

## MISES AU POINT INTERACTIVES

## Taches café au lait chez l'enfant



→ M. RYBOJAD  
Hôpital Saint-Louis, PARIS.

**L**es taches café au lait (TCL) sont des macules brun clair, fréquentes chez les enfants, dont la taille varie entre 0,5 et 50 cm de diamètre. Après avoir éliminé cliniquement, voire histologiquement, un certain nombre de diagnostics différentiels (naevus, pigmentation post-inflammatoire, mastocytose cutanée...), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL.

La présence de moins de 3 TCL chez un enfant peut être considérée comme normale. En revanche, la présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une neurofibromatose de type 1 (NF1). En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de la NF1. Le diagnostic de la maladie repose sur des critères cliniques validés. Le diagnostic moléculaire doit être proposé et

impose une prise en charge par un généticien spécialisé dans cette pathologie (conseil génétique).

En cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou "éphélides" des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans).

Entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de NF 1 au cours des premières années de vie.

Enfin, il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la NF 1.

### Définition

Les taches café au lait (TCL) sont des macules pigmentées ovalaires, de coloration brun clair, à contour régulier, d'un diamètre de 0,5 à 50 cm et de localisation ubiquitaire. L'examen histologique de ces lésions met en évidence une augmentation du contenu épidermique en mélanine, sans modification du nombre des mélanocytes, ce qui les distingue des naevus congénitaux qui imposent une prise en charge spécifique.

### Savoir reconnaître une tache café au lait

La TCL correspond à une anomalie congénitale du système mélanocytaire de la peau. Il s'agit d'une macule

de couleur beige à brun, homogène, de taille et de forme très variables. Petites ou moyennes, grossièrement arrondies ou ovalaires, leur taille augmente avec la croissance.

### Taches café au lait isolées

Elles sont relativement banales (10 à 20 % de la population générale) et sont rassurantes quand :

- il n'y a pas d'antécédent familial de NF1 (importance de l'arbre généalogique);
- leur taille est inférieure à 1,5 cm et leur nombre inférieur à 3;
- il n'y a pas de pseudo-lentiginos associées au niveau des plis, ni de signe cardinal de NF1;
- il n'y a pas de nodules de Lisch à l'examen ophtalmologique chez l'enfant et chez ses parents, en sachant qu'ils ne sont visibles qu'après 6 ans;
- elles n'ont pas d'évolutivité ni de dysmorphisme associé.

On peut ainsi rassurer les parents et proposer une simple surveillance.

### Taches café au lait et neurofibromatose

Signe le plus fréquent et le plus précoce de la NF1, les taches café au lait sont quasi constantes et présentes le plus souvent dès la naissance : de dimensions variables (petites à géantes), elles augmentent progressivement en taille et en nombre durant l'enfance. Il s'agit de macules de coloration homogène plus ou moins foncée, parfois à la limite de la visibilité, aux contours bien limités et

de répartition aléatoire. À l'adolescence, elles sont présentes dans plus de 90 % des cas. Cependant, ni leur nombre ni leur taille ne constituent un critère de sévérité de la maladie.

**1. On devra rechercher un syndrome dysmorphique en cas de :**

- retard statural ;
- macrocéphalie (30-50 %) ;
- anomalies squelettiques avec dysplasie congénitale des os longs ou du sphénoïde ;
- cyphoscoliose fréquente ;
- mains trapues ;
- brièveté du V ;
- *pectus excavatum*.

>>> **Des troubles d'apprentissage** sont très fréquents et doivent être pris en charge activement par une équipe entraînée.

>>> **Les lentigines des plis** sont des TCL de petite taille (1-3 mm de diamètre). Il s'agit de macules brun clair, d'apparition plus tardive. Leur localisation axillaire est quasi pathognomonique, mais elles peuvent siéger aux plis inguinaux, sous-mammaires et périnéaux. Elles sont rarement visibles avant 2 ans et notées dans 80 % des cas dès l'âge de 6 ans.

>>> **On insistera sur l'hamartome anémique**, ou hamartome fonctionnel en rapport avec une vasoconstriction permanente des vaisseaux dermiques superficiels. On note la présence de macules claires aux contours émiétés qui ne rougissent pas (absence de vasodilatation) au frottement ou au changement de température. Attention, multiples et/ou de grande taille, elles peuvent être un signe précoce de NF1 !

>>> **Les autres manifestations cutanées** (neurofibrome plexiforme ou cutané) ont une valeur diagnostique essentielle.

**2. Les manifestations extracutanées**

Squelettiques, neurologiques (gliome du chiasma), les manifestations extracuta-

nées imposent un bilan : IRM cérébrale, radiographies du squelette.

**3. Arbre généalogique et conseil génétique**

L'arbre généalogique et le conseil génétique, comme dans toute pathologie génétique, sont indispensables.

La NF1 représente 95 % des neurofibromatoses et correspond à l'une des maladies autosomiques dominantes (AD) les plus fréquentes, avec une incidence d'une naissance sur 3 000. La pénétrance est virtuellement de 100 % à l'âge de 8 ans.

La NF1 est due à des mutations inactivatrices sur le gène *NF1*, gène suppresseur de tumeur codant pour la neurofibromine, protéine régulant négativement la voie de signalisation Ras-MAPK. Il s'agit de diverses mutations (non-sens, micro-délétion/micro-insertion, plus rarement faux sens ou grande délétion) du gène *NF1*, gène suppresseur de tumeur de grande taille (350 kb-60 exons) localisé sur le bras long du chromosome 17 (17q11.2) et codant pour la neurofibromine, protéine cytoplasmique appartenant à la famille des protéines GAP à activité GTPasique. Elle stimule la conversion de la forme active de Ras (Ras-GTP) en forme inactive Ras-GDP et constitue un régulateur négatif de la voie de Ras/MAP kinases, cette dernière interagissant avec la voie de signalisation mTOR.

La neurofibromine intervient donc dans le contrôle de la différenciation et de la prolifération cellulaire. Les mutations germinales sont réparties sur l'ensemble du gène et généralement spécifiques à chaque famille. Il s'agit de mutations *de novo* dans environ la moitié des cas. L'expression phénotypique est variable, même au sein d'une même famille, et peut-être liée à la participation de gènes "modificateurs" actuellement non identifiés.

**4. Diagnostic de la NF1**

Deux critères sont nécessaires (**tableau I**) pour pouvoir poser le diagnostic de NF1.

En cas de TCL peu nombreuses, le diagnostic s'orientera vers une NF2.

Les TCL sont segmentaires dans la NF5, où peuvent coexister sur un même territoire une pseudarthrose tibiale et un neurofibrome plexiforme.

Les TCL familiales, éparses et nombreuses, isolées ou associées à des nodules de Lisch, feront rechercher une NF6.

**5. Conduite à tenir**

Après avoir éliminé cliniquement un certain nombre de diagnostics différentiels (naevus, pigmentation post-inflammatoire, mastocytose cutanée...), la conduite à tenir dépend essentiellement du nombre de TCL :

1. Avant 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 5 mm. Après 12 ans : au moins 6 taches café au lait d'un diamètre supérieur à 15 mm.
2. Au moins 2 neurofibromes ou 1 neurofibrome plexiforme.
3. Pseudo-éphérides axillaires ou inguinales.
4. Gliome des voies optiques.
5. Au moins 2 hamartomes iriens (nodules de Lisch)
6. Une lésion osseuse spécifique (dysplasie sphénoïdale, amincissement de la corticale d'un os long avec ou sans pseudarthrose).
7. Antécédents familiaux directs de NF1.

**TABEAU I :** Critères diagnostiques de la NF1.

## MISES AU POINT INTERACTIVES

- la présence de moins de 3 TCL chez un enfant est normale;
- la présence de plus de 6 TCL doit faire fortement suspecter une NF1. En effet, les TCL sont les signes les plus précoces et les plus fréquents de cette maladie. Le diagnostic moléculaire doit être proposé;
- en cas de TCL multiples, il convient de rechercher d'autres signes de la maladie (petites taches café au lait ou "éphélides" des plis axillaires et inguinaux et du cou, neurofibromes rares chez l'enfant, nodules iriens de Lisch à l'examen ophtalmologique après 6 ans);
- entre 3 et 6 TCL, une surveillance clinique régulière est conseillée car le nombre des TCL augmente rapidement en cas de NF1 au cours des premières années de vie.

### Autres syndromes avec TCL multiples

Il existe d'exceptionnels syndromes avec TCL multiples en dehors de la neurofibromatose de type 1.

#### 1. Le syndrome de Legius

Proche de la NF1, il a été récemment identifié (*New neurofibromatosis 1-like phenotype*).

Le diagnostic est à évoquer en cas de :

- TCL multiples (> 5) et lentigines axillaires ou inguinales (uni ou bilatérales);
- macrocéphalie et phénotype proche du syndrome de Noonan;
- difficultés d'apprentissage;
- mais surtout en l'absence d'autres critères de la NF1.

Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante. Le syndrome de Legius est en rapport avec des mutations du gène *SPRED1* (régulateur négatif de la voie des MAP kinases). Le risque à long terme est mal connu mais beaucoup moins grave que la NF1.

#### 2. TCL et syndrome d'Albright

Le syndrome de McCune-Albright (SMA) est classiquement défini par une triade clinique comportant une dysplasie fibreuse des os (DFO), des taches "café au lait" et une puberté précoce. La prévalence est estimée entre 1/100 000 et 1/1 000 000. La DFO peut impliquer un ou plusieurs sites squelettiques et se manifeste par une boiterie et/ou une douleur et, parfois, par une fracture pathologique. La scoliose est fréquente et peut être évolutive.

Outre la puberté précoce (saignements vaginaux ou développement précoce du tissu mammaire chez les filles, élargissement des testicules et du pénis et comportement sexuel précoce chez les garçons), d'autres endocrinopathies d'hypersécrétion peuvent être présentes (hyperthyroïdie, acromégalie, syndrome de Cushing et hyperphosphaturie). Les taches "café au lait" apparaissent en général durant la période néonatale, mais c'est le plus souvent la puberté précoce ou la DFO qui attirent l'attention médicale. Une atteinte rénale est observée chez environ 50 % des patients.

Le diagnostic du SMA est en général clinique. Des radiographies simples suffisent souvent à diagnostiquer la DFO, mais une biopsie des lésions de DFO peut être effectuée pour confirmer le diagnos-

tic. L'évaluation des patients atteints du syndrome de McCune-Albright doit être guidée par la connaissance de l'ensemble des atteintes possibles et par des examens appropriés. Un test génétique est possible, mais il n'est pas disponible en routine. Le SMA est dû à des mutations somatiques du gène *GNAS* et, plus spécifiquement, à des mutations de la protéine régulatrice de l'AMPc, la protéine Gs alpha.

L'étendue du SMA dépend de la prolifération, de la migration et de la survie des cellules dans lesquelles la mutation a eu lieu spontanément durant le développement embryonnaire

**En conclusion**, on retiendra que :

- la présence de 1 à 3 TCL isolées chez l'enfant d'âge scolaire est le plus souvent sans signification pathologique;
- en présence de 6 TCL ou plus, le diagnostic de NF1 doit être systématiquement suspecté et justifier un examen ophtalmologique et un suivi neuro-pédiatrique. La biologie moléculaire doit être proposée de même qu'une consultation et un conseil génétique concernant le risque de transmission à la descendance;
- le syndrome de Legius (syndrome NF1-like) associe TCL et lentigines axillaires; il n'expose pas au risque de neurofibrome ni de tumeur cérébrale;
- au cours du syndrome de McCune-Albright, les TCL sont le plus souvent larges et segmentaires, à bords irréguliers et déchiquetés et délimités par rapport à la ligne médiane.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.