

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

**Année 2005**

**N°**

**THESE**

Pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

Qualification en : OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Par

**Sabine Bailleul**

Née le 5 avril 1977 à Béthune

---

Présentée et soutenue publiquement le 14 juin 2005

---

**L'AUDITION CHEZ LES PATIENTS PORTEURS  
D'UNE NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1 :  
à propos d'une étude cas-témoins.**

---

Président : Monsieur le Professeur C. Beauvillain de Montreuil  
Directeur de thèse : Monsieur le Docteur O. Malard

**A Antoine**

Tu m'as aidée, encouragée, supportée...Les mots les plus simples sont aussi les plus vrais : je t'aime.

**A mon père**

Ton amour du travail et ta générosité ont toujours été un exemple pour moi. Je te dédie cette thèse.

**A ma mère**

Pour tous les moments difficiles surmontés ensemble. J'espère être un jour pour mes enfants la mère que tu es pour moi.

**A ma sœur**

Garde ton éternelle joie de vivre et reste ma complice à jamais...

**A Stéphane et Maëlys, mes deux petites étoiles que j'adore !****A mes grands-parents maternels**

Merci pour tous ces moments de bonheur. Avec toute mon affection.

**A mes grands-parents paternels**

J'aurais tant aimé que vous soyez là...Avec mon souvenir éternel.

**A mon parrain**

Entre la musique et la médecine, mon cœur a longuement hésité...

A tous mes proches

**A Anne-Marie et Michel**

Vous m'avez accueillie comme votre propre fille...

**A Maria et Marcel**

Votre énergie et votre gentillesse me touchent profondément.

A Vincent, Maud, Stan, Sandra, Florent, aux ex-Alternazes de Lille et à tous mes amis dont la liste ne saurait être exhaustive.

Soyez assurés de mon amitié.

Un merci tout particulier au Dr Schmidt et à son équipe de pédiatrie.

**A Monsieur le Professeur Claude Beauvillain de Montreuil**

Je vous remercie d'avoir accepté de présider cette thèse.

Depuis cinq ans, vous me transmettez généreusement votre savoir et votre expérience chirurgicale.

Vous m'avez également appris le calme et la sérénité.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde reconnaissance.

**Au Docteur Olivier Malard**

Tu as spontanément accepté de diriger cette étude.

J'ai beaucoup d'admiration pour ta rigueur dans le travail, tes connaissances et ta gentillesse.

Un grand merci pour tout le temps que tu m'as consacré.

J'espère que ce travail est à la hauteur de tes espérances.

Sois assuré de mon amitié et « vive MAC » !!!

**A Monsieur le Professeur Philippe Bordure**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger ce travail.

Vous m'avez communiqué votre passion pour l'otologie et de solides bases pour tenter de maîtriser cet art difficile et minutieux.

Veillez trouver ici l'expression de ma plus grande admiration.

**A Monsieur le Professeur Jean-François Stalder**

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette étude, qui n'aurait pu avoir lieu sans l'aide précieuse de votre service.

Votre soutien et votre intérêt pour ce travail m'ont profondément touchée.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

**Au Docteur Sébastien Barbarot**

Merci d'avoir accepté de juger ce travail et de m'avoir fait confiance pour mener à bien cette étude.

Ton aide m'a été précieuse et tu as permis une collaboration ORL-Dermatologie sans faille !

### **A Christophe Armand**

Tu m'as beaucoup aidée pour la partie « statistiques » de ce travail.

J'ai apprécié tes réponses rapides et pertinentes. Un grand merci !

### **Au Docteur Christophe Ferron**

Tu as eu à cœur de me communiquer ton savoir et ton expérience en cancérologie ORL...le tout, assaisonné d'un humour décapant !!!

Sois assuré de mon amitié.

### **Au Docteur Benoît Piot**

Tu m'as gentiment permis de poursuivre cette étude pendant mes six mois de stage en chirurgie maxillo-faciale.

J'ai pris beaucoup d'assurance à tes côtés.

J'espère que nous resterons collègues et amis.

### **Au Docteur Antoine Perrin**

Je suis revenue du Mans avec beaucoup d'estime pour vous.

Votre humanisme m'a profondément touchée.

Veillez trouver ici le témoignage de mon plus grand respect.

A Nadya Emam, Elisabeth Sauvaget, Franck Jegoux et Judikaël Toquet  
Vous avez été mes tous premiers contacts avec le service d'ORL de Nantes.  
Vous avez guidé mes premiers balbutiements en chirurgie.  
Quelle que soit votre « route », soyez assurés de mon amitié.

A mes chefs de clinique et à mes collègues internes  
Pour tous les bons moments passés ensemble.

Au Docteur Emilien Radafy  
Merci pour ta gentillesse et tes conseils.  
Sois assuré de ma reconnaissance.

Au personnel des services d'ORL de Nantes et du Mans  
Aux médecins anesthésistes, aux équipes soignantes, aux secrétaires pour leur dévouement et leur soutien chaleureux.  
Un merci tout particulier à l'équipe d'audiométrie pour le travail effectué lors de cette étude et à Catherine Emeriau, la plus « top » des secrétaires !!!

Aux secrétaires de Dermatologie qui m'ont permis de venir consulter inlassablement les dossiers du CNN.

Aux Lillois qui m'ont convertie à « la plus belle des spécialités » alors que je n'étais qu'un embryon de médecin : le Professeur Dominique Chevalier, le Docteur Yann Mallet, le Docteur Xavier Pasquesone. Un grand merci !

# ABREVIATIONS

ARLT	Acoustic Reflex Latency Test
BAHA	Bone Anchored Hearing Aids
BAV	Baisse d'acuité visuelle
BIAP	Bureau International d'Audio-Phonologie
CA	Conduction aérienne
CAE	Conduit auditif externe
CAI	Conduit auditif interne
CAMSP	Centre d'Aide Médico-Sociale Précoce
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
CNN	Centre Nantais des Neurofibromatoses
CO	Conduction osseuse
GVO	Gliome des voies optiques
HTL	Hearing Treshold Level
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NF	Neurofibrome
NF1	Neurofibromatose de type 1
NF2	Neurofibromatose de type 2
NIH	National Institute of Health
NOS	Not Otherwise Specified
OBNI	Objets brillants non identifiés
OEAP	Oto-émissions acoustiques provoquées
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
OSM	Otite séro-muqueuse
p	p-value
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEA	Potentiels évoqués auditifs
PIMESP	Pôle d'Information Médicale, d'Evaluation et de Santé Publique
QI	Quotient intellectuel
ROC	Réflexe d'orientation conditionnement
SM	Surdité mixte

SP	Surdité de perception
ST	Surdité de transmission
TA	Troubles des apprentissages
TAD	Transmission autosomique dominante
TCL	Tâche café au lait

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION .....</b>	<b>16</b>
<b>II. RAPPELS.....</b>	<b>17</b>
<b>A. L'audition .....</b>	<b>17</b>
1. Anatomie .....	17
2. Physiologie .....	18
a) La vibration acoustique .....	18
b) La transmission des sons.....	18
c) La perception des sons.....	19
3. les différents types de surdité .....	20
a) Les surdités de transmission (ST).....	20
b) Les surdités de perception (SP).....	21
c) Les surdités mixtes (SM).....	23
4. Surdité et neurofibromatose de type 1.....	23
<b>B. La neurofibromatose de type 1 .....</b>	<b>24</b>
1. Historique .....	24
2. Les différentes formes de neurofibromatoses.....	24
3. Epidémiologie .....	25
4. Anomalies génétiques .....	25
5. Physiopathogénie .....	25
6. Signes cliniques.....	26
a) Les signes cliniques majeurs .....	26
b) Les signes cliniques mineurs .....	29
c) Comparaison entre NF1 et NF2 .....	29
7. Les signes radiologiques dans la NF1 .....	31
(1) Les lésions crânio-encéphaliques.....	31
(2) L'atteinte rachidienne et parachidienne .....	35
(3) L'atteinte du bassin et des membres .....	35
8. Les complications de la NF1.....	35
9. Synthèse des principales manifestations cervico-faciales au cours de la NF1.....	38

<b>C.</b>	<b>Audition et NF1: ce qui est connu .....</b>	<b>40</b>
1.	Des surdités de transmission (ST).....	40
2.	Des surdités de perception (SP).....	41
3.	Des anomalies morphologiques.....	41
4.	Des anomalies audio-neurologiques.....	41
<b>III.</b>	<b>MATERIELS ET METHODES .....</b>	<b>42</b>
<b>A.</b>	<b>Constitution et caractérisation des populations .....</b>	<b>42</b>
1.	Constitution des cohortes .....	42
a)	Population « cas ».....	42
(1)	Critères d'inclusion.....	42
(2)	Critères d'exclusion.....	42
b)	Population Témoin .....	43
(1)	Critères d'inclusion.....	43
(2)	Critères d'exclusion.....	43
2.	Caractérisation des cohortes .....	43
<b>B.</b>	<b>Caractérisation de l'audition .....</b>	<b>43</b>
1.	Audiométrie tonale.....	44
2.	Audiométrie vocale .....	44
3.	Paramètres étudiés.....	45
<b>C.</b>	<b>Recherche de corrélations phénotypiques.....</b>	<b>46</b>
1.	Recueil des données phénotypiques.....	46
2.	Recherche de corrélations entre la surdité et les anomalies phénotypiques.....	47
<b>D.</b>	<b>Analyses statistiques.....</b>	<b>48</b>
<b>IV.</b>	<b>RESULTATS.....</b>	<b>49</b>
<b>A.</b>	<b>Caractérisation des populations cas et témoins.....</b>	<b>49</b>
1.	Sexe .....	49
2.	Age .....	49
<b>B.</b>	<b>Etude de l'audition .....</b>	<b>50</b>
1.	Prévalence de la surdité, tous types confondus .....	50
2.	Répartition des différents types de surdités.....	50
3.	Etude des ST .....	51
a)	Prévalence globale.....	51
b)	Rapport avec les autres surdités.....	52

c)	Caractère uni ou bilatéral .....	52
d)	En fonction de l'âge.....	53
e)	En fonction de l'étiologie .....	54
f)	Evaluation de la surdité après exclusion des ST par NF du conduit .....	54
g)	Evaluation de la surdité après exclusion des ST par OSM .....	55
4.	Etude des SP .....	55
a)	Prévalence globale.....	55
b)	Rapport avec les autres types de surdités .....	56
c)	Caractère uni ou bilatéral .....	56
d)	Selon l'âge .....	57
e)	Selon la profondeur de la surdité .....	58
5.	Etude des SM .....	58
6.	Etude de la labyrinthisation.....	58
a)	Prévalence globale.....	58
b)	Selon le caractère uni ou bilatéral.....	59
c)	Selon l'étiologie .....	60
d)	Selon l'âge .....	60
7.	Etude des troubles de l'intelligibilité .....	62
a)	Prévalence globale.....	62
b)	Selon l'âge .....	63
c)	Selon l'état auditif.....	63
8.	Résultats des PEA.....	64
<b>C.</b>	<b>Recherche de corrélations entre surdité et anomalies phénotypiques...</b>	<b>65</b>
1.	Selon le caractère familial ou sporadique .....	65
2.	Selon le sexe .....	65
3.	Anomalies phénotypiques et présence d'une surdité.....	65
4.	Anomalies phénotypiques et profil auditif .....	67
5.	Anomalies phénotypiques et présence d'une labyrinthisation .....	69
6.	Anomalies phénotypiques et troubles d'intelligibilité .....	69
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION .....</b>	<b>71</b>
<b>VI.</b>	<b>CONCLUSION .....</b>	<b>83</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>84</b>

# I. INTRODUCTION

Les neurofibromatoses recouvrent des entités bien distinctes, n'ayant en commun que quelques signes cutanés dus à une embryogénèse commune. Il existe au moins deux maladies différentes à **transmission autosomique dominante** : la neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen et la neurofibromatose de type 2 (NF2) [77].

La NF1 est une **génodermatose** à expression multisystémique, fréquente puisqu'on estime son incidence en France à 1/3000 à 1/3500 naissances [18]. Contrairement à la NF2 où la surdité est au premier plan, liée aux schwannomes vestibulaires bilatéraux, il n'existe **pas de données dans la littérature concernant la prévalence des surdités** au cours de la NF1. De nombreux cas ponctuels sont pourtant décrits mais posent le problème de leur relation étiologique avec la NF1 [28].

Dans ce contexte, le but principal de cette étude était de déterminer l'incidence des surdités de perception et de transmission dans la NF1, par rapport à une population de référence. Ses objectifs secondaires étaient de décrire les anomalies otologiques et audiolologiques constatées, de rechercher des corrélations avec un phénotype particulier afin de répondre aux questions suivantes :

- **L'examen ORL** doit-il être **systématique** lors du bilan initial de la maladie ?
- La NF1 est-elle une **cause rare de surdité génétique syndromique** ?
- Y-a-t-il des mesures de dépistage et de prévention à mettre en place ?

Cent un patients ont été inclus sur une période de trois ans, dans le cadre d'une **étude prospective monocentrique de type cas-témoins** menée en collaboration avec le Centre Nantais des Neurofibromatoses (CNN).

## II. RAPPELS

### A. L'audition

#### 1. Anatomie

On décrit deux ensembles anatomiques intervenant dans l'audition (figure 1) [30] :

- ◆ L'appareil de **transmission**, constitué principalement de l'oreille externe et de l'oreille moyenne, qui transmet les vibrations acoustiques jusqu'à l'oreille interne.
- ◆ L'appareil de **perception**, composé de l'oreille interne, des voies nerveuses de conduction et des centres d'intégration auditive. Il représente l'organe sensoriel proprement dit.



Appareil de transmission :

- 3-tympan,
- 4-malleus,
- 5-incus,
- 6-stapes,
- 7-caisse du tympan,
- 8-trompe auditive.

Appareil de perception :

- 9-vestibule,
- 10-canaux semi-circulaires,
- 11-cochlée,
- 14-nerf cochléo-vestibulaire.

Figure 1 : Schéma de l'oreille (d'après D.Horvath Atlas raisonné d'anatomie).

## 2. Physiologie

### a) La vibration acoustique [31]

Le son est une variation sinusoïdale de pression caractérisée par son intensité, sa fréquence et sa période. Un son pur peut être représenté par une **onde**.

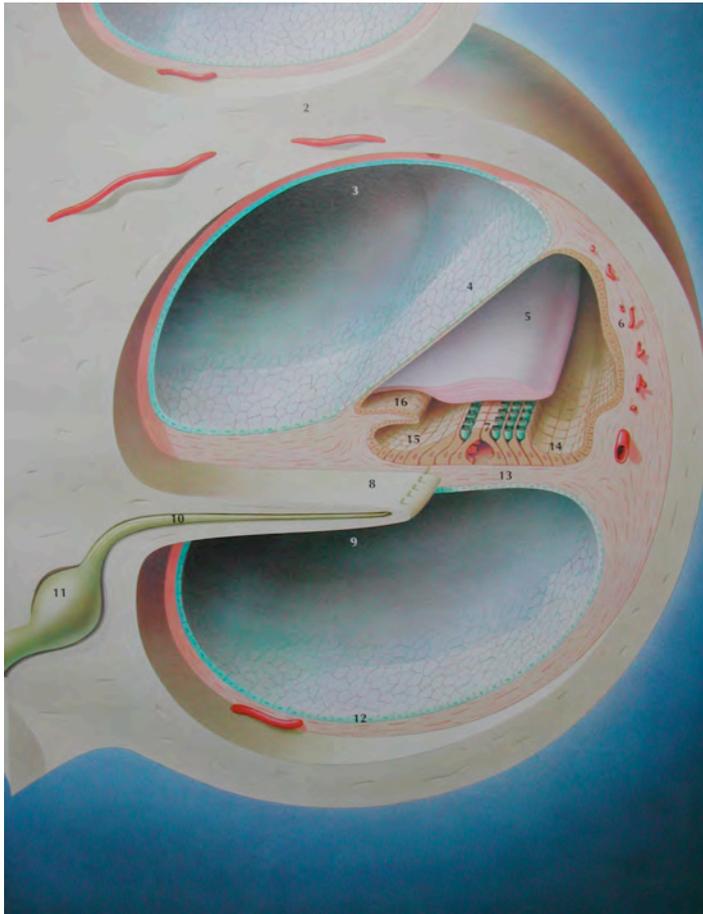
- Sa hauteur correspond à l'**amplitude** du son.
- La distance entre deux sommets représente la **période**.
- Le nombre de sommets par seconde donne la **fréquence**.

Un **son complexe** peut être décomposé par la somme de plusieurs sons purs élémentaires.

Un **bruit** est un son complexe apériodique.

### b) La transmission des sons

La membrane tympanique vibre sous l'effet des ondes acoustiques et transmet ce mouvement à la chaîne ossiculaire. Cette dernière assure une **transmission globale de l'énergie vibratoire** à la platine de l'étrier. Les ondes sonores sont ainsi transmises aux liquides labyrinthiques. Le déplacement en masse des liquides labyrinthiques provoque une **onde de propagation** le long de la membrane basilaire de la cochlée. Cette onde est définie par l'ensemble des fréquences des vibrations qui la composent : les sons de basse fréquence (sons graves) déplacent la membrane jusqu'à l'apex (ou hélicotréma) et excitent toutes les fibres du nerf auditif alors que les sons de fréquence élevée (sons aigus) ne déplacent que sa portion basale et n'excitent que les fibres de la première spire. Il existe ainsi un **gradient apico-basal** de stimulation.



- 3-rampe vestibulaire,
- 5-canal cochléaire,
- 7-cellules ciliées,
- 9-rampe tympanique,
- 10-fibres cochléaires,
- 11-ganglion spiral,
- 13-membrane basilaire.

Figure 2 : **Coupe schématique de la cochlée (d'après D.Horvath Atlas raisonné d'anatomie) [30].**

### c) La perception des sons

Les ondes sonores mettent mécaniquement en mouvement la membrane basilaire. Les cils des cellules ciliées présentes à ce niveau se déforment. La conséquence est une dépolarisation qui déclenche un potentiel d'action. C'est **le premier stade de la perception auditive** dans le système nerveux [53]. Les potentiels d'action sont ensuite relayés **jusqu'au cortex auditif**.

- ◆ Le premier neurone quitte l'oreille interne vers les noyaux cochléaires du bulbe.
- ◆ Le second neurone va du bulbe au thalamus en empruntant des voies homo et controlatérales.
- ◆ Le troisième neurone chemine du thalamus au cortex auditif.

Au niveau du cortex auditif se produit l'intégration de la somme des potentiels d'action en provenance de la cochlée. Cette intégration aboutit à une perception

consciente du son qui prend alors une valeur significative pour le sujet. La fonction auditive fait intervenir d'autres mécanismes neurophysiologiques tels **l'attention, l'habituat**ion, **le conditionnement, la mémorisation**. On définit ainsi quatre stades d'intégration auditive [53] :

- ◆ **L'identification** du son, au niveau de la cochlée, c'est-à-dire la reconnaissance de ses caractéristiques acoustiques.
- ◆ **L'analyse** d'éléments sonores complexes (les bruits ou phonèmes), qui requiert un conditionnement et une mémorisation préalables.
- ◆ **La symbolisation** du message sonore qui prend alors une valeur informationnelle (les mots).
- ◆ **La compréhension** d'éléments sonores symboliques qui est liée au langage. Néanmoins, si l'audition est à l'origine du langage, celui-ci requiert des mécanismes intellectuels supérieurs qui dépassent la simple notion d'audition.

En conclusion, une surdité peut relever d'une lésion de l'appareil de transmission, de perception ou des deux.

### 3. les différents types de surdité

Selon leur étiologie, les surdités peuvent être de transmission, de perception ou mixte. Dans chaque cas, elles peuvent être acquises ou génétiques, syndromiques ou isolées.

On appelle **surdité « génétique »** tout trouble de l'audition dû à une anomalie du message héréditaire. Elle peut se révéler dès la naissance (**congénitale**), avant l'acquisition du langage (**prélinguale**) ou après l'acquisition du langage (**postlinguale**). Lorsqu'une surdité génétique s'associe à l'atteinte d'autres organes, elle est dite « syndromique », mais, le plus souvent, ces surdités sont isolées [33].

#### a) Les surdités de transmission (ST)

Les ST sont définies par la présence d'un obstacle à la transmission de l'onde sonore et concernent donc les oreilles externe et/ou moyenne. Elles se traduisent en audiométrie tonale par une différence entre les courbes de conductions osseuse (CO) et aérienne (CA), appelée **Rinne audiométrique** (figure 3) [31]. La CO reste normale. En audiométrie vocale, la courbe est concordante avec les seuils tonaux.

**Le déficit auditif ne dépasse pas 60 dB.** Les ST sont le plus souvent accessibles à un traitement chirurgical. Elles sont également facilement appareillables.

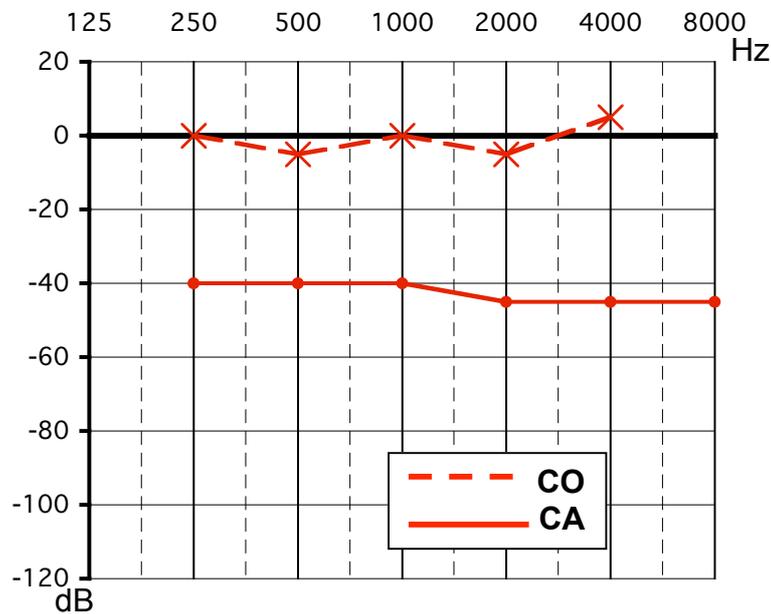


Figure 3 : **Exemple d'audiogramme tonal d'une ST**

Les ST **acquises** (99% des cas) ont pour causes possibles:

- les corps étrangers du conduit auditif externe,
- les épanchements liquidiens de l'oreille moyenne,
- les otites chroniques et séquelles d'otites par ankylose ossiculaire ou interruption de la chaîne,
- les perforations tympaniques.

Les ST **génétiques** sont congénitales (0,5%) ou d'apparition secondaire (0,5%) [33].

- Lorsqu'elles sont congénitales, elles sont isolées ou syndromiques (comme dans la dysostose mandibulo-faciale ou syndrome de Franceschetti) [21].
- D'apparition secondaire, il s'agit essentiellement de l'otospongiose.

### b) Les surdités de perception (SP)

Les SP se traduisent en audiométrie tonale par des courbes de CO et CA confondues, dont le seuil est inférieur à la normale (figure 4) [31]. En audiométrie

vocale, la courbe est altérée avec parfois l'impossibilité d'obtenir 100% d'intelligibilité. Le seul recours est une aide auditive et une rééducation orthophonique.

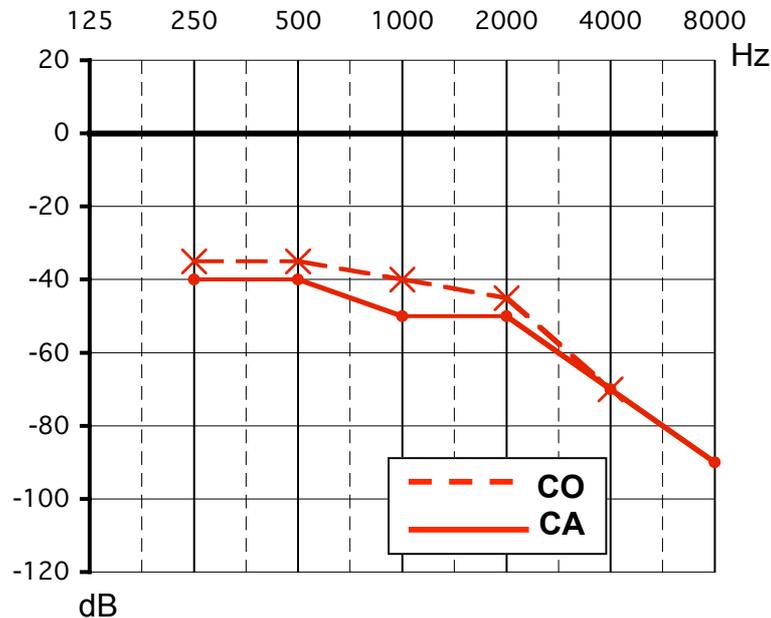


Figure 4 : Exemple d'audiogramme tonal d'une SP.

Les SP sont **acquises** dans 36% des cas [21] :

- En période anténatale (11%) : souffrance *in utero*, infections, prise de médicaments ototoxiques.
- En période néonatale (14%) : anoxie, infections, traitement ototoxique, ictère néonatal...
- En période postnatale (11%) : infections (méningite bactérienne+++), traitement ototoxique, traumatismes (fractures du rocher, traumatisme sonore).

Les SP sont **génétiques** dans 35% des cas. Ce sont le plus souvent des maladies monogéniques : un seul gène est en cause et le déficit auditif est dû le plus souvent à une atteinte cochléaire. Plus de soixante-dix gènes identifiés sont responsables de surdités non syndromiques (la surdité est la seule manifestation de l'atteinte génique) et plus de cent sont impliqués dans des surdités syndromiques (syndromes de Pendred, d'Usher, de Jerwell et Lange-Nielsen..) [21].

29% des SP n'ont pas de cause identifiée.

### c) Les surdités mixtes (SM)

Il existe une part transmissionnelle et une part neurosensorielle au déficit auditif. Elles possèdent soit une même étiologie touchant à la fois l'appareil de transmission et l'organe de perception ; soit une cause surajoutée vient aggraver une surdité préexistante. En audiométrie tonale, il existe un écart entre la CO et la CA, qui sont toutes deux inférieures à la normale. La composante transmissionnelle est souvent curable chirurgicalement.

### 4. Surdité et neurofibromatose de type 1

Les connaissances actuelles sur l'audition dans la NF1 seront exposées ci-dessous.

## ***B. La neurofibromatose de type 1***

### 1. Historique

Le terme de neurofibrome fut introduit pour la première fois en 1803 par **Odier** dans son « Manuel de médecine pratique » publié à Genève [45]. En 1829, **William Wood**, membre du « Royal College of Surgeons » relata les caractéristiques anatomo-cliniques des neurofibromes chez 24 patients et c'est en 1849 que **Robert Smith**, professeur de chirurgie à la « Dublin Medical School », décrivit deux cas de « neurofibromes multiples » [65]. **Rudolph Virchow** fut le premier à proposer en 1863 une classification histologique de ces tumeurs et son élève, **Friedrich von Recklinghausen** (1833-1910) décrivit en 1882 un syndrome de tumeurs cutanées et sous-cutanées dérivées de la crête neurale qu'il baptisa « **neurofibromatose** » [8]. Depuis, la NF fut plus connue sous le nom de maladie de Recklinghausen.

Le caractère héréditaire à transmission autosomique dominante fut démontré en 1918 par **Preiser et Davenport** [20]. En 1981, **Riccardi** évoqua l'existence de deux entités distinctes : la maladie de Recklinghausen ou NF périphérique (**NF 1**) et la NF acoustique ou centrale (**NF 2**) [32,55]. Le gène de la NF1 fut localisé sur le chromosome 17 en 1987 par **Barker et al.** [2] et localisé sur le locus 17q11.2 en 1990 [2,4,71] alors que le gène de la NF2 fut identifié sur le chromosome 22 en 1993 [72]. Ceci mit fin à des années de confusion nosologique entre les deux principales formes de NF.

En 1993, une base de données internationale fut inaugurée ayant pour but de collecter les caractéristiques cliniques des patients atteints de NF1 et d'organiser une prise en charge multi-disciplinaire. Celle-ci est toujours utilisée à ce jour.

### 2. Les différentes formes de neurofibromatoses

Riccardi, en 1982, proposa une classification des neurofibromatoses en sept types plus une catégorie annexe pour les neurofibromatoses « mal spécifiées » ou NF-NOS (pour *Not Otherwise Specified*) [56,57].

Les deux principales formes de neurofibromatose sont **la NF1 ou neurofibromatose périphérique et la NF2 ou neurofibromatose centrale**.

Les autres types regroupent [35] :

- La NF3 ou type mixte : cas exceptionnel d'association NF1-NF2
- La NF4 ou variant
- La NF5 est une forme segmentaire, touchant un seul segment corporel. Elle serait due à une mutation post-zygotique et est rare, avec une incidence de 0,001%.
- La NF6 se manifeste uniquement par des tâches café au lait (TCL).
- La NF7 est d'apparition tardive, après 30 ans.

### 3. Epidémiologie

L'incidence de la NF1 est estimée à **1/3300** naissances vivantes [1], rendant la NF1 presque aussi fréquente que la trisomie 21 ou la mucoviscidose. Sa prévalence est de **60/100000 habitants/an**. Il n'y a aucune influence ethnique ni géographique. Le sex ratio est de 1 [34,68].

### 4. Anomalies génétiques

Le gène de la NF1 comporte 335 kilobases d'ADN génomique situées sur la **bande 11.2 du bras long du chromosome 17** [32,36,72,73] Le transcrit de ce gène fait 12 kilobases et code pour un peptide, **la neurofibromine**, de 2818 aminoacides [72].

Le mode de transmission est **autosomique dominant** à forte pénétrance (100% à l'âge de six ans) [25] et **expressivité variable**. 50% des cas sont sporadiques, dûs à une mutation spontanée. A ce jour, 200 mutations différentes ont déjà été identifiées [72].

La **variabilité phénotypique** dans la NF1 est actuellement mal expliquée et, en particulier aucune corrélation génotype/phénotype n'a encore pu être démontrée.

### 5. Physiopathogénie

La neurofibromine, produit du gène NF1, intervient comme régulateur négatif sur la voie de l'oncogène Ras. Le déficit en neurofibromine induit une augmentation

des signaux mitogènes transmis aux noyaux cellulaires, expliquant en partie la prédisposition aux tumeurs des patients atteints de NF1. Le principal site de production de la neurofibromine est le système nerveux central suggérant son implication dans les troubles de l'apprentissage et dans la survenue de tumeurs intracrâniennes [40].

Du point de vue embryologique, le déficit en neurofibromine touche les trois feuillets :

- L'atteinte neuroectodermique est à l'origine des lésions cutanées et neurologiques.
- L'atteinte mésodermique est à l'origine des anomalies osseuses.
- L'atteinte endodermique, plus rare, provoque les lésions des autres organes [3].

## 6. Signes cliniques

On peut distinguer dans la NF1 :

- ◆ Les signes cliniques majeurs.
- ◆ Les signes cliniques mineurs.

### a) Les signes cliniques majeurs

Ils constituent des critères diagnostiques de la NF1.

- **Les tâches café au lait** (figure 5): ce sont des macules pigmentées bien circonscrites, retrouvées sur l'ensemble du corps à l'exception des paumes de mains, des plantes de pieds et des organes génitaux. Leur diamètre est de 0,5 à 5 cm. Elles sont présentes chez 80% des patients avant l'âge d'un an [37]. Elles ne sont **pas spécifiques** de la NF1. En effet, 10 à 25% des enfants dans la population générale présentent 1 à 3 tâches café au lait et elles s'intègrent dans d'autres syndromes (syndrome de Mac Cune Albright, syndrome de Watson, syndrome des tâches café au lait familiales [22,24,49].
- **Les éphélides des plis ou lentigines** (figure 5) : ce sont de petites tâches brun clair de diamètre inférieur à 5 mm, dont les localisations typiques sont, par ordre de fréquence décroissant, les plis axillaires, inguinaux, sous-

mammaire et sous-mentonnier. Elles sont présentes dans 80% des cas de NF1 à l'âge de 6 ans [23,49,61].



Figure 5 : Tâche café au lait et éphélides.

- **Les nodules de Lisch** (figure6): ce sont de petits hamartomes de l'iris, pâles chez l'enfant, plus bruns chez l'adulte, présents dans 90% des cas après 10 ans. Leur dépistage nécessite un examen à la lampe à fente par un ophtalmologiste entraîné. Ils sont **quasi-pathognomoniques de la NF1** [63,77] mais sont à différencier des naevi iriens, fréquents dans la population générale.



Figure 6 : Nodules de Lisch.

- **Les neurofibromes (NF)** : ce sont des tumeurs bénignes qui surviennent sur un nerf périphérique, le plus souvent à l'âge pré-pubertaire. On distingue cliniquement quatre types de NF [19] :
  1. les NF **cutanés** se développent dans le derme et l'épiderme sous la forme de petites tumeurs molles, mobiles avec la peau, rosées ou violacées, variables en taille et en nombre (figure 7). 95% des patients en présentent à l'âge adulte. Ils sont le plus souvent indolores.



Figure 7 : **Neurofibrome pédiculé du cou.**

2. les NF **sous-cutanés** sont plus fermes, plus élastiques et peuvent être tendus et douloureux [77].
3. les NF **nodulaires** sont présents chez environ 15% des patients. Ils se développent sur les troncs nerveux entraînant un épaissement fusiforme du nerf ou un aspect de chapelet, ont une consistance ferme et leur compression peut provoquer des paresthésies. Ils peuvent induire une neuropathie sensitivo-motrice.
4. les NF **plexiformes diffus** sont des tumeurs sous-cutanées, qui mesurent de quelques centimètres à une partie entière du corps, présents chez un tiers des malades, dès la première année de vie. Leur développement intrafasciculaire entraîne une tuméfaction du nerf avec une ptose réactionnelle des tissus mous adjacents (figure 8). Ces NF peuvent avoir des conséquences fonctionnelles et esthétiques non négligeables [11,18] et des risques évolutifs différents des autres NF.



Figure 8 : **Neurofibrome plexiforme du nerf trijumeau.**

#### b) Les signes cliniques mineurs

Ils sont associés de façon significative à la NF1 mais ne sont pas indispensables au diagnostic [58]. Parmi eux, on décrit :

- la macrocéphalie qui est retrouvée dans 50% des cas (2),
- les xanthogranulomes juvéniles,
- les anomalies thoraciques : pectus excavatum , pectus carinatum (20-30% des cas).
- Une petite taille avec un bilan endocrinologique normal (30% des cas).

#### c) Comparaison entre NF1 et NF2 (tableaux 1,2 et 3)

Un amalgame a longtemps été fait entre **la NF1 et la NF2**. Il s'agit de **deux entités cliniques et génétiques bien distinctes** [26], que l'ORL doit connaître car pouvant être concerné par les deux entités. Des critères de diagnostic précis ont été définis lors d'une conférence de consensus du « National Institute of Health »[38].

Tableau 1 : **Critères diagnostiques de la NF1.**

**CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA NF1 (deux critères ou plus)**

---

---

Présence de six (ou plus) taches café au lait de plus de 5 mm de diamètre en période prépubertaire et de plus de 15 mm en période post-pubertaire.

---

Présence d'au moins deux neurofibromes ou un neurofibrome plexiforme.

---

Présence de pseudo-éphélides axillaires et/ou inguinales.

---

Présence d'un gliome des voies optiques.

---

Présence d'au moins deux nodules de Lisch.

---

Présence d'une lésion osseuse spécifique : dysplasie sphénoïdale, amincissement cortical d'un os long +/- pseudarthrose.

---

Présence d'un antécédent familial de NF1 au premier degré.

---

Tableau 2 : **Critères diagnostiques de la NF2.**

**CRITERES DIAGNOSTIQUES de la NF2 ( un des deux critères)**

---

---

Présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux (visualisés par IRM)

---

Présence d'un antécédent familial direct de NF2 et un des critères suivants :

- Schwannome vestibulaire unilatéral diagnostiqué avant 30 ans.
  - Deux des affections suivantes : méningiome, gliome, schwannome, cataracte sous capsulaire postérieure juvénile.
-

Tableau 3 : Comparaison entre la NF1 et la NF2.

**NF1 VERSUS NF2**

	NF1	NF2
<b>Incidence</b>	1/3300	1/100 000
<b>Prévalence</b>	60/100 000	0,1/100 000
<b>Transmission</b>	AD	AD
<b>Survenue</b>	1 <sup>o</sup> décennie	2 <sup>o</sup> /3 <sup>o</sup> décennie
<b>Taux de mutation</b>	50%	50%
<b>Pénétrance</b>	100%	100%
<b>Expressivité</b>	variable	variable
<b>Gènes</b>	NF1 (Bras long du chromosome 17)	NF2 (Bras long du chromosome 22)
<b>Protéine</b>	Neurofibromine	Merline
<b>Tâches café au lait :</b>		
• Une ou plus	100%	42%
• Six ou plus	98%	0%
<b>Schwannome vestibulaire</b>	0,03%	96% (bilatéraux)
<b>Tumeur maligne des gaines des nerfs périphériques</b>	3,5 à 5%	—
<b>Malformations osseuses associées</b>	habituelles	inhabituelles

7. Les signes radiologiques dans la NF1 [3]**(1) Les lésions crânio-encéphaliques**

- La macrocéphalie se traduit par une augmentation globale du volume de la substance blanche (**mégaloencéphalie**), le cerveau étant normal par ailleurs [12,27]. Définie cliniquement par un périmètre crânien supérieur au 75<sup>ème</sup>

percentile, la macrocéphalie peut être symétrique ou asymétrique. La signification pathologique reste débattue. Elle est mise en relation avec les troubles des apprentissages.

- La dysplasie osseuse du crâne comprend :
  - Les *lacunes de la voûte* qui sont des plages d'ostéolyse bien limitées, d'origine dysplasique.
  - La *dysplasie sphénoïdale* : l'**hypoplasie de la grande aile du sphénoïde** est une découverte non spécifique mais très suggestive de NF1. Elle cause un défaut dans le mur orbitaire postérieur avec possibilité d'une hernie du lobe temporal dans l'orbite. Cliniquement, il existe une **exophtalmie** pulsatile, un **ptosis** plus ou moins important, une baisse d'acuité visuelle voire une cécité (figure 9) [37]. En tomодensitométrie, le défaut de la grande aile du sphénoïde s'associe à un élargissement antéro-postérieur de la fosse crânienne moyenne (figure 10). On retrouve parfois une *hémihypertrophie du crâne* homolatérale alors que les cellules ethmoïdales et le sinus maxillaire homolatéraux sont hypoplasiques. La selle turcique peut être élargie et inclinée du côté de la dysplasie sphénoïdale, sans pathologie hypophysaire associée.



Figure 9 : Aspect clinique d'une dysplasie sphéno-orbitaire.

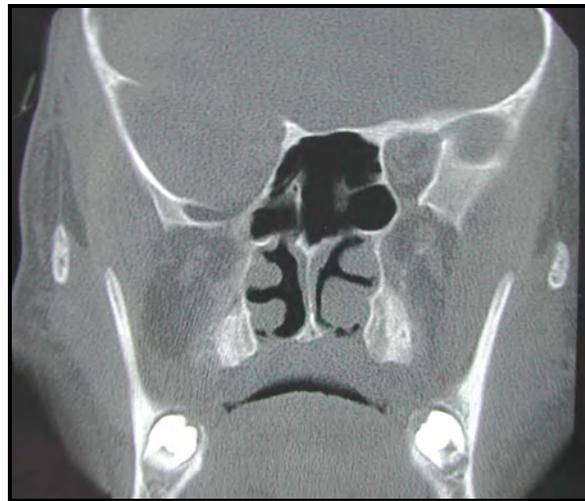


Figure 10 : Aspect tomodensitométrique d'une dysplasie sphénoïdale.

- Le gliome des voies optiques (GVO) est une lésion classique dans la NF1, découverte le plus souvent entre 3 et 7 ans. Histologiquement, il s'agit d'un **astrocytome pilocytique**. La pratique systématique de l'IRM permet de dépister cette lésion chez 15 à 20% des patients mais seuls 1 à 5% sont symptomatiques. L'atteinte des deux nerfs optiques est reconnue comme un signe spécifique de la NF1 [3]. L'évolution est variable, tantôt agressive avec **baisse de l'acuité visuelle** pouvant aller jusqu'à la **cécité** [3] tantôt régressant spontanément. Le traitement ne s'envisage qu'en cas de GVO symptomatique : la **radiothérapie** est un traitement efficace mais les effets secondaires délétères lui font parfois préférer la **chimiothérapie**. Celle-ci permettrait de différer voire d'éviter la radiothérapie [51,52].

- Autres tumeurs : le schwannome vestibulaire n'est pas décrit chez l'enfant atteint de NF1. Par-contre, la constatation d'un **élargissement du conduit auditif interne** sur l'IRM est fréquente, généralement en rapport avec une dysplasie osseuse du rocher ou une ectasie durale. D'autres tumeurs cérébrales peuvent être retrouvées : des gliomes de bas grade, des méningiomes, des épendymomes.
- Des lésions dysplasiques intra-parenchymateuses : elles sont retrouvées chez environ 60% des enfants et adultes jeunes atteints de NF1. Encore appelés **OBNI** (objets brillants non identifiés), ce sont des hamartomes, bien circonscrits, ronds ou ovalaires, asymétriques. Ils forment des **zones d'hypersignal** par rapport au parenchyme cérébral adjacent **sur les séquences en pondération T2** (figure11). Elles peuvent se situer au niveau des noyaux gris centraux, de la capsule interne, du thalamus, du cervelet et du tronc cérébral [13,23,25]. Ces OBNI se raréfient avec l'âge et sont rarement observés après 30 ans [15,60]. Leur signification reste débattue : leur nombre et leur localisation **seraient corrélés aux troubles des apprentissages** observés chez les enfants atteints de NF1 ; les OBNI seraient plus fréquents en présence d'une tumeur des voies optiques [15,69].



Figure 11 : **Hypersignal T2 de la protubérance.**

- L'angiodysplasie est également retrouvée chez l'enfant porteur d'une NF1. Une vasculopathie de type Moya-Moya peut survenir notamment après radiothérapie pour un GVO. Son incidence est nettement augmentée chez les enfants atteints de NF1 par rapport à une population témoin (30% versus 19%).

## **(2) L'atteinte rachidienne et parachidienne**

- La dysplasie osseuse concerne les vertèbres avec une déformation concave de la corticale osseuse, encore appelée « **scalloping** ». Cet aspect au niveau du mur postérieur est assez caractéristique de la NF1.
- Les anomalies de la statique sont retrouvées dans 40% des cas : **une cyphose cervicale** est très évocatrice de NF1 mais on retrouve parfois, au contraire, une lordose cervicale exagérée, une lordose dorsale, une cyphoscoliose dorso-lombaire. Ces anomalies apparaissent avant 16 ans et nécessitent parfois un traitement chirurgical [28].
- Les lésions intracanalaires comprennent des tumeurs médullaires, des ectasies dures et des neurofibromes.

## **(3) L'atteinte du bassin et des membres**

- Une asymétrie de croissance peut toucher n'importe quel segment corporel, responsable d'un **gigantisme localisé**. Il faut toujours rechercher un NF plexiforme associé. On retrouve le plus souvent un os grêle et un épaissement considérable des tissus mous adjacents. **Cette atteinte peut aussi concerner la face.**
- Les anomalies périostées sont secondaires à la dysplasie mésodermique : des traumatismes modérés sont ainsi responsables d'hématomes sous-périostés avec ossification secondaire.
- Les fibromes osseux bénins ont un aspect semblable à celui observé en dehors de la NF1.
- Les incurvations congénitales des membres sont très évocatrices de NF1. Elles touchent le plus souvent le tibia.

## **8. Les complications de la NF1**

Elles font toute la gravité potentielle de la maladie et grèvent le pronostic.

- **Les troubles des apprentissages (TA)** : 40 à 60% des enfants atteints de NF1 présentent des TA. Il s'agit de la **complication la plus fréquente** [42,44]. Les TA se définissent par une inadéquation entre un niveau d'aptitude (mesuré par le Quotient Intellectuel) proche de la normale et un niveau de

performances inférieure à la normale. Seuls 3 à 8% des enfants atteints de NF1 présentent un retard intellectuel (QI < 70) [5,41]. Les principales perturbations concernent :

- L'orientation visuo-spatiale et les **praxies** gênant l'écriture, la copie de lettres ou chiffres.
- La coordination avec des maladresses gestuelles, des troubles de l'équilibre, une mauvaise coordination main-œil...
- L'organisation, la planification, la stratégie.
- La **mémoire** à court terme.
- L'attention avec des **difficultés de concentration**, perturbant les activités scolaires.
- Le langage oral avec des troubles de l'articulation, des **retards de parole et de langage**.
- Le langage écrit avec des confusions, une écriture peu soignée, des cahiers mal tenus.
- Le raisonnement logique et mathématique avec des difficultés à poser les problèmes et à construire un raisonnement.

Des troubles du comportement sont fréquemment associés à la NF1 tels que l'impulsivité et l'**hyperactivité** pouvant justifier d'un traitement par psychostimulants ou noo-analeptiques ( méthylphénidate / Ritaline\*).

Si une prise en charge adaptée est rapidement instaurée, il semble néanmoins que les adultes atteints de NF1 soient socialement et professionnellement normalement intégrés. Il est donc intéressant de pratiquer un bilan psychométrique par une équipe pluridisciplinaire apte à dépister précocément les TA.

- **Les complications des NF plexiformes** sont les plus fréquentes après les TA [25]. Différents des autres NF, ils ne sont souvent pas résécables [74] et ont un risque de dégénérescence sarcomateuse [25,70]. L'attitude préconisée est une surveillance attentiste sauf en cas d'augmentation rapide de volume, de déficits fonctionnels, de douleurs ou de saignement évoquant une transformation tumorale [39].

- **Les complications neurologiques :**

- Des tumeurs cérébelleuses, du tronc cérébral possèdent une surincidence dans la NF1. Il semble néanmoins que ces tumeurs aient une évolution plus lente que dans la population générale [52].
- Des compressions médullaires par des NF locaux.
- L'épilepsie . Les crises partielles, les crises généralisées idiopathiques, les absences typiques et les spasmes infantiles semblent plus fréquemment rencontrés dans la NF1. Cette notion est contestée par certains auteurs [63].

- **Les complications osseuses :**

Elles sont parfois révélatrices de la NF1 et requièrent une prise en charge précoce.

- L'incurvation du tiers distal du tibia peut se révéler par des fractures à répétition et par une pseudarthrose. Son traitement est difficile, allant parfois jusqu'à l'amputation [6,7]. Les dysplasies vertébrales peuvent s'accompagner de compression médullaire secondaire à la présence de NF para-vertébraux ou de méningocèles thoraciques.

- **Les complications endocrinologiques.**

Une puberté précoce peut survenir, en particulier chez les malades présentant un gliome du chiasma optique [51].

- **Les complications vasculaires :**

- Il s'agit de sténoses, d'anévrismes pouvant induire des hémorragies sub-arachnoïdiennes, des crises comitiales, des déficits neurologiques...
- La dysplasie des artères rénales peut entraîner une hypertension artérielle dont le principal diagnostic différentiel au cours de la NF1 est le phéochromocytome.
- La dysplasie des artères digestives peut être responsable d'hémorragies.

- **Les complications viscérales.**

Elles sont la conséquence du développement de NF profonds : NF intestinaux responsables d'invagination, NF vésicaux responsables d'hydronéphrose par compression urétrale...

Des cardiopathies congénitales, une myocardiopathie hypertrophique, des tumeurs intra-cardiaques, une valvulopathie peuvent être retrouvées.

- **NF1 et cancers** : l'association NF1/cancer a été largement rapportée dans la littérature [25,56,70]. Il s'agit surtout de tumeurs cérébrales de bas grade, d'hémopathies myéloïdes, de rhabdomyosarcome, de phéochromocytomes.

## 9. Synthèse des principales manifestations cervico-faciales au cours de la NF1

La NF1 est une maladie multi-systémique. De par la fréquence de cette pathologie, l'oto-rhino-laryngologiste (ORL) peut être confronté à la NF1, soit dans le cadre d'un bilan, soit devant des manifestations ORL révélatrices [34]. **L'incidence des manifestations cervico-faciales est estimée entre 25 et 35%** [68] et les malades sont le plus souvent adressés pour des motifs fonctionnel, esthétique ou les deux.

- **Anomalies osseuses crânio-faciales :**

Elles existent à des degrés variables dans 75% des cas et concernent le crâne, l'orbite, les os de la face, les sinus paranasaux.

On observe :

- **la macrocéphalie,**
- **l'hypoplasie de la grande aile du sphénoïde,**
- **l'élargissement de la selle turcique** [12],
- la survenue de tumeurs à proximité des sinus maxillaire et ethmoïdal responsables d' **hypoplasie et de défauts osseux**. Cliniquement, on retrouve une tuméfaction faciale, des douleurs, une obstruction nasale, des épistaxis...
- des NF survenant sur les trajets nerveux (**nerfs alvéolaires, foramen mandibulaire et mentonnier...**) sont responsables d'une **asymétrie**

du squelette facial, de **malocclusion** et de **désorganisation de l'articulé dentaire**.

- **Anomalies cutanéomuqueuses :**

Très fréquentes, elles peuvent passer facilement inaperçues si elles ne sont pas recherchées activement.

- **Les tâches café au lait** sont présentes dans 95% des cas au niveau de la tête et du cou [75].
- **Des troubles de la pigmentation** sont souvent associés à une **hypertrichose**. Ils concernent aussi bien la peau que la muqueuse endobuccale et/ ou endonasale [16].
- **Des NF des nerfs crâniens V, VII, IX et XII** peuvent induire des tumeurs de la muqueuse buccale, des lèvres, des crêtes alvéolaires, des amygdales ou du palais [37]. Le développement de ces NF au niveau de la face s'accompagne d'une infiltration progressive des tissus mous et donc d'une **déformation inesthétique**. Le retentissement sur les structures avoisinantes a des **conséquences fonctionnelles** : obstruction nasale, dysfonctionnement tubaire, inoclusion palpébrale, malposition dentaire...
- **Une insuffisance vélaire** se traduit par une voix nasonnée.

- **Anomalies cervicales :**

- Les NF sous-cutanés sont très fréquents au niveau du cou (plexus cervical superficiel).
- Les NF plexiformes des **X, XI** paires crâniennes sont source de paralysie laryngée, d'épaule paralytique. L'envahissement du **sympathique cervical** peut induire un syndrome de Claude Bernard Horner.
- Des **hypertrophies thyroïdiennes** et des **carcinomes médullaires** de la thyroïde ont été décrits.
- Des **NF laryngés** ont été rapportés [9], avec une prédominance féminine. Les principaux symptômes sont la dysphonie, la dyspnée, le stridor et les douleurs pharyngées, soit par compression extrinsèque, soit par développement de NF endoluminaux. Ces derniers

apparaissent sous forme de nodules sous-muqueux, lisses, lobulés, de 2 à 8 cm de diamètre en moyenne. Le diagnostic repose sur la laryngoscopie en suspension avec biopsies. Les localisations les plus fréquentes sont **les replis ary-épiglottiques et les aryténoïdes**. Le traitement est chirurgical, comportant une résection sous-muqueuse par cervicotomie, éventuellement sous couvert d'une trachéotomie. Des laryngectomies partielles ont parfois été requises devant le **caractère diffus et mal limité** de ces lésions.

### ***C. Audition et NF1: ce qui est connu***

Alors que les diverses manifestations de la NF1 sont étudiées depuis de nombreuses années, la littérature consacre peu d'attention aux anomalies otologiques et audiométriques de cette maladie [38,46,62]. White et al. rapportaient néanmoins jusqu'à 21% de patients NF1 présentant une forme quelconque de surdité [75]. Ont déjà été décrites :

#### **1. Des surdités de transmission (ST)**

Elles ont pour causes [50] :

- une **sténose du conduit auditif externe** par un NF du nerf facial développé dans la glande parotide,
- un NF intrinsèque naissant aux dépends des racines du **plexus cervical profond** (oreille externe) (figure 12) ou aux dépends de la **branche tympanique du nerf glosso-pharyngien** (oreille moyenne),
- une **obstruction tubaire** [54] par un NF du trijumeau ou du plexus péripharyngé, à l'origine d'une otite séreuse voire d'une otite chronique, pouvant se compliquer de cholestéatome. Néanmoins, aucune surincidence de cholestéatome n'a été décrite dans la NF1.



Figure 12 : **Vue otoscopique d'un neurofibrome du conduit auditif externe.**

## 2. Des surdités de perception (SP)

Elles sont mal documentées mais souvent rapportées dans la littérature [50] et posent le problème de leur relation avec la NF1.

## 3. Des anomalies morphologiques

On retrouve rarement des oreilles implantées basses, asymétriques [67].

## 4. Des anomalies audio-neurologiques

Une augmentation des temps de latence I-V aux PEA est fréquemment constatée [46].

En résumé, l'analyse de la littérature laisse subsister de **nombreuses interrogations** quant à l'association surdité et NF1, quant à la conduite à tenir face à une telle constatation et surtout quant à l'intérêt d'un dépistage systématique. Ce constat a motivé notre étude, qui prétendait répondre à une question essentielle : la NF1 est-elle une cause de surdité méconnue ?

# III. MATERIELS ET METHODES

L'objectif principal de l'étude était de déterminer la prévalence des surdités chez les patients atteints de NF1 par rapport à une population de référence. Les objectifs secondaires étaient de décrire les anomalies otologiques et audiométriques constatées et de rechercher des corrélations avec la présence d'anomalies phénotypiques particulières.

## ***A. Constitution et caractérisation des populations***

### 1. Constitution des cohortes

#### a) Population « cas »

La population « cas » a été sélectionnée en collaboration avec le **Centre Nantais des Neurofibromatoses** (CNN). Le CNN regroupe différents spécialistes assurant une prise en charge multi-disciplinaire de la NF1 dans la région ouest.

#### ***(1) Critères d'inclusion***

Ont été inclus de façon prospective cent un patients :

- pris en charge au CNN sur les deux périodes étudiées ( de juin 1995 à juillet 1996 et de janvier 2003 à janvier 2005),
- **vus à titre systématique pour un examen ORL**, à la suite de leur première consultation au CNN et ayant un diagnostic de NF1 établi selon les critères reconnus,
- âgés de 0 à 45 ans.

#### ***(2) Critères d'exclusion***

Ont été exclus les patients :

- ne répondant pas aux critères du NIH pour le diagnostic de NF1,
- âgés de plus de 45 ans. Il a été estimé qu'après 45 ans, la prévalence de la **presbyacousie** devient significative et induit un **biais de recrutement lié à l'âge**.

La présence d'un des critères suffisait à exclure le patient.

## b) Population Témoin

### **(1) Critères d'inclusion**

La population témoin a été constituée à partir de la consultation d'ORL du CHU de Nantes par :

- les patients consultant en ORL à l'exclusion de tout symptôme otologique et/ou vestibulaire : fracture des os propres du nez, kyste congénital, dysphonie...
- les patients hors service ORL, adressés pour bilan systématique de référence (par exemple avant une chimiothérapie ototoxique),
- le personnel hospitalier adressé dans le cadre de visites d'embauche,
- les étudiants en médecine, pharmacie, orthophonie, en stage dans le service.

La population témoin comptait cent une personnes ayant accepté à la suite d'un **consentement oral**, la réalisation d'un audiogramme en cabine insonorisée, après recensement de leurs antécédents ORL et généraux.

### **(2) Critères d'exclusion**

Ont été exclus :

- Tout patient se présentant spontanément ou adressé dans le service d'ORL pour un problème otologique ou vestibulaire.
- Toute personne de plus de 45 ans.

## 2. Caractérisation des cohortes

Dans chaque population, la répartition des individus a été étudiée **selon le sexe et l'âge**.

## **B. Caractérisation de l'audition**

Après un examen clinique et une acoumétrie au diapason, chaque patient et chaque témoin a bénéficié d'un **audiogramme systématique** sur le même appareil

(Clinical Audiometer AC40, Acourex, Ablon sur Seine, France), régulièrement étalonné. Ces audiogrammes ont été réalisés par des personnes ayant reçu la même formation en audiométrie.

L'audiométrie des enfants de moins de quatre ans a été évaluée par une orthophoniste. L'audiométrie était adaptée à l'âge : un réflexe d'orientation-conditionnement (ROC) était réalisé avant 2 ans, un peep-show entre 2 et 3 ans et une audiométrie au casque dès que l'enfant acceptait son port. Les plus jeunes enfants ont été testés en champ libre.

Chaque audiogramme comportait une courbe de seuil audiométrique tonal et vocal pour chaque oreille.

## 1. Audiométrie tonale

Tous les seuils **strictement supérieurs à 20 dB** ont été considérés comme pathologiques. L'existence d'une surdité a donc été admise pour toute moyenne des fréquences conversationnelles (500, 1000 et 2000 Hz) strictement supérieure à 20 dB. Le degré de sévérité a été défini selon la classification du Bureau International d'Audiophonologie (BIAP) [21]

- Surdité légère de 21 à 40 dB
- Surdité moyenne de 41 à 70 dB
- Surdité sévère de 71 à 90 dB
- Surdité profonde de 91 à 119 dB
- Cophose dès 120 dB

La **moyenne des fréquences 4000 Hz et 8000 Hz** a été calculée pour rendre compte d'une atteinte débutante de l'oreille interne ou **labyrinthisation**. Toute moyenne strictement supérieure à 20 dB était considérée comme anormale. L'interrogatoire recherchait une exposition au bruit ou un antécédent de traumatisme sonore pouvant justifier une hypoacousie sélective sur les 4000 Hz.

## 2. Audiométrie vocale

Les **seuils d'intelligibilité** pour chaque oreille ont été pris en compte (intensité à laquelle 50% des mots étaient compris et répétés par le patient).

**Les troubles de l'intégration centrale** (ou **troubles d'intelligibilité**) ont été définis par une différence de plus de 10 dB entre le seuil d'intelligibilité en

audiométrie vocale et la moyenne des fréquences conversationnelles en audiométrie tonale.

La **tympanométrie** et la recherche d'un **réflexe stapédien** n'ont pas été systématiques mais fonction des données de l'examen otologique et audiométrique. Elles permettaient essentiellement d'objectiver un épanchement (OSM), une dépression dans l'oreille moyenne ou un blocage ossiculaire.

La réalisation de **PEA** n'a pas été systématique mais laissée à l'appréciation du clinicien, en fonction des anomalies constatées : SP unilatérale ou asymétrique, discordance entre audiométries tonale et vocale.

Ces PEA ont été jugés anormaux en cas d'augmentation de l'intervalle I-V > 4,2 ms et/ou en cas d'onde V allongée, évoquant un déficit de perception rétrocochléaire et/ou un retard de maturation des voies auditives.

### 3. Paramètres étudiés

L'ensemble de ces examens a permis d'estimer l'**incidence de la surdité** chez les patients porteurs de NF1 par rapport à la population témoin et de caractériser la **répartition des différentes surdités**. Chaque type de surdité a ensuite été considéré séparément :

- Pour **les ST**, leur prévalence globale, leur proportion parmi les autres surdités, leur caractère uni- ou bilatéral, leur survenue en fonction de l'âge ont été analysés. Pour mieux comparer la prévalence des ST dans les populations cas et témoins, les NF du CAE (cause spécifique de ST dans la NF1) ont été exclus. Ensuite, les OSM (cause non spécifique de ST retrouvée dans les deux populations) ont été exclues à leur tour.
- Pour **les SP**, leur prévalence globale, leur proportion parmi les surdités, leur survenue selon l'âge et leur profondeur ont été étudiées.
- **Les SM** posaient le problème de l'association d'une part transmissionnelle et neurosensorielle dans la surdité. Leur faible effectif n'a pas permis leur étude séparée.

L'incidence de la **labyrinthisation** et d'un **trouble d'intelligibilité** a été recherchée ainsi que leur caractère uni ou bilatéral, leur survenue en fonction de l'âge. L'association d'une labyrinthisation ou d'un trouble d'intelligibilité à un déficit

sur les fréquences conversationnelles a également été examinée. Enfin, le pourcentage de **PEA réalisés**, leurs indications et leurs résultats ont été précisés.

## ***C. Recherche de corrélations phénotypiques***

### **1. Recueil des données phénotypiques**

Une feuille de recueil de données **standardisée** a été établie afin d'homogénéiser les informations collectées.

**L'interrogatoire** recensait :

- la date de diagnostic de la NF1,
- le caractère familial ou sporadique,
- les antécédents otologiques et généraux, personnels et familiaux,
- une exposition au bruit, un éventuel traumatisme sonore,
- la prise de médicaments ototoxiques,
- la présence de signes fonctionnels : hypoacousie, acouphènes, vertiges, otalgies...

**L'examen ORL** recherchait :

- des tâches café au lait cervico-faciales,
- des éphélides du pli mentonnier,
- des NF cutanés et/ou muqueux (la nasofibroscopie recherchait des NF des replis ary-épiglottiques ou des aryténoïdes sur signes d'appel),
- une exophtalmie, une dysmorphie faciale,
- un nasonnement, des signes d'insuffisance vélaire,
- des anomalies otologiques : NF du conduit, malformation du pavillon, lésions tympano-ossiculaires...

**La consultation des dossiers du CNN et du CAMSP** a permis de recenser, **pour chaque cas** :

- Les signes ophtalmologiques

- Les signes dermatologiques : présence de taches café au lait, d'éphélides, de NF et leurs localisations
- Les signes neurologiques : notion de crises comitiales, présence d'une déficience mentale...
- Le bilan psychomoteur : présence de troubles du langage et/ou de la compréhension, retard scolaire, troubles psychologiques, hyperactivité, notion d'autonomie chez l'adulte..
- Les manifestations endocrinologiques
- Les signes orthopédiques : inégalité de longueur des membres inférieurs, incurvation des os longs, macrocéphalie..
- Les compte-rendus d'IRM. L'examen par résonance magnétique nucléaire a été **systématique**, à la recherche des signes radiologiques de la NF1. Les différentes IRM ont été réalisées et interprétées par le même médecin radiologue, au sein du département de radiologie du CHU de Nantes. La présence d'**hypersignaux T2**, la notion de dysplasie sphénoïdale, de neurofibromes, de malformation vasculaire et de gliome des voies optiques ont été rapportées.

## 2. Recherche de corrélations entre la surdité et les anomalies phénotypiques

Différentes liaisons entre la présence d'une anomalie phénotypique et la présence d'une surdité ont été recherchées :

- l'influence du **caractère sporadique ou familial** de la NF1,
- l'influence du **sexe**,
- l'existence de **séquelles d'otites** ou d'une **baisse d'acuité visuelle** associées,
- la présence de **troubles psychomoteurs** : troubles du langage ou de la compréhension, retard ou arrêt de scolarité, hyperactivité, invalidité,
- l'influence de la **macrocéphalie** ou des NF cervico-faciaux,
- le rôle des **hypersignaux en IRM** et de la dysplasie de la base du crâne.

Des associations plus complexes ont été recherchées entre troubles du langage-surdité-hypersignaux, troubles de compréhension-surdité-hypersignaux et retard

scolaire-surdité-hypersignaux. Il s'agissait uniquement d'une analyse descriptive explorant la signification des hypersignaux en IRM.

Des relations entre le type de surdité, de transmission ou de perception, et les anomalies phénotypiques ont ensuite été recherchées.

Nous avons ensuite précisé les correspondances entre certains caractères phénotypiques et la présence d'une labyrinthisation d'une part et de troubles d'intelligibilité d'autre part. En particulier, l'association avec une baisse d'acuité visuelle, des troubles du langage ou de la compréhension, un retard scolaire et la présence d'hypersignaux T2 a été recherchée.

### ***D. Analyses statistiques***

Plusieurs tests statistiques ont été réalisés en fonction des recherches effectuées. L'analyse descriptive a porté sur toutes les données et a été réalisée à l'aide du logiciel S Plus 2000 au PIMESP (Pôle d'Information Médicale, d'Evaluation et de Santé Publique) du CHU de Nantes.

Les **variables qualitatives** sont présentées par effectif et pourcentage. Les comparaisons univariées entre variables qualitatives ont été effectuées par le test du Khi-deux lorsque les conditions d'utilisation du test étaient réunies (effectif théorique supérieur ou égal à 5). Dans les autres cas, le test exact de Fisher a été employé.

Les **variables quantitatives** sont décrites par leur moyenne, écart-type, médiane, quartiles, minimum et maximum. Les comparaisons de moyenne des variables quantitatives ont été réalisées par le test paramétrique de **STUDENT** lorsque les conditions nécessaires d'utilisation étaient réunies (distribution normale ou effectif supérieur à 30). Dans les autres cas, le test non paramétrique de **WILCOXON** a été appliqué.

Chaque test a été considéré comme **significatif lorsque le p (p-value) était inférieur à 0,05 (5%)**.

# IV. RESULTATS

## A. Caractérisation des populations cas et témoins

### 1. Sexe

La répartition selon le sexe des populations étudiées est rapportée dans la figure 13. Cette répartition n'était pas significativement différente entre les populations cas et témoins. Elles étaient donc comparables par sexe.

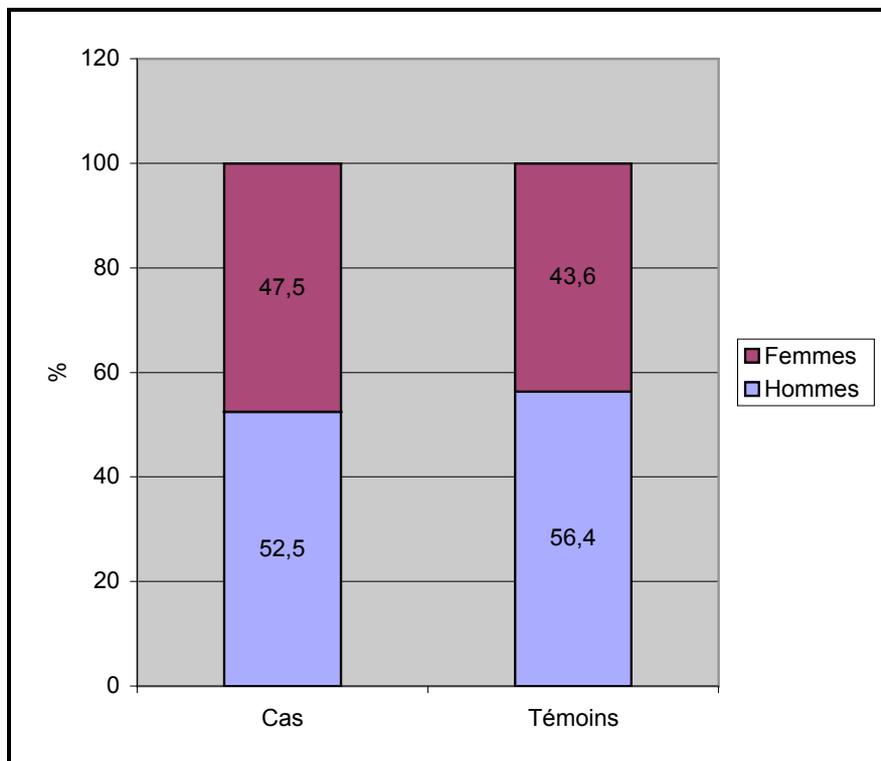


Figure 13 : Répartition des populations étudiées selon le sexe.

### 2. Age

La **moyenne d'âge** de la population cas était de 22 ans avec des extrêmes allant de 1 à 45 ans. Celle des témoins était de 17 ans avec un âge minimal de 2 ans et maximal de 45 ans. L'âge moyen n'était pas significativement différent entre les

populations étudiées mais l'appariement par classes d'âge (1-5 ans, 6-10 ans, 11-20 ans et 21-45 ans) n'était pas réalisable.

## ***B. Etude de l'audition***

### **1. Prévalence de la surdité, tous types confondus**

La prévalence des surdités était **significativement plus élevée** dans la population cas que dans la population témoin (tableau 4). Seuls 57% (29/51) des patients sourds porteurs d'une NF1 se plaignaient effectivement d'hypoacousie.

Tableau 4 : **Prévalence de la surdité.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
PAS DE SURDITE	50 (49,51)	92 (91,09)
SURDITE	<b>51 (50,49)</b>	<b>9 (8,91)</b>
	<b>p&lt;0,0001</b>	

### **2. Répartition des différents types de surdités**

La répartition des différents types de surdité est résumée dans la figure 14.

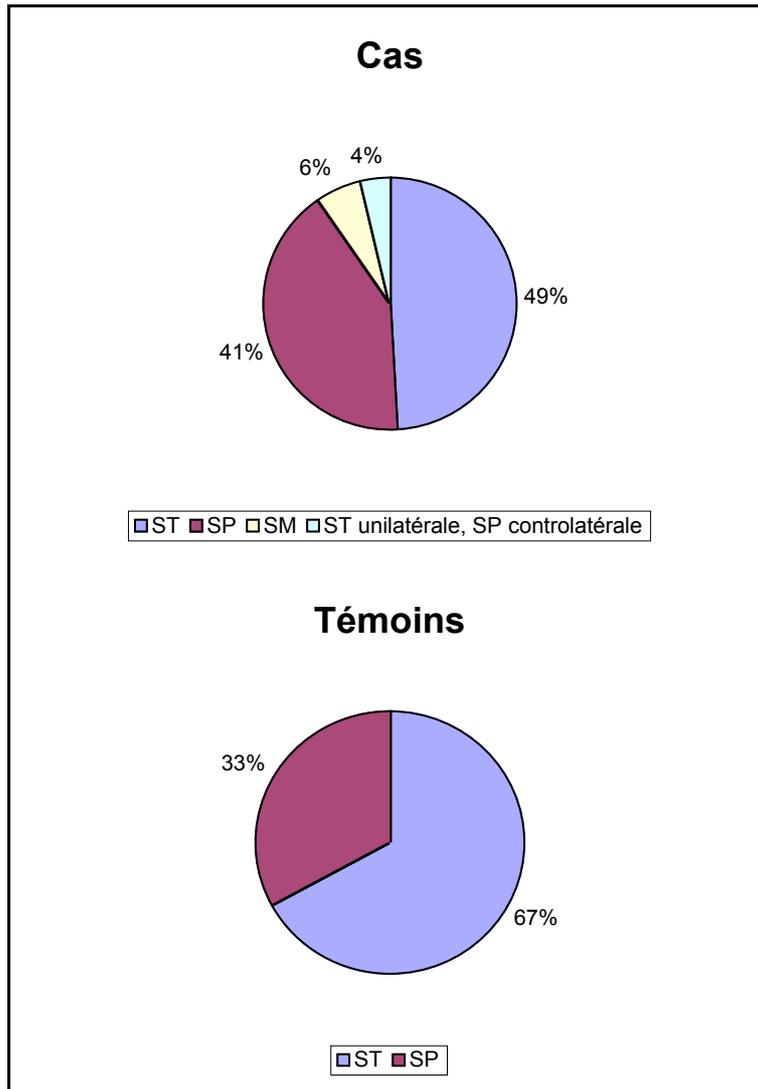


Figure 14 : Répartition des différents types de surdités dans les populations.

### 3. Etude des ST

#### a) Prévalence globale

Les ST étaient significativement plus fréquentes dans la population cas (tableau 5).

Tableau 5 : **Prévalence des ST au sein des populations cas et témoins.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
PAS DE SURDITE	74 (73,3)	95 (94,1)
ST	<b>27 (26,7)</b>	<b>6 (5,9)</b>
	<b>p=0,0001</b>	

### b) Rapport avec les autres surdités

La proportion de ST entre les populations cas et témoins n'était pas significativement différente ( $p>0,05$ ) (figure 15).

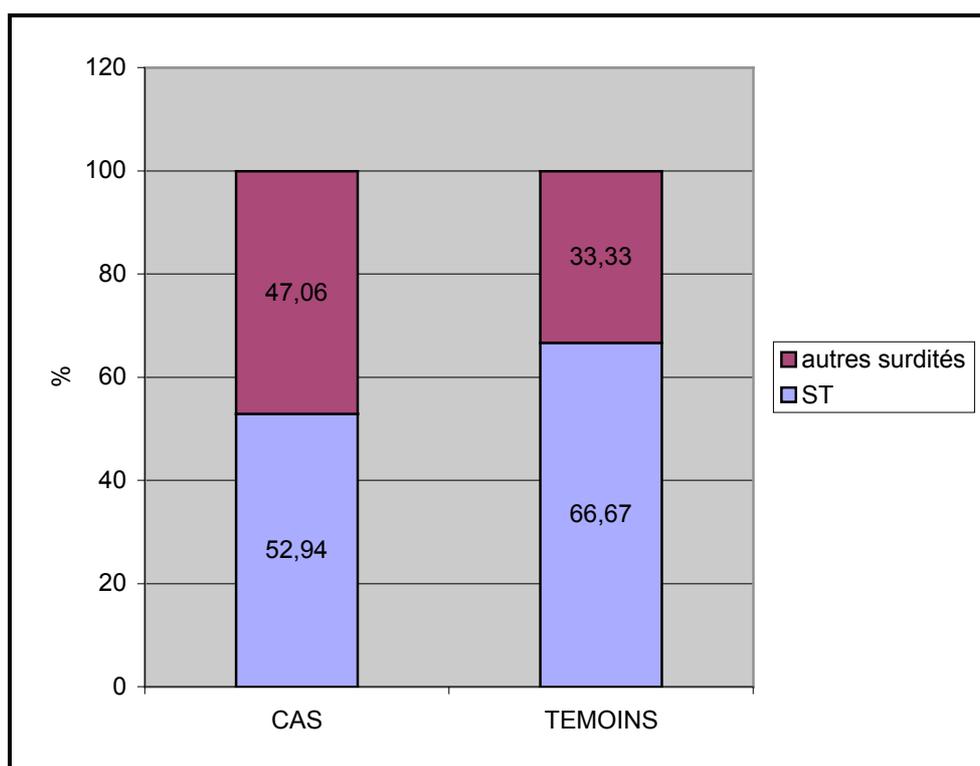


Figure 15 : **Proportion de ST parmi les surdités.**

### c) Caractère uni ou bilatéral

Il n'y avait pas significativement plus de ST uni ou bilatérales chez les patients atteints de NF1 que chez les témoins ( $p>0,05$ )(figure 16).

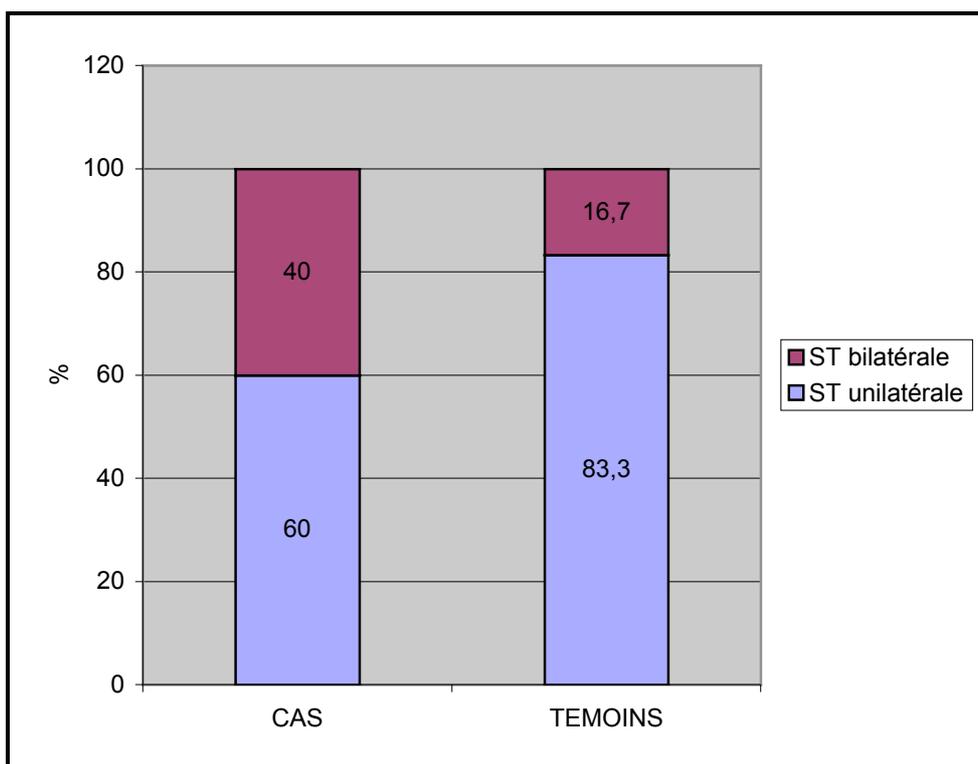


Figure 16 : **Comparaison entre ST uni et bilatérale chez les cas et les témoins.**

d) En fonction de l'âge

La répartition des ST a été étudiée **selon l'âge**. Les ST survenaient **plus tardivement chez les cas**. Ceci se vérifiait en comparant la **moyenne d'âge des ST** entre les cas et les témoins : 21 ans chez les cas contre 6 ans chez les témoins avec **p = 0,0064** (tableau 6 et 7).

Tableau 6 : **Prévalence des ST avant et après 10 ans.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
ST >10 ans	22 (73,3)	0 (0)
ST ≤10 ans	<b>8 (26,7)</b>	<b>6 (100)</b>
	<b>p=0,0015</b>	

Tableau 7 : **Prévalence des ST avant et après 15 ans.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
ST >15 ans	19 (63,3)	0 (0)
ST ≤15 ans	<b>11 (36,7)</b>	<b>6 (100)</b>
	<b>p=0,0064</b>	

e) En fonction de l'étiologie

Les **étiologies des ST chez les cas** se répartissaient en :

- 25,9% soit 7 NF du CAE,
- 29,6% soit 8 OSM,
- 18,5% soit 5 séquelles d'otites,
- 14,8% soit 4 anomalies ossiculaires : une ankylose malléaire, une ankylose stapédienne et deux lyses de la branche descendante de l'enclume,
- 7,4% soit 2 otites chroniques cholestéatomateuses,
- 3,7% soit 1 NF de la caisse du tympan.

Les ST chez les témoins étaient dues à cinq OSM (83,3%) et une sténose acquise du CAE (16,7%).

f) Evaluation de la surdité après exclusion des ST par NF du conduit

Les **neurofibromes du conduit auditif externe** (NF du CAE) et de l'oreille moyenne étaient des **causes de ST spécifiques** et connues de la NF1. En excluant les 7 ST dues aux NF du CAE (soit 25,9%) et la seule ST par NF de la caisse (3,7%) chez les cas , la prévalence globale des ST restait significativement supérieure parmi les cas ( $p= 0,0001$ ).

### g) Evaluation de la surdité après exclusion des ST par OSM

Les otites séro-muqueuses (OSM) étaient une **cause non spécifique de ST**, retrouvée chez les cas et les témoins de façon non significativement différente (tableaux 8 et 9).

Tableau 8 : **Prévalence des OSM.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
PAS d'OSM	89 (88,1)	83 (82,2)
OSM	<b>12 (11,9)</b>	<b>18 (17,8)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	

Tableau 9 : **Prévalence des ST sans OSM.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
ST avec OSM	8 (29,6)	5 (83,3)
ST sans OSM	<b>19 (70,4)</b>	<b>1 (16,7)</b>
	<b>p=0,025</b>	

Les ST non liées à une OSM étaient plus fréquentes chez les cas alors que la proportion d'OSM était comparable dans les deux groupes.

## 4. Etude des SP

### a) Prévalence globale

Il y avait significativement plus d'atteintes neurosensorielles dans la NF1 que dans la population de référence (tableau 10).

Tableau 10 : **Prévalence des SP au sein des populations cas et témoins.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
PAS DE SURDITE	78 (77,2)	98 (97,03)
SP	<b>23 (22,8)</b>	<b>3 (2,97)</b>
	<b>p&lt;0,0001</b>	

### b) Rapport avec les autres types de surdités

La proportion de SP au sein des populations cas et témoins est rapportée dans la figure 17. Cette proportion n'était pas significativement différente entre les deux populations ( $p>0,05$ ).

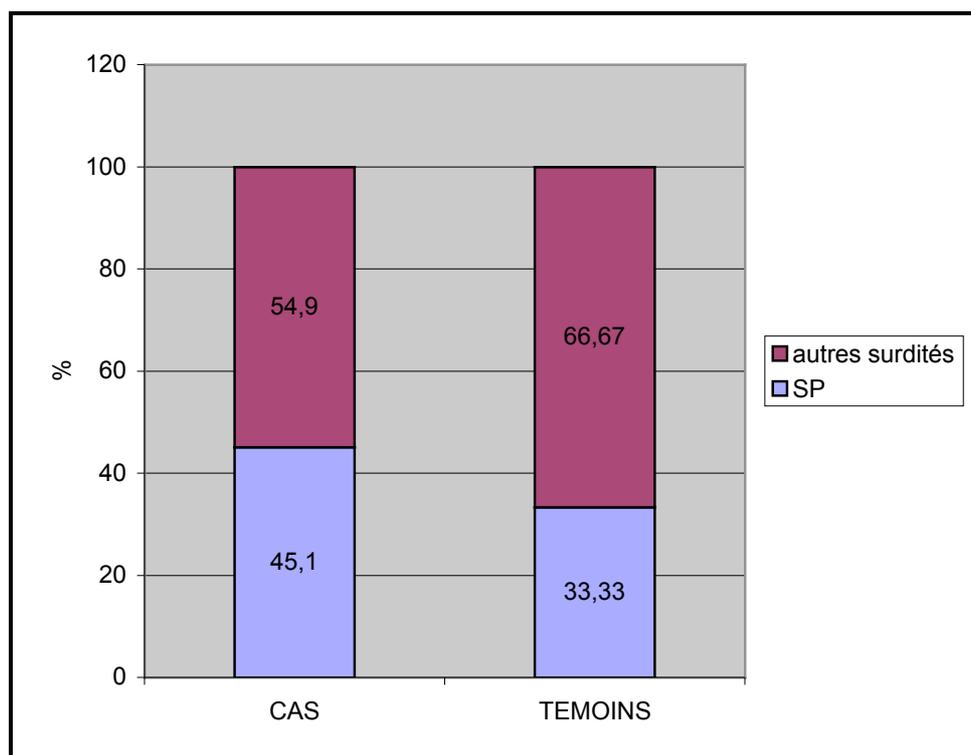


Figure 17 : **Proportion de SP parmi les surdités.**

### c) Caractère uni ou bilatéral

Le caractère uni ou bilatéral n'était pas un facteur significatif dans la surincidence des SP chez les patients atteints de NF1 ( $p>0,05$ ) (figure 18).

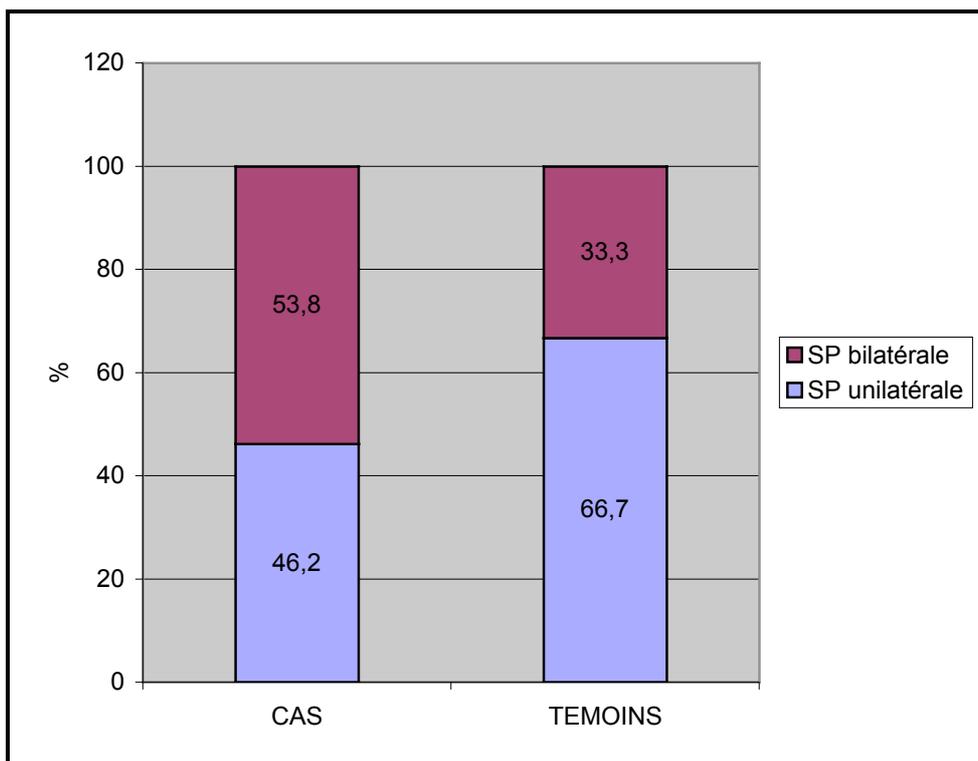


Figure 18 : **Comparaison du caractère uni ou bilatéral des SP entre les cas et les témoins.**

#### d) Selon l'âge

La **répartition des SP** a été étudiée en fonction de l'âge (tableaux 11 et 12). L'âge n'était pas un facteur significatif dans la survenue des SP chez les cas par rapport aux témoins, ce qui se vérifiait par la moyenne d'âge des SP : **33 ans** chez les témoins et **24 ans** chez les cas ( $p > 0,05$ ).

Tableau 11 : **Prévalence des SP avant et après 10 ans.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
SP >10 ans	22 (84,6)	3 (100)
SP ≤10 ans	<b>4 (15,4)</b>	<b>0 (0)</b>
	<b>p &gt; 0,05</b>	

Tableau 12 : **Prévalence des SP avant et après 15 ans.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
SP >15 ans	19 (73,1)	3 (100)
SP ≤15 ans	<b>7 (26,9)</b>	<b>0 (0)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	

e) Selon la profondeur de la surdité

**73,9%** des SP chez les cas et **100%** des SP chez les témoins étaient des surdités **légères** (21 à 40 dB de perte auditive). La profondeur de la surdité n'était pas significativement différente entre les populations étudiées ( $p>0,05$ ). Les autres SP dans la population cas se répartissaient en 2 SP moyennes, 1 SP sévère et 3 SP profondes (dont une seule SP profonde bilatérale).

5. Etude des SM

Aucune SM n'a été retrouvée chez les témoins. **2,9%** de SM ont été constatées chez les patients atteints de NF1.

6. Etude de la labyrinthisation

a) Prévalence globale

La labyrinthisation était significativement plus importante dans la population cas que dans la population témoin (tableau 13).

Tableau 13 : **Prévalence de la labyrinthisation chez les cas et les témoins.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
Pas de labyrinthisation	48 (47,5)	87 (86,1)
Labyrinthisation	<b>53 (52,5)</b>	<b>14 (13,9)</b>
	<b>p&lt;0,0001</b>	

b) Selon le caractère uni ou bilatéral

La labyrinthisation n'était pas significativement plus unilatérale stricte ou bilatérale chez les cas que chez les témoins (figure 19).

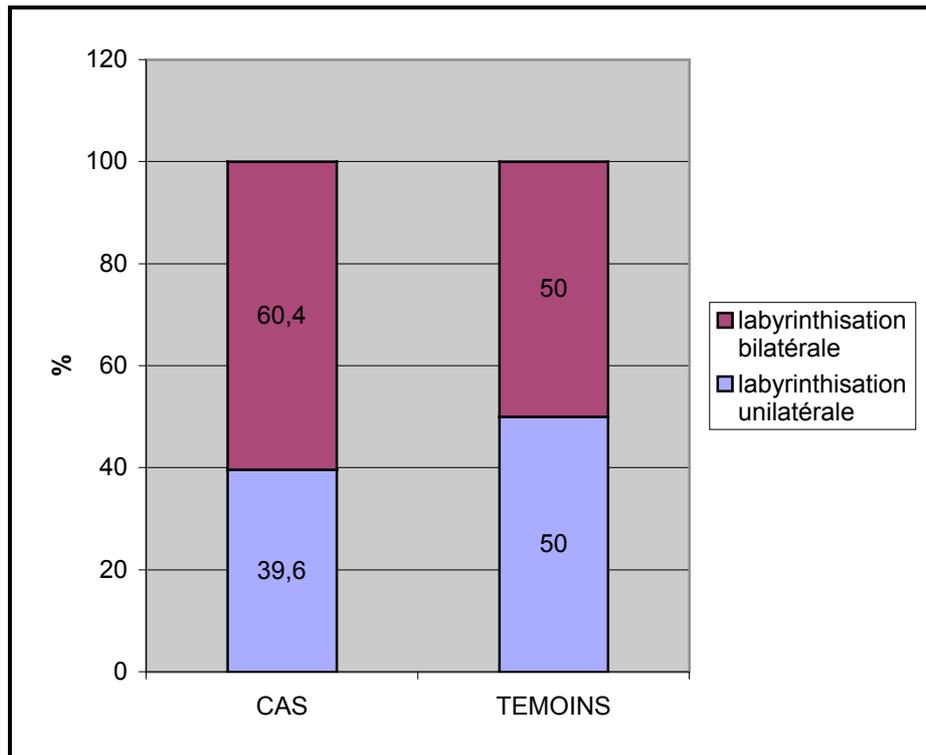


Figure 19 : Répartition des labyrinthisations selon leur caractère uni ou bilatéral.

#### c) Selon l'étiologie

Sur 21 cas de labyrinthisation unilatérale chez les cas, 4 (soit 19%) étaient en rapport avec un **traumatisme sonore**. Les témoins rapportaient 6 (soit 85,7%) traumatismes sonores pour 7 labyrinthisations unilatérales constatées. Les traumatismes sonores étaient significativement associés aux labyrinthisations unilatérales chez les témoins mais pas chez les cas ( $p < 0,05$ ).

#### d) Selon l'âge

Après comparaison, on observait une survenue plus précoce de la labyrinthisation bilatérale chez les adultes porteurs d'une NF1 ( $p = 0,044$ ) (figure 20).

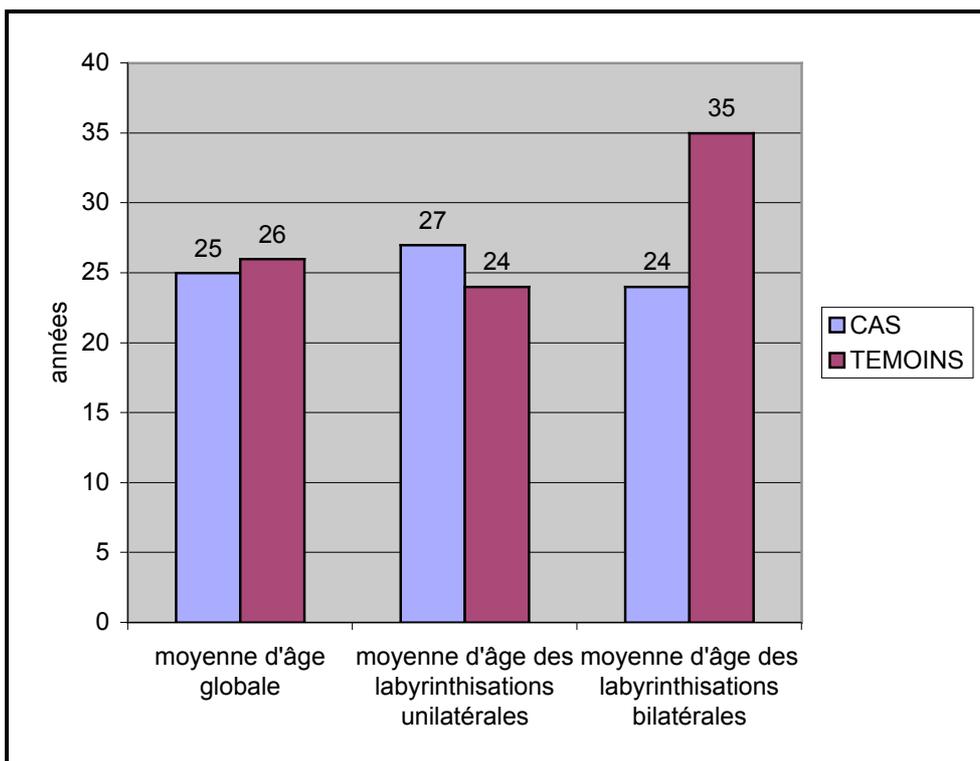


Figure 20 : **Moyennes d'âge de survenue des labyrinthisations chez les cas et les témoins.**

Par-contre, la survenue de la labyrinthisation chez l'enfant avant 10 ans et avant 15 ans n'était pas significativement plus fréquente dans la NF1 par rapport à la population témoin (tableau 14).

Tableau 14 : **Survenue des labyrinthisations selon l'âge.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
Labyrinthisation >10 ans	47 (88,7)	11 (78,6)
Labyrinthisation ≤10 ans	<b>6 (11,3)</b>	<b>3 (21,4)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	
Labyrinthisation >15 ans	43 (81,1)	11 (78,6)
Labyrinthisation ≤15 ans	<b>10 (18,9)</b>	<b>3 (21,4)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	

## 7. Etude des troubles de l'intelligibilité

### a) Prévalence globale

Les troubles d'intelligibilité étaient significativement plus fréquents chez les porteurs d'une NF1 (tableau 15).

Tableau 15 : **Prévalence des troubles d'intelligibilité.**

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
Pas de trouble d'intelligibilité	79 (78,2)	94 (93,1)
Troubles d'intelligibilité	<b>22 (21,8)</b>	<b>7 (6,9)</b>
	<b>p=0,003</b>	

### b) Selon l'âge

Aucune différence **d'âge de survenue** des troubles n'a été constatée entre cas et témoins (tableau 16). L'âge moyen de constatation de ces troubles n'était pas significativement différent ( $p>0,05$ ).

Tableau 16 : Répartition des troubles d'intelligibilité selon l'âge.

	CAS	TEMOINS
	Effectif (%)	Effectif (%)
>10 ans	16 (72,7)	5 (71,4)
≤10 ans	<b>6 (27,3)</b>	<b>2 (28,6)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	
>15 ans	14 (63,6)	4 (57,1)
≤15 ans	<b>8 (36,4)</b>	<b>3 (42,9)</b>
	<b>p&gt;0,05</b>	

### c) Selon l'état auditif

Tous les témoins présentant des troubles d'intelligibilité avaient une audition considérée comme normale sur la moyenne des fréquences conversationnelles en audiométrie tonale.

La figure 21 illustre le type d'audition retrouvé chez les patients porteurs d'une NF1 et de troubles d'intelligibilité. **La majorité de ces patients avaient une audition normale (59%).**

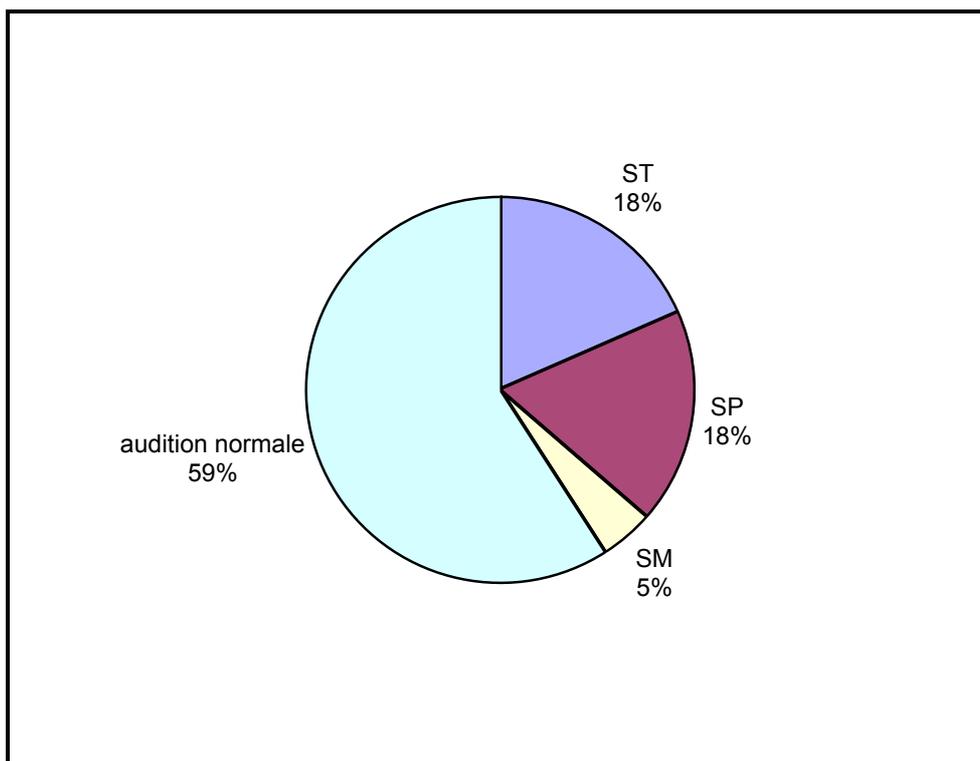


Figure 21 : **Etude de l'audition chez les patients porteurs d'une NF1 et de troubles d'intelligibilité.**

## 8. Résultats des PEA

Des PEA ont été réalisés uniquement pour les cas. 35,6% des patients ont bénéficié de PEA : 47,2% (17) pour SP et 52,8% (19) pour une audiométrie vocale discordante avec l'audiométrie tonale. **22,2% de ces PEA révélaient une augmentation de la latence I-V .**

75% des PEA anormaux concernaient les SP et 25% les discordances vocale/tonale.

Les patients porteurs de PEA anormaux ont eu une IRM et aucune pathologie rétrocochléaire (en particulier, aucun schwannome vestibulaire) n'a été retrouvée.

## **C. Recherche de corrélations entre surdité et anomalies phénotypiques**

### **1. Selon le caractère familial ou sporadique**

La figure 22 présente le pourcentage de patients atteints de surdité en fonction du caractère sporadique ou familial de leur NF1.

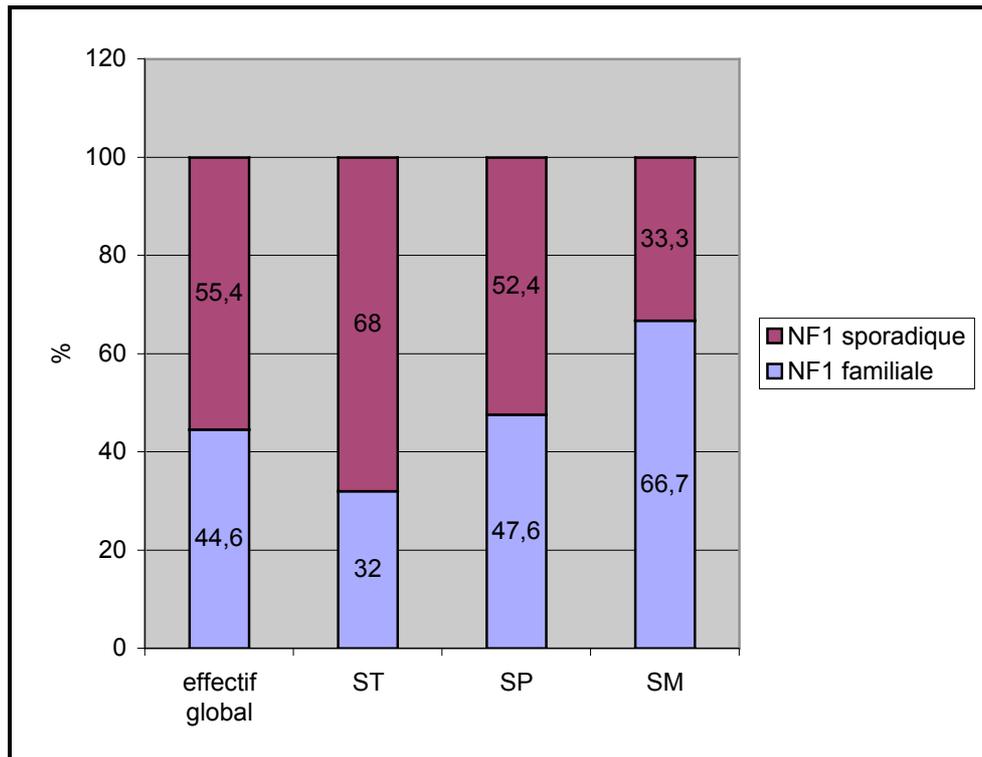


Figure 22 : **Proportions de NF1 familiales et sporadiques chez les cas atteints de surdité.**

### **2. Selon le sexe**

Parmi les patients porteurs d'une NF1 et d'un déficit auditif, il n'y avait pas de différence significative entre les sexes ( $p > 0,05$ ).

### **3. Anomalies phénotypiques et présence d'une surdité**

Plusieurs symptômes ont été comparés entre patients atteints de NF1 sans surdité et NF1 avec surdité (tableau 17).

Tableau 17 : **Anomalies phénotypiques chez les cas en fonction de l'existence ou non d'une surdité.**

Phénotype	NF1 sans surdité (N= 50)	NF1 avec surdité (N= 51)	Puissance du test statistique
	Effectif (%)	Effectif (%)	p
Tympans séquellaires	3 (6)	14 (27,5)	<b>&lt; 0,01</b>
Baisse d'acuité visuelle	<b>13 (26)</b>	<b>11 (21,6)</b>	> 0,05
Troubles du langage	16 (32)	19 (37,2)	> 0,05
Troubles de compréhension	20 (40)	27 (52,9)	> 0,05
Retard scolaire	20 (40)	28 (54,9)	> 0,05
Arrêt de l'école	12 (24)	7 (13,7)	> 0,05
Invalidité	7 (14)	9 (17,6)	> 0,05
Hyperactivité	<b>13 (26)</b>	<b>9 (17,6)</b>	> 0,05
Hypersignaux en T2	<b>21(42)</b>	<b>19 (37,2)</b>	> 0,05
Dysplasie de la base du crâne	2 (4)	7 (13,7)	> 0,05
Macrocéphalie	8 (16)	12 (23,5)	> 0,05
NF cervico-faciaux	16 (32)	25 (49)	> 0,05

Ce tableau a permis de constater que :

- La **baisse d'acuité visuelle** n'était pas corrélée à la surdité « globale » car plus fréquente chez les patients non sourds ( $p>0,05$ ) mais le tableau 19 (ci-dessous) montre que les BAV sont significativement associées aux SP.
- L'**hyperactivité** était plus souvent observée chez les cas sans surdité ( $p>0,05$ ).
- Les **hypersignaux T2** n'étaient pas corrélés à l'existence d'une hypoacousie ( $p>0,05$ ).

Les patients NF1 avec une surdité présentaient **plus d'altérations tympaniques** que les malades sans surdité ( $p < 0,01$ ). Ces altérations tympaniques correspondaient à des **séquelles d'otites**.

Le tableau 18 montre qu'aucune corrélation n'a pu être retrouvée avec les hypersignaux en IRM (OBNI).

Tableau 18 : **Recherche de corrélations avec les hypersignaux en IRM.**

	OBNI	pas d'OBNI
Troubles du langage et surdité	7	12
Troubles de compréhension et surdité	12	15
Retard scolaire et surdité	10	18

Les effectifs des patients porteurs de NF1 **sans OBNI** étaient supérieurs pour chaque caractère étudié, éliminant toute relation entre les OBNI et les troubles du langage, de la compréhension et les retards scolaires (résultats non significatifs).

#### 4. Anomalies phénotypiques et profil auditif

Le tableau 19 rapporte certains caractères phénotypiques en fonction du type de surdité, ST ou SP. Ces données montrent que **la baisse d'acuité visuelle est plus fréquente en présence d'une SP** que d'une ST ( $p < 0,04$ ).

Les tableaux 17 et 19 montrent donc que les BAV ne sont pas associées significativement aux surdités (toutes surdités confondues) mais sont significativement corrélées aux SP.

Tableau 19 : Répartition des ST et SP selon le phénotype.

		ST	SP	
		Effectif(%)	Effectif(%)	p
Troubles du langage	Oui	7 (43,7)	9 (56,3)	>0,05
	Non	18 (60)	12 (40)	
Troubles de compréhension	Oui	11 (45,8)	13 (54,2)	>0,05
	Non	14 (63,6)	8 (36,4)	
Retard scolaire	Oui	15 (57,7)	11 (42,3)	>0,05
	Non	10 (50)	10 (50)	
Invalidité	Oui	2 (25)	6 (75)	>0,05
	Non	23 (60,5)	15 (39,5)	
Hyperactifs	Oui	4 (44,4)	5 (55,6)	>0,05
	Non	21 (56,8)	16 (43,2)	
Hypersignaux en T2	Oui	8 (47,1)	9 (52,9)	>0,05
	Non	17 (58,6)	12 (41,4)	
Neurofibromes tête et cou	Oui	13 (61,9)	8 (38,1)	>0,05
	Non	6 (40)	9 (60)	
<b>Baisse acuité visuelle</b>	Oui	3 (27,3)	<b>8 (72,7)</b>	<b>&lt;0,04</b>
	Non	22 (62,9)	13 (37,1)	

## 5. Anomalies phénotypiques et présence d'une labyrinthisation

Plusieurs corrélations phénotypiques ont été recherchées selon la présence ou non d'une labyrinthisation (tableau 20).

Tableau 20 : **Corrélations entre phénotype et présence d'une labyrinthisation.**

	Labyrinthisation		Puissance statistique
	oui (N=53)	non (N= 48)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Baisse d'acuité visuelle	11 (20,8)	<b>13 (27)</b>	>0,05
Troubles du langage	20 (37,7)	15 (21,3)	>0,05
Troubles de compréhension	31 (58,5)	16 (33,3)	<b>&lt;0,01</b>
Retard scolaire	25 (47,2)	23 (47,9)	>0,05
Hypersignaux en T2	16 (30,2)	<b>24 (50)</b>	>0,05

Ces résultats confirment l'absence de lien entre déficits visuel et auditif et entre hypersignaux en IRM et surdité, que ce soit pour les fréquences conversationnelles (tableau 17) ou pour les fréquences aigues (tableau 20). Par contre, les troubles de compréhension étaient statistiquement corrélés à la présence d'une labyrinthisation.

## 6. Anomalies phénotypiques et troubles d'intelligibilité

Plusieurs corrélations phénotypiques ont été étudiées selon la présence ou non de troubles de l'intelligibilité. Aucun résultat n'était significatif ( $p > 0,05$ ) (tableau 21).

Tableau 21: **Corrélation entre phénotype et troubles d'intelligibilité.**

	Troubles d'intelligibilité		Puissance statistique
	oui (N=23)	non (N= 78)	p
	Effectif (%)	Effectif (%)	
Baisse d'acuité visuelle	4 (17,4)	<b>20 (25,6)</b>	>0,05
Troubles du langage	8 (34,8)	27 (34,6)	>0,05
Troubles de compréhension	11 (47,8)	36 (46,2)	>0,05
Retard scolaire	13 (56,5)	35 (44,9)	>0,05
Hypersignaux T2	11 (47,8)	<b>29 (37,2)</b>	>0,05

## V. DISCUSSION

La NF1 est une pathologie touchant les tissus mésodermique et neuroectodermique. Les patients porteurs d'une NF1 ont un risque accru d'atteintes neurologiques comme les troubles des apprentissages, l'épilepsie mais aussi d'atteintes neurosensorielles comme la baisse d'acuité visuelle. Pour ces raisons embryologiques et cliniques, une atteinte de l'appareil auditif est possible. Néanmoins, le problème est peu abordé dans la littérature. La conférence de consensus du National Institute of Health [38] n'impose pas de consultation ORL systématique dans le bilan initial de la NF1 car aucune certitude n'existe concernant le profil audiolinguistique dans la NF1 [48]. Ce travail prospectif a inclus cent un patients porteurs d'une NF1, comparés à cent un témoins, pour étudier la qualité de l'audition dans la NF1.

Deux études similaires à la nôtre ont été effectuées par Anita Pikus en 1981 et 1995 [48]. La plus ancienne incluait 32 patients âgés de 5 à 61 ans et explorait essentiellement les ST [47]. La plus récente étudie le profil audiométrique des neurofibromatoses de type 1 ; elle inclut 43 patients âgés de 5 à 20 ans et retrouve 56% de surdités, le seuil de normalité étant fixé à 20 dB. 14% des patients présentent une surdité invalidante unilatérale et un seul patient a une surdité profonde bilatérale. Aucun profil particulier ne se dégage et le caractère progressif ou fluctuant des surdités n'a pu être éliminé mais ce travail conclut à une surincidence des surdités dans la NF1[48]. Dans notre étude, le seuil pathologique a été fixé à 21 dB, conformément aux recommandations du BIAP. Nous retrouvons également une **surincidence de surdités chez les patients porteurs d'une NF1 (50,49%) par rapport à la population de référence (8,91%)**, avec des proportions proches de celles d'A. Pikus bien que la population étudiée soit différente. Les résultats étaient significatifs sur le plan statistique et en faveur d'une surdité légère.

Plusieurs limites doivent d'emblée être apportées à cette étude. La première concerne le **recrutement des témoins**. Seuls quelques travaux dans le monde ont cherché à étudier l'audition de groupes de population [76]. **Deux études l'une anglaise (Davis et al) [10] et l'autre australienne (Wilson et al) [76]** ont retenu notre attention pour leur rigueur méthodologique : elles recensaient les déficits

auditifs au sein d'une population adulte, après tirage au sort au hasard. Les groupes d'âge formés étaient 15-50 ans, 51-60 ans, 61-70 ans et plus de 71 ans avec de petites variations entre les deux études : il n'y avait aucune limite d'âge en Australie alors que l'inclusion en Angleterre s'arrêtait à 80 ans. Le plus jeune avait 15 ans en Australie contre 17 ans au Royaume-Uni. L'évaluation de l'audition était faite sur la moyenne des seuils en décibels HTL (Hearing Treshold Level) sur les fréquences 500, 1000, 2000 et 4000Hz, en séparant les deux oreilles. Les principaux résultats sont résumés ci-dessous :

Tableau 22 : **Prévalence de la surdité entre 15 et 50 ans en Australie et au Royaume-Uni.**

Déficit (dB HTL)	Meilleure oreille			Moins bonne oreille		
	≥ 25	≥ 45	≥ 65	≥ 25	≥ 45	≥ 65
Australie 15-50 ans (%)	2,8	0,1	0,1	5,2	0,8	0,4
Royaume-Uni 15-50 ans (%)	3,6	0,8	0,3	10,6	2,8	0,8

Ces résultats n'étaient pas utilisables comme élément de comparaison avec notre population « cas » pour plusieurs raisons :

- l'inclusion des patients dans notre étude a cessé à un âge maximum de 45 ans afin d'éviter d'introduire un **biais** lié à la presbyacousie.
- Nous avons de nombreux **enfants de moins de 15 ans** dans notre étude. La NF1 est actuellement reconnue comme l'atteinte autosomique dominante la plus fréquente dans la population générale [63] et son diagnostic est porté de plus en plus tôt. Or, les statistiques existant sur la prévalence de la surdité s'adressaient exclusivement à des adultes de plus de 15 ans.
- Les groupes de population anglais et australien ne pouvaient pas être comparés à la **population française** sur le plan méthodologique. Eux-mêmes

présentaient des différences : plus de surdités existaient chez les hommes australiens que chez les femmes, alors qu'aucune différence en fonction du sexe n'était faite au Royaume-Uni. Cette notion n'est pas connue en France.

- Aucune donnée sur le type d'audiomètre utilisé et sur les conditions de réalisation des tests audiométriques n'étaient disponibles.
- Les seuils auditifs dans notre étude ont été calculés sur la moyenne des fréquences conversationnelles 500, 1000 et 2000Hz alors que les études australienne et anglaise incluaient également la fréquence 4000 Hz.

Néanmoins, si nous considérons uniquement la tranche d'âge 15-50 ans pour la moins bonne des deux oreilles (tableau 22), nous constatons une prévalence de 6,4% de surdité (quel que soit le degré de sévérité) dans la population australienne contre 14,2% au Royaume-Uni. Notre échantillon de référence comptait 8,91% de surdité ce qui nous place dans une moyenne entre ces deux études.

Une autre critique concernant l'inclusion des témoins réside dans le fait que les personnes se présentant spontanément pour un problème otologique et/ou vestibulaire ont été exclues alors qu'un tirage au sort aurait pu les sélectionner dans le groupe témoin. Nous avons souhaité éviter un recrutement excessif de surdités. Cependant, Wilson et al [76] ont étudié les relations entre le fait de rapporter une hypoacousie et le fait d'avoir effectivement une surdité prouvée par audiométrie. Ils observaient ainsi 46% de faux positifs et 17% de faux négatifs : **46% des gens symptomatiques avaient en fait une audition normale alors que 17% des personnes asymptomatiques présentaient un déficit auditif**. Il est donc difficile de dire si un biais de sélection a réellement été créé à ce niveau. Par ailleurs, les personnes consultant en ORL sont potentiellement sélectionnées avec un risque accru de surdité. Les patients porteurs d'une NF1 s'avèrent significativement plus sourds que nos témoins. Si ceux-ci sont sélectionnés parmi des patients à risque de surdité, les résultats de notre étude n'en sont que plus renforcés. Ce biais de sélection peut donc être considéré comme mineur.

Parmi les patients porteurs d'une NF1 et d'un déficit auditif, **53%** présentaient une **ST pure**, 59% en y incluant les SM. **29,6%** de ces ST étaient liées à des **causes spécifiques** de la NF1 [34,35] : l'obstruction du conduit auditif externe secondaire à un NF du conduit ou à un NF plexiforme du V ou du VII (également responsable d'otalgies, de rétention cérumineuse excessive, d'otites externes récidivantes), le développement de NF à partir des nerfs de Jacobson (branche tympanique du nerf glosso-pharyngien) et d'Arnold (branche auriculaire du nerf vague) étaient également des causes rares de ST par blocages ossiculaires. Ces anomalies sont abondamment rapportées dans la littérature et parfaitement connues, le plus souvent à partir de quelques cas [34,35,67,77]. Dans notre étude, en excluant statistiquement ces causes spécifiques, les ST restaient significativement plus fréquentes dans la population cas.

Nous avons ensuite exclus les otites séro-muqueuses, première cause de ST chez l'enfant [20]. Nous avons ainsi observé une **incidence plus élevée de séquelles d'otites** (des anomalies ossiculaires, des tympons cicatriciels, des cholestéatomes) chez les patients porteurs de NF1. Ceci pourrait expliquer la **survenue plus tardive des ST** dans la population cas (21 ans). Dans la population témoin, les OSM représentaient 83,3% des ST, survenant en moyenne à l'âge de 6 ans (60 à 90% des OSM surviennent chez l'enfant entre 2 et 8 ans [20]). Par ailleurs, aucune anomalie phénotypique particulière n'a pu être rattachée à la présence d'une ST.

Les **atteintes neuro-sensorielles** concernaient **22,8%** des cas et représentaient 45,1% de l'ensemble des surdités constatées. Les SP étaient **significativement associées aux BAV**. White et al. dans une étude de 1986 [75] portant sur 257 patients atteints de NF1 observaient 14% de SP parmi les patients sourds. Les SP étaient deux fois plus fréquentes que les ST et, le plus souvent, de sévérité moyenne. Néanmoins, aucune donnée sur le mode de recueil et la définition des seuils n'était fournie ce qui limite la comparaison entre les deux travaux. Dans notre étude, **73,9% de SP légères** et seulement **26,1% de SP moyennes à profondes** ont été retrouvés. Ces dernières sont rapportées dans la littérature sous forme de cas ponctuels [50,64] et posent le problème de leur relation avec la NF1, de leur physiopathogénie et de leur prise en charge. Notre travail répond à ces

interrogations : les SP sont significativement liées à la NF1 et leur prise en charge nécessite la mise en place de moyens de dépistage et de prévention. Les principales hypothèses physiopathogéniques concernant l'existence de SP dans la NF1 sont :

- des **anomalies cochléaires** : Poissant et al. [50] évoquaient la possibilité d'une **dysplasie de l'oreille interne** devant la constatation de SP associées à l'absence d'OEAP alors que le conduit auditif interne et le nerf auditif étaient normaux. Son équipe a ainsi été amenée à poser un implant cochléaire avec succès chez une enfant porteuse d'une NF1 et d'une SP profonde bilatérale. Cette hypothèse est capitale car ayant une **implication thérapeutique immédiate** : si les rares SP profondes constatées dans la NF1 ont une origine cochléaire, elles peuvent bénéficier d'une implantation cochléaire avec de bons résultats fonctionnels. Si la lésion se situe sur le nerf cochléaire ou à des niveaux supérieurs, l'appareillage et/ou l'implant cochléaire ne permettent pas d'espérer de bons résultats et seul un implant de tronc cérébral pourrait alors être envisagé dans les cas de surdité profonde bilatérale. Leur résultat dans ce type d'indication n'est pas connu à ce jour. Dans notre étude, un seul cas de SP profonde bilatérale a été recensé dans la population cas. L'effectif n'est donc pas significativement différent de l'incidence des SP profondes dans la population générale. Aucune conclusion ne peut donc être portée.
- des **anomalies de conduction rétro-cochléaire** [50]: des séries autopsiques pratiquées chez des patients porteurs de NF1 ont retrouvé des clartés anormales le long des gaines de Schwann de la huitième paire crânienne et de petites tumeurs épineurales non visualisables à l'IRM [64]. D'autres auteurs ont montré l'existence d'élargissements du conduit auditif interne chez les patients porteurs d'une NF1 et d'une SP, sans schwannome vestibulaire ni ectasie durale associés [29]. Ces arguments sont en faveur d'une dysplasie neurale de la huitième paire crânienne, non visualisée par les procédés d'imagerie actuels et pouvant se traduire cliniquement dans la NF1 par une **surincidence de SP légères**. Les séries autopsiques précédemment citées ont également retrouvé des hétérotopies de substance grise dans la substance blanche, pouvant participer au retard de l'influx nerveux. Ceci

expliquerait les **augmentations de latence I-V (>4,2 ms)** fréquemment constatées lors de la pratique de PEA chez les patients porteurs d'une NF1 en l'absence de tout schwannome vestibulaire sur l'IRM [46]. Aucun de nos patients ne présentait de neurinome de l'acoustique (**22,2% des PEA effectués s'étaient avérés anormaux mais les IRM étaient normales**). Tous concernaient des patients avec SP et/ou troubles d'intégration centrale. Ces résultats sont concordants avec ceux rapportés dans la littérature [46,48]: A. Pikus observait 49% de PEA anormaux soit par augmentation de latence I-V soit par absence d'onde V ; Pensak et al. décrivaient 32% d'anomalies de conduction nerveuse aux PEA (sur une étude de 44 patients) ainsi que 12% de latences anormalement longues pour l'obtention d'un réflexe stapédien (**Acoustic Reflex Latency Test ou ARLT**). Ces résultats suggéraient une atteinte de l'arc neural des septième et huitième paires crâniennes. A ce jour, aucune corrélation n'a pu être établie entre ces anomalies et les constatations cliniques ou radiologiques. Pour expliquer ces phénomènes, certains travaux ont suggéré des variations, au niveau cellulaire, dans la production de la myéline [19,43,63,77]. Pour confirmer cette hypothèse, l'étude des **potentiels évoqués visuels** et des **potentiels évoqués somesthésiques** est utile afin d'explorer la conduction nerveuse sur d'autres paires crâniennes.

- Un **processus auto-immun** : Smith [66] rapportait la possibilité de phénomènes auto-immuns responsables de halos clairs en périphérie des tâches café au lait. Shamboul [64] a décrit un cas de SP moyenne associée à une auto-immunité chez une adolescente porteuse de NF1. Nous n'avons pas réalisé de bilans d'auto-immunité dans notre étude, empêchant toute comparaison avec ces observations.

L'âge de constatation des SP n'était pas significativement différent entre les populations cas et témoins. Aucune donnée dans la littérature n'est disponible à ce sujet car les principales études concernent seulement des enfants porteurs de NF1 et surtout sont de simples observations sans comparaison à une population de référence [48,68].

Outre les SP, cette étude a évalué la moyenne des seuils sur les fréquences 4000 et 8000 Hz pour dépister une atteinte débutante de l'oreille interne (ou « labyrinthisation »). Ces mêmes fréquences sont les premières touchées dans la presbycousie. La population cas présentait **plus de labyrinthisation** que la population témoin **sans effet statistique lié à l'âge**. Cette labyrinthisation n'était pas corrélée à une atteinte des fréquences conversationnelles 500, 1000 et 2000 Hz. Seules les labyrinthisations bilatérales semblaient survenir plus précocément chez les adultes atteints de NF1 mais cette constatation était faiblement significative ( $p=0,04$ ). Dans le cadre des atteintes unilatérales, la notion de traumatisme sonore ou d'exposition chronique au bruit était beaucoup plus fréquente chez les témoins que chez les cas alors que le taux de labyrinthisation était plus élevé dans la population cas. Cela renforce la valeur de nos résultats : **l'oreille interne** dans la NF1 serait donc **plus à risque de labyrinthisation**. Ces constatations doivent conduire à proposer des **mesures de prévention** vis-à-vis de l'exposition au bruit ou aux produits ototoxiques et à un dépistage plus précoce de la presbycousie chez les patients atteints de NF1.

La comparaison des audiométries tonale et vocale a mis en évidence **21,8% de troubles d'intelligibilité** chez les cas. 59% de ces anomalies ont été observées alors que l'audition était normale sur les fréquences conversationnelles. Cette constatation est en faveur d'un trouble dans la conduction du son au niveau des voies d'intégration auditive. Néanmoins, d'autres facteurs chez les cas ont influencé les résultats de l'audiométrie vocale, pouvant interférer avec la compréhension des mots dissyllabiques [42,43,44] :

- L'**hyperactivité** qui était présente chez 21,8% des cas. Ce trouble du comportement est fréquemment rapporté chez les jeunes patients atteints de NF1. L'audiométrie vocale étant la dernière partie de l'examen audiométrique, l'attention des enfants a pu être plus difficile à maintenir.
- 34,7% des enfants porteurs de NF1 avaient des **troubles d'acquisition du langage**, compliquant la répétition des mots.

Parmi les témoins, 7 (soit 6,9%) présentaient une audiométrie vocale discordante avec l'audiométrie tonale. Tous ces témoins avaient une audiométrie

tonale considérée comme normale. Il leur a été conseillé la réalisation d'un deuxième audiogramme un mois plus tard avec programmation de PEA en fonction de celui-ci. Aucun témoin n'est revenu et tous ont été perdus de vue. Ceci souligne la difficulté des études comparatives. Le recrutement de la population témoin est souvent dépendant de la lourdeur des investigations.

Concernant la recherche des corrélations, **aucune influence du sexe** n'a été retrouvée : il n'y avait pas d'augmentation significative de la surdité liée au sexe. Les ST étaient plus fréquentes chez les patients porteurs d'une NF1 sporadique (68%,  $p>0,05$ ) alors que les SP survenaient de façon équivalente dans les formes familiales (47,6%) et dans les formes sporadiques (52,4%). Différentes caractéristiques cliniques ont ensuite été comparées entre patients porteurs ou non d'une surdité : seule la présence de **séquelles tympaniques** était significativement plus fréquente en présence d'un déficit auditif, ce qui n'est pas spécifique de la NF1. En limitant l'étude aux SP, **la proportion de BAV était plus élevée au sein des SP**. L'association d'atteintes neuro-sensorielles multiples est donc fortement suggérée mais aucune donnée dans la littérature n'a été retrouvée à ce sujet. De même, les **OBNI** et **l'hyperactivité** se sont révélés totalement **indépendants de l'existence d'une surdité**.

L'étude des anomalies du phénotype en présence d'une labyrinthisation et/ou de troubles d'intelligibilité ne révélait qu'une **surincidence de troubles de compréhension** de la parole. Ce fait est logique et existe chez les sujets non atteints de NF1 en présence, par exemple, d'une simple presbyacousie. Chez les patients atteints de NF1, il est possible que ces troubles de compréhension soient aggravés par leurs **déficits cognitifs**. Ces derniers sont rapportés chez 40 à 60% des enfants porteurs d'une NF1 soit trois à quatre fois plus que la prévalence dans la population générale [17,43]. La signification des « OBNI » est débattue dans la littérature. K. North et al [43] ont réalisé une étude comparative entre patients porteurs ou non de déficits cognitifs et présence d'hypersignaux en IRM. Ils ont étudié 51 enfants atteints de NF1, âgés de 8 à 16 ans. Ils concluent à une surincidence d'hypersignaux en IRM en présence de troubles cognitifs. Il n'y avait aucune association phénotypique avec l'âge, le sexe, l'agressivité de la maladie ou le statut familial de la NF1. Ils appuyaient leur raisonnement sur le fait que les hypersignaux T2 tendent à disparaître avec l'âge comme les troubles des

apprentissages qui s'amendent et n'empêchent pas une intégration socio-professionnelle normale des patients porteurs de NF1. A l'inverse, des travaux plus récents vont à l'encontre de cette hypothèse [3]. Le tableau 23 résume les principales études effectuées à ce sujet, montrant que les contradictions sont nombreuses.

Tableau 23 : **Résumé des études ayant recherché une relation entre les hypersignaux en IRM et les déficits cognitifs dans la NF1 [41].**

<b>Etude</b>	<b>Effectif</b>	<b>Tranche d'âge étudiée</b>	<b>Résultats</b>
Dunn et Roos (1989)	31	6-20 ans	Pas de relation
Duffner et al. (1989)	47	9mois-18ans	Pas de relation
Ferner et al. (1993)	38	3-63ans	Pas de relation
North et al. (1994)	40	8-16ans	Les hypersignaux sont associés à un QI plus bas et à des déficits cognitifs.
Hoffman et al. (1994)	12	8-16ans	Le nombre d'hypersignaux semble lié au QI et aux capacités neuromotrices et visiospatiales mais pas aux compétences intellectuelles.
Legius et al. (1995)	20	4-16ans	Pas de relation
Moore et al. (1996)	84	8-16ans	Une relation est possible entre hypersignaux thalamiques et le QI, la mémoire et l'attention.
Bawden et al. (1996)	17	7-16ans	Pas de relation
Samango-Sprouse et al. (1997)	94	18-72mois	Les hypersignaux sont associés à une altération du développement intellectuel et neuromoteur.

Dans notre étude, aucun lien n'a été établi entre les OBNI et la présence d'une surdité, entre les OBNI et les troubles du langage et de la compréhension, le retard scolaire ou même l'hyperactivité... La symptomatologie clinique en fonction

des localisations détaillées des hypersignaux en IRM n'a jamais fait l'objet d'étude mais pourrait faire l'objet d'un travail à part entière.

L'ensemble de ces résultats montre qu'une **surdité peut exister dans le tableau clinique de la NF1**. Cette surdité était jusqu'à maintenant suspectée par certaines équipes mais n'avait jamais été documentée.

A ce stade, il serait intéressant de suivre les patients porteurs d'une NF1 et d'une surdité afin d'étudier le **profil évolutif** de leur surdité.

Enfin, il est actuellement admis que **50% des surdités neurosensorielles non syndromiques sont dues à une mutation sur le gène codant pour la Connexine 26** [14,59], protéine impliquée dans le fonctionnement de la cochlée (elle active la rétribution des ions K<sup>+</sup> dans l'endolymphe après stimulation des cellules ciliées). Le gène est situé sur le locus DFNB1 du chromosome 13 donc différent de celui impliqué dans la NF1. Nous n'avons pas étudié la présence d'une mutation de la Connexine 26 associée à la présence d'une surdité ni parmi les cas ni parmi les témoins présentant une SP. Cette recherche requiert un prélèvement sanguin et une analyse ADN par Polymerase Chain Reaction (PCR) qui auraient compliqué l'étude. Il serait intéressant, dans l'optique de travaux futurs, de savoir si les SP constatées dans la NF1 sont associées à une mutation de la Connexine 26 ou si ces SP sont indépendantes. Dans ce dernier cas, la NF1 pourrait être considérée comme une cause de surdité syndromique rare. De même, il pourrait être utile de rechercher une mutation des Connexines 30, 31 ou 43, récemment identifiées et mutées dans certaines SP non syndromiques [14,21].

Les résultats de cette étude amènent logiquement à discuter des **moyens de dépistage et de prévention** à instaurer. La conférence de consensus du National Institute of Health (NIH) n'impose pas de consultation ORL systématique dans le bilan initial de la NF1 [48]. Notre travail remet en question cette décision. La sur-incidence de surdité observée dans la NF1 semble suffisante pour justifier une consultation ORL systématique. La fréquence des troubles cognitifs constatés chez les enfants porteurs d'une NF1 nécessite de vérifier l'intégrité du système auditif. Nous pensons donc que toute NF1 diagnostiquée doit bénéficier d'un examen ORL

complet avec réalisation d'un audiogramme. Bien que le plus souvent légère, le fait que la surdité s'ajoute chez ces patients à d'autres handicaps neuropsychomoteurs renforce cette attitude de dépistage.

En matière de prévention, il est nécessaire d'informer les patients porteurs d'une NF1. Ils pourront ainsi consulter en cas de symptômes auditifs, éviter les expositions sonores excessives. Du point de vue médical, il faut sensibiliser les médecins au risque ototoxique chez ces patients. Même si les manifestations ORL ne sont souvent pas au premier plan dans cette maladie, une surdité constitue une **co-morbidité importante pouvant altérer considérablement la qualité de vie** des patients.

## VI. CONCLUSION

Ce travail a apporté des réponses aux nombreuses questions posées sur l'audition dans la NF1. Les résultats de cette étude prospective cas-témoins permettent d'affirmer l'existence d'une sur-incidence significative de surdités dans la NF1. Les causes sont bien étayées pour les ST mais les SP posent encore le problème de leur physiopathogénie. L'étude du phénotype a mis en évidence une plus grande incidence de séquelles d'otites chez les patients atteints de NF1 et de ST ; l'association entre SP et baisse d'acuité visuelle suggère également la possibilité d'atteintes neuro-sensorielles multiples infraradiologiques. Tous ces résultats bouleversent le consensus établi quant à la prise en charge ORL de la NF1 : un dépistage systématique de la surdité semble tout à fait justifié. Le déficit auditif, bien que le plus souvent léger, est en effet une co-morbidité importante au vu de ces résultats, pouvant aggraver considérablement les troubles cognitifs fréquents dans la NF1. La fragilité de l'oreille interne constatée dans la NF1 requiert également des mesures de prévention dont les patients doivent être informés.

Dans cette étude comme dans celle d'A. Pikus en 1995, la NF1 serait une cause de surdité syndromique méconnue. Néanmoins, il serait utile de rechercher des mutations de la Connexine 26 chez les patients porteurs d'une NF1 et d'une surdité neuro-sensorielle car les mutations de la Connexine 26 sont une cause fréquente de SP non syndromique dans la population générale (3%) [14]. Ceci pourrait faire l'objet d'un travail ultérieur...

## VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Adekeye EO, Abiose A, Ord RA. Neurofibromatosis of the head and neck: clinical presentation and treatment. *J Maxillofac Surg* 1984;12:78-85.
2. Barker D, Wright E, Nguyen K, Cannon L, Fain P, Goldgar D et al. Gene for von Recklinghausen neurofibromatosis is in the pericentromeric region of chromosome 17. *Science* 1987;236:1100-2.
3. Caron S, Soto-Ares G, Vinchon M, Dhellemes P, Pruvo JP. Neuro-imagerie des phacomatoses. *Feuillets de radiologie* 2004;44:241-263.
4. Cawthon RM, Weiss R, Xu GF, 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 13;62:193-201.
5. Cnossen MH, de Goede-Bolder A, van den Broek KM, Waasdorp CM, Oranje AP, Stroink H et al. A prospective 10 year follow up study of patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Dis Child* 1998;78:408-12.
6. Crawford AH Jr, Bagamery N. Osseous manifestations of neurofibromatosis in childhood. *J Pediatr Orthop* 1986;6:72-88.
7. Crossett LS, Beaty JH, Betz RR, Warner W, Clancy M, Steel HH. Congenital pseudarthrosis of the tibia. Long-term follow-up study. *Clin Orthop Relat Res* 1989;(245):16-8.
8. Crump T. Translation of case reports in Ueber die multiplen Fibrome der Haut und ihre Beziehung zu den multiplen Neuromen by F. v. Recklinghausen. *Adv Neurol* 1981;29:259-75.
9. Czinger J, Fekete-Szabo G. Neurofibroma of the supraglottic larynx in

- childhood. *J Laryngol Otol* 1994;108:156-8.
10. Davis AC. Epidemiology of hearing disorders. In : Kerr AG (ed.). *Scott Brown's Otolaryngology*. Boston : Butterworth-Heinemann, 1997.
  11. DeBella K, Szudek J, Friedman JM. Use of the national institutes of health criteria for diagnosis of neurofibromatosis 1 in children. *Pediatrics* 2000;105:608-14.
  12. Diard F, Guibert F, Cadier L, Garel L. Manifestations radiologiques de la neurofibromatose chez l'enfant. *Med inf* 1980;87:717-32.
  13. DiMario FJ Jr, Ramsby G. Magnetic resonance imaging lesion analysis in neurofibromatosis type 1. *Arch Neurol* 1998;55:500-5.
  14. Erbe CB, Harris KC, Runge-Samuelson CL, Flanary VA, Wackym PA. Connexin 26 and connexin 30 mutations in children with nonsyndromic hearing loss. *Laryngoscope* 2004;114:607-11.
  15. Es SV, North KN, McHugh K, Silva MD. MRI findings in children with neurofibromatosis type 1: a prospective study. *Pediatr Radiol* 1996;26:478-87.
  16. Ettl A, Marinkovic M, Koornneef L. Localized hypertrichosis associated with periorbital neurofibroma: clinical findings and differential diagnosis. *Ophthalmology* 1996;103:942-8.
  17. Ferner RE, Hugues RAC. Intellectual impairment in NF1 [abstract]. *International Neurofibromatosis Symposium, Vienna 1992*.
  18. Friedman JM, Birch PH. Type 1 neurofibromatosis: a descriptive analysis of the disorder in 1,728 patients. *Am J Med Genet* 1997;70:138-43.
  19. Friedman JM. Neurofibromatosis 1: clinical manifestations and diagnostic criteria. *J Child Neurol* 2002;17:548-54.

20. Garabédian EN, Bobin S, Monteil JP, Triglia JM. ORL de l'enfant. Paris : Médecine-Sciences Flammarion, 1996.
21. Garabédian EN, Denoyelle F, Dauman R, Triglia JM, Truy E, Loundon N et al. Les surdités de l'enfant. Les monographies du CCA-Wagram 2003.
22. Greinwald J, Derkay CS, Schechter GL. Management of massive head and neck neurofibromas in children. *Am J Otolaryngol* 1996;17:136-42.
23. Gutmann DH, Aylsworth A, Carey JC, Korf B, Marks J, Pyeritz RE et al. The diagnostic evaluation and multidisciplinary management of neurofibromatosis 1 and neurofibromatosis 2. *JAMA* 1997;278:51-7.
24. Heuze Y, Piot B, Mercier J. Difficultés de la prise en charge chirurgicale des manifestations faciales de la neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen chez l'enfant. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2002;103:105-13.
25. Huson SM, Hughes RAC, eds. *The Neurofibromatosis : A Pathogenetic and Clinical Overview*. London, United Kingdom: Chapman & Hall; 1994.
26. Ishikawa K, Yasui N, Monoh K, Tada H, Mineura K, Sasajima H et al. Unilateral acoustic neuroma in childhood. *Auris Nasus Larynx* 1997;24:99-104.
27. Jacoby CG, Go RT, Beren RA. Cranial CT of neurofibromatosis. *AJR* 1980;135:553-7.
28. Kim HW, Weinstein SL. Spine update. The management of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine* 1997;22:2770-6.
29. Kitamura K, Senba T, Komatsuzaki A. Bilateral internal auditory canal enlargement without acoustic nerve tumor in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Neurofibromatosis* 1989;2:47-52.

30. Ladril JP, Horvath D. Atlas raisonné d'anatomie. Paris : éd. Louis Pariente, 1986.
31. Legent F, Bordure Ph, Calais C, Ferri-Launay ML. Manuel pratique des tests de l'audition. Paris : Masson, 1998.
32. Li Y, O'Connell P, Huntsman Breidenbach H, Cawthon R, Stevens J, Xu G et al. Genomic organization of the neurofibromatosis 1 gene (NF1). Genomics 1995;25:9-18.
33. Lina-Granade G, Plauchu H, Morgon A. Les surdités génétiques. Les monographies du CCA-Wagram 1995.
34. Lustig LR, Jackler RK. Neurofibromatosis type I involving the external auditory canal. Otolaryngol Head Neck Surg 1996;114:299-307.
35. McKennan KX. Neurofibromatosis type I--a rare case resulting in conductive hearing loss. Otolaryngol Head Neck Surg 1991;104:868-72.
36. Miyamoto RT, Roos KL, Campbell RL, Worth RM. Contemporary management of neurofibromatosis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1991;100:38-43.
37. Muecke M, Amedee RG. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. J La State Med Soc 1994;146:183-6.
38. National Institute of Health Consensus Development Conference Statement. 1987;Vol.6:13-15.
39. Needle MN, Cnaan A, Dattilo J, Chatten J, Phillips PC, Scharat S et al. Prognostic signs in the surgical management of plexiform neurofibroma : the Children's Hospital of Philadelphia experience. J Pediatr 1997;131:678-682.
40. Nordlund M, Gu X, Shipley MT, Ratner N. Neurofibromin is enriched in the

endoplasmic reticulum of CNS neurons. *J Neurosci* 1993;13:1588-600.

41. North K, Hyman S, Barton B. Cognitive deficits in neurofibromatosis 1. *J Child Neurol* 2002;17:605-12.
42. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Hutchins P. Cognitive function and academic performance in children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:427-36.
43. North K, Joy P, Yuille D, Cocks N, Mobbs E, Hutchins P et al. Specific learning disability in children with neurofibromatosis type 1: significance of MRI abnormalities. *Neurology* 1994;44:878-83.
44. North KN, Riccardi V, Samango-Sprouse C, Ferner R, Moore B, Legius E et al. Cognitive function and academic performance in neurofibromatosis. 1: consensus statement from the NF1 Cognitive Disorders Task Force. *Neurology* 1997;48:1121-7.
45. Odier L. *Manuel de médecine pratique*. Genève, 1811.
46. Pensak ML, Keith RW, Dignan PS, Stowens DW, Towbin RB, Katbamna B. Neuroaudiologic abnormalities in patients with type 1 neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1989;99:702-6.
47. Pikus AT, Bader JL, Grimes AL, Elkins E. Audiologic profile in peripheral neurofibromatosis. *ASHA* 1981;23:770.
48. Pikus AT. Pediatric audiologic profile in type 1 and type 2 neurofibromatosis. *J Am Acad Audiol* 1995;6:54-62.
49. Pinson S, Creange A, Barbarot S, Stadler JF, Chaix Y, Rodriguez D et al. Neurofibromatosis 1: recommendations for management. *Arch Pediatr* 2002;9:49-60.

50. Poissant SF, Megerian CA, Hume D. Cochlear implantation in a patient with neurofibromatosis type 1 and profound hearing loss: evidence to support a cochlear site of lesion. *Otol Neurotol* 2003;24:751-6.
51. Pollack IF, Mulvihill JJ. Neurofibromatosis 1 and 2. *Brain Pathol* 1997;7:823-36.
52. Pollack IF, Schultz B, Mulvihill JJ. The management of brainstem gliomas in patients with neurofibromatosis type 1. *Neurology* 1996;41:1652-1660.
53. Portmann M, Portmann C. *Précis d'audiométrie clinique*. Paris : Masson, 1978.
54. Rapado F, Simo R, Small M. Neurofibromatosis type 1 of the head and neck: dilemmas in management. *J Laryngol Otol* 2001;115:151-4.
55. Riccardi VM, Mulvihill JJ. Neurofibromatosis (Von Recklinghausen disease). *Adv Neurol* 1981;29:1-282.
56. Riccardi VM. *Neurofibromatosis : phenotype, natural history and pathogenesis*. Baltimore : Johns Hopkins University Press 1982.
57. Riccardi VM. Neurofibromatosis: clinical heterogeneity. *Curr Probl Cancer* 1982;7:1-34.
58. Riccardi VM. Type 1 neurofibromatosis and the pediatric patient. *Curr Probl Pediatr* 1992;22:66-106.
59. Robier A et al. *Les surdités de perception*. Paris : Masson, 2001;33-38.
60. Rosenbaum T, Engelbrecht V, Krolls W, van Dorsten FA, Hoehn-Berlage M, Lenard HG. MRI abnormalities in neurofibromatosis type 1 (NF1): a study of men and mice. *Brain Dev* 1999;21:268-73.

61. Rubenstein AE, Korf BR. Neurofibromatosis : a handbook for patients, families, and health-care professionals. Thieme Medical Publishers, Inc, New York, 1990.
62. Rubenstein AE, Wallace S., Aron A. et al. Neurological Complications in 250 Cases of Neurofibromatosis. *Ann Neurol* 1984;16:133.
63. Ruggieri M. The different forms of neurofibromatosis. *Childs Nerv Syst* 1999;15:295-308.
64. Shamboul K, Grundfast K. Hearing loss in neurofibromatosis type 1: report of two cases. *East Afr Med J* 1999;76:117-9.
65. Smith RW. A treatise on the pathology, diagnosis, and treatment of neuroma. Dublin, 1849.
66. Smith WE, Moseley JC. Multiple halo neurofibromas. *Arch Dermatol* 1976;112:987-90.
67. Smullen S, Willcox T, Wetmore R, Zackai E. Otologic manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1994;104:663-5.
68. Sobol SE, Tewfik TL, Ortenberg J. Otolaryngologic manifestations of neurofibromatosis in children. *J Otolaryngol* 1997;26:13-9.
69. Szudek J, Friedman JM. Unidentified bright objects associated with features of neurofibromatosis 1. *Pediatr Neurol* 2002;27:123-7.
70. Upadhyahya M, Cooper DN. Neurofibromatosis type 1. From genotype to phenotype. *Bios Oxford* 1998;21-38.
71. Viskochil D, Buchberg AM, Xu G, Cawthon RM, Stevens J, Wolff RK et al. Deletions and a translocation interrupt a cloned gene at the neurofibromatosis type 1 locus. *Cell* 1990 13;62:187-92.

72. Viskochil D. Neurofibromatosis 1. Introduction. *Am J Med Genet* 1999;89:5-8.

73. Wallace MR, Marchuk DA, Andersen LB, Letcher R, Odeh HM, Saulino AM et al. Type 1 neurofibromatosis gene: identification of a large transcript disrupted in three NF1 patients. *Science* 1990 13;249:181-6.

74. Weir RM, Blair PA. Neurofibromatosis of the head and neck. *J La State Med Soc* 1987;139:15-7.

75. White AK, Smith RJ, Bigler CR, Brooke WF, Schauer PR. Head and neck manifestations of neurofibromatosis. *Laryngoscope* 1986;96:732-7.

76. Wilson DH, Walsh PG, Sanchez L, Davis AC, Taylor AW, Tucker G et al. The epidemiology of hearing impairment in an Australian adult population. *Int J Epidemiol* 1999;28:247-52.

77. Wolkenstein P, Decq P. Neurofibromatoses. *Neurochirurgie* 1998;44:267-72.

Vu, le Président du Jury,

Vu, le Directeur de Thèse,

Vu, le Doyen de la Faculté,

