUME

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie multi-systémique. Les principales atteintes sont dermatologiques, ophtalmologiques, neurologiques, orthopédiques et oncologiques. Les patients sont prédisposés à développer des tumeurs bénignes et malignes. Les différents référentiels existants posent les bases d'un suivi systématique avec une surveillance pédiatrique particulière. Les objectifs principaux de ce travail étaient de caractériser la population pédiatrique NF1 pour connaître la prévalence des complications par organes et de mener un chemin clinique afin d'évaluer la concordance dans la prise en charge du suivi des patients au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille atteints de NF1 par rapport aux recommandations nationales françaises publiées en 2002.

Entre 2004 et 2014, 205 patients ont été inclus dans cette étude. Un quart des patients avaient des difficultés des apprentissages, 22% présentaient un trouble attentionnel, 14 % avaient des céphalées et 3,9% une épilepsie. Les neurofibromes (NF) cutanés et sous-cutanés étaient présents chez 18,5% des patients, les NF plexiformes superficiels chez 13,2%, les NF plexiformes profonds chez 23% et les xanthogranulomes juvéniles chez 4,8%. Ils étaient 23% à présenter une baisse d'acuité visuelle, 14,6% une anomalie du champ visuel et 9,3% une anomalie du fond d'œil. Environ 13% des patients avaient une scoliose, 3,4% une fracture et 4,4% une pseudarthrose congénitale ou secondaire à une fracture. Un gliome des voies optiques (GVO) était diagnostiqué chez 13,7% des patients. 3% des patients avaient d'autres tumeurs, toutes cérébrales à l'exception d'un cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. Pour l'ensemble des quatre spécialités suivantes : neurologie, ophtalmologie, orthopédie et/ou dermatologie, les patients assistaient à 6,1 +/- 5,2 consultations au cours de ce suivi soit 26,4% des consultations annuelles de suivi attendues. Les patients âgés de 1 à 5 ans suivis pendant cette tranche d'âge avaient 34,7% des consultations de suivi attendues sur la période, ceux âgés de 5 à 13 ans 22,7% et ceux de 13 à 17 ans à 16,9%. La durée médiane de suivi était de 5 ans (2-8).

Les écarts de prise en charge sont importants et peuvent s'expliquer par une faible adhésion des patients, le besoin d'adapter ces recommandations (groupe de patients plus à risque, tranche d'âge) mais également d'améliorer la prise en charge proposée en optimisant les stratégies de suivi à long terme.

1 INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Recklinghausen, est une maladie multi-systémique. Les principales atteintes sont dermatologiques, ophtalmologiques, neurologiques, orthopédiques et oncologiques. En effet, les patients sont prédisposés à développer des tumeurs bénignes et malignes. Une surveillance pédiatrique particulière est essentielle à la prise en charge des patients porteurs d'une NF1, car la maladie peut être responsable d'une morbidité liée à la survenue de complications.

La file active lilloise est estimée à 200 patients en âge pédiatrique (de la naissance à 17 ans inclus). Pour évaluer les modalités du suivi de ces enfants atteints de NF1 au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille sur la période de 2004 à 2014, nous avons proposé de (i) caractériser cette population pédiatrique spécifique pour connaître la prévalence des complications par organes, (ii) effectuer un audit clinique de type chemin clinique, afin de confronter les pratiques aux recommandations nationales et d'évaluer ainsi leur concordance dans la prise en charge du suivi des patients pédiatriques.

1.1 LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1

1.1.1 Epidémiologie

La NF1 a une incidence d'environ une naissance sur 2700 et la prévalence est d'environ un individu sur 4 500 (1). L'espérance de vie moyenne des patients atteints de NF1 est réduite d'approximativement 8 à 20 ans par rapport à la population générale selon les études et est plus importante chez les sujets de moins de 40 ans (2–4). La survenue de tumeurs malignes est l'une des causes les plus fréquentes de décès prématuré (2–4).

1.1.2 Génétique

La NF1 se transmet sur un mode autosomique dominant et la moitié des cas sont sporadiques (5,6). Le gène NF1 est localisé sur le chromosome 17, en position 17q11.2 et est un gène de grande taille (environ 60 exons) (7). L'étude en biologie moléculaire permet dans 95% des cas la mise en évidence d'une anomalie du gène NF1 comme une mutation ou une délétion. A ce jour plus de 3000 différentes anomalies génétiques ont pu être identifiées (8,9). Un résultat de génétique négatif chez les patients remplissant les critères de diagnostic clinique de la maladie n'exclut pas un diagnostic de NF1 en raison de la possibilité d'une anomalie inconnue du gène NF1 (10). La variation phénotypique est importante et varie même au sein d'une famille de patients porteurs de la même mutation (11). L'expression phénotypique du même génotype pourrait être influencée par des facteurs épigénétiques ou environnementaux (12). Il existe peu de corrélations génotype-phénotype clairement établies en dehors de certaines délétions du gène NF1 à l'origine d'un phénotype associant une dysmorphie faciale et des difficultés des apprentissages ou encore d'une forme de NF1 sans neurofibromes cutanés (13,14).

Le gène de la NF1 code pour une volumineuse protéine cytoplasmique appelée neurofibromine dont la masse moléculaire est de 327 kDa et qui est composée de 2818 acides aminés (15). La neurofibromine est exprimée de manière ubiquitaire et de façon plus importante dans les cellules du système nerveux central (neurones, astrocytes, oligodendrocytes et cellules de Schwann) (16). Elle intervient notamment dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire par régulation négative des p21RAS proto-oncogènes cellulaires et par le contrôle de la sérine thréonine kinase MTOR (17). L'inactivation des deux copies du gène NF1 est retrouvée dans les cellules tumorales conduisant à la perte de fonction de la neurofibromine (18). Cette protéine agit comme un suppresseur de tumeur impliquant

plusieurs voies de signalisation, ce qui explique pourquoi les patients NF1 sont susceptibles de développer des tumeurs bénignes et malignes (17).

1.1.3 Manifestations cliniques

Les patients NF1 peuvent présenter des manifestations cutanées pigmentées que sont les taches café au lait (TCLs) et les éphélides. Les TCLs sont des lésions pigmentaires marron foncé à clair planes aux contours nettement délimités, de petite taille, réparties aléatoirement sur l'ensemble du revêtement cutané (19). Ces lésions peuvent s'éclaircir au fil du temps et l'examen clinique avec une lampe de Wood permet de les visualiser (20). Les éphélides sont des lésions cutanées de petite taille présentes au niveau des zones non photo-exposées, classiquement des plis cutanés (inguinaux, axillaires et sous-mammaires). Ces lésions pigmentaires n'ont pas de caractère de transformation maligne.

Les manifestations neurologiques, particulièrement les difficultés d'apprentissage (21), sont fréquentes dans la population pédiatrique. En effet, ces patients peuvent rencontrer des difficultés dans les fonctions exécutives, la lecture, l'orthographe et les mathématiques. Le trouble d'hyperactivité avec déficit de l'attention peut survenir chez la moitié des enfants (22). Une épilepsie est rapportée chez 3,8 à 7% des patients (23,24). Les crises d'épilepsie peuvent être partielles ou généralisées, et secondaires à des lésions cérébrales telles que des malformations corticales ou des tumeurs cérébrales (24).

Les manifestations orthopédiques de la NF1 sont la scoliose, la pseudarthrose, la dysplasie osseuse. Dix à 30% des patients NF1 risquent de développer une scoliose impliquant le rachis cervical inférieur et thoracique supérieur (25). La dysplasie osseuse survient principalement au niveau du tibia, c'est une courbure antérolatérale de la jambe avec un risque élevé de fracture pathologique et de pseudarthrose (26).

La dysplasie de l'aile sphénoïde peut être identifiée par imagerie et, si elle est progressive, peut entraîner une asymétrie des orbites, un strabisme et une exophtalmie (27).

Les nodules de Lisch ou hamartomes iriens sont des tumeurs pigmentées de l'œil, asymptomatiques mais spécifiques de cette maladie et visibles lors de l'examen ophtalmologique à la lampe à fente. Le gliome des voies optiques (GVO) est décrit chez 15 à 25% des patients atteints de NF1 et se développe dans l'enfance, généralement avant l'âge de 7 ans (28). Ces tumeurs peuvent être localisées au niveau des nerfs optiques, du chiasma optique et tout le long des bandelettes optiques (29). Selon la localisation de la tumeur, l'effet de masse peut alors entraîner différents symptômes comme un déficit du champ visuel, une diminution de l'acuité visuelle, ou une puberté précoce (30). Certains jeunes patients asymptomatiques peuvent avoir une macrocéphalie due à un GVO (31).

Les patients atteints de NF1 présentent un risque plus élevé de développer des tumeurs bénignes et malignes. Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes dérivant des cellules de Schwann et constituent l'une des caractéristiques les plus courantes de la maladie. On distingue les neurofibromes cutanés, tumeurs molles situées sur la peau et les neurofibromes sous-cutanés qui se développent à partir de troncs nerveux. Les neurofibromes plexiformes sont des tumeurs congénitales de taille variable. Lorsqu'elles surviennent au niveau du cou et du visage, elles peuvent être à l'origine d'une défiguration. Les neurofibromes plexiformes sont à risque de transformation maligne, sous forme de tumeurs malignes des gaines des nerfs périphériques (TMGNP) (15,32). Le risque de développer une TMGNP au cours de la vie est de 8 à 13%, la plupart se développant au début de l'âge adulte (32). Le risque de développer

un rhabdomyosarcome ou une leucémie myélomonocytaire juvénile est rare (moins de 1% des cas) mais plus élevé que dans la population générale (17,33).

Les manifestations cliniques sont diverses et l'expression de la maladie varie au cours du temps et selon les individus (34). La survenue d'une complication n'est pas corrélée à la survenue d'une autre complication même s'il existe des exceptions. La survenue d'un GVO est par exemple associée à un risque augmenté de développer une autre tumeur cérébrale secondairement ; cela est probablement dû d'une part à l'anomalie génétique du gène NF1 et aux traitements reçus (chimiothérapie par alkylants et/ou radiothérapie) (35).

1.1.4 Diagnostic clinique

En 1987, les critères cliniques diagnostiques de la maladie étaient publiés par le National Institutes of Health (NIH) (36). Le diagnostic de NF1 est établi chez un individu si deux ou plus des critères mentionnés dans le tableau I sont rencontrés.

L'ordre d'apparition habituel des critères cliniques de la maladie selon le NIH est le suivant : les taches café au lait (TCLs), les éphélides de localisation axillaire, les nodules de Lisch puis les neurofibromes (37). La moitié des patients porteur d'une forme sporadique n'ont pas ces critères avant l'âge d'un an et presque tous les patients ne pourront être diagnostiqués selon ces critères cliniques qu'à partir de l'âge de 8 ans (37).

Tableau I : Critères diagnostiques cliniques de la NF1 selon le NIH (36).

Au moins six tâches café (TCLs) au lait de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubères et de plus de 15 mm chez des individus pubères :

Deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme

Des « éphélides » axillaires ou inguinales

Un gliome des voies optiques (GVO)

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

1.1.5 Recommandations pour le dépistage

Le conseil génétique, qui comprend un test de dépistage et la délivrance d'une information médicale, s'adresse à tous patients NF1 et à leurs apparentés du 1^{er} degré qui le désirent. Le diagnostic de la NF1 était classiquement posé chez les patients ayant deux ou plus des critères cliniques décrits ci-dessus. Le diagnostic moléculaire de la maladie n'est pas recommandé en routine à l'exception des patients présentant un seul critère clinique ou en cas de doute diagnostique (38). Cette attitude diagnostique est en train d'évoluer devant la découverte clinique d'autres syndromes pouvant faire évoquer le diagnostic de NF1 mais qui correspondent en fait à d'autres maladies. Ces dernières nécessitent des modalités de prise en charge différentes comme par exemple le syndrome de Legius de meilleur pronostic que la NF1 et pour lequel une surveillance moins rapprochée est préconisée (39). Par ailleurs, l'utilisation potentielle de nouvelles thérapies ciblées (inhibiteurs de la voie RAS/MAPK) pour le traitement de certaines des lésions tumorales, requiert une certitude diagnostique (40).

Un patient pédiatrique ayant au moins un des critères cliniques décrits ci-dessus devrait désormais bénéficier d'une analyse génétique incluant un séquençage du gène NF1 avec recherche de délétion et duplication dans le but de confirmer le diagnostic moléculaire de NF1 (41). Si une mutation connue du gène NF1 n'est pas mise en évidence, d'autres gènes devraient être étudiés par séquençage avec recherche de délétion et de duplication. Dans le cas des patients ayant comme seul critère clinique des lésions pigmentaires de type TCLs, il est préconisé de rechercher une mutation du gène SPRED1 à l'origine du syndrome de Legius. Le syndrome de Legius se différencie de la NF1 par l'absence de nodules de Lisch, de neurofibromes et de GVO (39). Si cela est négatif, il est conseillé d'étudier un panel d'autres gènes (gènes du système Mismatch Repair ou MMR, gène PTPN11 et GNAS) dont les mutations sont à l'origine d'autres maladies génétiques que la NF1. Les mutations bi-alléliques des gènes MMR (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) sont responsables du syndrome Constitutional Mismatch Repair Deficiency (CMMRD). Les patients atteints du syndrome CMMRD ont un risque élevé de présenter des tumeurs gastro-intestinales, cérébrales et des leucémies dès l'enfance et ils devraient bénéficier d'une surveillance pédiatrique rapprochée particulière et différente de celle des patients NF1 (42). Les mutations du gène PTPN11 et les mutations du gène GNAS, à l'origine respectivement du syndrome de Noonan et du syndrome de McCune-Albright font également partie des mutations pouvant être recherchées.

1.2 SUIVI ET RECOMMANDATIONS DE BONNES PRATIQUES

1.2.1 Surveillance de la neurofibromatose de type 1

Les premières recommandations publiées pour le suivi de ces patients ont été développées par le NIH en 1987 (36). Dans ce cadre, le suivi doit être essentiellement clinique. L'examen clinique annuel peut facilement identifier des complications. Les

examens paracliniques effectués à titre systématique sont considérés peu rentables pour le malade. Ces examens complémentaires ne sont à effectuer que sur des arguments cliniques. L'IRM cérébrale n'est pas un examen à réaliser en routine ni à visée diagnostique.

Les recommandations nationales françaises de suivi datent de 2002 et sont reprises dans l'Annexe 1 (43). L'évaluation initiale comprend un examen clinique général avec prise des mensurations et de la pression artérielle. L'examen est détaillé par appareil avec une évaluation neurologique, endocrinienne, dermatologique, orthopédique et ophtalmologique. Cette évaluation est répétée annuellement à la recherche de complications. L'IRM cérébrale est systématique avant 6 ans et les examens complémentaires sont réalisés sur point d'appel.

En 2006, Tonsgard et al, proposent des recommandations de suivi spécifique adaptées à l'âge (44). En 2007, Ferner et al, publient des recommandations pour le suivi pédiatrique annuel chez les patients asymptomatiques incluant une évaluation des performances scolaires, un examen ophtalmologique avant l'âge de 7 ans, la surveillance des mensurations, de la pression artérielle, du développement pubertaire, un examen dermatologique et orthopédique (23).

En 2008, *l'American Academy of Pediatrics* donne des recommandations précises pour le suivi de ces patients en fonction de l'âge (20). L'évaluation clinique est plus fréquente de la naissance à deux ans puis annuelle et s'intéresse à la croissance, à la pression artérielle, au développement pubertaire et aux examens dermatologique, orthopédique, neurologique et ophtalmologique. Elle inclut une évaluation psychosociale et les examens complémentaires ne sont réalisés que s'il existe des anomalies à l'examen clinique ou l'apparition de nouveaux symptômes.

En 2016, un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) français pour la NF1 est publié, et recommande les mêmes modalités de surveillance précédemment citées pour la population pédiatrique (un examen clinique complet avec mesure de la pression artérielle et dépistage des complications annuellement) (45). En 2017, Evans et al, précise la place du diagnostic moléculaire et la surveillance vis-à-vis du risque tumoral avec notamment la place de l'IRM corps entier (41).

1.2.2 Synthèse des recommandations pédiatriques

Tous les auteurs s'accordent pour dire que le suivi doit être systématique et régulier pour dépister les complications de la maladie (20,23,43,44). Le suivi de la croissance, de la pression artérielle, la survenue des complications et le suivi psycho-éducatif sont essentiels. Certains définissent une surveillance différente en fonction de l'âge. La place de l'IRM cérébrale est controversée, et celle de l'IRM corps entier encore imprécise. Les recommandations les plus récentes, abordent la place du diagnostic moléculaire de la maladie et la surveillance spécifique du risque tumoral. Les recommandations pédiatriques pour le suivi des patients NF1 sont synthétisées dans le tableau II.

Tableau II : Synthèse des recommandations pédiatriques pour le suivi des patients atteints de NF1.

Recommandations	NIH 1988 (36)	Pinson 2002 (43)	Tonsgard 2006 (44)	Fener 2007 (23)	Hersh 2008 (20)	PNDS 2016 (45)	Evans 2017 (41)
Paramètres généraux (poids, taille, TA)	+	+	+	+	+	+	+
Evaluation annuelle	+	+	+ <10ans	+	+	+	+
Suivi adapté à l'âge	-	-	+	-	+	-	-
Examen clinique à la recherche de complications	+	+	+	+	+	+	+
Evaluation psycho-éducative	+	+	+	+	+	-	-
IRM cérébrale systématique avant 6ans	-	+	-	-	-	-	-

1.3 AUDIT CLINIQUE

1.3.1 Généralités

Depuis plusieurs années, les établissements de santé se sont engagés dans des démarches d'amélioration continue de la qualité. La qualité est définie par l'OMS comme suit : *“Délivrer à chaque patient l'assortiment d'actes diagnostiques et thérapeutiques qui lui assurera le meilleur résultat en termes de santé, conformément à l'état actuel de la science médicale, au meilleur coût pour un même résultat, au moindre risque iatrogène et pour sa plus grande satisfaction en termes de procédures, de résultats et de contacts humains à l'intérieur du système de soins”*.

Ces démarches, pour être efficaces et reconnues, doivent être structurées et faire appel à des méthodes et des outils validés. En 2000, l'ANAES a publié un guide décrivant plusieurs méthodes et outils structurant les démarches d'amélioration continue de la qualité dans les établissements de santé. Dans ce document, 14

méthodes et 20 outils sont décrits et parmi eux l'Audit clinique et Plan Do Check Act (46). En 1999, l'ANAES publie un document décrivant les bases méthodologiques de l'audit clinique (47). L'audit clinique est une méthode d'évaluation des pratiques qui mesure les écarts entre la pratique réelle observée et la pratique recommandée à partir de critères d'évaluation. Cette mesure est réalisée à partir de données cliniques collectées de façon prospective ou rétrospective en analysant des dossiers de patients (47). Elle traduit les écarts entre la pratique réelle et la pratique recommandée. Une analyse doit être effectuée pour comprendre les causes des écarts observés. Cette analyse a aussi pour objectif de proposer et de mettre en œuvre des actions visant à améliorer la prise en charge des patients. La réalisation d'un audit clinique suppose la création d'un référentiel d'audit accompagné de grilles d'évaluation.

1.3.2 Le chemin clinique

En juin 2004, La Haute Autorité de santé diffuse un document concernant le chemin clinique comme méthode d'amélioration de la qualité (48). Le chemin clinique est un type particulier d'audit clinique. Sa mise en œuvre se fait en quatre étapes qui s'inscrivent dans le cycle de l'amélioration continue de la qualité : planifier, faire, analyser et améliorer ou Plan Do Check Act (PDCA).

La première étape consiste à définir la séquence d'interventions et d'éléments cliniques nécessaires à la prise en charge d'un groupe de patients. Pour une pathologie donnée, tous les éléments du processus de prise en charge selon le parcours du patient y sont décrits. Les différentes interventions des professionnels impliqués dans les soins aux patients sont définies. La mise en œuvre du chemin clinique doit faire l'objet d'une information à tous les professionnels concernés. Sa création nécessite de définir les bonnes pratiques pour les différentes étapes de la prise en charge d'une pathologie en s'appuyant sur les documents de référence. Un

chemin clinique repose sur la description d'une prise en charge attendue à partir de référentiels (recommandations internationales ou de conférences de consensus). Quand il n'existe pas de recommandations internationales, le chemin clinique s'inspire de recommandations nationales ou d'avis d'experts locaux pour établir un parcours de soins. Il décrit le parcours de soin optimal qui doit être réalisé. Il peut se présenter sous forme d'un document (ou fiche) intégré au dossier patient (48).

La seconde étape est la mise en œuvre de ce chemin clinique dans la pratique courante. La troisième étape s'appuie sur une analyse qui vise à mesurer l'impact du chemin clinique mis en place à l'étape précédente et notamment son utilité pour les patients et les professionnels de santé et son efficacité à assurer un parcours de soin cohérent pour la pathologie donnée. Un système d'analyse des écarts de pratique est créé. Enfin, à la dernière étape, des propositions d'amélioration des pratiques de soin sont faites par les professionnels de santé pour réduire les écarts observés à l'étape précédente. C'est également au cours de cette dernière étape que le chemin clinique est régulièrement actualisé en prenant en compte par exemple la publication de nouvelles recommandations de prise en charge. Cette méthode est donc un processus dynamique qui vise à l'amélioration continue de la qualité des soins.

1.3.3 Intérêt

Ce type d'étude n'est pas un essai thérapeutique (pas de randomisation et pas d'aveugle). L'objectif n'est pas d'établir ou de vérifier les propriétés d'un médicament mais d'étudier des dossiers patients afin de confronter les pratiques aux recommandations nationales.

Cette approche rétrospective convient à l'évaluation du dossier du patient en collectant des données déjà disponibles. L'utilisation de chemin clinique vise à identifier les étapes importantes de la prise en charge selon les recommandations,

afin de conduire à une prise en charge plus systématisée en termes de suivi clinique, d'indication d'examens ou de traitements, de rythme de réalisation des examens de surveillance ou des traitements, pour éviter les oublis. La systématisation des prises en charge peut être améliorée par la mise en place de protocoles, de fiches trajectoires, de bases de données centralisées.

Les patients bénéficient d'une prise en charge conforme aux recommandations de bonnes pratiques professionnelles. Pour les professionnels de santé, cette démarche vise à définir le rôle des différents intervenants et à coordonner leurs activités. Cela allège la charge des professionnels qui l'utilisent comme fiche de recueil des données intégrée au dossier du patient, diminue les risques d'erreurs et est un outil de communication. Cette méthode vise à limiter la variabilité des pratiques (réalisation ou répétition d'acte inutiles, diminution de la durée de séjour) pour offrir les soins les plus adaptés, les plus confortables tout en optimisant l'utilisation des ressources (48) .

1.3.4 Objectifs du travail

Les objectifs principaux de ce travail sont (i) de caractériser la population pédiatrique NF1 pour connaître la prévalence des complications par organes et (ii) de mener un chemin clinique afin d'évaluer la concordance dans la prise en charge du suivi des patients pédiatriques atteints de neurofibromatose de type 1 par rapport aux recommandations au Centre Hospitalo-Universitaire de Lille.

2 MATERIEL ET METHODES

2.1 ELABORATION D'UN REFERENTIEL DE PRATIQUES

2.1.1 Equipe professionnelle

La première étape consiste à l'élaboration d'un référentiel de pratiques. Pour ce faire, une équipe pluridisciplinaire de pédiatres spécialistes, chacun dans une des 8 spécialités concernées, a été constituée (oncologie pédiatrique, dermatologie pédiatrique, génétique clinique, neuro-ophtalmologie et ophtalmologie pédiatrique, neuropédiatrie, neuroradiologie et l'orthopédie pédiatrique). Une fiche de recueil a été créée, comprenant une liste de critères établis après lecture et synthèse des recommandations nationales. Chaque médecin spécialiste identifié comme référent pour une spécialité a été contacté et informé de la mise en place de cet audit. Il a alors été demandé à chaque spécialiste de relire et valider la partie clinique de la fiche recueil de l'audit, d'ajouter éventuellement d'autres critères qu'il juge pertinents, et de proposer des critères pertinents d'évaluation.

2.1.2 Recherche des référentiels

Une analyse bibliographique a été effectuée par une recherche dans la base de données Medline de 1988 à 2015. Les mots clés étaient : neurofibromatosis, guidelines, recommandations, management. Nous avons identifié des recommandations françaises (43) (Annexe 1), américaines avec le NIH (36) et *l'American Academy of Pediatrics* (20), pour la prise en charge des patients pédiatriques atteints de NF1 ainsi que deux publications présentant des recommandations de prise en charge globale (23,44).

2.1.3 Traduction des référentiels en critères d'audit

Les recommandations de pratiques professionnelles sont issues des recommandations nationales françaises publiées en 2002 définissant l'évaluation du suivi d'un enfant atteint de neurofibromatose de type 1 (Annexe 1). À partir de l'analyse des recommandations françaises par spécialité, la prise en charge considérée optimale en termes de consultations à prévoir, d'informations médicales à recueillir dans le dossier par l'interrogatoire et l'examen clinique ou d'examens complémentaires à réaliser a été définie. Les différentes étapes de la prise en charge annuelle sont les suivantes :

- Suivi clinique par un référent pédiatrique
- Bilan neuropédiatrique
- Avis dermatologique
- Surveillance ophtalmologique
- Bilan orthopédique
- Indication d'une IRM cérébrale
- Consultation de génétique

Toutes les actions qui doivent être réalisées pour optimiser la prise en charge sont traduites en critères d'audit et rassemblées en une fiche de recueil.

2.1.4 Validation des étapes

Chaque médecin spécialiste a donc validé les items de suivis définis pour sa spécialité. Au préalable, une réunion pluridisciplinaire a permis d'informer l'ensemble des acteurs impliqués dans la réalisation de cet audit clinique et de présenter la fiche de recueil élaborée (Annexe 2). Un médecin extérieur expert membre du réseau Neurofibromatose France a ensuite validé l'ensemble des critères d'audit.

2.2 L'AUDIT CLINIQUE

2.2.1 Population

Les critères d'inclusion étaient : tous les patients présentant une neurofibromatose de type 1 âgés de 1 à 17 ans présents en 2014 dans les bases de données de chacun des 7 services spécialisés concernés (dermatologie pédiatrique, génétique clinique, neuro-ophtalmologie et ophtalmologie pédiatrique, neuropédiatrie, neuroradiologie et d'orthopédie pédiatrique) et du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI). Les populations et sous-populations étaient définies au préalable par classe d'âge, spécialité, ou selon les manifestations cliniques survenues.

L'étude de la cohorte historique était mise en œuvre après toutes les étapes de validation du référentiel de pratique. La procédure d'audit était mise en place et appliquée à tous les dossiers inclus.

2.2.2 Intervention

2.2.2.1 Repérage des dossiers

Une requête informatique via le PMSI était réalisée au CHU de Lille. Le critère de cette requête était d'avoir eu un diagnostic de NF1 entre 2004 et 2014. Par spécialité, un recueil était également réalisé en recherchant les patients ayant un diagnostic de NF1 entre 2004 et 2014 dans les bases de données de chacune des 7 consultations spécialisées. Après cette première sélection, les bases de données étaient croisées pour obtenir une base de données unique, fichier informatique déclaré à la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) (Annexe 3).

2.2.2.2 Extraction, saisie et transfert des données

Les dossiers informatiques étaient étudiés prioritairement, et accompagnés d'une lecture du dossier papier lorsque les courriers médicaux n'étaient pas disponibles. La fiche de recueil (Annexe 2), était remplie en fonction des informations retrouvées dans les dossiers médicaux.

Chaque critère d'audit était codé selon ce qui avait été défini préalablement dans le dictionnaire de variables comme valeur possible. Les critères pouvaient être des variables dichotomiques prenant la valeur 1 ou 0 s'ils étaient retrouvés dans le dossier ou une absence de valeur s'ils n'étaient pas mentionnés. Certains critères étaient des variables continues, et dans ce cas, une valeur chiffrée était retenue.

Chaque item de la grille de recueil était converti en variable dans la base de données. Les données étaient saisies sur un fichier Excel. Le fichier de données Excel était transféré dans le logiciel de statistique SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) qui a servi aux calculs.

2.2.3 Analyse

Les populations et sous-populations étaient définies au préalable par classe d'âge, spécialité, ou selon les manifestations cliniques survenues. Les analyses en sous-groupe étaient les suivantes : (i) classe d'âge de 1 à 5 ans inclus, (ii) classe d'âge de 5 à 13 ans inclus, (iii) classe d'âge de 13 à 17 ans inclus. Ces classes d'âge étaient ainsi déterminées car ce sont celles définies par *l'American Academy of Pediatrics* dans les recommandations pour le suivi des patients pédiatriques atteints de NF1 publiées en 2008 (20). Une population à risque était définie comme patient ayant au moins une des complications suivantes : puberté précoce, neurofibrome plexiforme superficielle ou profond, xanthogranulome juvénile, gliome des voies

optiques, pseudarthrose, scoliose, difficultés d'apprentissage, épilepsie, tumeur maligne.

Les données qualitatives étaient présentées en effectif et en pourcentage. Les données quantitatives étaient exprimées en termes de moyenne et déviation standard associée ou de médiane et d'intervalles interquartiles associés. Le nombre de consultations moyen a été calculé par spécialité (neurologie, dermatologie, ophtalmologie et orthopédie) et sur l'ensemble des spécialités (i) par année de suivi, (ii) par âge au moment du suivi et (iii) par classe d'âge. L'analyse statistique a été en partie réalisée à l'aide du logiciel SAS, version 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA) par l'Unité de Biostatistiques du CHU de Lille. Une partie de l'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel Excel.

2.2.4 Aspects réglementaires

Un courrier informait les parents des patients de l'étude en cours, celui-ci exposait les objectifs de l'étude et la possibilité d'utiliser ces données dans un contexte de recherche (Annexe 4). La base de données Excel a fait l'objet d'une déclaration à la CNIL (Annexe 3).

3 RESULTATS

3.1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION PEDIATRIQUE

3.1.1 Généralités

Entre 2004 et 2014, 205 patients atteints de NF1 diagnostiquée avant l'âge de 17 ans étaient recensés dans les bases de données et suivis pendant au moins un an au CHU de Lille. L'ensemble des 205 patients étaient inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 111 (54% des patients) étaient des garçons et 94 (45% des patients) étaient des filles, soit un sex ratio garçons/filles de 1,2. En 2014, 58 patients (28%) étaient âgés de 1 à 5 ans, 99 (48%) patients étaient âgés 5 à 13 ans et 48 patients (23%) de 13 à 17 ans. L'âge médian de la population était de 9 ans (5-13). L'âge médian du début du suivi était de 3 ans (1-6). La durée médiane de suivi était de 5 ans (2-8).

La moitié des patients étaient porteurs d'une forme familiale de NF1. Quand les patients avaient une forme familiale de la maladie, le suivi débutait à l'âge médian de 2,5 ans (1-6) soit 0,5 année avant la population générale. Au moment du recueil, 42 patients avaient un diagnostic moléculaire confirmé de NF1 sur les 79 patients ayant eu une analyse génétique mentionnée dans le dossier médical.

La moitié des patients ont eu au moins une consultation de suivi à l'extérieur du CHU de Lille. Les principales spécialités consultées à l'extérieur du CHU étaient : la neurologie dans 26 % des cas, l'ophtalmologie dans 8% des cas et la dermatologie dans environ 5% des cas.

Les caractéristiques démographiques et cliniques de la population sont résumées dans le tableau III.

Tableau III : Caractéristiques démographiques et cliniques de la population NF1 de 0 à 17 ans au CHU de Lille dans la période d'intérêt.

Caractéristiques démographiques et cliniques n=205	
Genre garçons, n (%)	111 (54,2)
Genre fille, n (%)	94 (45,8)
1 à 5 ans, n (%)	58 (28,3)
5 à 13 ans, n (%)	99 (48,3)
13 à 17ans, n (%)	48 (23,4)
Age médian population, ans (Q1-Q3)	9 (5-15)
Age médian début du suivi, ans (Q1-Q3)	3 (1-6)
Durée médiane du suivi, ans (Q1-Q3)	5 (2-8)
Notion de suivi extérieur, n (%)	107 (52,5)
Forme familiale, n (%)	108 (52,7)
Génétique confirmée, n (%)	42 (20,5)
Notion d'autres antécédents avant le début du suivi, n (%)	27 (13,2)

Q1, premier quartile ; Q3, troisième quartile ; n= nombre de patients

Les principales spécialités à l'origine du diagnostic ou consultées en premier (**Erreur ! Source du renvoi introuvable.**) par ordre de fréquence étaient : l'ophtalmologie, la dermatologie, la neurologie, la neurochirurgie et l'orthopédie. Le motif de consultation initial le plus fréquemment retrouvé était la présence de TCLs de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez les individus prépubères et de plus de 15 mm chez les individus pubères et secondairement l'atteinte d'un parent du premier degré atteint de NF1 selon les critères cliniques définis par le NIH.

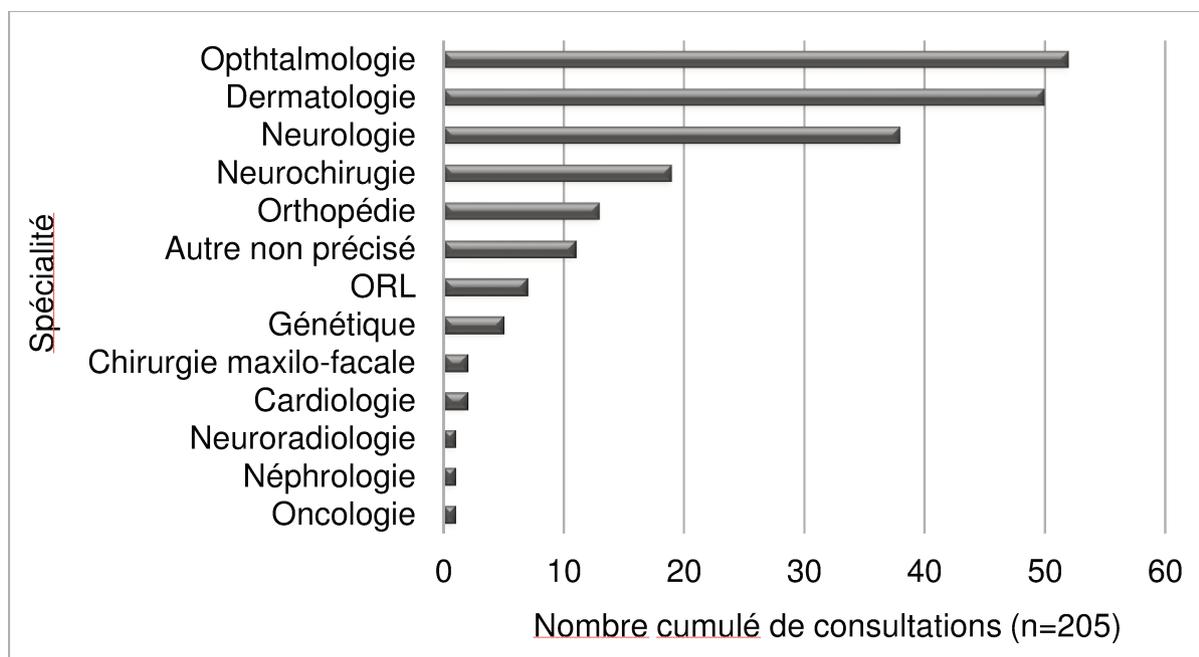


Figure 1 : Répartition en nombre de consultations cumulées des spécialités à l'origine du diagnostic ou premières consultées.

3.1.2 Manifestations cliniques

La prévalence des manifestations cliniques de la population est résumée en valeur absolue et en pourcentage dans le tableau IV. Ces manifestations cliniques sont celles observées chez les patients de notre cohorte à n'importe quel moment entre 2004 et 2014, période du suivi sur laquelle nous avons réalisé notre étude.

Tableau IV : Prévalence des différentes manifestations ou complications cliniques dans la population NF1.

Manifestations cliniques/complications par spécialités	n=205	%
Neurologie		
Difficultés d'apprentissage	51	24,9
Trouble attentionnel	45	22
Céphalée	29	14
Trouble psychiatrique	11	5,4
Epilepsie	8	3,90
Dermatologie		
Neurofibromes cutanés et sous-cutanés	38	18,5
Neurofibromes plexiformes superficiels	27	13,2
Xanthogranulomes juvéniles	10	4,9
Ophtalmologie		
Présence d'au moins un nodule de Lisch	63	30,7
Signes fonctionnels ophtalmologiques*	41	20,0
Baisse acuité visuelle	48	23,4
Anomalies du champ visuel	30	14,6
Anomalie du fond d'œil	19	9,3
Orthopédie		
Cypho-scoliose	26	12,7
Pseudarthrose congénitale ou secondaire	9	4,4
Dysplasie des os longs	1	0,50
Fracture pathologique	7	3,4
Oncologie		
Gliome des voies optiques	28	13,7
Autres tumeurs	6	3
Neurofibromes profonds	23	11,2
Leucémie	0	0
Autres		
Présence d'hypersignaux T2	93	45,4
Puberté précoce	5	2,4
Hydrocéphalie	3	1,5
Sténose de l'artère rénale	1	0,5
Forme compliquée justifiant d'un suivi**	111	54

*exophtalmie, nystagmus, strabisme, sensation de BAV

**puberté précoce, neurofibrome plexiforme superficielle ou profond, xanthogranulome juvénile, gliome des voies optiques, pseudarthrose, scoliose, difficultés d'apprentissage, épilepsie, autres cancers

n = nombre de patients

Les manifestations cliniques neurologiques sont présentées dans la Figure 2. Un quart de la population avait des difficultés des apprentissages et 22% ont présenté un trouble attentionnel dont 13% nécessitant un traitement spécifique de ce trouble attentionnel. Cinq pour cent des patients avaient un trouble psychiatrique autre qu'un trouble attentionnel. Quatorze pour cent des patients ont bénéficié d'une prise en charge psychologique ou pédopsychiatrique. Quatorze pour cent des patients ont eu des céphalées et 3,9% une épilepsie.

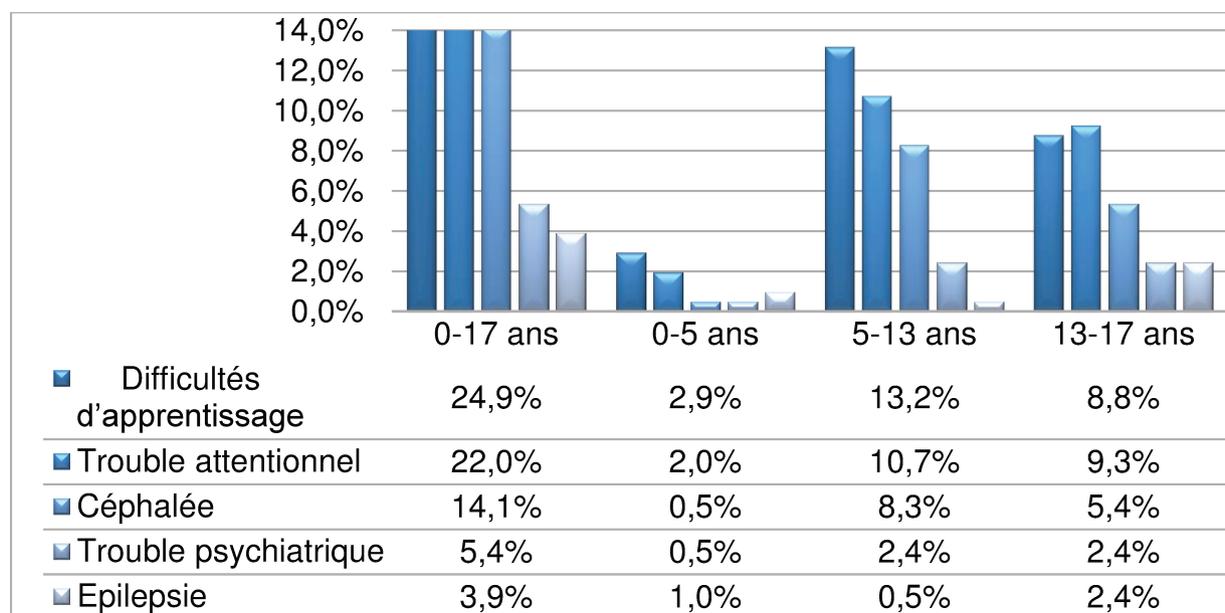


Figure 2 : Prévalence des principales manifestations neurologiques (difficultés d'apprentissage, trouble attentionnel, céphalée, trouble psychiatrique, épilepsie) présentées par classe d'âge.

Les manifestations cliniques dermatologiques (Figure 3) étaient par ordre de fréquence, les neurofibromes cutanés et sous-cutanés pour 18,5%, les neurofibromes plexiformes superficiels pour 13,2% et les xanthogranulomes juvéniles chez 4,8%. Un peu plus de 5% des patients ont bénéficié d'un traitement spécifique dermatologique.

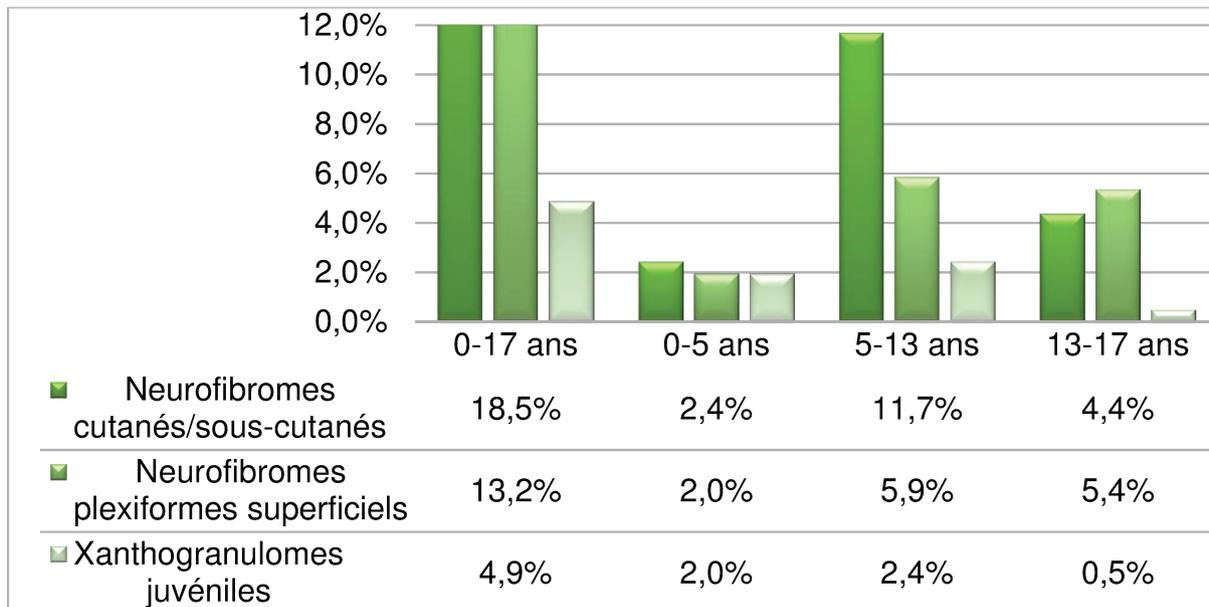


Figure 3 : Prévalence des principales manifestations dermatologiques (neurofibromes cutanés et sous-cutanés, neurofibromes plexiformes superficiels, xanthogranulomes juvéniles) présentées par classe d'âge.

Lors des examens ophtalmologiques réalisés au cours du suivi, un tiers des patients avait au moins un nodule de Lisch et cela était peu fréquent avant l'âge de 5 ans. Vingt pour cent des patients ont présenté à un moment du suivi un des signes fonctionnels ophtalmologiques suivants : exophtalmie, nystagmus, strabisme ou sensation de baisse d'acuité visuelle (BAV). Vingt-trois pour cent des patients avaient une réelle BAV, une anomalie du champ visuel chez 14,6%, une anomalie du fond d'œil chez 9,3% et des potentiels évoqués visuels (PEV) altérés dans 20% des cas quand ils étaient réalisés. Les manifestations cliniques ophtalmologiques sont reprises dans la Figure 4.

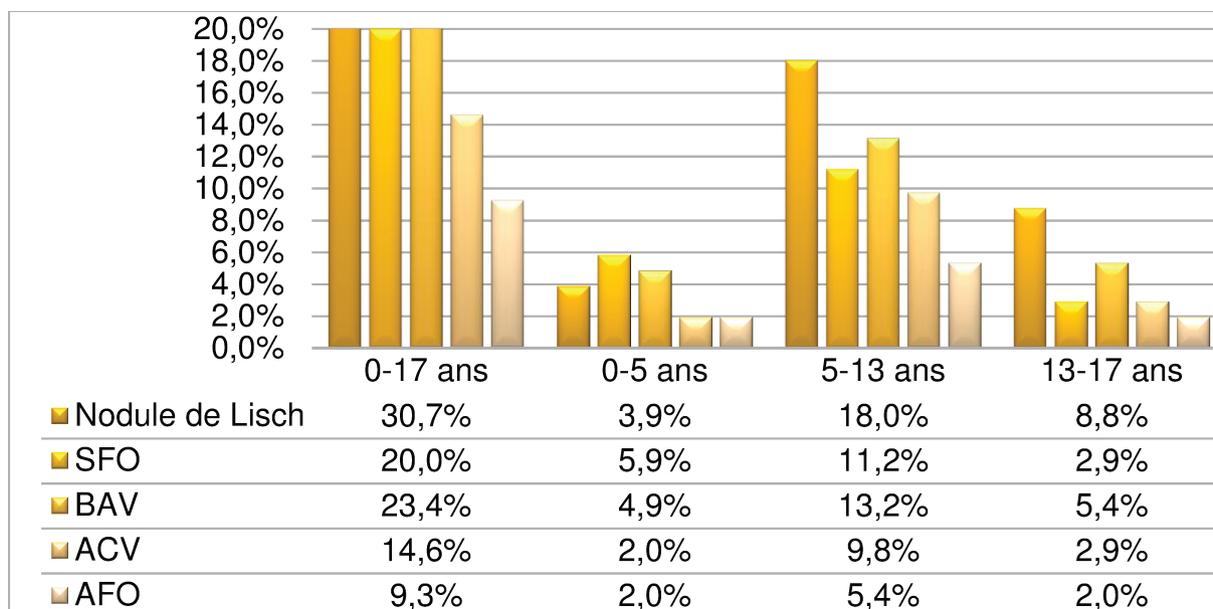


Figure 4 : Prévalence des principales manifestations ophtalmologiques [nodule de Lisch, signe fonctionnel ophtalmologiques (SFO), baisse d'acuité visuelle (BAV), anomalie du champ visuel (ACV), anomalie du fond d'œil (AFO)] présentées par classe d'âge.

Concernant les manifestations orthopédiques de la NF1 (Figure 5), environ 13% des patients avaient une scoliose, 3,4% d'entre eux avaient une fracture et 4,4% avaient une pseudarthrose congénitale ou secondaire à une fracture. Treize pour cent d'entre eux bénéficiaient d'un traitement orthopédique spécifique.

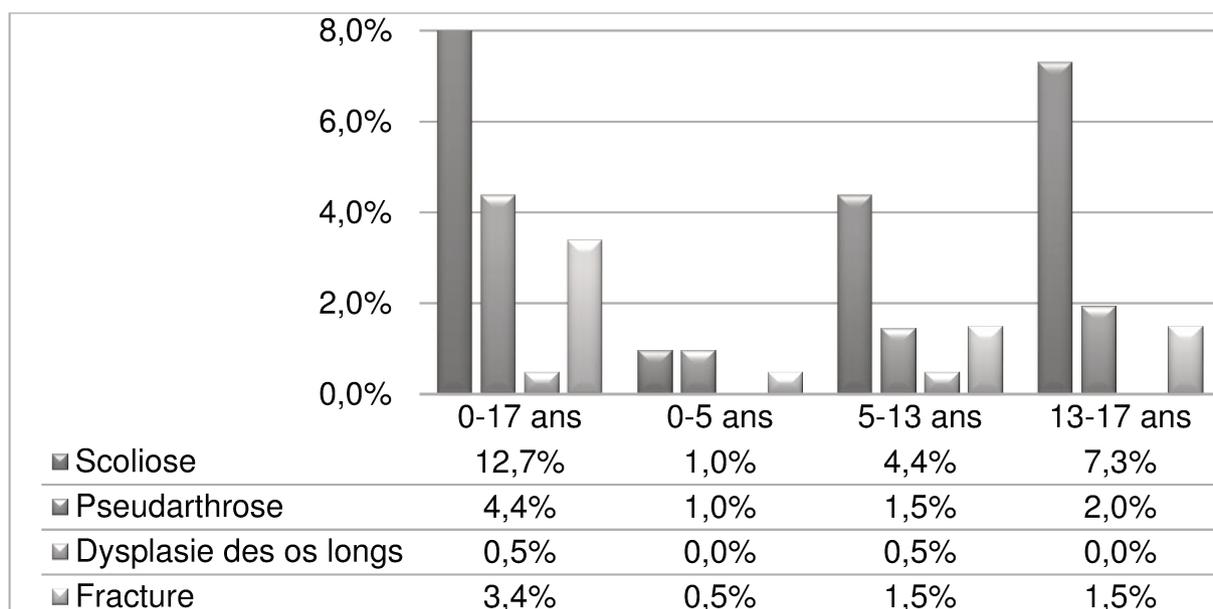


Figure 5 : Prévalence des principales manifestations orthopédiques (scoliose, pseudarthrose, fracture, dysplasie des os longs) présentées par classe d'âge.

Les manifestations oncologiques sont résumées dans la Figure 6. Un GVO était diagnostiqué chez 13,7% des patients. Un quart d'entre eux étaient traités. Trois pour cent des patients avaient une autre tumeur qu'un GVO, il s'agissait dans presque la totalité des cas d'autres tumeurs cérébrales, à l'exception d'un cas de tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques. Il n'y avait pas de leucémie dans la population étudiée. Vingt-trois pour cent des patients chez qui cela avait été recherché avaient un neurofibrome plexiforme profond avec une répartition anatomique aléatoire. Enfin, 1,5% des patients avaient une hydrocéphalie (liée ou non à un processus tumoral) et 2,5% une puberté précoce.

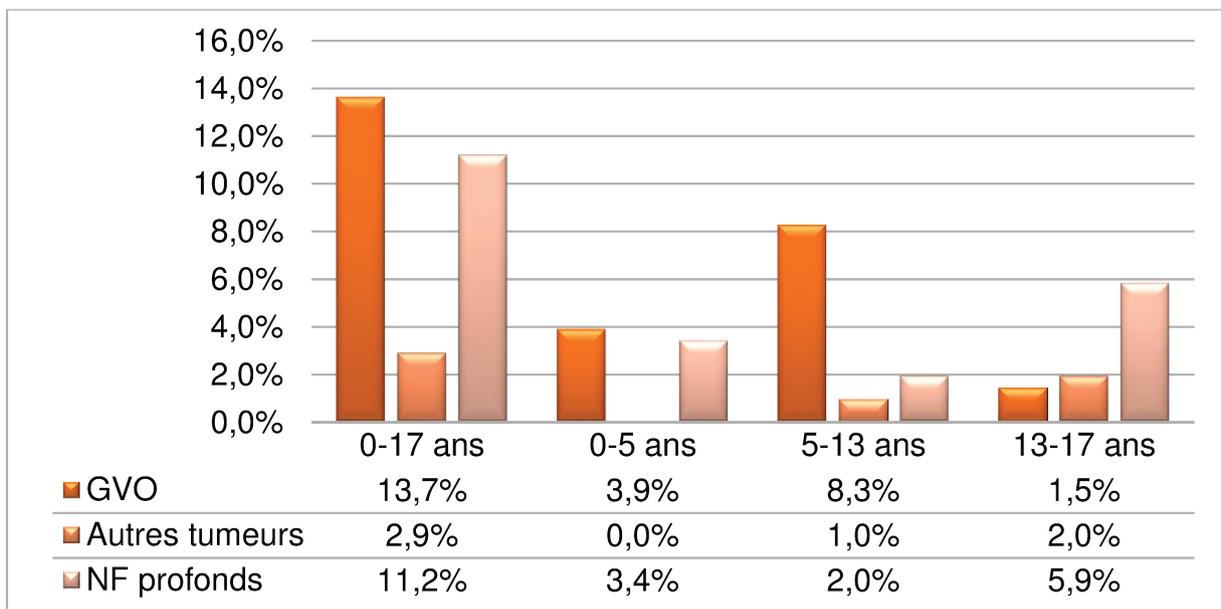


Figure 6 : Prévalence des principales manifestations oncologiques [gliome des voies optiques (GVO), autres tumeurs, neurofibromes (NF) profonds] présentées par classe d'âge.

Un peu plus de la moitié des patients avaient une forme à risque définie comme ayant au moins une des complications suivantes : puberté précoce, neurofibrome plexiforme superficielle ou profond, xanthogranulome juvénile, gliome des voies optiques, pseudarthrose, scoliose, difficultés d'apprentissage, épilepsie, tumeur maligne.

3.2 RESULTATS DE L'AUDIT CLINIQUE

Les résultats de l'audit clinique sont présentés dans cette partie. Ils concernent les 205 patients de la cohorte observés pendant 1189 années de suivi cumulées. Les caractéristiques du suivi de la population sont résumées dans le tableau V en valeur absolue et en pourcentage.

La recherche de sujets atteints au premier degré était mentionnée dans 93% des dossiers analysés. La mention de la prise de la tension artérielle annuelle était retrouvée dans 8,3% des dossiers médicaux. La notion de douleur par le patient à un moment donné du suivi était retrouvée chez 13,2% des patients. Il était retrouvé la notion d'une consultation de génétique effectuée pour la moitié des patients de la cohorte.

Tableau V : Caractéristiques du suivi de la population NF1 de 0 à 17 ans au CHU de Lille dans la période d'intérêt.

Items du suivi	n=205 (%)
Mention annuelle de la mesure de la PA n (%)	17(8,3)
Recherche de sujets atteints au 1er degré n (%)	190 (93)
Notion de douleur à un moment du suivi n (%)	27 (13,2)
Consultation de génétique n (%)	101 (49,3)
Neurologie	
Consultation annuelle systématique effectuée n (%)	431 (36,2)
Mention de la recherche de troubles de l'apprentissage/développement psychomoteur n (%)	383 (88,8)
Dermatologie	
Consultation annuelle systématique effectuée n (%)	191 (16,1)
Mention de la recherche de NF sous-cutanés n (%)	189 (98,9)
Mention de la recherche de NF plexiformes n (%)	188 (98,5)

Ophtalmologie	
Consultation annuelle systématique effectuée n (%)	499 (42)
Mention de la recherche d'une BAV n (%)	472 (94,5)
Mention de la recherche d'une ACV n (%)	468 (93,7)
Mention de la recherche d'une AFO n (%)	468 (93,7)
Mention de la recherche de nodule de Lisch n (%)	477 (95,5)
Orthopédie	
Consultation annuelle systématique effectuée n (%)	138 (11,6)
Mention de la recherche d'une cypho-scoliose n (%)	133 (96,4)
Radiologie	
IRM cérébrale réalisée n	279 (23,5)
Motifs :	
A titre systématique n (%)	141 (50,5)
Suivi GVO n (%)	86 (30,8)
Suivi malformation n (%)	7 (2,5)
Sur avis ophtalmologique n (%)	14 (5)
Autre non précisé	30 (10,7)
IRM corps autres n (%)	44 (3,7)
Motif :	
Scoliose n (%)	12 (27,3)
Suspicion/suivi NF de localisation profonde n (%)	27 (61,4)
Douleur n (%)	3 (6,8)
Autre non précisé n (%)	2 (4,5)

PA, pression artérielle ; BAV : baisse d'acuité visuelle ; ACV : anomalie du champ visuel ; AFO : anomalie du fond d'œil ; GVO, Gliome des voies optiques ; n = nombre de patients ;

Le tableau VI reprend le nombre de consultations moyen par patient au cours du suivi, calculé sur l'ensemble des spécialités et par spécialités (neurologie, dermatologie, ophtalmologie et orthopédie) en fonction de la classe d'âge de la population et globalement. En 2014, on dénombre 136 patients âgés de 1 à 5 ans suivis pendant 419 années, 140 patients âgés de 5 et 13 ans suivis 668 années et 43 patients suivis âgés de 13 et 17 ans suivis 102 années. Le nombre de consultation toutes spécialités confondues effectuées entre 1 et 5 ans était de 583, entre 5 et 13 ans de 607 et entre 13 et 17 ans de 69. Le nombre de consultations théoriques

attendues correspond donc pour chaque spécialité au nombre d'année de suivi, car il est défini un suivi annuel avec une consultation par année de suivi. Ainsi pour chaque spécialité (neurologie, dermatologie, ophtalmologie et orthopédie), il est attendu entre 1 et 5 ans 419 consultations, entre 5 et 13 ans 668 consultations et entre 13 et 17 ans 102 consultations. Globalement toutes spécialités confondues, il est attendu entre 1 et 5 ans 1676 consultations, entre 5 et 13 ans 2672 consultations et entre 13 et 17 ans 408 consultations de suivi. Le nombre de consultations effectuées et théoriques sur l'ensemble des spécialités et pour chacune des spécialités (neurologie, dermatologie, ophtalmologie et orthopédie) en fonction de la classe d'âge de la population et au global est également rapporté en valeur absolue et en pourcentage.

Tableau VI : Caractérisation du suivi en termes de nombre de consultations moyen par patient, nombre de consultation effectuées et théoriques calculées sur l'ensemble des spécialités et par spécialités (neurologie, dermatologie, ophtalmologie et orthopédie) par classe d'âge de la population.

Classe d'âge	Nbre moyen de Cs par patient sur la période de suivi (DS)	Nbre de Cs effectuées	Nbre de Cs théoriques	% de Cs de suivi effectuées	% de Cs de suivi non effectuées
Toutes spécialités					
[1-5] n=136	4,3 (3,4)	583	1676	34,7	65,3
]5-13] n=140	4,3 (3,5)	607	2672	22,7	77,3
]13-17] n=43	1,6 (2,1)	69	408	16,9	83,1
Global n=205	6,1 (5,2)	1259	4756	26,4	73,6
Neurologie					
[1-5]	1,3 (1,5)	176	419	42	58
]5-13]	1,7 (2)	232	668	34,7	65,3
]13-17]	0,5 (1)	23	102	22,5	77,5
Global	2,1(2,7)	431	1189	36,2	63,8

Dermatologie					
[1-5]	0,8 (1,1)	103	419	24,5	75,5
]5-13]	0,5 (0,9)	76	668	11,3	88,7
]13-17]	0,3 (0,7)	12	102	11,7	88,3
Global	0,9(1,4)	191	1189	16	84
Ophtalmologie					
[1-5]	2 (1,4)	266	419	63,4	36,6
]5-13]	1,6 (1,5)	219	668	32,7	67,3
]13-17]	0,3 (0,6)	14	102	13,7	86,3
Global	2,4 (2,2)	499	1189	42	58
Orthopédie					
[1-5]	0,3 (0,8)	38	419	9	90
]5-13]	0,6 (1,5)	80	668	11,9	88,1
]13-17]	0,5 (0,9)	20	102	19,6	80,4
Global	0,7(1,8)	138	1189	11,6	88,4

n= nombre de patients, Nbre : nombre ; Cs : consultations ; DS : déviation standard

Dans la période d'intérêt, les 205 patients suivis se sont présentés en moyenne à 6,1 +/- 5,2 consultations (neurologie, l'ophtalmologie, la dermatologie, l'orthopédie) au cours de ce suivi. La durée médiane de suivi était de 5 ans (2-8).

Les patients âgés de 1 à 5 ans ont assisté en moyenne à 4,3 +/- 3,4 consultations de suivi, ceux âgés de 5 à 13 ans à 4,3 +/- 3,5 et ceux âgés de 13 à 18 ans à 1,6 +/- 2,1 consultations. Ces 205 patients ont assisté à 26,4% des consultations annuelles de suivi attendues pour l'ensemble des quatre spécialités suivantes : neurologie, ophtalmologie, orthopédie et/ou dermatologie. Les patients âgés de 1 à 5 ans suivis pendant cette tranche d'âge ont eu 34,7% des consultations de suivi attendues sur la période, ceux âgés de 5 à 13 ans 22,7% des consultations et ceux de 13 à 17 ans à 16,9% des consultations.

Pour la spécialité neurologie, l'ensemble des patients s'est présenté à 36,2% des consultations attendues. On dénombre 42% de consultations attendues pour la

classe d'âge de 1 à 5 ans, 34,7% consultations de suivi pour la classe d'âge de 5 à 13 ans et 22,5% consultation de suivi chez les 13 à 17 ans. Il était mentionné une évaluation du développement psychomoteur ou des troubles des apprentissages lors des consultations de suivi dans 88,8% des dossiers patients.

En ce qui concerne la spécialité dermatologie, les patients ont assisté à 16,1% des consultations de suivi attendues. Ils ont assisté à 24,5% des consultations de suivi attendues pour la classe d'âge de 1 à 5 ans, 11,3% des consultations pour la classe d'âge de 5 à 13 ans et 11,7% des consultations de suivi chez les 13 à 17 ans. Quand la consultation était réalisée, il était mentionné dans le dossier médical la recherche de la présence de neurofibromes sous-cutanés et de neurofibromes plexiformes superficiels dans respectivement 99% et 98,5% des cas.

Concernant la spécialité ophtalmologie, l'ensemble des patients s'est présenté à 42% des consultations attendues. Pour la classe d'âge de 1 à 5 ans, les patients sont venus à 63,4% des consultations, pour la classe d'âge de 5 à 13 ans à 32,7% des consultations et pour la classe d'âge de 13 à 17 ans à 13,7% des consultations. Quand la consultation est réalisée, il était mentionné la recherche d'une ACV, d'une BAV, d'une AFO et de la présence de nodule de Lisch dans plus de 93% des cas.

En ce qui concerne le suivi annuel orthopédique, les patients ont assisté à 11,6% de consultations de suivi attendues. Pour la classe d'âge de 1 à 5 ans, les patients sont venus à 9% des consultations, pour la classe d'âge de 5 à 13 ans à 11,9% des consultations et pour la classe d'âge de 13 à 17 ans à 19,6% des consultations. La recherche d'une scoliose était mentionnée dans 96,4% des cas.

La Figure 7 montre le nombre moyen de consultations cumulé en fonction de l'âge du patient pour chacune des spécialités (neurologie, l'ophtalmologie, la

dermatologie, l'orthopédie), dans la population générale et la population définie comme à risque.

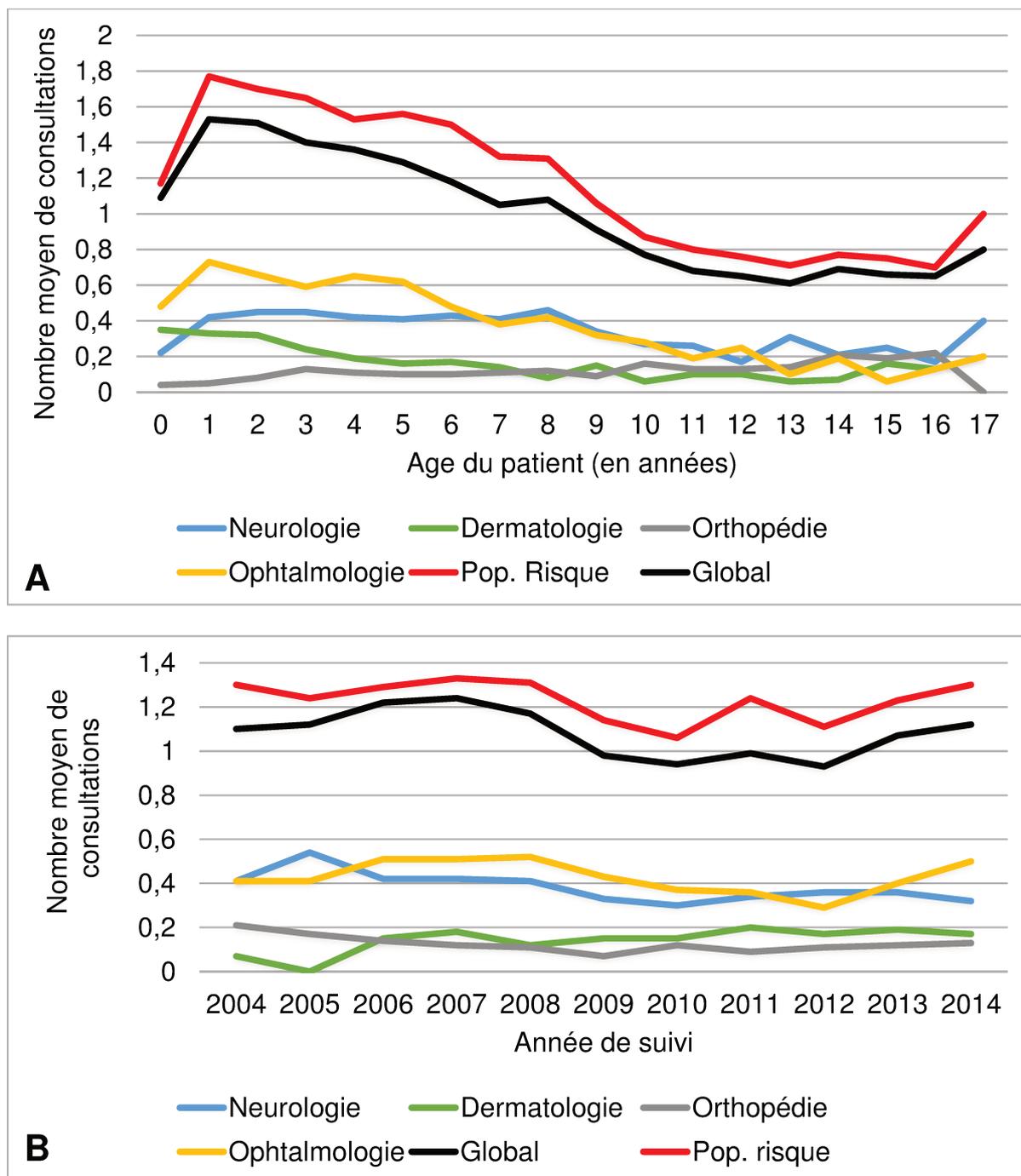


Figure 7 : A. Nombre moyen de consultations en fonction de l'âge pour chacune des spécialités (neurologie, l'ophtalmologie, la dermatologie, l'orthopédie) et cumulé dans la population générale et la population définie comme à risque. B. Nombre moyen de consultations en fonction de l'année de suivi entre 2004 et 2014 pour chacune des spécialités (neurologie, l'ophtalmologie, la dermatologie, l'orthopédie) et cumulé dans la population générale et la population définie comme à risque.

Les patients NF1 ont assisté également à d'autres consultations pour le suivi d'une manifestation clinique ou complication spécifique de la maladie n'étant pas en rapport avec une atteinte neurologique, dermatologique, ophtalmologique ou orthopédique. La répartition en nombre de consultations cumulées des autres spécialités impliquées dans le suivi des patients NF1 sur la période de 2004 à 2014 est résumée dans la Figure 8. La neurochirurgie, l'ORL et l'endocrinologie sont les trois autres spécialités principalement impliquées dans le suivi de ces patients.

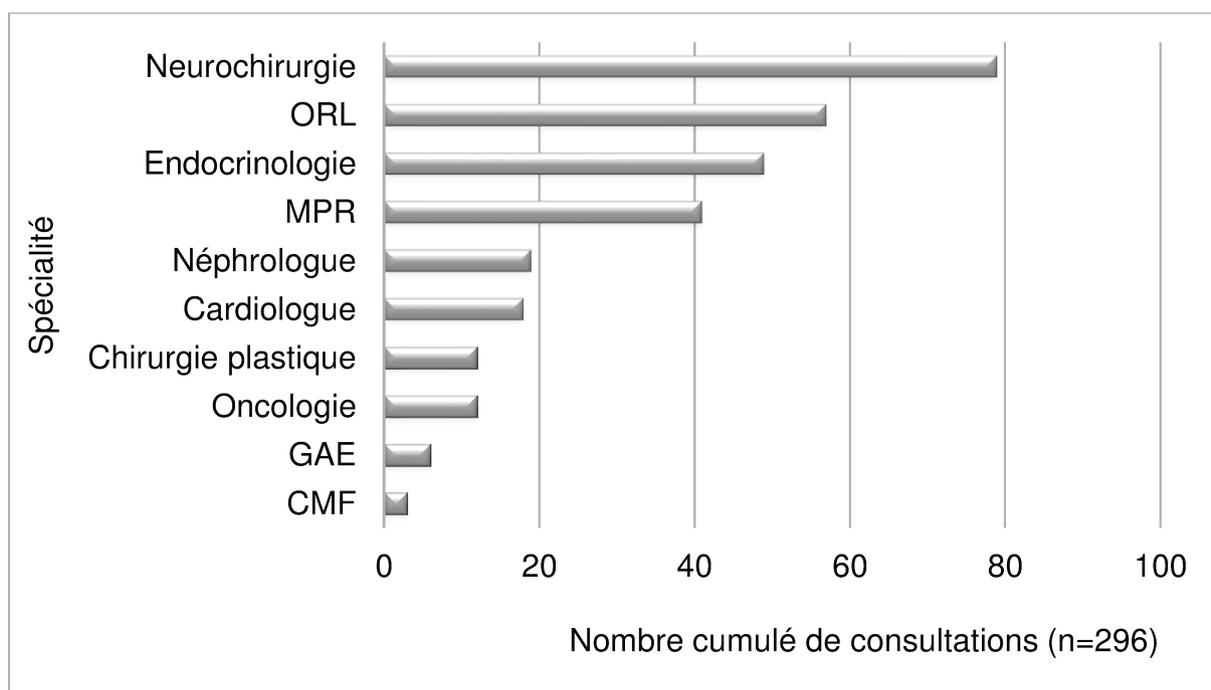


Figure 8 : Répartition en nombre de consultations cumulées des autres spécialités impliquées dans le suivi des patients NF1 sur la période de 2004 à 2014.

4 DISCUSSION

Cette étude rétrospective en deux parties, portait sur la caractérisation de la population pédiatrique NF1 lilloise et la réalisation d'un audit clinique concernant le suivi de ces patients au CHU de Lille. Les objectifs principaux de ce travail étaient de connaître la prévalence des manifestations cliniques par organes et de mener un chemin clinique afin d'évaluer la concordance entre les modalités de prise en charge du suivi des patients pédiatriques atteints de NF1 au CHU de Lille par rapport aux recommandations nationales françaises publiées en 2002 (43). Il semble important d'objectiver le suivi de ces enfants, de connaître et d'analyser les éventuels écarts de prise en charge. Ce travail s'inscrit dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins et de la prise en charge des patients et vise à harmoniser les pratiques de suivi pour assurer une cohérence entre les professionnels de santé, pour les malades et leur famille.

Deux cent cinq patients étaient inclus dans cette étude sur la période d'intérêt de 2004 à 2014. La principale faiblesse de la méthodologie de notre étude était son caractère rétrospectif, potentiellement vecteur de biais de sélection et d'information. Cette étude ne comportait toutefois pas de biais de sélection car tous les patients éligibles étaient inclus et analysés. Le recrutement des patients était exhaustif grâce à une requête PMSI et tous les patients présents dans la file active sur la période étudiée étaient inclus. Il existait en revanche un biais d'information inhérent à ce type d'étude, à l'origine de données manquantes. Certaines informations n'étaient pas retrouvées dans les dossiers médicaux. Il est à noter que la moitié des patients était vu au moins une fois par un spécialiste à l'extérieur du CHU au cours de leur suivi et que ces données n'étaient pas disponibles pour l'analyse.

La première partie de cette étude a permis de connaître la prévalence des manifestations cliniques et des comorbidités de la population pédiatrique NF1 lilloise par spécialité et par classe d'âge. Or cette prévalence varie selon les études.

Les manifestations neurologiques les plus fréquemment rencontrées chez les patients de cette cohorte étaient les difficultés d'apprentissage présentes chez un quart des patients ce qui est concordant aux données de la littérature. En effet selon les études, les difficultés d'apprentissage varient de 20 à 60% (20,21,23). Hyman et al, ont cependant montré que si la moitié des patients pédiatriques NF1 avaient plus de difficultés scolaires, 20% seulement d'entre eux avaient de réelles difficultés d'apprentissage (21). Il était diagnostiqué chez vingt-deux pour cent des patients de troubles attentionnels ce qui est inférieur à ce qui est rapporté dans la littérature, les troubles attentionnels variant de 30 à 60% (21,49). La fréquence de l'épilepsie était de 3,9% dans notre travail ce qui est concordant avec ce qui est décrit dans la littérature avec une fréquence de 3,8% à 7% (23,24). La fréquence des céphalées était de 14% mais ce symptôme peut toucher jusqu'à 50% des patients NF1 pédiatriques (50).

Les manifestations orthopédiques les plus fréquemment rencontrées dans la NF1 sont la scoliose, la pseudarthrose et la dysplasie osseuse. Treize pour cent des patients de cette étude ont développé une scoliose, 4,4% d'entre eux étaient âgés de 5 à 13 ans et 7,3% d'entre eux de 13 à 17 ans. Cela est donc similaire à ce qui est retrouvé dans la littérature, la scoliose touchant 10 à 30% des patients au cours de la NF1 selon les études (20). La pseudarthrose congénitale du tibia et secondaire à une fracture était observée chez 4,4% des patients. La pseudarthrose congénitale du tibia est une complication rare (environ 2%) survenant dans la petite enfance (51). La prévalence de la pseudarthrose secondaire à une fracture dans la population

pédiatrique n'apparaît pas clairement dans la littérature. Trois pour cent des patients de notre étude avaient une fracture. Heerva et al ont montré dans une récente étude que le risque de fracture pathologique était augmenté de 3,4% chez les enfants atteints de NF1 (52). Cela peut s'expliquer par la prévalence des troubles osseux métaboliques sous forme d'ostéopénie présentés par les patients NF1 dès l'enfance et à l'origine d'un risque accru de fractures pathologiques (53). Il n'y avait pas de patient atteint de dysplasie sphénoïdale congénitale dans notre cohorte, cette complication survient chez 1% des patients avant l'âge de 3 ans (51).

Les patients atteints de NF1 développent différentes atteintes dermatologiques tels que les neurofibromes cutanés et sous-cutanés, les neurofibromes plexiformes superficiels et les xanthogranulomes juvéniles. Dans notre série, 18% des patients avaient au moins un neurofibrome cutané ou sous-cutané, ce qui est inférieur à ce qui est décrit, cette atteinte étant rapporté chez 20 à 60% des patients pédiatriques (41). Cela peut s'expliquer par le fait que ces neurofibromes peuvent apparaître avant la puberté, mais augmentent en taille et en nombre au moment de l'adolescence et à l'âge adulte (20). Ils étaient 13,2% à avoir un neurofibrome plexiforme superficiel, ce qui est légèrement inférieur à ce qui est rapporté dans la littérature, la fréquence étant de 15 à 30% des patients (41). Un peu moins de 5% des patients avaient un xanthogranulome juvénile dans cette étude. Dans la littérature, la survenue de cette manifestation dermatologique est variable, rapportée dans 1 à 10% des cas (43,54).

Dans la population pédiatrique, il existe un risque accru de développer un GVO et plus rarement (dans moins de 1% des cas) d'autres tumeurs comme une tumeur du système nerveux central (SNC) (par exemple un gliome de haut grade), une tumeur des gaines nerveuses périphériques (TMGNP), un rhabdomyosarcome ou encore une leucémie juvénile myélomonocytaire (41). Le GVO survient chez 13,7% des patients

de notre étude, ce qui est comparable à ce qui est décrit dans la littérature, la fréquence du GVO étant rapportée chez 15% à 25% des patients (23,41,55). Cette tumeur est le plus souvent diagnostiquée avant l'âge de 8 ans (55) et dans notre étude la fréquence était maximale entre 5 et 13 ans. Elle est symptomatique chez 3,4% des patients de notre cohorte ce qui est similaire aux données disponibles dans la littérature (entre 1,5 à 5% des patients) (23,41,55). Le risque de développer une autre tumeur du SNC est faible (entre 1,5 à 2% des cas) mais plus élevé que dans la population générale. Il s'agit principalement des gliomes de bas grade de la fosse postérieure (41). Les patients de notre étude ont présenté dans 1,9% des cas un autre type de tumeur cérébrale. Un seul patient avait un diagnostic confirmé de TMGNP, soit moins de 1% de cette cohorte, ce qui est similaire à ce qui est décrit dans la littérature pour la population pédiatrique. La prévalence de la TMGNP est comprise entre 5 et 10% chez les adultes (41). Il n'y avait pas de patients atteints de rhabdomyosarcome et de leucémie juvénile myélomonocytaire dans cette cohorte.

Cette étude a permis de préciser les caractéristiques cliniques de la population pédiatrique NF1 lilloise et de confronter nos résultats à ceux déjà publiés. La fréquence des principales manifestations cliniques de notre étude est proche de ce qui est décrit dans la littérature à l'exception de certains symptômes comme par exemple les troubles attentionnels ou encore la présence de neurofibromes plexiformes superficiels. Nos résultats sont inférieurs à ce qui est décrit et cela peut s'expliquer par le caractère rétrospectif de notre étude. Par ailleurs, si la prévalence rapportée des manifestations cliniques varie selon les publications, cela peut être lié à l'existence de biais de sélection liés à l'âge des patients (la définition de l'âge pédiatrique étant variable) et au lieu de suivi des patients étudiés (centres de référence versus autres hôpitaux). Il est à noter, pour caractériser une même atteinte,

l'utilisation de critères diagnostiques cliniques et l'emploi de techniques d'imagerie variables.

La seconde partie de ce travail concernait l'évaluation du suivi de ces patients par la réalisation d'un chemin clinique permettant de connaître la concordance entre les modalités de prise en charge du suivi des patients pédiatriques atteints de NF1 au CHU de Lille et les recommandations nationales françaises de 2002 et ainsi d'analyser les écarts éventuels de prise en charge.

Historiquement, les chemins cliniques ont été développés aux États-Unis, en Australie et au Royaume-Uni comme moyen de réduire les coûts liés à la santé tout en offrant une prise en charge de qualité aux patients. Puis, le chemin clinique est devenu un instrument de standardisation, dans le but de réduire les variations de pratique, d'assurer et d'améliorer la qualité et la sécurité des patients. En 2003, Saint et al, ont publié que près de 80% des hôpitaux américains utilisent les chemins cliniques dans leur pratique courante (56). Actuellement, il existe plus de 45 maladies pour lesquelles des chemins cliniques ont été publiés et ceci dans plus de 20 pays (57). L'évaluation des pratiques des soins à travers l'utilisation de chemin clinique en pédiatrie se développe mais reste isolée. La plupart des publications concerne la prise en charge dans le département des urgences pédiatriques (58,59). Dans le cadre de l'accident vasculaire cérébral pédiatrique, Delaroche et al, ont montré que l'utilisation d'un chemin clinique permettait une prise en charge médicale plus rapide avec réalisation de l'IRM cérébrale dans les 4 heures versus 17 heures après l'arrivée aux urgences pédiatriques (58). Ender et al, ont montré que l'utilisation d'un chemin clinique dans la prise en charge de la douleur de la crise vaso-occlusive de patients pédiatriques drépanocytaires permettait une prise en charge plus rapide de la douleur

(59). Il existe cependant peu de chemins cliniques publiés en pédiatrie pour la prise en charge de maladie chronique. En néphrologie pédiatrique, Mammen et al ont récemment publié un travail sur l'intérêt que pourrait présenter l'utilisation de chemins cliniques et leurs bénéfices en termes de coordination, d'efficacité et d'amélioration de la qualité des soins. Leur introduction dans la pratique clinique de routine nécessite des adaptations mais cette démarche a une influence positive pour le patient et sur le système de soins. Les auteurs plaident pour l'utilisation plus généralisée de cet outil de qualité en néphrologie pédiatrique (57).

Dans notre étude, les écarts entre la prise en charge réelle des patients et celle, théorique, correspondant aux recommandations nationales françaises de 2002 (43) sont importants. Toutes spécialités confondues, seulement 26% des patients assistent aux consultations de suivi théoriquement attendues. On note une diminution constante de la fréquentation des consultations en fonction de l'âge. En effet, par classe d'âge, les patients se sont présentés entre 0 et 5 ans à 34,5% des consultations de suivies attendues, entre 5 et 13 ans à 22,7% et entre 13 et 17 ans à 16,9%. Si les recommandations concernant le suivi pédiatrique des maladies génétiques se développent de plus en plus, il existe peu ou pas de publications évaluant la concordance entre la prise en charge théorique et celle observée. Cette faible concordance peut s'expliquer par une faible adhésion des patients à leur suivi, sachant que la moitié d'entre eux n'ont pas une forme grave de la maladie. Cet écart peut aussi s'expliquer par le besoin d'adapter ces recommandations en fonction des patients (groupe de patients plus à risque, tranche d'âge) mais également d'améliorer la prise en charge proposée en optimisant l'éducation thérapeutique et les stratégies de suivi à long terme.

Dans le cadre de cette étude, nous avons souhaité connaître cet écart de prise en charge pour chacune des 4 principales spécialités impliquées dans ce suivi afin de les analyser et de tenter d'en comprendre les causes. Au cours de leur suivi, 36% des patients ont assisté à la consultation de suivi annuelle neurologique programmée. La participation au suivi diminue au cours du temps, passant de 42% pour les enfants âgés de 0 à 5 ans pour atteindre 22,5% entre 13 et 17 ans. Or les difficultés d'apprentissage et les troubles de l'attention constituent un problème important dans cette pathologie, puisqu'ils concernaient un quart des patients de notre étude et prédominaient dans la classe d'âge des 5 à 13 ans. Ces troubles concernent les déficits du QI, la fonction exécutive, l'attention et la motricité (21,60). Certains enfants peuvent présenter des troubles du comportement, un syndrome de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité et des troubles du spectre autistique (49,61). L'enjeu du suivi neurologique est donc la reconnaissance précoce des difficultés comportementales et d'apprentissage, le dépistage des céphalées et de l'épilepsie chez ces enfants et adolescents pour faciliter une intervention rapide comme par exemple une scolarité adaptée ou la mise en place d'un traitement médicamenteux. Le suivi neurologique est important à chaque âge et il semble intéressant de réfléchir à comment optimiser la participation des patients.

Quarante-deux pour cent des patients assistaient à la consultation d'ophtalmologie annuelle de suivi recommandée. Les patients étaient principalement vus en consultation entre 0 et 13 ans. La survenue d'un GVO chez un patient NF1 étant plus élevée avant l'âge de 8 ans, il semble important de privilégier le suivi ophtalmologique rapproché entre 0 et 8 ans. L'examen neuro-ophtalmologique répété est recommandé pour le dépistage précoce du GVO chez les enfants âgés de moins de 8 ans (49). Il comprend entre autres des tests d'acuité visuelle, la réalisation d'un champ visuel, l'évaluation de la vision des couleurs, des réflexes pupillaires et de la

motricité oculaire (49,57). Caen et al ont montré que dans de nombreux centres européens le dépistage du GVO par l'examen ophtalmologique était réalisé tous les 6 mois chez les enfants de moins de 6 mois puis annuellement à partir de cet âge (57). L'IRM cérébrale systématique n'est toutefois pas recommandée, une IRM normale au diagnostic n'excluant pas le développement secondaire d'une tumeur et la présence d'un GVO asymptomatique n'étant pas une indication thérapeutique. Le suivi ophtalmologique pourrait être adapté en fonction de l'âge du patient avec un suivi au moins tous les 6 mois avant l'âge de 6 ans puis tous les ans à deux ans par la suite. Ce suivi est à coordonner avec les neurochirurgiens et oncologues pédiatres. En effet, l'enjeu dans la prise en charge des GVO est double, oncologique mais surtout fonctionnel. Le développement de nouvelles molécules antiangiogéniques notamment comme le Bevacizumab, a permis d'améliorer les chances de récupération visuelle en cas de baisse d'acuité visuelle et/ou de diminution du champ visuel chez ces patients (62). Il est probable qu'un dépistage précoce de cette atteinte fonctionnelle visuelle pourrait permettre la mise en place d'un traitement rapidement et ainsi conduire à une meilleure récupération.

Seize pour cent des patients se sont présentés à la consultation annuelle de suivi de dermatologie. Ils assistaient à 24% des consultations entre 0 et 5 ans puis à environ 11% entre 5 et 17 ans. Les xanthogranulomes juvéniles étaient présents chez 4,9% des patients de notre cohorte. Ils survenaient généralement dans les deux premières années de vie et régressaient lentement. Il a été suspecté un risque accru de leucémie myéloïde chronique chez les enfants atteints de NF1 et de xanthogranulomes juvéniles mais ce lien n'est pas clairement établi (63). Les neurofibromes cutanés apparaissent dans l'enfance et se développent à l'adolescence et à l'âge adulte. Ils ont de lourdes conséquences psychologiques et sociales et peuvent être retirés chirurgicalement dans certaines situations (23). Les

neurofibromes plexiformes particulièrement au niveau de la tête et du cou (présents dans 3 à 5% des cas) sont présents chez les jeunes enfants souvent avant 5 ans et sont à surveiller cliniquement et par l'IRM cérébrale (20,23). Par ailleurs, chez tous les patients, la survenue d'une douleur, l'augmentation rapide de la taille d'un NF plexiforme ou cutané, avec ou sans changement de consistance de la masse et/ou apparition d'un déficit neurologique doit faire envisager rapidement la réalisation d'examen complémentaires d'imagerie : une IRM centrée et éventuellement un TEP/TDM au Fluorodeoxyglucose (58). En effet, la survenue d'une TMGNP dans la population pédiatrique est rare (< 1%), mais ne doit pas être méconnue. Le risque de développer une TMGNP est plus élevé chez les patients ayant plusieurs neurofibromes sous-cutanés non accessibles à l'examen clinique. Les facteurs de risque de NF profonds dans la population pédiatrique (moins de 17 ans) sont la présence d'une xanthogranulomatose juvénile et l'association NF sous-cutané et plexiforme (59). Le risque de développer une TMGNP est associé à la présence de neurofibromes profonds. Les adolescents et jeunes adultes asymptomatiques devraient bénéficier d'une IRM corps entier à la recherche de neurofibromes de localisation profonde pour évaluer le risque de développer une TMGNP et déterminer la suite du suivi oncologique (44). Le suivi dermatologique semble important à tous les âges en collaboration avec les chirurgiens plastiques et les oncologues pédiatres pour certaines prises en charge.

Seulement 11% des patients assistent à la consultation de suivi annuelle orthopédique. Le suivi est faible dans la classe d'âge des 0 à 5 ans (9%) et augmente progressivement au cours du temps pour atteindre presque 20% entre 13 et 17 ans. La présence d'une scoliose était fréquente dans notre cohorte, touchant 13% des patients et se développait pendant l'enfance et l'adolescence. Il existe deux formes de scoliose chez les patients pédiatriques NF1 : un type dystrophique et un type non-

dystrophique. Le type dystrophique avec des courbes angulaires prononcées ayant une présentation plus précoce et une progression rapide, nécessite une prise en charge orthopédique. La forme non dystrophique avec une courbe plus régulière se rapproche de la scoliose idiopathique de l'adolescent mais est associée dans le contexte de NF1 à un plus grand risque de pseudarthrose (25). La fréquence des cyphoscolioses (entre 10-30% des individus) chez les patients suivis pour une NF1 justifie un examen annuel de la colonne vertébrale durant l'enfance et l'adolescence. Par ailleurs, ces patients risquent dans la petite enfance de présenter une dysplasie orbitaire et une pseudarthrose congénitale mais ces complications sont rares (respectivement 2% et moins de 1%). Il semble donc essentiel de surveiller les patients ayant des atteintes orthopédiques précoces et de dépister la survenue d'une scoliose après l'âge de 5 ans. Le suivi dans cette spécialité pourrait être adapté en fonction de l'âge.

La création d'une base de données centralisée avec mise en place d'une cohorte prospective pourrait permettre d'étudier cette population pédiatrique dans le but d'identifier précocement des facteurs de risque de complications graves comme par exemple la transformation maligne d'un neurofibrome profond. Sbidian et al ont montré dans une cohorte de 746 enfants que les facteurs de risque associés à la présence de neurofibrome profond (non accessible à l'examen clinique et à risque de transformation maligne) étaient l'âge (OR = 1,16 [1,07-1,27]), les xanthogranulomes (OR = 5,85 [2,18-15,89]) et la présence simultanée de neurofibromes sous-cutanés et plexiformes (OR = 6,80 [1,52-30,44]) (64). Dans une autre étude chez des patients NF1 adultes, il a été validé un score permettant de définir un phénotype plus à risque d'avoir des neurofibromes profonds (65). Quatre variables sont associées indépendamment aux risques de présenter des neurofibromes profonds : au moins deux neurofibromes sous-cutanés (odds ratio (OR) = 4,7, [2,1-10,5]), un âge inférieur

ou égale à 30 ans (OR = 3,1, [1,4-6,8]), l'absence de neurofibromes cutanés (OR = 2,6, [0,9-7,5]) et la présence de moins de six TCLs (OR = 2,0 [0,9-4,6]) (65). L'identification plus précise des enfants à risque de développer des neurofibromes profonds pourrait justifier la réalisation d'une IRM corps entier plus précocement et envisager une prise en charge oncologique en cas de neurofibromes plexiformes progressifs ou s'il existe une transformation maligne.

La meilleure compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des cancers dans la NF1 a permis l'émergence de nouvelles thérapies ciblées. Les travaux de Jessen et al, ont permis d'identifier la voie de signalisation RAS/ERK/MAP kinase comme essentielle dans la croissance des tumeurs des gaines nerveuses périphériques dans le cadre de la NF1 et ont fourni un rationnel solide pour tester les inhibiteurs de MEK dans les essais cliniques sur la NF1 (66). Un essai clinique de phase I étudiant le Selumetinib, un inhibiteur de MAPK kinase (MEK 1 et 2), chez les enfants atteints de neurofibromatose de type 1 ayant des neurofibromes plexiformes inopérables, a suggéré un bénéfice chez ces patients avec une diminution du volume tumoral de 20% par rapport au volume tumoral initial chez 71% des enfants sans toxicités majeures [ClinicalTrials.gov, numéro NCT01362803, (40)]. Un essai clinique de phase II impliquant un inhibiteur de IMEK, le PD-0325901, est actuellement en cours chez des adolescents et adultes ayant un neurofibrome plexiforme non opérable (ClinicalTrials.gov NCT02096471). D'autres thérapies ciblées, comme par exemple l'Imatinib Mesylate, un inhibiteur de l'activité tyrosine kinase du récepteur BCR-ABL agissant sur le microenvironnement tumoral, a montré une régression du volume des neurofibromes plexiformes d'au moins 20% chez 26% des patients (âgés de 3 à 65 ans) traités au moins 6 mois dans essai de phase II [ClinicalTrials.gov, numéro NCT01673009, (67)].

Le nombre de consultation de suivi auxquelles les patients adolescents assistent n'est que de 1,6 consultations/patient entre 13 et 17 ans. Or, le suivi dans un centre de référence des patients de cette tranche d'âge est particulièrement important pour dépister, éduquer et informer les patients jeunes adultes sur les symptômes et complications les plus fréquentes et sur le risque de développer des tumeurs bénignes et malignes à différents âges de leur vie (20,23). L'enjeu du suivi de cette classe d'âge est aussi la transition entre médecine pédiatrique et médecine d'adulte car il existe un risque important d'arrêt du suivi à cette période charnière (68). Il n'existe actuellement pas de recommandation spécifique pour guider cette transition pour les patients atteints de maladies rares telle que la NF1 (69). Van Lierde et al, exposent le besoin de créer des programmes spécifiques pour faciliter cette transition et permettre une meilleure adhésion des patients au suivi pour dépister précocement les complications (69). Les complications oncologiques (tumeurs malignes des tissus conjonctifs et autres tissus mous et tumeurs cérébrales) sont la cause de mortalité principale avant l'âge de 40 ans (3,70).

L'évaluation du retentissement psychique et physique de la maladie n'a pas été réalisée au cours de cette étude. L'évaluation de la qualité de vie des patients NF1 est un aspect du suivi qu'il serait également intéressant de prendre en considération dans l'étude de notre cohorte. Ferner et al, ont développé et validé un questionnaire spécifique de qualité de vie pour les patients NF1 adultes (71). Cette étude a montré chez 32% des patient des troubles anxiodépressifs et chez plus de 40% un ressenti négatif de leur pathologie vis-à-vis de leurs perspectives de vie. Une récente étude a validé un questionnaire d'auto-évaluation le PedsQ Neurofibromatosis Type 1 Module, composé de différentes échelles spécifiques aux symptômes (neurologiques, dermatologiques ou psychologiques) et aux problèmes liés à la NF1 pouvant être utilisé dans une large tranche d'âge de patients pédiatriques (72).

Cette réflexion autour d'un chemin clinique permet de réfléchir à un référentiel d'audit validé par les professionnels de santé amenés à prendre en charge ces patients et d'objectiver le suivi réel des patients pédiatriques suivis pour une NF1 au CHU de Lille. Depuis la création de la grille de recueil, un PNDS pour la NF1 a été publié. Il se base sur les recommandations françaises de 2002 qui sont celles que nous avons également utilisées dans ce travail (45). Le PNDS définit cependant de manière plus détaillée les modalités de dépistage des principales complications de la NF1 mais le rythme du suivi reste le même, annuel, pour les spécialités que sont la dermatologie, l'orthopédie, la neurologie et l'ophtalmologie. Ce travail met en évidence un écart important entre le suivi réalisé et le suivi proposé par ces recommandations. Il nous semble intéressant de réfléchir à l'amélioration des pratiques en proposant un suivi en fonction de l'âge pour l'ophtalmologie et l'orthopédie. Par ailleurs, ce travail soulève l'intérêt d'une consultation spécialisée pédiatrique dédiée, avec des missions d'éducation thérapeutique et de coordination des différents spécialistes impliqués dans le dépistage des complications de la maladie. La neurologie et la dermatologie pédiatrique sont des spécialités dont l'implication dans le suivi à tous les âges est prépondérante. Ces spécialistes semblent donc être les mieux placés pour assurer ce rôle de coordination de la prise en charge des patients porteurs d'une NF1. Une consultation dédiée avec une infirmière coordinatrice, un calendrier avec rappel informatique des prochains rendez-vous et la mise en place d'hôpitaux de jour pluridisciplinaires pourraient permettre de grouper les consultations de suivi systématique et les examens complémentaires à réaliser et ainsi favoriser l'adhésion des patients au suivi. Ce travail permet d'envisager l'utilisation d'une fiche trajectoire (exemple de fiche trajectoire en Annexe 5) pour chaque patient sous forme d'une check-list récapitulant les évaluations cliniques recommandées et diffusée aux professionnels de santé.

5 CONCLUSION

La réalisation de cette étude permet de connaître la prévalence des manifestations cliniques et comorbidités de la population pédiatrique NF1 lilloise. Ce travail objective le suivi des enfants, permet de connaître les écarts de prise en charge et de proposer de nouvelles approches dans une démarche d'amélioration continue de la qualité des soins et de la prise en charge des patients.

Dans une pathologie chronique et héréditaire aux complications potentiellement graves nécessitant un suivi régulier, il semble intéressant de proposer une consultation dédiée à sa prise en charge. Le suivi de ces patients permet le dépistage précoce des complications de la maladie. De nouvelles stratégies thérapeutiques se développent et un plus grand nombre de patients pédiatriques pourraient bénéficier dans le futur de ces médicaments innovants. Le suivi conditionne également la suite de la prise en charge avec l'importance de la transition entre la médecine pédiatrique et la médecine adulte.

L'étude d'une cohorte prospective pourrait permettre de mieux connaître cette population en termes de besoin de soins, d'identification des groupes de patients à risque et d'optimisation de la prise en charge globale des patients et de leur famille à tous les âges de leur vie.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Evans DG, Howard E, Giblin C, Clancy T, Spencer H, Huson SM, et al. Birth incidence and prevalence of tumor-prone syndromes: estimates from a UK family genetic register service. *Am J Med Genet A*. 2010 Feb;152A(2):327–32.
2. Rasmussen SA, Yang Q, Friedman JM. Mortality in neurofibromatosis 1: an analysis using U.S. death certificates. *Am J Hum Genet*. 2001 May;68(5):1110–8.
3. Masocco M, Kodra Y, Vichi M, Conti S, Kanieff M, Pace M, et al. Mortality associated with neurofibromatosis type 1: a study based on Italian death certificates (1995-2006). *Orphanet J Rare Dis*. 2011 Mar 25;6(1):11.
4. Uusitalo E, Leppävirta J, Koffert A, Suominen S, Vahtera J, Vahlberg T, et al. Incidence and Mortality of Neurofibromatosis: A Total Population Study in Finland. *J Invest Dermatol*. 2015 Mar;135(3):904–6.
5. McKeever K, Shepherd CW, Crawford H, Morrison PJ. An epidemiological, clinical and genetic survey of neurofibromatosis type 1 in children under sixteen years of age. *Ulster Med J*. 2008 Sep;77(3):160–3.
6. Sørensen SA, Mulvihill JJ, Nielsen A. Long-Term Follow-up of von Recklinghausen Neurofibromatosis. *N Engl J Med*. 1986 Apr 17;314(16):1010–5.
7. Cawthon RM, Weiss R, Xu G, Viskochil D, Culver M, Stevens J, et al. A Major Segment of the Neurofibromatosis Type 1 Gene: cDNA Sequence, Genomic Structure, and Point Mutations. *Cell*. 1990;62:193–201.
8. Messiaen LM, Callens T, Mortier G, Beysen D, Vandenbroucke I, Van Roy N, et al. Exhaustive mutation analysis of the NF1 gene allows identification of 95% of mutations and reveals a high frequency of unusual splicing defects. *Hum Mutat*. 2000;15(6):541–55.
9. Gutmann DH, Ferner RE, Listerick RH, Korf BR, Wolters PL, Johnson KJ. Neurofibromatosis type 1. *Nat Rev Dis Prim*. 2017 Feb 23;3:17004.
10. Sabbagh A, Pasmant E, Imbard A, Luscan A, Soares M, Blanché H, et al. NF1 molecular characterization and neurofibromatosis type I genotype-phenotype correlation: the French experience. *Hum Mutat*. 2013 Nov;34(11):1510–8.
11. Easton DF, Ponder MA, Huson SM, Ponder BA. An analysis of variation in expression of neurofibromatosis (NF) type 1 (NF1): evidence for modifying genes. *Am J Hum Genet*. 1993 Aug;53(2):305–13.
12. Pasmant E, Vidaud M, Vidaud D, Wolkenstein P. Neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *J Med Genet*. 2012 Aug;49(8):483–9.
13. Pasmant E, Sabbagh A, Spurlock G, Laurendeau I, Grillo E, Hamel M-J, et al. NF1 microdeletions in neurofibromatosis type 1: from genotype to phenotype. *Hum Mutat*. 2010 May 10;31(6):E1506–18.

14. Upadhyaya M, Huson SM, Davies M, Thomas N, Chuzhanova N, Giovannini S, et al. An Absence of Cutaneous Neurofibromas Associated with a 3-bp Inframe Deletion in Exon 17 of the NF1 Gene (c.2970-2972 delAAT): Evidence of a Clinically Significant NF1 Genotype-Phenotype Correlation. *Am J Hum Genet.* 2007;80(1):140–51.
15. Yap Y-S, McPherson JR, Ong C-K, Rozen SG, Teh B-T, Lee ASG, et al. The NF1 gene revisited – from bench to bedside. *Oncotarget.* 2014;5(15):5873–92.
16. Daston MM, Scrable H, Nordlund M, Sturbaum AK, Nissen LM, Ratner N. The protein product of the neurofibromatosis type 1 gene is expressed at highest abundance in neurons, Schwann cells, and oligodendrocytes. *Neuron.* 1992 Mar;8(3):415–28.
17. Brems H, Beert E, De Ravel T, Legius E. Mechanisms in the pathogenesis of malignant tumours in neurofibromatosis type 1. *Lancet Oncol.* 2009;10:508–15.
18. Rasmussen SA, Overman J, Thomson SA, Colman SD, Abernathy CR, Trimpert RE, et al. Chromosome 17 loss-of-heterozygosity studies in benign and malignant tumors in neurofibromatosis type 1. *Genes Chromosomes Cancer.* 2000 Aug;28(4):425–31.
19. Jabbour SA, Davidovici BB, Wolf R. Rare syndromes Glucagonoma and necrolytic migratory erythema.
20. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics C on. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008 Mar;121(3):633–42.
21. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology.* 2005 Oct 11;65(7):1037–44.
22. Galasso C, Lo-Castro A, Di Carlo L, Pitzianti MB, D’Agati E, Curatolo P, et al. Planning deficit in children with neurofibromatosis type 1: a neurocognitive trait independent from attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)? *J Child Neurol.* 2014 Oct;29(10):1320–6.
23. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007 Feb;44(2):81–8.
24. Rossella Vivarelli, MD; Salvatore Grosso, MD; Fulvia Calabrese, MD; MariaAngela Farnetani M, Rosanna Di Bartolo, MD; Guido Morgese, MD; Paolo Balestri M. Epilepsy in Neurofibromatosis 1.
25. Feldman DS, Jordan C, Fonseca L. mammen. *J Am Acad Orthop Surg.* 2010 Jun;18(6):346–57.
26. Stevenson DA, Little D, Armstrong L, Crawford AH, Eastwood D, Friedman JM, et al. Approaches to Treating NF1 Tibial Pseudarthrosis. *J Pediatr Orthop.* 2013;33(3):269–75.

27. Friedrich RE, Stelljes C, Hagel C, Giese M, Scheuer HA. Dysplasia of the orbit and adjacent bone associated with plexiform neurofibroma and ocular disease in 42 NF-1 patients. *Anticancer Res.* 2010 May;30(5):1751–64.
28. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol.* 2007 Mar;61(3):189–98.
29. Gutmann DH, Lin AL, Gutmann DH. Advances in the treatment of neurofibromatosis-associated tumours. *Nat Publ Gr.* 2013;10(10).
30. Abdolrahimzadeh B, Piraino DC, Albanese G, Cruciani F, Rahimi S. Neurofibromatosis: an update of ophthalmic characteristics and applications of optical coherence tomography. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:851–60.
31. Schindera C, Wingeier K, Goeggel Simonetti B, Diepold M, Nauer CB, Fleischhauer J, et al. Macrocephaly in neurofibromatosis type 1: a sign post for optic pathway gliomas? *Child's Nerv Syst.* 2011 Dec 7;27(12):2107–11.
32. Ferner RE, Gutmann DH. International Consensus Statement on Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors in Neurofibromatosis 1. *Cancer Res.* 2002;62(5):187–92.
33. Bien E, Stachowicz-Stencel T, Sierota D, Polczynska K, Szolkiewicz A, Stefanowicz J, et al. Sarcomas in children with neurofibromatosis type 1—poor prognosis despite aggressive combined therapy in four patients treated in a single oncological institution. 2007;
34. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol.* 2014;13:834–43.
35. Singhal S, Birch JM, Kerr B, Lashford L, Evans DGR. Neurofibromatosis type 1 and sporadic optic gliomas. *Arch Dis Child.* 2002 Jul;87(1):65–70.
36. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: neurofibromatosis. Bethesda, Md., USA, July 13-15, 1987. *Neurofibromatosis.* 1988;1(3):172–8.
37. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics.* 2000 Mar;105(3 Pt 1):608–14.
38. Radtke HB, Sebold CD, Allison C, Haidle JL, Schneider G. Neurofibromatosis Type 1 in Genetic Counseling Practice: Recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns.* 2007 Aug 21;16(4):387–407.
39. Brems H, Legius E. Legius syndrome, an Update. *Molecular pathology of mutations in SPRED1.* *Keio J Med.* 2013;62(4):107–12.
40. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, Fisher MJ, Weiss B, Kim A, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016 Dec 29;375(26):2550–60.
41. Evans DGR, Salvador H, Chang VY, Erez A, Voss SD, Schneider KW, et al. Cancer and Central Nervous System Tumor Surveillance in Pediatric Neurofibromatosis 1. *Clin Cancer Res.* 2017 Jun 15;23(12):e46–53.

42. Tabori U, Hansford JR, Achatz MI, Kratz CP, Plon SE, Frebourg T, et al. Clinical Management and Tumor Surveillance Recommendations of Inherited Mismatch Repair Deficiency in Childhood. *Clin Cancer Res*. 2017 Jun 1;23(11):e32–7.
43. Pinson S, Créange A, Barbarot S, Stalder JF, Chaix Y, Rodriguez D, et al. [Recommendations for the treatment of neurofibromatosis type 1]. *J Fr Ophthalmol*. 2002 Apr;25(4):423–33.
44. Tonsgard JH. Clinical Manifestations and Management of Neurofibromatosis Type 1.
45. Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Neurofibromatose 1 Texte du PNDS Centre de référence labellisé NEUROFIBROMATOSSES. Décembre 2016.
46. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Méthodes et outils des démarches qualité pour les établissements de santé. Paris: Anaes ; 2000.
47. Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale. Bases méthodologiques de l'évaluation des pratiques professionnelles. L'audit clinique. Avril 1999.
48. HAS Chemin clinique. Une méthode d'amélioration de la qualité. Juin 2004.
49. LIDZBA K, GRANSTRÖM S, LINDENAU J, MAUTNER V-F. The adverse influence of attention-deficit disorder with or without hyperactivity on cognition in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2012 Oct;54(10):892–7.
50. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int*. 2018 Jan;60(1):70–5.
51. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Gareth Evans D, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. 2007;44:81–8.
52. Heervä E, Koffert A, Jokinen E, Kuorilehto T, Peltonen S, Aro HT, et al. A controlled register-based study of 460 neurofibromatosis 1 patients: increased fracture risk in children and adults over 41 years of age. *J Bone Miner Res*. 2012 Nov;27(11):2333–7.
53. Brunetti-Pierri N, Doty SB, Hicks J, Phan K, Mendoza-Londono R, Blazo M, et al. Generalized metabolic bone disease in Neurofibromatosis type I. *Mol Genet Metab*. 2008;94(1):105–11.
54. Ferrari F, Masurel A, Olivier-Faivre L, Vabres P. Juvenile Xanthogranuloma and Nevus Anemicus in the Diagnosis of Neurofibromatosis Type 1. *JAMA Dermatology*. 2014 Jan 1;150(1):42.
55. Listernick R, Ferner RE, Liu GT, Gutmann DH. Optic pathway gliomas in neurofibromatosis-1: controversies and recommendations. *Ann Neurol*. 2007 Mar;61(3):189–98.
56. Saint S, Hofer TP, Rose JS, Kaufman SR, McMahan LF. Use of critical pathways to improve efficiency: a cautionary tale. *Am J Manag Care*. 2003 Nov;9(11):758–65.

57. Mammen C, Matsell DG, Lemley K V. The importance of clinical pathways and protocols in pediatric nephrology. *Pediatr Nephrol*. 2014 Oct 18;29(10):1903–14.
58. DeLaroche AM, Sivaswamy L, Farooqi A, Kannikeswaran N. Pediatric Stroke Clinical Pathway Improves the Time to Diagnosis in an Emergency Department. *Pediatr Neurol*. 2016 Dec;65:39–44.
59. Ender KL, Krajewski JA, Babineau J, Tresgallo M, Schechter W, Saroyan JM, et al. Use of a clinical pathway to improve the acute management of vaso-occlusive crisis pain in pediatric sickle cell disease. *Pediatr Blood Cancer*. 2014 Apr;61(4):693–6.
60. Lorenzo J, Barton B, Arnold SS, North KN. Developmental Trajectories of Young Children with Neurofibromatosis Type 1: A Longitudinal Study from 21 to 40 Months of Age. *J Pediatr*. 2015;166:1006–1012.e1.
61. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis Type 1 and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2013 Dec 1;132(6):e1642–8.
62. Avery RA, Hwang EI, Jakacki RI, Packer RJ. Marked Recovery of Vision in Children With Optic Pathway Gliomas Treated With Bevacizumab. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jan 1;132(1):111.
63. Paulus S, Koronowska S, Fölster-Holst R. Association Between Juvenile Myelomonocytic Leukemia, Juvenile Xanthogranulomas and Neurofibromatosis Type 1: Case Report and Review of the Literature. *Pediatr Dermatol*. 2017 Mar;34(2):114–8.
64. Sbidian E, Hadj-Rabia S, Riccardi VM, Valeyrie-Allanore LL, Barbarot S, Chosidow O, et al. Clinical characteristics predicting internal neurofibromas in 357 children with neurofibromatosis-1: results from a cross-sectional study. *Orphanet J Rare Dis*. 2012 Sep 3;7(1):62.
65. Sbidian E, Wolkenstein P, Valeyrie-Allanore L, Rodriguez D, Hadj-Rabia S, Ferkal S, et al. NF-1Score: a prediction score for internal neurofibromas in neurofibromatosis-1. *J Invest Dermatol*. 2010 Sep;130(9):2173–8.
66. Jessen WJ, Miller SJ, Jousma E, Wu J, Rizvi TA, Brundage ME, et al. MEK inhibition exhibits efficacy in human and mouse neurofibromatosis tumors. *J Clin Invest*. 2013 Jan 2;123(1):340–7.
67. Robertson KA, Nalepa G, Yang F-C, Bowers DC, Ho CY, Hutchins GD, et al. Imatinib mesylate for plexiform neurofibromas in patients with neurofibromatosis type 1: a phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2012 Dec;13(12):1218–24.
68. Kennedy A, Sawyer S. Transition from pediatric to adult services: are we getting it right? *Curr Opin Pediatr*. 2008 Aug;20(4):403–9.
69. Van Lierde A, Menni F, Bedeschi MF, Natacci F, Guez S, Vizziello P, et al. Healthcare transition in patients with rare genetic disorders with and without developmental disability: Neurofibromatosis 1 and williams-beuren syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2013 Jul;161(7):1666–74.

70. Wilding A, Ingham SL, Lalloo F, Clancy T, Huson SM, Moran A, et al. Life expectancy in hereditary cancer predisposing diseases: an observational study. *J Med Genet.* 2012 Apr;49(4):264–9.
71. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, Williams V, Leschziner GD, Afridi SK, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes.* 2017 Jan 14;15(1):34.
72. Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. PedsQL Neurofibromatosis Type 1 Module for children, adolescents and young adults: feasibility, reliability, and validity. *J Neurooncol.* 2018 Apr 22;137(2):337–47.

