4 juillet 2025 > TOULOUSE

Inauguration du Centre de référence maladies rares NF1 Pédiatrique

Centre d'enseignement et de congrès Hôpital Pierre-Paul Riquet, Purpan

Conseil génétique et Neurofibromatose de type 1

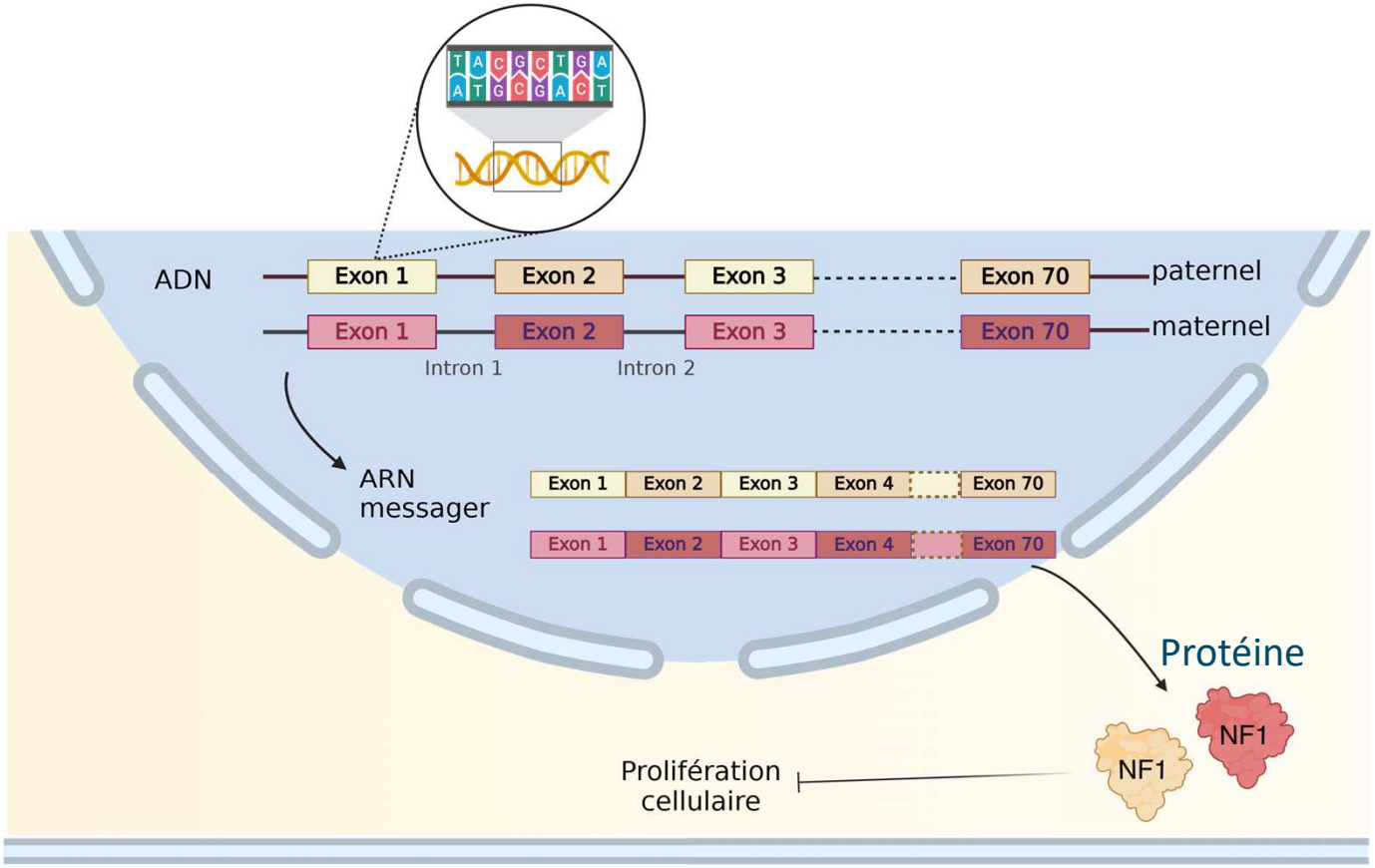
Laetitia MONTEIL (conseillère en génétique)

Dr Olivier PATAT (Médecin généticien)

Génétique médicale, Hôpital Paule de Viguier

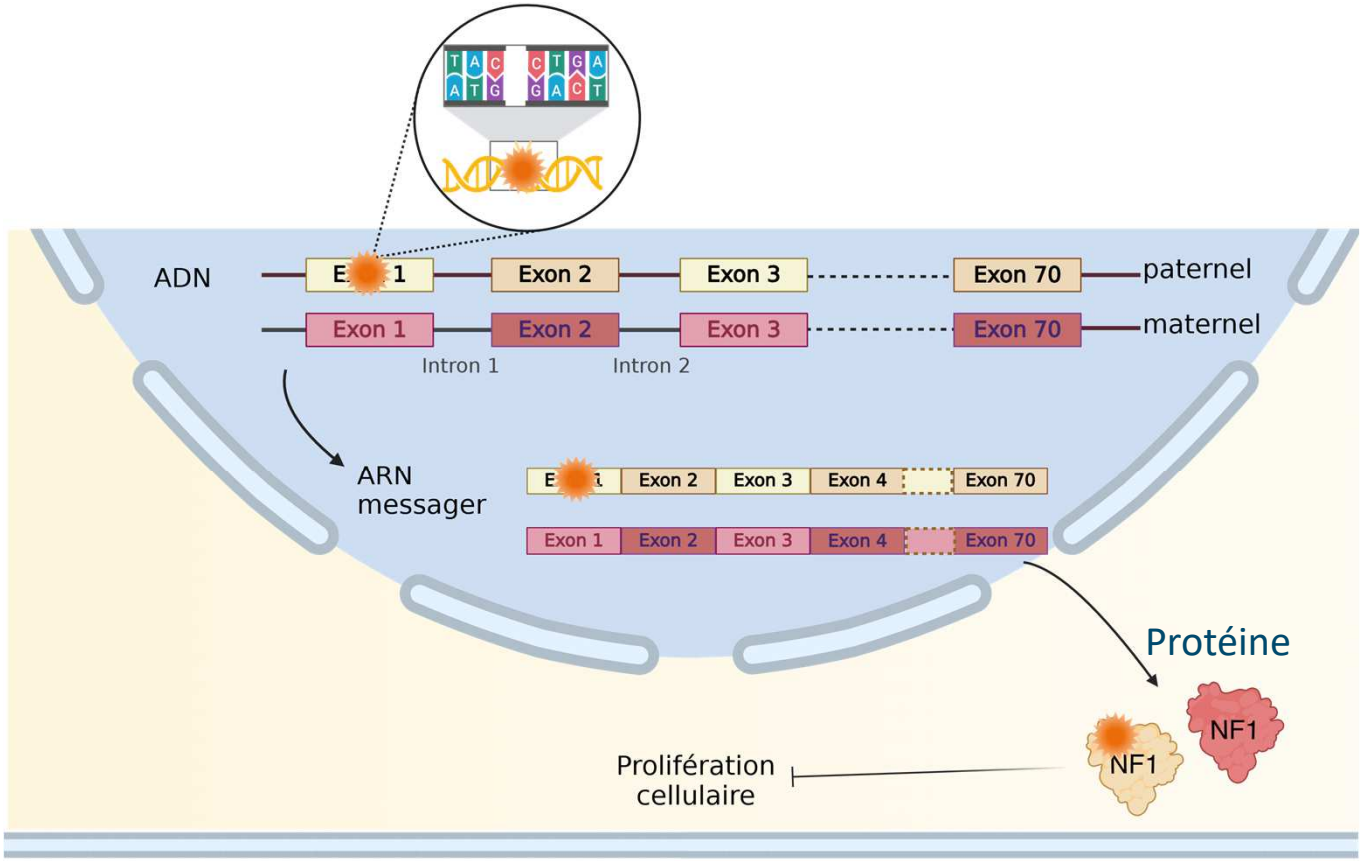
CHU TOULOUSE

Introduction : NF1 et génétique



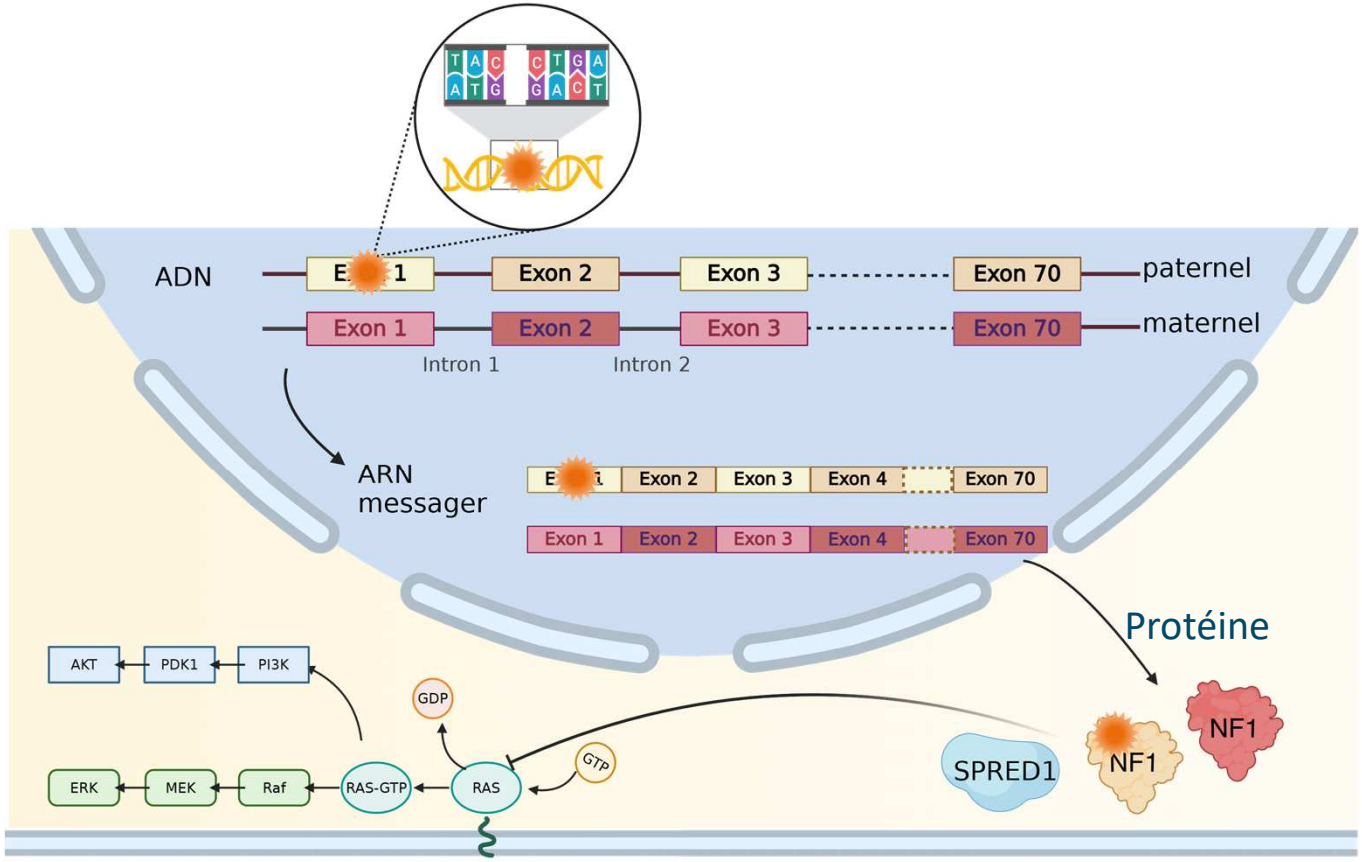
Created with BioRender.com

Introduction : NF1 et génétique



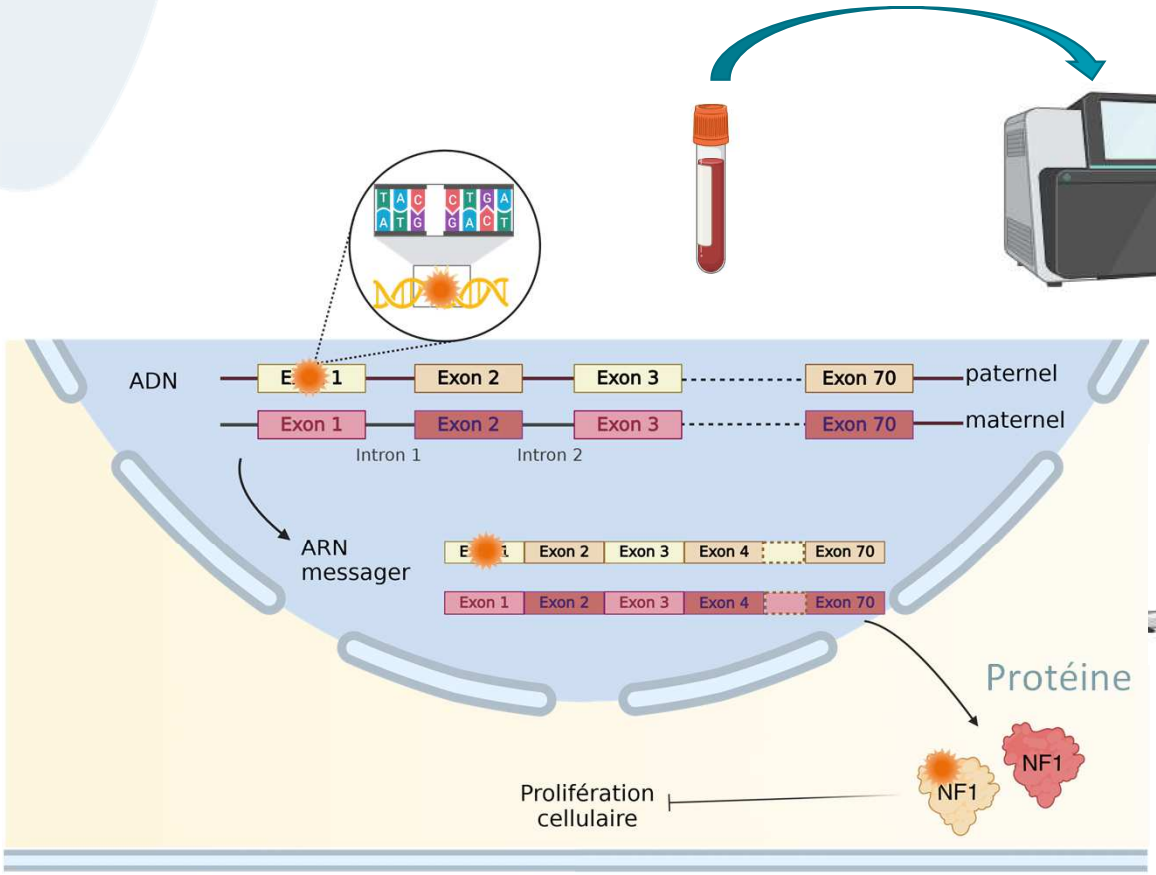
Created with BioRender.com

Introduction : NF1 et génétique



Created with BioRender.com

Introduction : NF1 et génétique

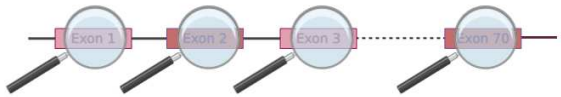


Created with BioRender.com

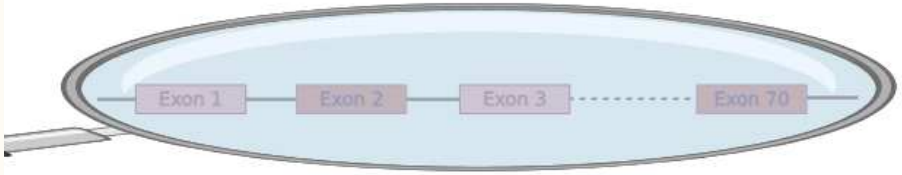
Séquençage, recherche de la mutation

ADN

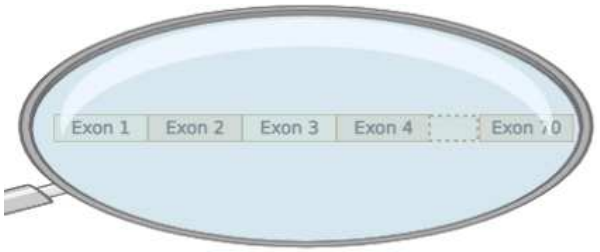
Panel de gènes (exons)



Génome (exons et introns)



ARN messager



Conseil génétique

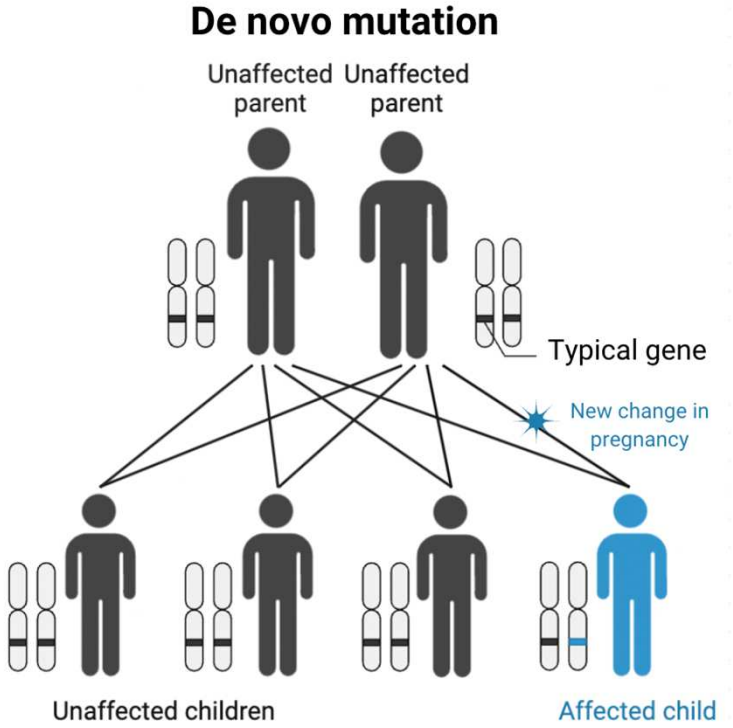


Image : Genetics Corner — AGS Advocacy Association

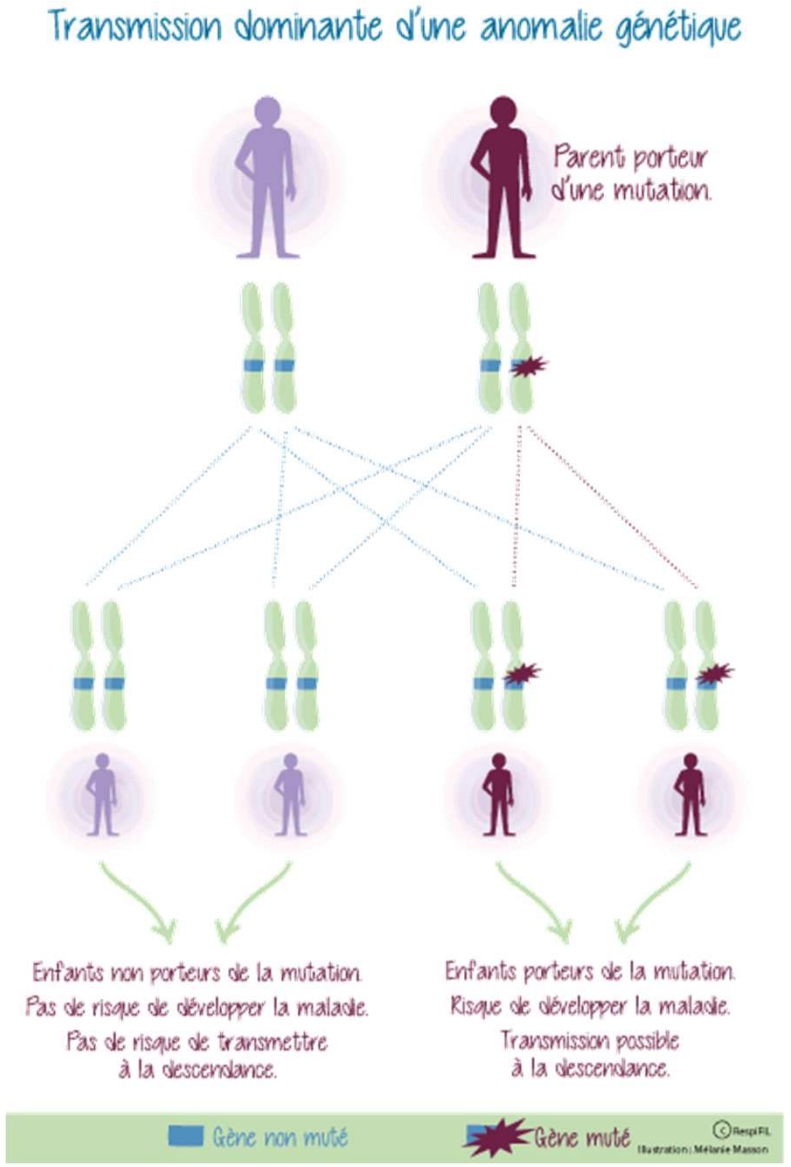
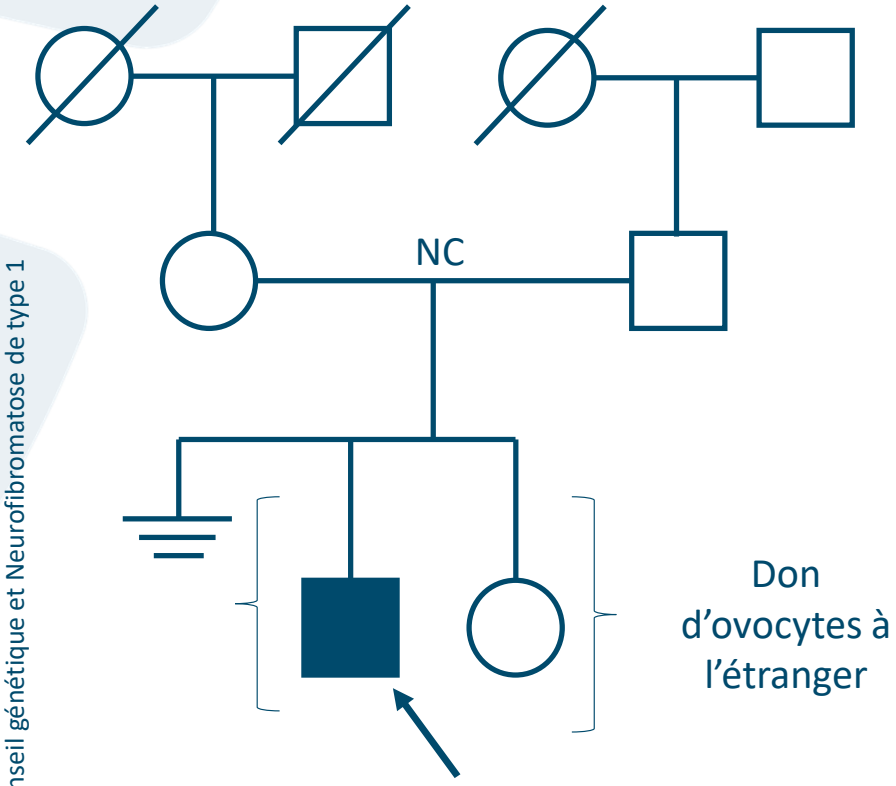


Image : Livret-test-genetique-respifil.pdf

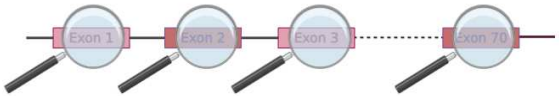
Cas clinique 1, garçon de 6 ans
Lever un doute diagnostique



- **Epilepsie précoce 6 mois, libre de crise après arrêt ttt à 18 mois**
- **Taches café au lait**
- **Pas d'autre critère**
  - IRM cérébrale
  - Examen ophtalmologique
- **Neurodéveloppement :**
  - 4 ans : Trouble de la parole et du graphisme
  - 6 ans : RAS
- **Apparition lentigines 5 ans**

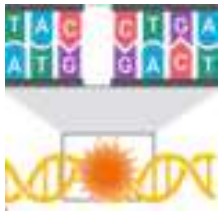
Cas clinique 1, garçon de 6 ans
Lever un doute diagnostique

Panel

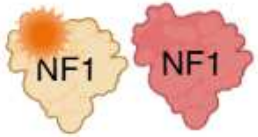


Exons et jonctions exons introns de NF1 et de diagnostics différentiels (*SPRED1*…)

Variation exon 37, c.4973_4978del p.Ile1658_Tyr1659del



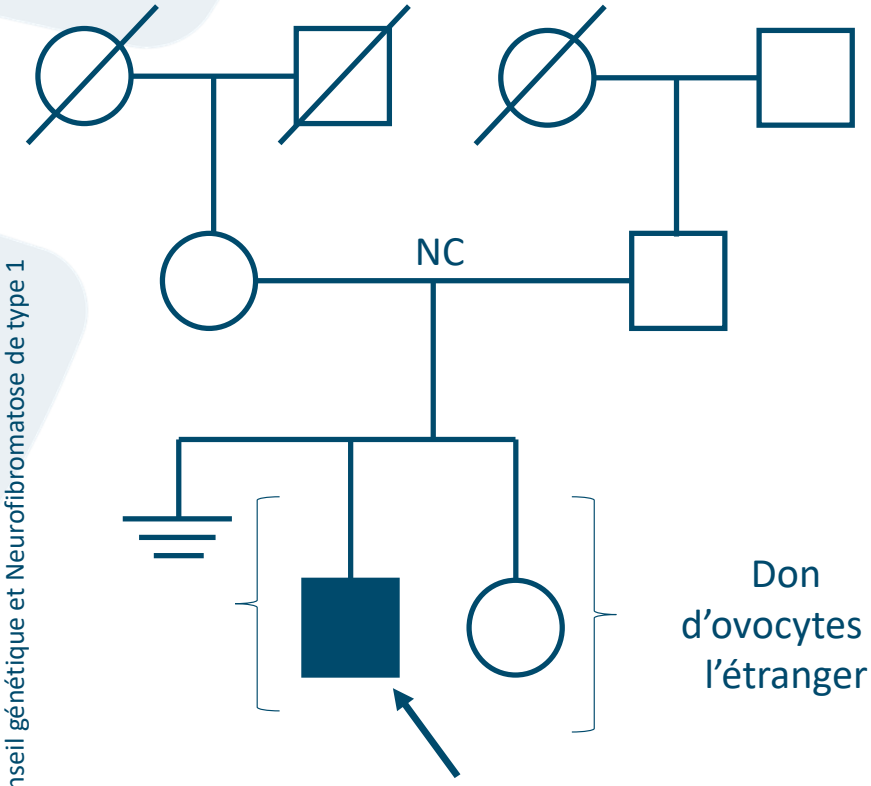
Délétion « en phase »



- **Récurrente (10aine patients NF1 dans base de donnée LOVD)**
- **Absent des bases de données de population générale**

Created with BioRender.com

Cas clinique 1, garçon de 6 ans
Lever un doute diagnostique

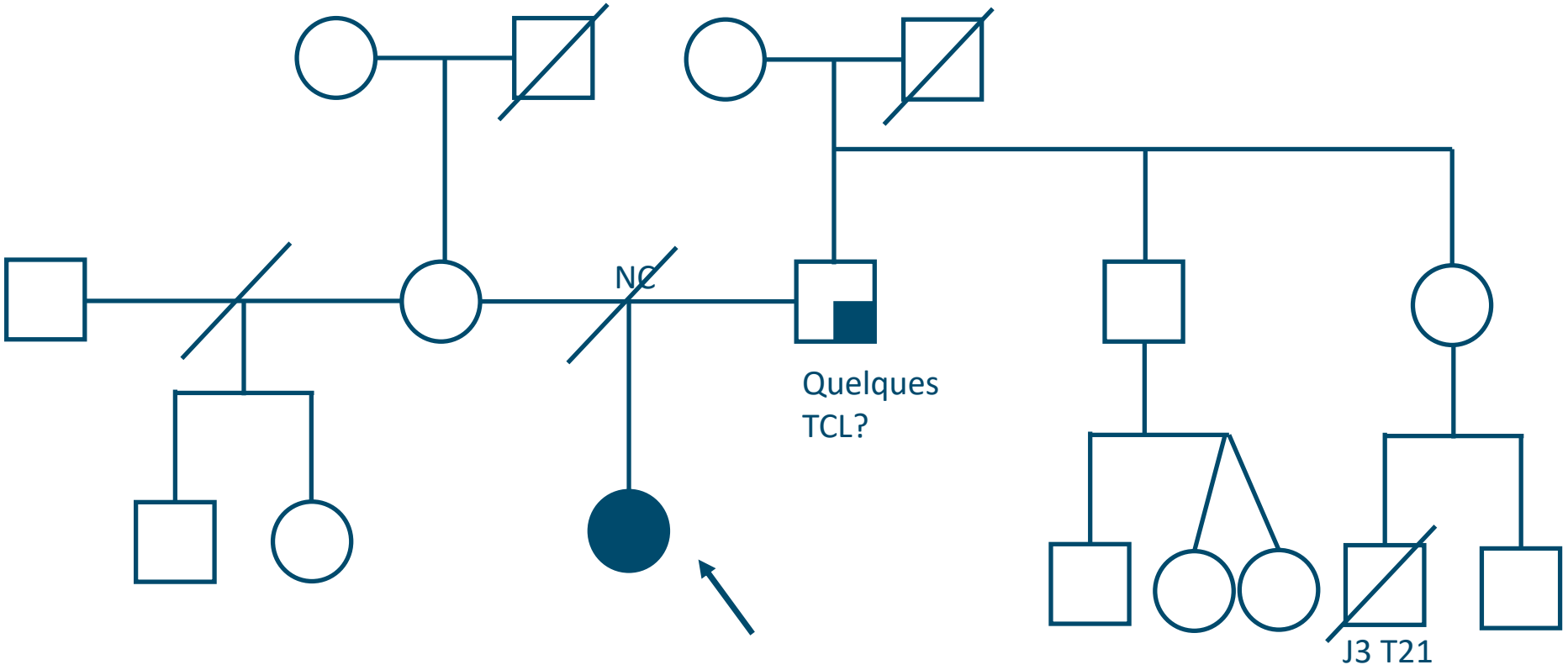


Don d'ovocytes à l'étranger

- **Comme attendu : recherche négative chez le père**

- **Risque effondré pour la petite sœur (pas de signe clinique)**
- **Attention : obligation d'information au centre de PMA**
- **(Décret n° 2013-527 du 20 juin 2013 relatif aux conditions de mise en œuvre de l'information de la parentèle dans le cadre d'un examen des caractéristiques génétiques à finalité médicale)**

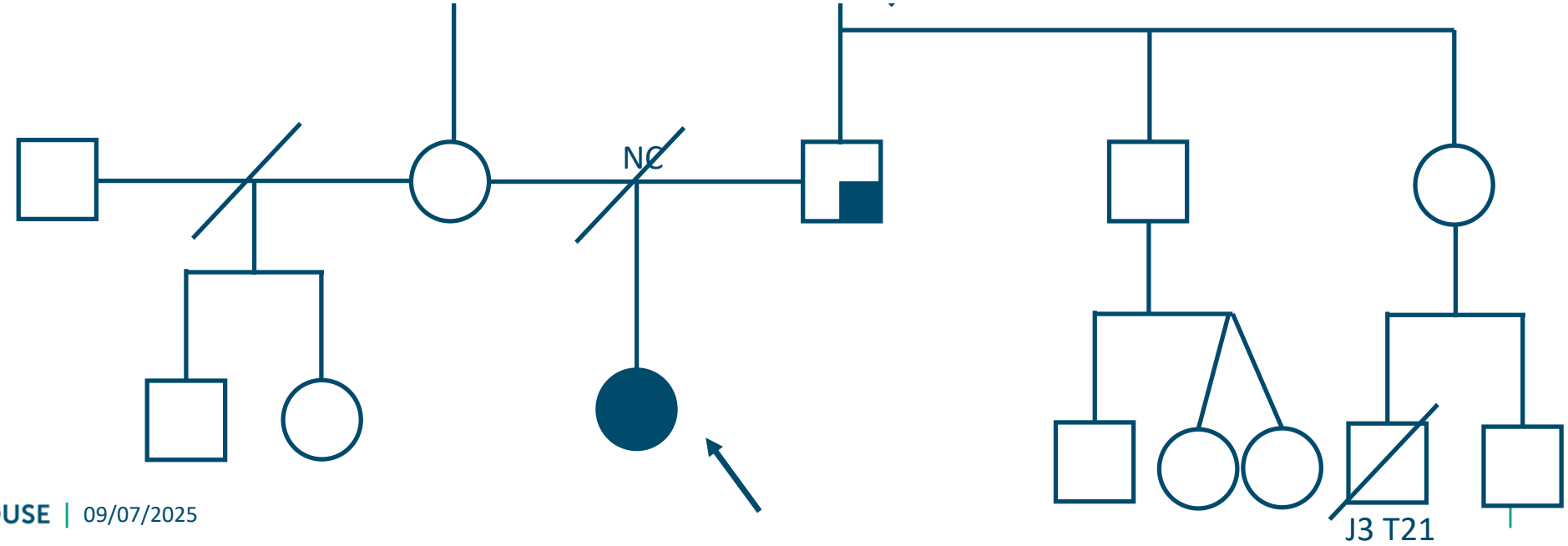
Cas clinique 2, fille de 4 ans
Un diagnostic différentiel



Cas clinique 2, fille de 4 ans
Un diagnostic différentiel

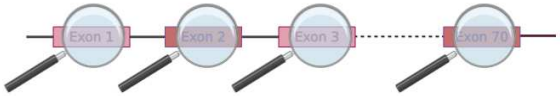
- TCL depuis la naissance, augmentent en taille et en nombre
- Suspicion de lentigines inguinales et axillaires
- Difficultés de prononciation
- Radios et TDM cérébral ophtalmo : normaux

Suspicion NF1 => surveillance



Cas clinique 2, fille de 4 ans
Un diagnostic différentiel

Panel



Exons et jonctions exons introns de NF1 et de diagnostics différentiels (*SPRED1*…)

- **Pas de variation d'intérêt dans *NF1***
- ***SPRED1 :* c.91T>G p.(Trp31Gly)**

Héritée du père (à l'examen clinique 4 TCL + lentigines, difficultés dans les apprentissages, PC élevé)

⇒ Diagnostic moléculaire différentiel, peu évident aussi jeune, permet d'adapter la surveillance

⇒ Information familiale

Syndrome de Legius

- **Dermatologie:**
  - Taches café au lait > 99%
  - Lentigines
- **Macrocéphalie**
- **Développement : décalage acquisitions, apprentissages, déficit de l'attention …**
- **Lipomes**
- **Pas de neurofibromes, pas de gliome des voies optiques**

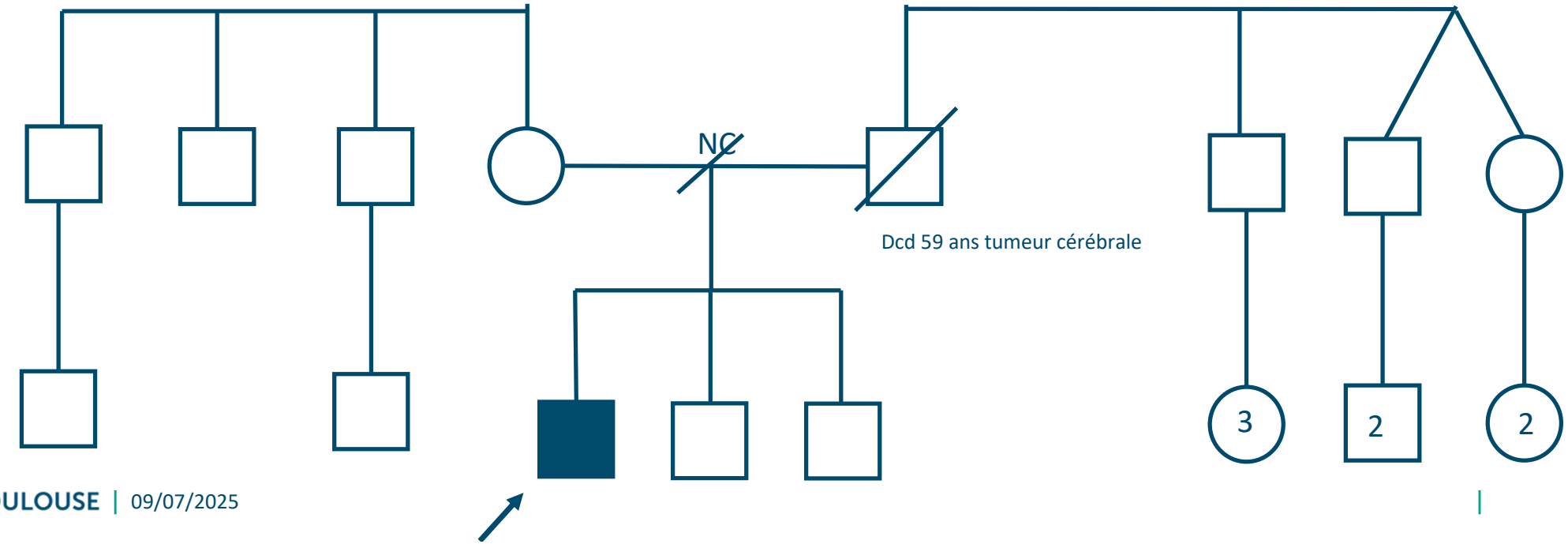
=> Allègement de la surveillance

Situation 3 :
Une demande d'enquête familiale

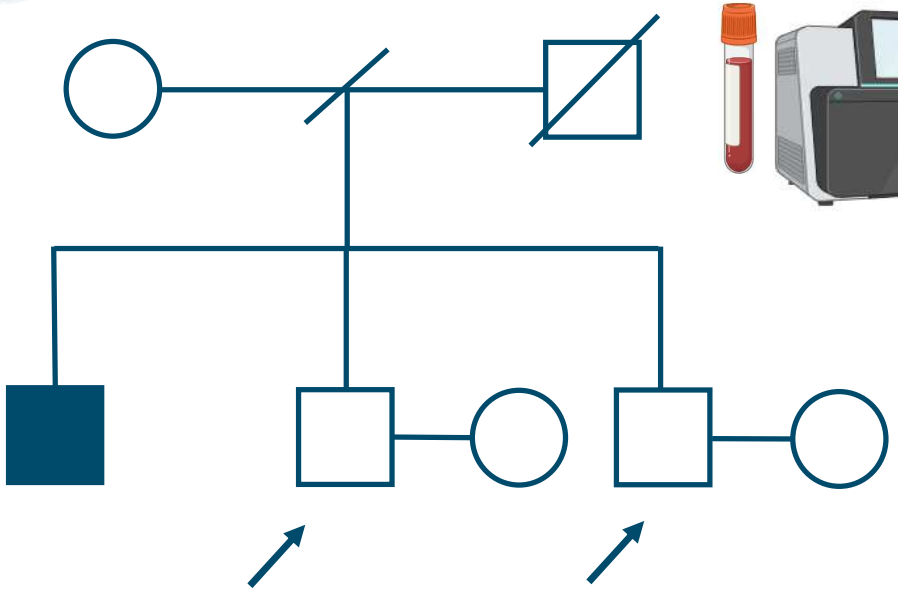
- Homme de 40 ans

Diagnostic clinique de NF1 dans l'enfance : TCL +lentigines + NF cutanés et sous cutanés + nodules de Lisch + troubles des apprentissages (écriture, langage, motricité fine)

- Cas sporadique a priori



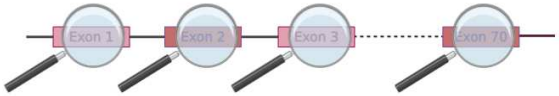
Situation 3 :
Une demande d'enquête familiale



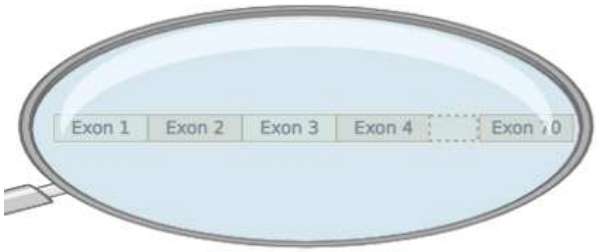
Forte Inquiétude familiale

Analyses non contributives

- **Panel de gènes**

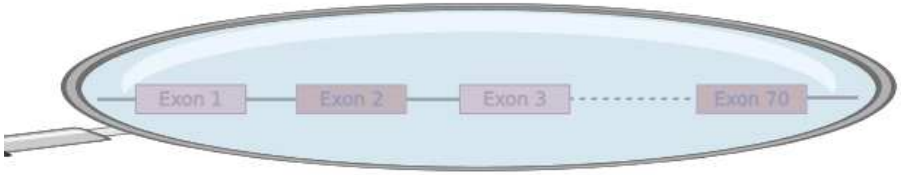


- **ARN messager**



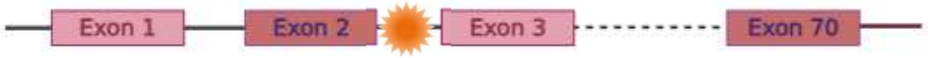
 Created with BioRender.com

Séquençage du génome



Variant hétérozygote dans un intron !

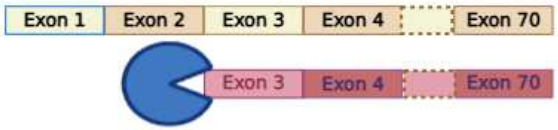
- **c.5547-456G>T**



Non hérité de la mère

- **Possible impact sur l'ARN messager ?**

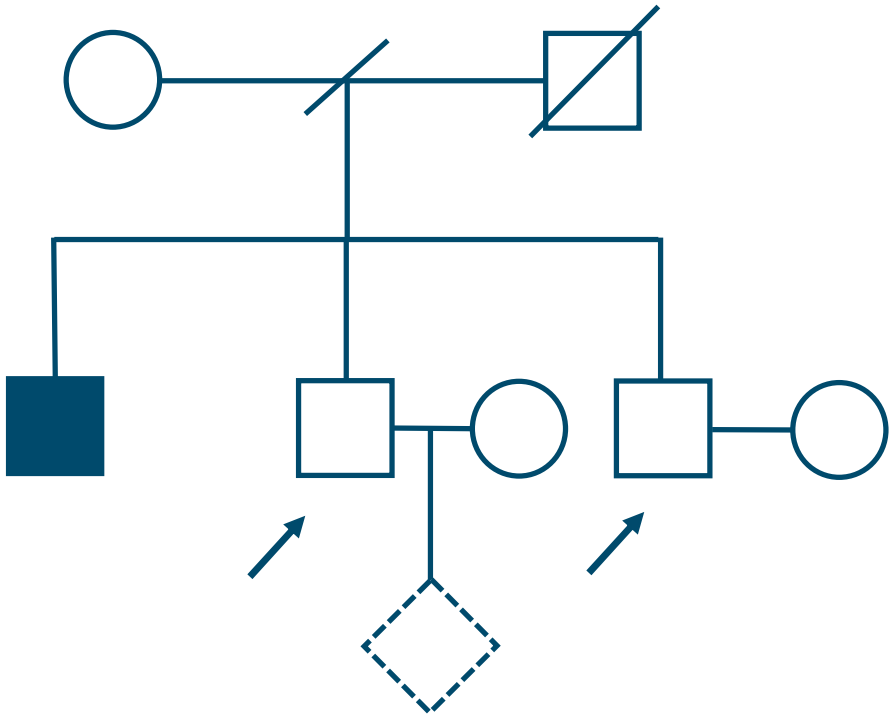
Oui ! => entraîne la production d'un ARN messager anormal



=> Mutation pathogène classe 5 identifiée à l'état hétérozygote responsable de NF1 permettant l'accès à un DPN et une enquête familiale

Created with BioRender.com

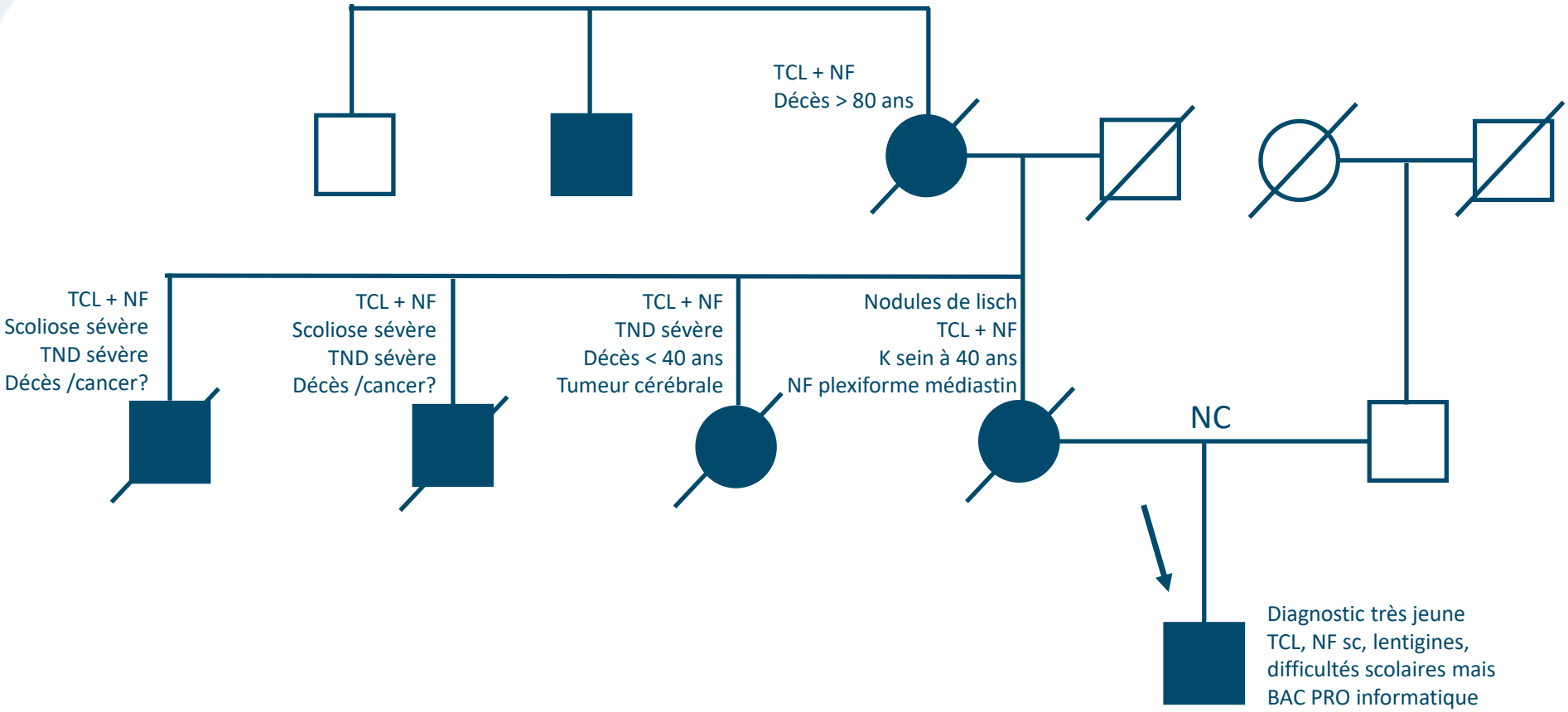
Situation 3 :
Une demande d'enquête familiale



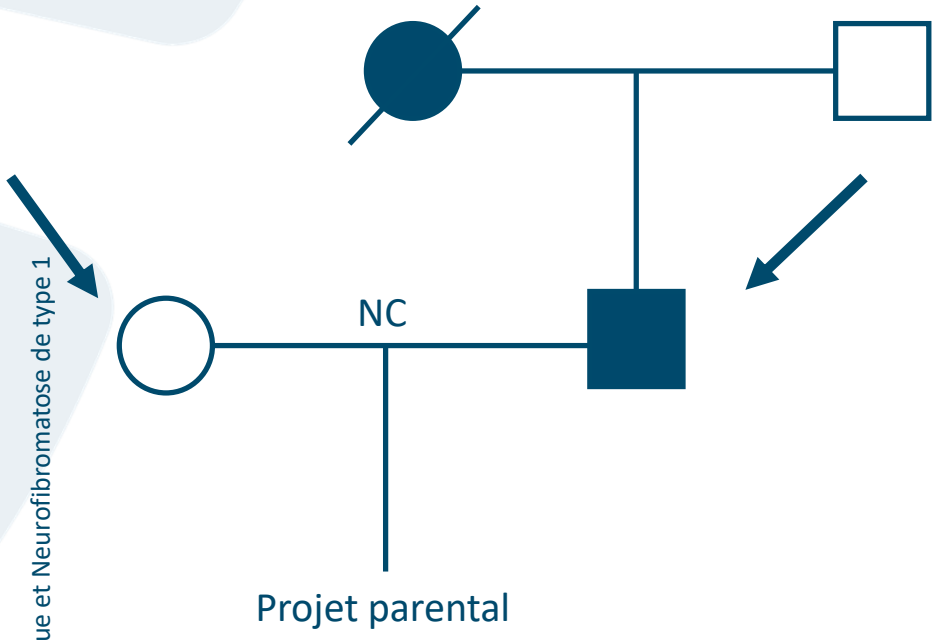
- **Analyse demandée par les 2 frères**
- **Résultats favorables comme attendus**

Mais nécessaires pour eux 2

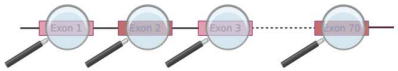
Situation 4 :
Une demande de diagnostic prénatal



Situation 4 :
Une demande de diagnostic prénatal

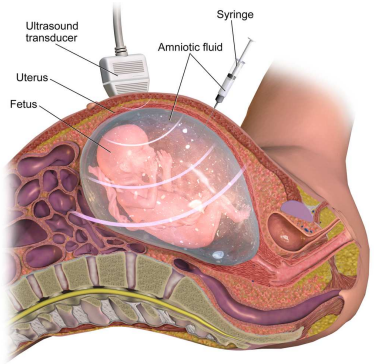


Monsieur a 40 ans et s'est construit avec le refus de transmettre la maladie à ses enfants

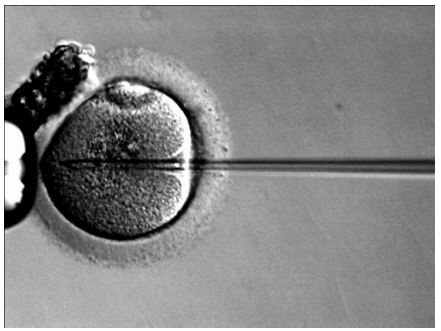
- **Panel** 

Variant pathogène identifié dans NF1 c.479+1G>A => **accès au Diagnostic Prénatal et Diagnostic Préimplantatoire possible**

Diagnostic prénatal / préimplantatoire



- Grossesse naturelle
- Prélèvement fœtal
- Diagnostic génétique
- Interruption médicale si atteint ?



- FIV ICSI
- Diagnostic sur embryon
- Transfert d'embryons non atteints

Sources images, Domaine public, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=456617, By BruceBlaus - Own work, CC BY-SA 4.0, https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=44752456

Diagnostic prénatal / préimplantatoire

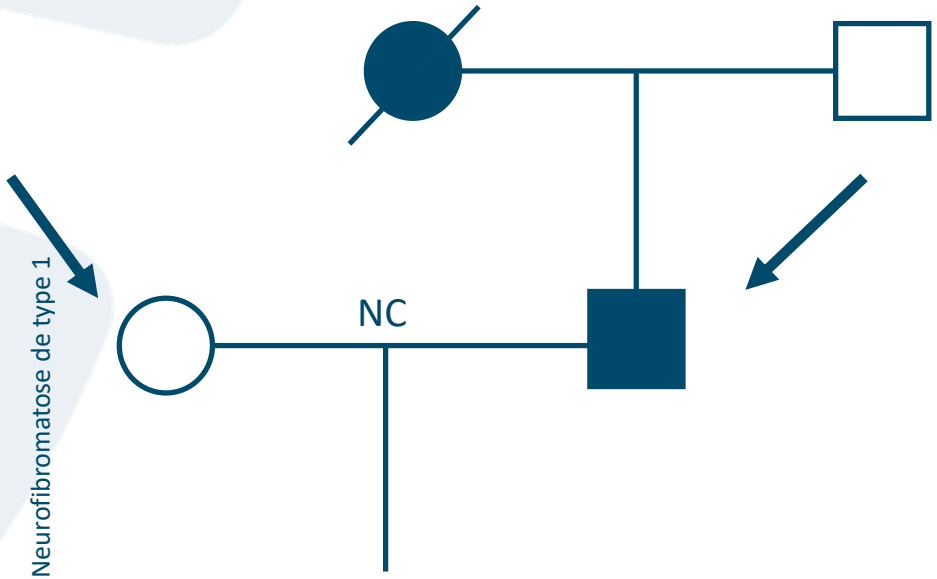
➢ **Possible**

- **A la demande des couples**

- **Si la mutation est connue et le labo OK**

- **Le dossier a été présenté devant le Comité Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal (CPDPN) qui statue sur les demandes d'Interruptions médicales de grossesse.**

Situation 4 :
Une demande de diagnostic prénatal



Projet parental
Avec DPN et IMG si foetus atteint

➢ Le cheminement du couple est nécessaire
la conjointe ne connait pas bien la maladie :

✓ **Consultation pluridisciplinaire**
- **Reprise de l'information quand à la variabilité d'expression et de sévérité de la pathologie**
- **Information quand à l'organisation actuelle des soins permettant de surveiller et prendre en charge certaines complications plus efficacement « qu'avant »**

✓ **Accompagnement psychologique**

=> Présentation au Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal

Situation 4 :
Une demande de diagnostic prénatal

- **L' accompagnement vers DPN / IMG ou DPI est accordé (de façon pré-conceptionnelle)**

- **Mais il ne s'agit pas d'une demande systématique ni même d'une proposition médicale !**

- **Notre accompagnement répond à la demande d'un couple marqué par une histoire médicale et un risque peu soutenable pour lui**
- **L'accord du CPDPN est argumenté par la variabilité importante d'expression et de sévérité non prévisibles de la NF1**

➢ **Place du travail d'équipe et des consultations multidisciplinaires**

Conclusion

- **Un diagnostic avant tout clinique**
- **Des analyses génétiques qui peuvent permettre de**
  - Confirmer un diagnostic douteux
  - Poser un diagnostic différentiel
  - Rassurer des apparentés
  - Pratiquer un DPN ou un DPI

  Mais aussi
  - Augmenter les connaissances

4 juillet 2025 > TOULOUSE

Inauguration du Centre de référence maladies rares NF1 Pédiatrique

Centre d'enseignement et de congrès Hôpital Pierre-Paul Riquet, Purpan

Une pathologie génétique autosomique et dominante

…. Pas si rare !

Variabilité d'expression et de sévérité importante

Les outils d'analyse

Panel, transcrits, WGS

Multiples intérêts

Diagnostic

Surveillance

Conseil génétique

Individu
Apparentés
Couple

Merci pour votre attention

Centre hospitalier universitaire de Toulouse © 2024