



Académie d'Orléans –Tours  
Université François-Rabelais

## FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2014

N°

Thèse  
pour le  
DOCTORAT EN MEDECINE  
Diplôme d'Etat  
Par

*Raffin Delphine*  
*Née le 4 septembre 1985 aux Sables d'Olonne (85)*

Présentée et soutenue publiquement le 7 octobre 2014

**L'échographie cutanée haute résolution des neurofibromes dans la neurofibromatose de type 1**

### Jury

Président de Jury : Monsieur le Professeur Loïc Vaillant  
Membres : Monsieur le Professeur Laurent Machet  
Madame le Professeur Annabel Maruani  
Monsieur le Professeur Frédéric Patat  
Madame le Docteur Gabriela Georgescu

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Professeur Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Professeur Henri MARRET

**ASSESEURS**

Professeur Denis ANGOULVANT, Pédagogie  
Professeur Mathias BUCHLER, Relations internationales  
Professeur Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université  
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale  
Professeur François MAILLOT, Formation Médicale Continue  
Professeur Philippe ROINGEARD, Recherche

**SECRETAIRE GENERALE**

Madame Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Emile ARON (†) – 1962-1966  
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962  
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- 1966-1972  
Professeur André GOUAZÉ - 1972-1994  
Professeur Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Professeur Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Professeur Alain AUTRET  
Professeur Jean-Claude BESNARD  
Professeur Patrick CHOUTET  
Professeur Guy GINIES  
Professeur Olivier LE FLOCH  
Professeur Etienne LEMARIE  
Professeur Chantal MAURAGE  
Professeur Léandre POURCELOT  
Professeur Michel ROBERT  
Professeur Jean-Claude ROLLAND

**PROFESSEURS HONORAIRES**

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - J. BARSOTTI  
A. BENATRE - Ch. BERGER –J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI  
J.P. FAUCHIER - B. GRENIER – A. GOUAZE – M. JAN –P. JOBARD - J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J.  
LANSAC – J. LAUGIER - G. LELORD - G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER - E/H.  
METMAN – J. MOLINE - Cl. MORAINÉ - H. MOURAY - J.P. MUH - J. MURAT - Mme T. PLANIOL - Ph.  
RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ch. ROSSAZZA - Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.  
SAUVAGE - M.J. THARANNE – J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel .....	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian .....	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique .....	Cardiologie
Mme	BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; Radiothérapie
M.	BARON Christophe .....	Immunologie
Mme	BARTHELEMY Catherine .....	Pédopsychiatrie
MM.	BAULIEU Jean-Louis .....	Biophysique et Médecine nucléaire
	BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice .....	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian .....	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles .....	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre .....	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe .....	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck .....	Urologie
	BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
	CALAIS Gilles .....	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe .....	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry .....	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe .....	Neurologie
	COSNAY Pierre .....	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles .....	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne .....	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc .....	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
	DIOT Patrice .....	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
	FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques .....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe .....	Psychiatrie d'Adultes
	GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain .....	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
	GRUEL Yves .....	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice .....	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis .....	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge .....	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier .....	Urologie
	HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie clinique)
	HANKARD Regis .....	Pédiatrie
	HERAULT Olivier .....	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline .....	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël .....	Chirurgie générale
	LABARTHE François .....	Pédiatrie
	LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
	LASFARGUES Gérard .....	Médecine et Santé au Travail
	LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

	LEBRANCHU Yvon .....	Immunologie
	LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel.....	Oto-Rhino-Laryngologie
	LINASSIER Claude.....	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard.....	Dermato-Vénérologie
	MACHET Laurent .....	Dermato-Vénérologie
	MAILLOT François.....	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
	MARRET Henri.....	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel .....	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain .....	O.R.L.
	MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe .....	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric .....	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique .....	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck.....	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
	QUENTIN Roland .....	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	ROBIER Alain .....	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie.....	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre .....	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick .....	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc .....	Dermato-Vénérologie
	VELUT Stéphane.....	Anatomie
	WATIER Hervé .....	Immunologie.

### **PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE**

Mme LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie ..... Médecine Générale

### **PROFESSEURS ASSOCIES**

MM. HUAS Dominique..... Médecine Générale  
LEBEAU Jean-Pierre..... Médecine Générale  
MALLET Donatien..... Soins palliatifs  
POTIER Alain..... Médecine Générale

### **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme ANGOULVANT Theodora ..... Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie  
M. BAKHOS David ..... Physiologie  
Mme BAULIEU Françoise..... Biophysique et Médecine nucléaire  
M. BERTRAND Philippe..... Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication  
Mme BLANCHARD Emmanuelle ..... Biologie cellulaire  
BLASCO Hélène..... Biochimie et biologie moléculaire  
MM. BOISSINOT Eric..... Physiologie  
DESOUBEUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie  
Mme DUFOUR Diane..... Biophysique et Médecine nucléaire  
M. EHRMANN Stephan..... Réanimation médicale  
Mme FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie..... Anatomie et Cytologie pathologiques  
M. GATAULT Philippe ..... Néphrologie  
Mmes GAUDY-GRAFFIN Catherine..... Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière  
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie  
MM. GYAN Emmanuel..... Hématologie, transfusion  
HOARAU Cyrille..... Immunologie  
HOURIOUX Christophe..... Biologie cellulaire  
Mmes LARTIGUE Marie-Frédérique..... Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière  
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique

	MACHET Marie-Christine .....	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric .....	Biochimie et biologie moléculaire
	ROUMY Jérôme .....	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline .....	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab .....	Dermatologie
	TERNANT David .....	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie...	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick .....	Biochimie et Biologie moléculaire

### **MAITRES DE CONFERENCES**

Mmes	BOIRON Michèle .....	Sciences du Médicament
	ESNARD Annick .....	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël .....	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile .....	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald .....	Biologie cellulaire

### **MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE**

Mmes	HUAS Caroline .....	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile .....	Médecine Générale
M.	ROBERT Jean .....	Médecine Générale

### **CHERCHEURS C.N.R.S. – INSERM**

M.	BOUAKAZ Ayache .....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	CHALON Sylvie .....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
MM.	COURTY Yves .....	Chargé de Recherche CNRS – U 618
	GAUDRAY Patrick .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GOUILLEUX Fabrice .....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	HEUZE-VOURCH Nathalie .....	Chargée de Recherche INSERM – U 618
MM.	LAUMONNIER Frédéric .....	Chargé de Recherche INSERM - UMR CNRS-INSERM 930
	LE PAPE Alain .....	Directeur de Recherche CNRS – U 618
Mmes	MARTINEAU Joëlle .....	Chargée de Recherche INSERM – UMR CNRS-INSERM 930
	POULIN Ghislaine .....	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS-INSERM 930

### **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

#### ***Pour la Faculté de Médecine***

Mme	BIRMELE Béatrice .....	Praticien Hospitalier ( <i>éthique médicale</i> )
M.	BOULAIN Thierry .....	Praticien Hospitalier ( <i>CSCT</i> )
Mme	CRINIÈRE Lise .....	Praticien Hospitalier ( <i>endocrinologie</i> )
M.	GAROT Denis .....	Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )
Mmes	MAGNAN Julie .....	Praticien Hospitalier ( <i>sémiologie</i> )
	MERCIER Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier ( <i>CSCT</i> )

#### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

Mme	DELORE Claire .....	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie .....	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl .....	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle .....	Orthophoniste

#### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

Mme	LALA Emmanuelle .....	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel .....	Praticien Hospitalier

## SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque.

# **L'échographie cutanée haute résolution des neurofibromes dans la neurofibromatose de type 1**

## **Résumé**

**Introduction :** L'échographie cutanée haute résolution ( $\geq 20$  MHz) (ECHR) est utilisée couramment en Dermatologie dans les centres hospitaliers qui disposent d'un appareil. Dans la neurofibromatose de type 1 (NF1), les tumeurs cutanées sont un critère diagnostique. L'objectif était de décrire l'aspect échographique de neurofibromes (NF) chez des patients atteints de NF1.

**Matériel et Méthodes :** Les patients consentant étaient inclus d'août 2013 à juin 2014. Chaque NF était cliniquement référencé puis échographié et photographié. Les échographies anonymisées, randomisées étaient décrites initialement collégalement par les 2 dermatologues investigateurs puis indépendamment par 2 dermatologues experts pour réaliser un test de concordance.

**Résultats :** 108 NF ont été échographiés chez 29 patients. Les NF étaient pour 45 (42%) cutanés superficiels, 56 (52%) cutanés profonds et 7 (6%) plexiformes. Les NF cutanés étaient hypoéchogènes, de forme arrondie à fusiforme, avec une définition variable des contours. L'échogénicité était inhomogène chez 32 (71,1%) des superficiels et 32 (57.1%) des profonds. 40 (38%) NF cutanés présentaient des appendices (éperon, bosse). Les NF plexiformes étaient mal limités, constitués de multiples zones plus linéaires, hypoéchogènes. La concordance inter-observateurs pour 6 des 8 items échographiques était bonne ( $k > 0.6$ ).

**Discussion et conclusion :** C'est la 1ère série décrivant les NF en ECHR. La mise en évidence de 2 motifs échographiques distincts, correspondant aux 2 types cliniques de NF

souligne le rôle diagnostique de l'ECHR dans l'atteinte tumorale cutanée de la NF1. Les appendices décrits n'ont jamais été rapportés. Ils pourraient être l'expression du développement des NF à partir de petits nerfs périphériques.

**Mots clés:**

- échographie cutanée haute résolution ;
- neurofibrome ;
- neurofibromatose de type 1.

## **High frequency ultrasound imaging of cutaneous neurofibroma in patients with neurofibromatosis type I**

### **Abstract**

**Introduction :** High frequency ultrasound ( $\geq 20$  MHz) (HIFU) is commonly used in Dermatology. In neurofibromatosis type 1 (NF1), skin tumors are a diagnostic criterion. The aim was to describe the sonographic appearance of neurofibromas (NF) in patients with NF1.

**Material and Methods :** Participants were included from August 2013 to June 2014. Each NF was clinically referenced, photographed and examined using HIFU. Anonymized ultrasound pictures were randomized. At first, the two dermatologist investigators experienced in ultrasound imaging of the skin described together ultrasound pictures. Then, two other dermatologists experienced in ultrasound imaging of the skin independently performed the same work to establish inter-observer agreement.

**Results :** A total of 108 NF in 29 patients was included. 45 (42%) were discrete cutaneous NF, 56 (52%) discrete subcutaneous NF and 7 (6%) plexiform NF. Discrete NF were hypoechoic, rounded to spindle-shaped. The echogenicity was inhomogeneous in 32 (71.1%) of discrete cutaneous NF and 32 (57.1%) of discrete subcutaneous NF. 40 (38%) discrete NF had a tailpiece (spur, bumps). Plexiform NF were ill-defined, consisting of multiple hypoechoic linear zones further. Inter-observer agreement for 6 of the 8 sonographic features was good ( $k > 0.6$ ).

**Discussion and Conclusion :** This is the first series describing HIFU skin imaging of NF in NF1 patients. Identification of two distinct ultrasound patterns, corresponding to the two clinical types of NF emphasizes the usefulness HIFU in NF1. Tailpieces described have never

been reported and seem to be very specific. They could correspond to the development of NF from adjacent small peripheral nerves.

**Key words:**

- high frequency ultrasound imaging ;
- neurofibroma ;
- neurofibromatosis type 1.

## Remerciements

A Monsieur le Professeur Laurent Machet pour avoir accepté de diriger ce travail et m'avoir fait partager ses connaissances, son expérience de la dermatologie et de l'échographie cutanée haute résolution.

A Madame le Professeur Annabel Maruani pour ce dernier semestre d'internat riche en enseignement, en expérience humaine et pour sa présence au sein de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Loïc Vaillant de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse et pour sa participation à ce travail.

A Monsieur le Professeur Frédéric Patat de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

A Monsieur le Professeur Lorette pour sa pédagogie lors de ses consultations de dermatologie pédiatrique et sa gentillesse.

A Madame le Docteur Gabriella Georgesco pour son aide d'échographiste avisée et sa participation à ce travail.

Au Docteur Jean-Paul Claudel pour son enseignement et le partage de son expérience de dermatologue libéral.

Aux Docteurs Eric Estève, Guido Bens, Raphaëlle Binois, Aude Roussel, Adeline Wakosa pour m'avoir si bien encadrée lors de mes premiers pas d'interne de dermatologie.

A Mahtab, Elodie, Emmanuelle, Louise, Carole et Marine pour leur enseignement, leurs conseils, leur disponibilité et leur gentillesse au quotidien lors de la prise en charge des patients.

Aux équipes du service de dermatologie d'Orléans, du service et des consultations de dermatologie de Tours : infirmières, aides-soignantes, secrétaires pour leur compétence et leurs qualités humaines.

A toute l'équipe des consultations externes de Clocheville pour leur compétence, leur accueil, leur disponibilité, leur gentillesse et leur encouragement au cours de ce semestre de dermatologie pédiatrique.

A mes collègues internes de dermatologie : Julia (pour ton soutien et les petites histoires dont tu as le secret qui font toujours rire même devant une pile de 20 courriers), Maeva, Marion.

A mes collègues internes de pneumologie (Guillaume et Mickael), de rhumatologie (Nada et Sarah) et à tous ceux que j'ai croisés.

A Marie et Cladie, mes premières collègues devenues des amies.

A Emma pour son amitié, son aide si précieuse et pour nos séances de running qui m'ont boostée, après les rives du Loiret, les bords de Loire bientôt les quais de Seine et qui sait peut-être les plages de l'Atlantique dans quelques années.

A Alban pour avoir sauvé mon honneur orthographique avec humour.

A mes amis (Camille, Cécile, Charlotte, Gaby, Matthieu, Pitou, Tangi) pour les soirées avec ou sans cannelés, les sous colles, les goûters, les débats, les bons plans, les bouquins photocopiés, les blagues, les souvenirs de vacances... leur amitié et leur soutien tout au long de ses années.

A mes grands-parents Marie-Jo et Guy. Votre présence aujourd'hui aurait été merveilleuse mais je sais que vous n'êtes pas loin. Je vous embrasse.

A ma grand-mère Marie pour son amour, son soutien. Je suis si heureuse que tu sois là pour cette étape de ma vie. Je t'embrasse.

A mes parents, merci d'être toujours là pour moi, de me soutenir et de croire en moi. Sans vous je ne serai pas celle que je suis et rien n'aurait été possible. Avec tout mon amour.

A mon frère Jean-Louis et ma belle-sœur Charlotte pour leur amour, leur soutien, leurs conseils et pour m'avoir si souvent changé les idées. Avec tout mon amour.

A Philippine, Joseph, Isaure et Rose pour me faire si souvent rire lors de vos premières fois dans la vie. Vous pourrez toujours compter sur moi.

A ma cousine Maïté, pour son home sweet home parisien sans qui ma formation d'interne n'aurait pas été la même, nos voyages inoubliables et son soutien.

A l'ensemble de ma famille pour leur soutien et leur amour.

A tous ceux qui m'ont accompagnée, croisée, aidée au cours de cette grande aventure que sont les études de médecine.

A tous ceux que j'oublie et qui j'espère ne m'en voudront pas.

**Table des matières**

Résumé.....	p 8
Abstract.....	p 10
Introduction.....	p 15
Matériel et méthodes.....	p 19
Résultats.....	p 23
Discussion.....	p 28
Conclusion.....	p 32
Références.....	p 34
Tableaux, figures, annexes.....	p 38

## Introduction

L'échographie cutanée haute résolution (ECHR) désigne les systèmes d'imagerie ultrasonore qui permettent de différencier les structures dont la distance est inférieure à 100  $\mu\text{m}$  sur l'axe du faisceau (résolution axiale) et 200  $\mu\text{m}$  sur l'axe du balayage (résolution latérale). Ainsi, pour avoir une résolution suffisante afin d'analyser l'épiderme et le derme, on recourt à des sondes dont les gammes de fréquences ultrasonores vont de 20 à 100 MHz. Le derme d'une épaisseur de 1 à 2 mm est visualisé par une bande d'échogénicité homogène. Il est bien individualisé de l'hypoderme en profondeur qui est hypoéchogène (**figures 1, 2**) (1).

L'épiderme est quant à lui plus difficile à explorer : son épaisseur étant comprise entre 0.05 et 0.3 mm.

Les premiers appareils ont été utilisés au début des années 1990 (1–4). L'ECHR est de plus en plus utilisée en soins courants dans les services de dermatologie pour caractériser les pathologies cutanées inflammatoires, tumorales ou les œdèmes (5–12) notamment pour les pathologies tumorales. Elle peut en effet apporter une aide au diagnostic et à la détection des récurrences. Des études antérieures ont ainsi montré qu'il existait des différences échographiques entre les lésions bénignes et malignes (13,14).

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une pathologie génétique autosomique dominante causée par la mutation du gène NF1 sur le chromosome 17 (15) qui code pour une protéine appelée neurofibromine. Le gène codant pour la neurofibromine est un gène suppresseur de tumeur. Si la neurofibromine est défectueuse, il existe une augmentation de la production de tumeurs nerveuses bénignes ou plus rarement

malignes. C'est une pathologie génétique fréquente avec une prévalence d'un individu sur 3500 (16,17).

Son diagnostic est habituellement basé sur des critères cliniques définis par la conférence de consensus établie par l'institut national américain de la santé en 1988 (18,19). Ces critères diagnostiques comportent notamment la présence de deux ou plus de deux neurofibromes (NF) de tous types ou d'un NF plexiforme (**annexe 1**).

Les NF sont des tumeurs bénignes des gaines nerveuses périphériques diagnostiquées fréquemment en pratique courante. Dans la majorité des cas, ils surviennent sporadiquement (20) mais sont également présents, le cas échéant en grand nombre, chez les malades atteints par la NF1. Les NF se développent le plus souvent le long des nerfs périphériques ou moins fréquemment dans les nerfs profonds et peuvent atteindre l'ensemble des différentes couches de la peau.

La classification des NF la plus couramment utilisée est la suivante (21–23) : les NF « discrete » ce qui peut être traduit en « bien individualisé, en discontinuité avec les structures environnantes », classés en NF cutanés et en sous-cutanés et les NF plexiformes (c'est à dire dont les éléments sont entrelacés avec les structures adjacentes). Au sein des NF plexiformes, on distingue les NF nodulaires et les NF diffus. Cependant, la terminologie a varié ce qui prête parfois à confusion (24).

Les NF localisés cutanés et sous-cutanés sont des tumeurs bénignes qui naissent d'un nerf périphérique. Ils sont rarement présents à la naissance, apparaissant souvent juste avant la puberté (22,23). Le nombre de NF varie beaucoup entre deux individus et tend à augmenter avec l'âge. Les NF augmentent aussi en taille et en nombre au cours de la grossesse. En grossissant, ils peuvent comprimer les tissus environnants mais ne les infiltrer pas le plus souvent.

Les NF dits localisés cutanés sont le plus souvent exophytiques, doux et charnus. Leur couleur va de celle de la peau adjacente, à plus rosée ou violacée. Ils peuvent être sessiles ou pédiculés et sont localisés majoritairement sur le tronc. Habituellement, ces neurofibromes ne sont pas douloureux mais peuvent engendrer un prurit, une gêne ou un préjudice esthétique.

Les NF dits sous-cutanés se développent le long de nerfs superficiels des tissus sous épidermiques. Ils sont le plus souvent fermes, « caoutchouteux » à la palpation et peuvent être distingués des NF cutanés par la mobilité de la peau sus-jacente à la lésion. Ces tumeurs se présentent cliniquement comme des nodules à type de perles le long de nerfs, allant de la taille d'un pois à plusieurs centimètres. Ils peuvent être douloureux spontanément et/ou à la pression. Les NF développés au dépend de nerfs profonds peuvent comprimer des racines nerveuses et être à l'origine de douleurs radiculaires, de troubles de la sensibilité.

Il nous a semblé que cette classification n'était pas applicable à notre pratique clinique et échographique. Beaucoup de lésions localisées dans l'hypoderme lorsque qu'on les regarde en échographie, sont cliniquement qualifiées de sous-cutanées par les dermatologues eux-mêmes. Or, l'hypoderme est l'un des constituants de la peau (comme l'avait souligné le Pr Jean Thivolet au cours d'une conférence d'un congrès de biologie cutanée). Ainsi par soucis de clarté dans notre étude, nous avons désigné les NF dits sous-cutanés comme cutanés profonds puisqu'ils sont situés dans le derme profond ou l'hypoderme. Quant aux NF cutanés (dermiques), ils ont été dénommés cutanés superficiels.

Les NF plexiformes se développent le long de la gaine nerveuse des nerfs périphériques. Ils ne sont pas encapsulés et peuvent augmenter de taille aux dépens des tissus sains et interférer avec leur formation. Ces tumeurs ont un réseau vasculaire propre et sont plus difficiles à enlever en totalité. Ils sont le plus souvent bénins mais comportent un risque accru de transformation en tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (TMGNP) (21).

Les NF plexiformes diffus sont le plus souvent congénitaux, pouvant passer inaperçus jusqu'à ce qu'ils grandissent ou soient découverts de façon fortuite. Ils peuvent s'étendre au-delà de leur zone d'origine et développer de multiples extensions infiltrant les tissus sains adjacents, ce qui augmente les difficultés de la chirurgie d'exérèse. Ils peuvent également détruire le nerf. Ils se trouvent dans les tissus superficiels, profonds ou bien les deux. La peau en regard peut être épaissie, en quantité superflue, hyperpigmentée ou être le siège d'une hyperpilosité. La palpation des NF plexiformes diffus est décrite comme celle d'un « sac de vers ». Ils se développent sur la tête, le cou, l'abdomen. Ils grossissent souvent plus rapidement au cours de l'enfance, et parfois également pendant l'adolescence et la grossesse.

Les NF plexiformes nodulaires sont moins communs que les diffus, et sont des lésions qualifiées de « discrete » en langue anglaise, c'est à dire bien limitées, qui se développent sur les troncs des nerfs périphériques. Les nerfs spinaux sont le site de survenue le plus fréquent. Le plus souvent ils ne sont pas décelables à la palpation. Ils sont de taille variable et parfois douloureux.

Plusieurs équipes ont rapporté l'aspect échographique de certains NF notamment plexiformes (25–30) et de TMGNP chez des patients atteints de NF1 mais aucune série n'a été publiée avec un appareil haute résolution.

De 2008 à 2013, nous avons réalisé des échographies chez des patients atteints de NF1. Selon le type de NF échographiés, les images avaient certains aspects bien particuliers que nous avons trouvés de manière récurrente. Nous avons donc initié une étude prospective afin de vérifier nos observations initiales.

L'objectif principal de notre étude était de décrire l'aspect échographique des différents types de NF chez des patients atteints de NF1. Les objectifs secondaires étaient d'étudier la concordance des observateurs échographistes sur les caractéristiques décrites.

## **Matériel et méthodes**

Il s'agissait d'une étude monocentrique prospective menée dans le service de dermatologie du CHU de Tours d'août 2013 à juin 2014. Nous avons inclus l'ensemble des patients de 18 ans et plus atteints de NF1 certaine, acceptant d'avoir des échographies de NF de types différents (cutanés superficiels, cutanés profonds, plexiformes) (**annexe 2**). Pour chaque lésion, une ECHR et une photographie étaient réalisées. Les caractéristiques suivantes étaient recueillies : type du NF, localisation, douleur, évolutivité récente.

### **1. Matériel**

Nous avons dans le service de Tours un appareil d'échographie haute résolution de type dermcup 2020 (**figure 3**) équipé d'une sonde mécanique haute fréquence (25 MHz). La résolution axiale est de 30  $\mu\text{m}$  et la résolution latérale de 120  $\mu\text{m}$ . La pénétration maximale est de 7 mm. Un gel échographique standard était utilisé avant de mettre la sonde en place perpendiculairement à la surface cutanée tout en maintenant un contact entre le gel et la sonde avec une pression minimale. Les échographies étaient réalisées par deux opérateurs entraînés (GG, LM). Lors de l'acquisition des images, le mode « cine loop » pouvait être utilisé afin d'enregistrer une séquence d'images permettant de sélectionner les images échographiques les plus représentatives des lésions étudiées.

### **2. Analyse des données par les experts**

*2.1 Analyse descriptive collégiale des échographies anonymisées par les deux dermatologues opérateurs.*

Les échographies ont été anonymisées, randomisées puis examinées par deux dermatologues du service pratiquant régulièrement l'échographie cutanée (GG, LM) et ayant réalisé les échographies des NF. Nous leurs avons demandé d'interpréter collégalement et en aveugle les caractéristiques de chaque image échographique. Le diagnostic du sous-type clinique ne leur était pas donné.

Pour chaque image échographique, ils devaient définir :

- 1- la localisation de la lésion dans la peau : dermique, dermo-hypodermique, hypodermique ;
- 2- son relief (exophytique, saillant ou plan) ;
- 3- le caractère bien ou mal limité de la lésion, défini par la possibilité d'individualiser nettement les limites de la lésion ;
- 4- l'échostructure globale de la lésion : anéchogène, hypo, iso ou hyperéchogène (défini par rapport au derme adjacent à la lésion) ;
- 5- l'homogénéité de l'échogénicité de la lésion : homogène ou hétérogène (présence d'échos denses, plages hyperéchogènes, asymétrie de la répartition des échos) ;
- 6- la présence d'un renforcement postérieur de l'échogénicité ;
- 7- la présence d'un appendice (éperon, prolongement, bec et/ou de bosse(s)) ;
- 8- le patron : aspect de patron plexiforme.

## 2.2 Description des échographies anonymisées par les deux dermatologues experts et concordance inter-observateurs

Les échographies ont été anonymisées, randomisées et examinées par deux dermatologues du service pratiquant régulièrement l'échographie cutanée (AM, LV) et n'ayant pas participé à la

première partie de l'étude. Nous leur avons demandé d'interpréter indépendamment et en aveugle des caractéristiques cliniques, chaque image échographique. Le diagnostic et l'image clinique ne leur étaient pas donnés.

Pour chaque image échographique, ils devaient définir :

- 1- la localisation de la lésion dans la peau : dermique, dermo-hypodermique, hypodermique ;
- 2- son relief (exophytique versus saillant ou plan) ;
- 3- le caractère bien ou mal limité de la lésion, défini par la possibilité d'individualiser nettement les limites de la lésion ;
- 4- l'échostructure globale de la lésion : anéchogène, hypo, iso ou hyperéchogène (défini par rapport au derme adjacent à la lésion) ;
- 5- l'homogénéité de l'échogénicité de la lésion : homogène ou hétérogène (présence d'échos denses, plages hyperéchogènes, asymétrie de la répartition des échos) ;
- 6- la présence d'un renforcement postérieur de l'échogénicité ;
- 7- la présence d'un appendice (éperon, prolongement, bec et/ou de bosse(s)) ;
- 8- le patron : aspect de patron plexiforme.

La concordance entre les deux observateurs indépendants était ensuite évaluée par le calcul du coefficient kappa pour chacun des items.

### **3. Prédominance d'une échogénicité inhomogène dans un des sous-types de NF**

Pour chacun des trois types cliniques de NF (cutané superficiel, cutané profond, plexiforme), nous avons sélectionné 2 groupes :

- Les neurofibromes ayant une échogénicité inhomogène;
- Les neurofibromes ayant une échogénicité homogène.

Nous avons ensuite recherché à l'aide du test khi 2, si certains types de neurofibromes avaient significativement plus de becs, d'éperons, de bosses, de digitations que d'autres types de NF.

#### **4. Prédominance des appendices (éperon(s), bec(s), bosse(s)) dans un des sous-types de NF**

Pour chacun des trois types cliniques de NF (cutané superficiel, cutané profond, plexiforme), nous avons sélectionné 2 groupes :

- Les neurofibromes ayant un appendice (éperon(s), bec(s) et/ou bosse(s))
- Les neurofibromes de contour « lisse », sans appendice

Nous avons ensuite recherché à l'aide du test khi 2, si certains types de neurofibromes avaient significativement plus de becs, d'éperons, de bosses, de digitations que d'autres types de NF.

#### **5. Prédominance d'un renforcement postérieur de l'échogénicité dans un des sous-types de NF**

Pour chacun des trois types de NF (cutané superficiel, cutané profond, plexiforme), nous avons sélectionné 2 groupes :

- Les neurofibromes avec un renforcement postérieur;
- Les neurofibromes sans renforcement postérieur.

Nous avons ensuite recherché à l'aide du test khi 2, si des types de neurofibromes avaient significativement un aspect d'échogénicité plus inhomogène que les autres.

## **Résultats**

### **1. Caractéristiques des patients et cliniques des lésions**

108 NF ont été échographiés chez 29 patients dont 16 femmes. L'âge médian était de 40 ans (extrêmes 18 à 71 ans). Une photographie a été réalisée pour 99 NF sur 108 (92%).

42 % (45/108) NF cutanés étaient considérés cliniquement comme superficiels, 52 % (56/108) comme cutanés profonds et 6 % (7/108) étaient plexiformes. 6.5% (7/108) NF étaient sensibles à la pression ou spontanément douloureux mais aucun n'était suspect cliniquement de malignité. L'exérèse de 7 NF chez 3 patients distincts a été réalisée pour raison fonctionnelle ou esthétique.

Parmi les 108 NF échographiés, 6 (6%) étaient situés sur la face et le cou, 58 (54%) sur le tronc, 30 (28%) étaient situés sur les membres supérieurs et 14 (13%) sur les membres inférieurs (**tableau 1**).

### **2. Résultat de la description collégiale des différents aspects pour l'ensemble des NF**

#### **2.1 Localisation de la lésion dans la peau**

Pour les examinateurs, 81/108 (76%) étaient dermiques, 23/108 (21%) étaient hypodermiques et 4/108 (3%) dermo hypodermiques.

### 2.2 Le relief par rapport à la surface cutanée

27/108 (25%) avaient un caractère exophytique.

### 2.3 Le caractère bien ou mal limité de la lésion (figure 4)

60 NF (56%) étaient mal limités et 48 (44%) avaient des limites nettes.

### 2.4 L'échostructure globale de la lésion : anéchogène, hypo, iso ou hyperéchogène

L'ensemble des lésions étaient hypoéchogènes par rapport au derme adjacent.

### 2.5 Homogénéité de l'échogénicité au sein de la lésion : homogène ou hétérogène (échodenses, plage hyperéchogène, asymétrie de l'échogénicité)

Pour les examinateurs, 41/108 (38%) comportaient une échogénicité inhomogène et 67/108 (62%) une échogénicité homogène.

### 2.6 Aspect de renforcement postérieur de l'échogénicité.

Cet aspect était évaluable pour 101 des échographies, les 7 autres ne comportaient pas suffisamment de tissu sain sous-jacent et adjacent pour être évaluables. 31/101 (31%) des lésions avec un aspect de renforcement postérieur des échos.

### 2.7 Présence d'appendices (éperon(s), bec(s) et/ou bosse(s)) (figure 5)

Pour les examinateurs, 25/108 (23%) comportaient des éperons, 17/108 (16%) une ou des bosses et 1/108 ( $\approx 1\%$ ) avait les deux caractéristiques réunies.

### 2.8 Aspect de patron plexiforme ou cutané

8/108 (7%) avaient un aspect de patron de NF plexiforme. Les autres lésions avaient un patron cutané allant de la forme arrondie à ovalaire, parfois fusiforme.

## **3. Description selon le sous-type clinique**

### 3.1 Les NF cutanés superficiels (figure 6).

Les NF cutanés superficiels avaient une forme arrondie. Ils étaient hypoéchogènes et pour 42/45 (93%) d'entre eux uniquement dermiques. 43/45 (96%) étaient exophytiques ou saillants. Les contours étaient bien définis pour 19/45 (42%) et flous pour 26/45 (58%). L'échogénicité était inhomogène dans 71% (32/45) des NF cutanés superficiels. 33/45 (73%) étaient réguliers sans appendice. On retrouvait un renforcement postérieur dans 12/43 (28%), deux lésions n'étant pas évaluables pour cette caractéristique. Aucun n'avait un patron considéré comme plexiforme par les examinateurs.

### 3.2 Les NF cutanés profonds (figure 7)

Les 56 NF cutanés profonds avaient le plus souvent une forme ovalaire et étaient hypoéchogènes. Ils étaient pour 28 (68%) dermiques, 16 (29%) dermo hypodermiques et 2

(4%) hypodermiques. Aucun n'était exophytique. Les limites étaient nettes pour 39 (70%) des NF cutanés profonds et floues pour 17 (30%). L'échogénicité était homogène dans 24 (43%) et inhomogène dans 32 (57%). Chez 29 (51,8%), les examinateurs observaient un appendice (éperon(s), bec(s), bosse(s)). Les examinateurs ont pu évaluer l'échogénicité postérieure dans 53 des 56 NF cutanés profonds. Un renforcement de l'échogénicité postérieure était trouvé pour 19 des lésions évaluables (36%). Les examinateurs ont observé un patron plexiforme pour 2 (4%) des NF cutanés profonds.

### 3.3 Les NF plexiformes (figure 8)

Les NF plexiformes formaient des lésions planes et dermo-hypodermiques 7/7 (100%), avec chez 5/7 (75%) des contours flous. Le patron était constitué de multiples zones plus ou moins linéaires, hypoéchogènes et était identifié dans tous les cas 7/7 (100%) comme plexiforme. L'échogénicité était inhomogène pour 4 des 7 NF plexiformes (57%). On notait des bosses et un renforcement postérieur dans 3 lésions sur 7 (34%).

## **4. Test de concordance (tableau 2)**

### 4.1 Présence d'un patron plexiforme

Pour le premier examinateur, 9 étaient plexiformes. Pour le second examinateur, 8 étaient plexiformes. Concernant l'aspect plexiforme des neurofibromes, l'accord entre les examinateurs échographistes était excellent avec un kappa à 0,94.

### 4.2 Présence d'une échogénicité inhomogène (échos denses, plage hyperéchogène)

Pour le premier examinateur, 75 (69%) comportaient une échogénicité inhomogène. Pour le second examinateur, 81 (75%) comportaient une échogénicité inhomogène. Concernant la présence d'une échogénicité inhomogène, l'accord entre les examinateurs échographistes était excellent avec un kappa à 0.86.

#### 4.3 Présence d'appendices

Pour le premier examinateur, 43 (39%) comportaient un appendice. Pour le second examinateur, 27 (25%) comportait un appendice. Concernant la présence d'un appendice, l'accord entre les examinateurs échographistes était bon avec un kappa à 0.67.

### **5. Prédominance d'une échogénicité inhomogène dans un des types de NF**

L'échogénicité était inhomogène pour 32/45 (72%) des NF cutanés superficiels, 32/56 (57%) des NF cutanés profonds et 3/7 (43%) des NF plexiformes. Il n'existait pas de différence significative ( $p=0.20$ ).

### **6. Prédominance des appendices (éperon, bec, bosse) dans certains types cliniques de NF**

Les appendices étaient présents chez 11/44 (25%) NF cutanés superficiels, 30/56 (54%) NF cutanés profonds et 2/7 (29%) NF plexiformes. Le test de khi 2 mettait en évidence une différence significative ( $p=0.01$ ).

## **7. Prédominance d'un renforcement postérieur de l'échogénicité dans un des types cliniques de NF**

Un renforcement postérieur était présent chez 12/43 (28%) des NF cutanés superficiels, 19/53 (36%) des NF cutanés profonds. Il n'y avait pas de renforcement postérieur au sein des 7 NF plexiformes. Le test de khi 2 n'a pas mis en évidence de différence significative ( $p=0.16$ ).

### **Discussion**

Il s'agit de la première série décrivant les NF cutanés dans la NF1 en ECHR. Nous avons mis en évidence des images inhabituelles par comparaison aux autres tumeurs cutanées : 1- la présence d'appendices (becs, éperons, prolongements) dans plus d'un tiers des cas, 2- des images particulières dans les NF plexiformes. De plus, la concordance inter observateurs, en aveugle de la clinique, était bonne.

### **1. Etude descriptive**

Nous avons mis en évidence 2 motifs échographiques bien distincts correspondant aux 2 grands types cliniques de NF : les cutanés et les plexiformes (21).

#### *1.1 Les NF cutanés*

Nos descriptions sont relativement en accord avec des études antérieures en échographie 7-13 MHz décrivant l'apparence échographique des NF cutanés et sous-cutanés comme variée allant d'une lésion tissulaire à la vascularisation variable de forme nodulaire ou pseudo nodulaire, diffuse ou localisée, bien ou mal définie, hypoéchogène ou d'échogénicité hétérogène (31) avec parfois un renforcement hyperéchogène postérieur (32).

Ainsi, les NF cutanés superficiels et cutanés profonds avaient dans plus de 50 % des cas une échogénicité inhomogène mais cet aspect n'était pas similaire au signe de la cible (aspect échographique hyperéchogène central et hypoéchogène périphérique) observés en échographie conventionnelle notamment dans les NF localisés développés aux dépends de plus grands nerfs (32–35) (**figure 9**). Les NF cutanés superficiels exophytiques ou saillants étaient identifiés échographiquement comme tel dans plus de 95% des cas. Les contours étaient mieux définis au sein des NF cutanés profonds probablement en raison du caractère exophytique fréquent des NF cutanés superficiels qui rend difficile l'acquisition des images, la sonde les comprimant et l'air venant s'interposer.

### *1.2 Les NF plexiformes*

Nous rapportons des lésions planes mal limitées avec des contours flous dans 71 % des cas comportant des zones plus linéaires hypoéchogènes sans renforcement postérieur de l'échogénicité. Deux d'entre eux avaient un aspect bosselé.

Nos descriptions sont semblables à celles déjà publiées avec l'échographie 7-13 MHz. Ils sont ainsi décrits comme des faisceaux multiples, tortueux, hypoéchogène, suivant les axes nerveux (**figure 10**) (31,36), mais également comme des structures linéaires en coupe longitudinale et comme de multiples masses hypoéchogènes arrondies entourées d'une zone hyperéchogène en coupe transversale (25).

## **2. Aspect particulier d'appendice (éperon, bec, bosse)**

Les appendices mis en évidence dans plus de 25% des NF cutanés superficiels et plus de 50% des NF cutanés profonds n'ont jamais été rapportés. Cet aspect pourrait être lié au développement des NF à partir de petits nerfs périphériques.

Nous évoquons cette hypothèse devant plusieurs éléments. Sur le plan histologique, les NF sont composés de plusieurs cellules (cellules de Schwann, axones, fibroblastes, mastocytes, cellules endothéliales et cellules péri neurales) (37). Plusieurs ouvrages d'anatomopathologie et publications décrivent de petits nerfs caractéristiques parfois retrouvés au sein des lésions (38,39) notamment grâce à l'immunomarquage de neurofilaments et plus historiquement à la coloration de Bodian montrant toujours des fibres nerveuses amyéliniques (40).

De plus l'image échographique d'un nodule bien limité interférant avec les éléments fasciculaires du nerf a été rapportée à plusieurs reprises pour les NF localisés solitaires, autre dénomination des NF cutanés(26–30). Pivlaki et al (41) ont montré cet aspect de structure fusiforme avec un nerf semblant entrer et sortir de la lésion sur des images scannographiques et d'IRM. Pour eux, cet aspect facilement mis en évidence en imagerie (scanner, IRM) au niveau des lésions touchant de grands nerfs profonds est souvent difficile ou impossible à identifier dans les formes superficielles de tumeurs nerveuses des gaines périphériques (26).

La présence plus fréquente des appendices de façon statistiquement significative ( $p= 0.01$ ) au sein des NF cliniquement sous cutanés pourrait être dû au fait que les NF cliniquement cutanés sont fréquemment sessiles ou pédiculés conduisant à des images échographiques comportant plus d'artéfacts empêchant ainsi la visualisation d'appendice. En ce qui concerne les NF plexiformes, le nombre inclus limité et leur développement tortueux conduisant à une image à contours mal définis peuvent expliquer la faible mise en évidence de ce signe.

### **3. L'étude de concordance**

Une bonne concordance ( $kappa \geq 0.6$ ) était observée hormis pour la définition des limites de la lésion et son renforcement postérieur. Ainsi le caractère bien ou mal limité a souvent été

jugé de manière discordante, cela étant dû en grande partie aux artéfacts donnant un aspect buissonnant des bordures et des cônes d'ombre aux NF pédiculés. Le renforcement postérieur était quant à lui d'évaluation parfois difficile du fait de l'absence de structure saine adjacente pour les lésions les plus volumineuses et/ou profondes.

#### **4. Les limites de l'étude**

Notre étude comporte deux écueils : le premier est l'absence de fonction Doppler associée à notre appareil d'échographie, contrairement aux quelques études réalisées à plus basse fréquence (42,43) ; Le second est l'absence de comparaison avec l'anatomopathologie, qui n'a pas été réalisée sauf exception, et qui reste le « gold standard » en pathologie tumorale.

#### **5. Les autres apports potentiels de l'ECHR**

##### *5.1 Aide au diagnostic*

La NF1, du fait de la variabilité et du caractère âge dépendant de la clinique ainsi que l'absence d'histoire familiale dans 50% des cas, peut être difficile à diagnostiquer précocement (44). Une publication rapporte le diagnostic de NF1 chez une enfant réalisé grâce à l'échographie (6 à 18 MHz) d'un nodule non spécifique cliniquement (31). Dans notre étude, deux des NF classés cliniquement comme cutanés profonds ont été identifiés comme plexiformes en échographie; il s'agit probablement d'erreurs d'identification de NF en raison d'une clinique non évocatrice que l'ECHR a permis de corriger. Ainsi un article récent souligne le rôle d'outil diagnostique de l'échographie, du doppler et de l'anatomopathologie dans la NF1 et propose de les ajouter aux 7 critères existants (45).

##### *5.2 NF et tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques*

Environ 4 à 13 % des patients ayant une NF1 développeront des TMGNP (46–48), le plus souvent en lien avec un NF plexiforme sous-jacent (33,46–49). L'échographie est habituellement l'examen de première intention pour évaluer une masse palpable des tissus mous suspecte d'être une tumeur nerveuse périphérique, notamment depuis la description échographique systématique des tumeurs nerveuses par Hughes et al à la fin des années 80 (50). En général, le diagnostic de tumeur nerveuse périphérique est fait facilement si la continuité de la lésion avec un nerf périphérique est mise en évidence (35). L'échographie à des fréquences conventionnelles (5, 7, 12 Mhz) n'a pas permis de différencier les schwannomes et les neurofibromes des TMGNP dans l'étude de Reynolds et al (43) mais les capacités de l'échographie haute résolution associé au doppler aussi bien en terme de détection que de différenciation des tumeurs nerveuses périphériques (35) pourrait peut-être le permettre.

## **Conclusion**

Nous rapportons la 1ère série décrivant l'aspect des NF en ECHR. Les aspects décrits ont été confirmés par une étude de concordance. La mise en évidence de 2 motifs échographiques distincts, correspondant aux 2 types cliniques de NF souligne le rôle diagnostique de l'ECHR dans l'atteinte tumorale cutanée de la NF1. Les appendices décrits n'ont jamais été rapportés. Ils pourraient être l'expression du développement des NF à partir de petits nerfs périphériques.

Cette première étape doit être confirmée par une étude comparant l'imagerie à l'histologie qui reste le gold standard.

De plus, nous souhaitons étudier les TMGNP pour déterminer si l'ECHR aurait une utilité pratique pour différencier les NF bénins des TMGNP et apporter une aide dans la décision d'exérèse des lésions.

## Références

1. Grégoire J-M, Serrière S, Georgesco G, Jamet F, Bleuzen A, Ossant F, et al. Techniques and applications of non invasive high-resolution ultrasound imaging. *J Radiol*. 2006;87:1920- 36.
2. Berson M, Vaillant L, Patat F, Pourcelot L. High-resolution real-time ultrasonic scanner. *Ultrasound Med Biol*. 1992;18:471 - 8.
3. Harland CC, Bamber JC, Gusterson BA, Mortimer PS. High frequency, high resolution B-scan ultrasound in the assessment of skin tumours. *Br J Dermatol*. 1993;128(5):525- 32.
4. Vaillant L, Grogard C, Machet L, Cochelin N, Callens A, Berson M, et al. High resolution ultrasound imaging: value in treatment of basocellular carcinoma by cryosurgery. *Ann Dermatol Vénérol* 1998;125:500- 4.
5. Schmid-Wendtner M-H, Burgdorf W. Ultrasound scanning in dermatology. *Arch Dermatol*. 2005;141:217- 24.
6. Kleinerman R, Whang TB, Bard RL, Marmur ES. Ultrasound in dermatology: principles and applications. *J Am Acad Dermatol*. 2012;67:478- 87.
7. Machet L, Ossant F, Bleuzen A, Grégoire J-M, Machet M-C, Vaillant L. High-resolution ultrasonography: utility in diagnosis, treatment, and monitoring dermatologic diseases. *J Radiol*. 2006;87:1946- 61.
8. Machet L, Belot V, Naouri M, Boka M, Mourtada Y, Giraudeau B, et al. Preoperative measurement of thickness of cutaneous melanoma using high-resolution 20 MHz ultrasound imaging: A monocenter prospective study and systematic review of the literature. *Ultrasound Med Biol*. 2009;35:1411- 20.
9. Naouri M, Samimi M, Atlan M, Perrodeau E, Vallin C, Zakine G, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol*. 2010;163:296- 301.
10. Le Fourn E, Duhard E, Tauveron V, Maruani A, Samimi M, Lorette G, et al. Changes in the nail unit in patients with secondary lymphoedema identified using clinical, dermoscopic and ultrasound examination. *Br J Dermatol*. 2011;164:765- 70.
11. Naouri M, Atlan M, Perrodeau E, Georgesco G, Khallouf R, Martin L, et al. High-resolution ultrasound imaging to demonstrate and predict efficacy of carbon dioxide fractional resurfacing laser treatment. *Dermatol Surg Off Publ Am Soc Dermatol Surg Al*. 2011;37:596- 603.
12. Hacard F, Machet L, Caille A, Tauveron V, Georgescou G, Rapeneau I, et al. Measurement of skin thickness and skin elasticity to evaluate the effectiveness of intensive decongestive treatment in patients with lymphoedema: a prospective study. *Skin Res Technol*. 2014;20:274- 81.
13. Harland CC, Kale SG, Jackson P, Mortimer PS, Bamber JC. Differentiation of common benign pigmented skin lesions from melanoma by high-resolution ultrasound. *Br J Dermatol*. 2000;143:281- 9.

14. Samimi M, Perrinaud A, Naouri M, Maruani A, Perrodeau E, Vaillant L, et al. High-resolution ultrasonography assists the differential diagnosis of blue naevi and cutaneous metastases of melanoma. *Br J Dermatol.* 2010;163:550- 6.
15. 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;62:187- 92.
16. Huson SM, Compston DA, Clark P, Harper PS. A genetic study of von Recklinghausen neurofibromatosis in south east Wales. I. Prevalence, fitness, mutation rate, and effect of parental transmission on severity. *J Med Genet.* 1989;26:704- 11.
17. Poyhonen M, Kytölä S, Leisti J. Epidemiology of neurofibromatosis type 1 (NF1) in northern Finland. *J Med Genet.* 2000;37:632- 6.
18. Neurofibromatosis. Conference statement. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *Arch Neurol.* 1988;45:575- 8.
19. Ferner RE, Huson SM, Thomas N, Moss C, Willshaw H, Evans DG, et al. Guidelines for the diagnosis and management of individuals with neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2007;44:81- 8.
20. Scheithauer BW, Woodruff JM, Erlandson RA. Atlas of Tumor Pathology, Third Series, Fascicle 24: Tumors of the Peripheral Nervous System. Armed Forces Institute of Pathology; 1999. p303-72.
21. Riccardi VM, Eichner JE, Friedman JM, Gutmann D, MacCollin M. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. 3rd edition. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999. 400 p.
22. Korf BR. Neurofibromatosis: A Handbook for Patients, Families and Health Care Professionals. 2nd Edition edition. New York: Thieme; 2005. 253 p.
23. Dugoff L, Sujansky E. Neurofibromatosis type 1 and pregnancy. *Am J Med Genet.* 1996;66:7- 10.
24. Boyd KP, Korf BR, Theos A. Neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61:1- 14.
25. Hong R-B, Wang T-G, Chang Y-L, Wang C-L, Hsieh F-J. Sonographic Appearance of Plexiform Neurofibroma of the Foot: Report of a Case. *J Med Ultrasound.* 2002;10:141- 5.
26. Murphey MD, Smith WS, Smith SE, Kransdorf MJ, Temple HT. From the archives of the AFIP. Imaging of musculoskeletal neurogenic tumors: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr.* 1999;19:1253- 80.
27. Bacigalupo L, Bianchi S, Valle M, Martinoli C. Ultrasonography of peripheral nerves. *Radiol.* 2003;43:841- 9.
28. Bendix N, Wolf C, Gruber H, Bodner G. Pictorial essay: Ultrasound of tumours and tumour-like lesions of peripheral nerves. *Ultraschall Med Stuttg Ger.* 2005;26:318- 24.

29. Stuart RM, Koh ESC, Breidahl WH. Sonography of peripheral nerve pathology. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:123- 9.
30. Schepper AMAD. *Imaging of Soft Tissue Tumors.* Berlin ; New York: Springer; 1997. 390 p.
31. Zarchi K, Wortsman X, Jemec GBE. Ultrasound as a Diagnostic Aid in Identifying Neurofibromas. *Pediatr Dermatol.* 2014;31:535- 7.
32. Lin J, Jacobson JA, Hayes CW. Sonographic target sign in neurofibromas. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.*1999;18(7):513- 7.
33. Lin J, Martel W. Cross-sectional imaging of peripheral nerve sheath tumors: characteristic signs on CT, MR imaging, and sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176:75- 82.
34. Beggs I. Sonographic appearances of nerve tumors. *J Clin Ultrasound JCU.* sept 1999;27(7):363- 8.
35. Gruber H, Glodny B, Bendix N, Tzankov A, Peer S. High-resolution ultrasound of peripheral neurogenic tumors. *Eur Radiol.* 2007;17:2880- 8.
36. Wortsman X, Wortsman J. Clinical usefulness of variable-frequency ultrasound in localized lesions of the skin. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:247- 56.
37. Rodríguez-Peralto JL, Riveiro-Falkenbach E, Carrillo R. Benign cutaneous neural tumors. *Semin Diagn Pathol.* 2013;30:45- 57.
38. Harkin JC. Pathology of nerve sheath tumors. *Ann N Y Acad Sci.* 1986;486:147- 54.
39. Enzinger FM. *Soft Tissue Tumors.* 2nd edition. St. Louis: Mosby; 1988. 1000 p.
40. Rapini RP. *Atlas of Dermatopathology.* Chicago: Year Book Medical Pub; 1988. 430 p.
41. Pilavaki M, Chourmouzi D, Kiziridou A, Skordalaki A, Zarampoukas T, Drevelengas A. Imaging of peripheral nerve sheath tumors with pathologic correlation: pictorial review. *Eur J Radiol.* 2004;52:229- 39.
42. Giovagnorio F, Andreoli C, De Cicco ML. Color Doppler sonography of focal lesions of the skin and subcutaneous tissue. *J Ultrasound Med.* 1999;18:89- 93.
43. Reynolds DL, Jacobson JA, Inampudi P, Jamadar DA, Ebrahim FS, Hayes CW. Sonographic characteristics of peripheral nerve sheath tumors. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:741- 4.
44. Hersh JH, American Academy of Pediatrics Committee on Genetics. Health supervision for children with neurofibromatosis. *Pediatrics.* 2008;121(3):633- 42.
45. Sehgal VN, Oberai R, Venkatash P, Sharma S, Verma P, Chatterji K. Plexiform neurofibroma affecting the upper parietal scalp, with cerebellar hamartoma: role of histopathology, colour Doppler imaging and magnetic resonance imaging. *Clin Exp Dermatol.* 2013;38:285- 8.
46. Evans DGR, Baser ME, McGaughran J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet.* 2002;39:311- 4.

47. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *The Oncologist*. 2000;5:477- 85.
48. Levy AD, Patel N, Dow N, Abbott RM, Miettinen M, Sobin LH. From the archives of the AFIP: abdominal neoplasms in patients with neurofibromatosis type 1: radiologic-pathologic correlation. *Radiogr*. 2005;25:455- 80.
49. McCarron KF, Goldblum JR. Plexiform neurofibroma with and without associated malignant peripheral nerve sheath tumor: a clinicopathologic and immunohistochemical analysis of 54 cases. *Mod Pathol*.1998;11:612- 7.
50. Hughes DG, Wilson DJ. Ultrasound appearances of peripheral nerve tumours. *Br J Radiol*. 1986;59:1041- 3.

**Tableaux****Tableau 1 : Caractéristiques de la population incluse**

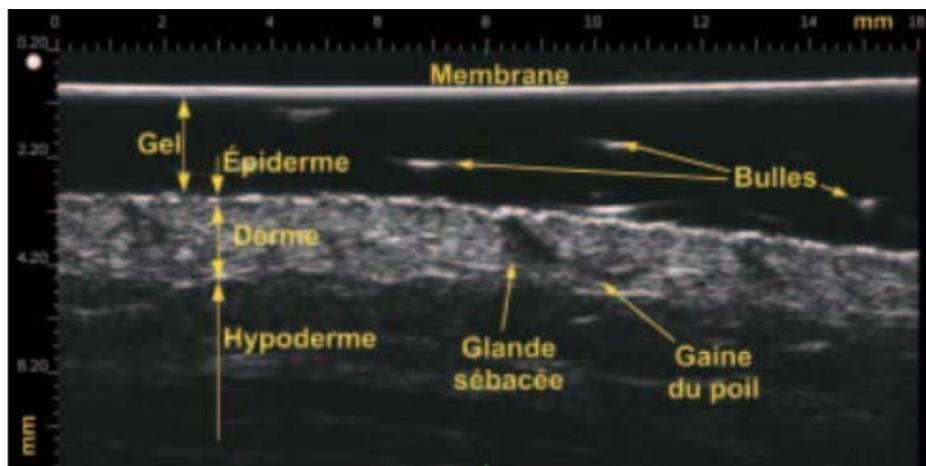
<b>Nombre de NF échographié</b>	108
<b>Nombre de patients (H/F)</b>	29 (13H/16F)
<b>Age médian en années (extrêmes)</b>	40 (18-71)
<b>Type clinique de NF échographié : n (%)</b>	
- NF cutané superficiel	45 (42%)
- NF cutané profond	56 (52%)
- NF plexiforme	7 (6%)
<b>Localisation de la lésion : n (%)</b>	
- face et cou	6 (6%)
- tronc	58 (54%)
- membre supérieur	30 (28%)
- membre inférieur	14 (13%)

**Tableau 2 : Concordance inter observateurs : proportion d'accords et coefficient kappa pour chaque item échographique**

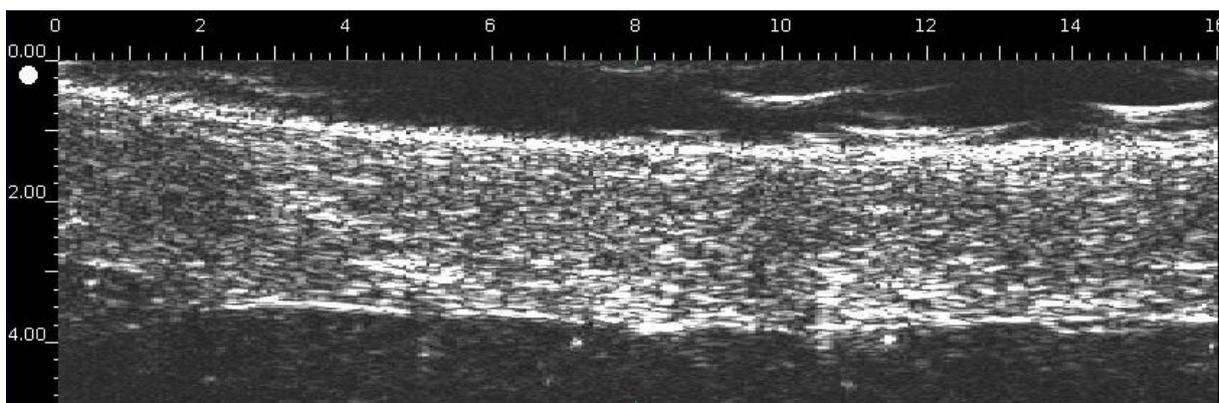
	Proportion d'accord brut	Coefficient kappa
Localisation dans la peau	0.96	<b>0.86</b>
Relief	0.98	<b>0.95</b>
Limite de la lésion	0.87	0.57
Echogénéicité globale	1	<b>1</b>
Homogénéité de l'échogénéicité	0.94	<b>0.86</b>
Renforcement postérieur	0.60	0.40
Appendice	0.85	<b>0.67</b>
Patron plexiforme	0.99	<b>0.94</b>

## Figures

**Figure 1 : Echographie à 20 MHz de la peau normale de l'avant-bras (DERMCUP Atys Médical, sonde linéaire 16mm) (1)**



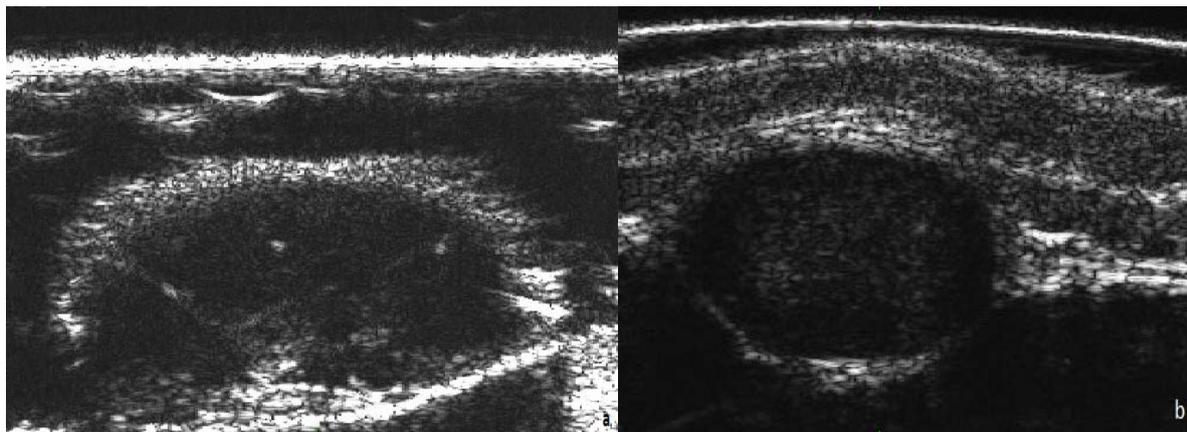
**Figure 2 : Echographie à 20 MHz de la peau normale de la cuisse d'une des patientes incluses**



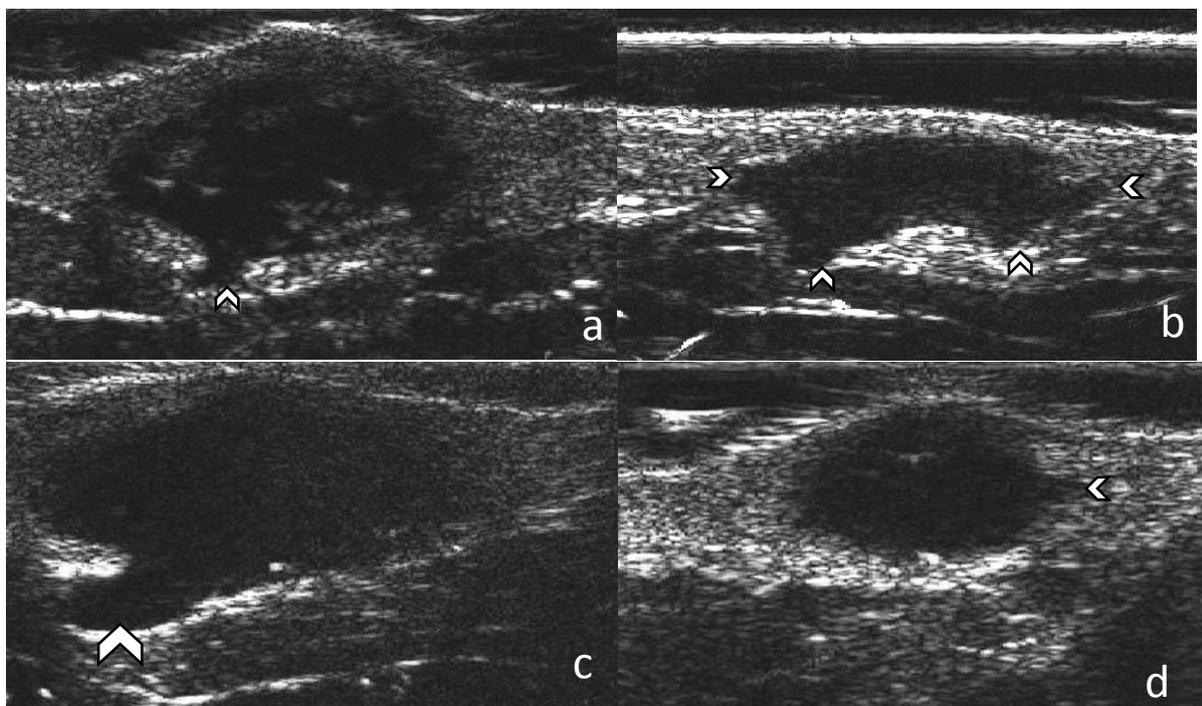
**Figure 3 : Appareil d'échographie haute résolution du service de dermatologie de l'hôpital de Tours**



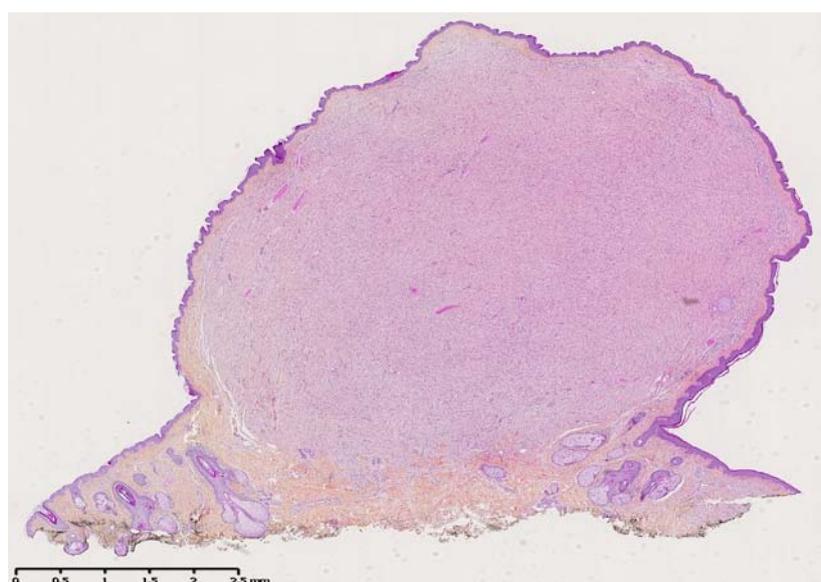
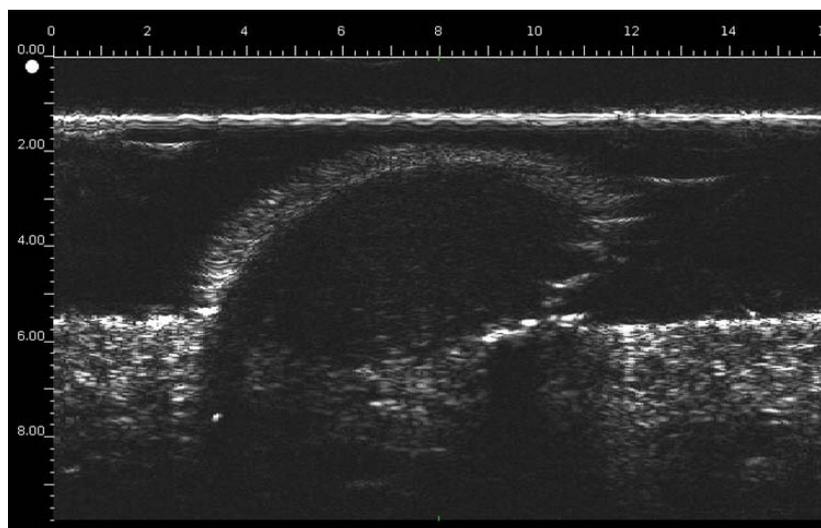
**Figure 4 : ECHR montrant les limites mal définies d'un neurofibrome cutané superficiel (a) et celles nettes d'un NF cutané profond (b)**



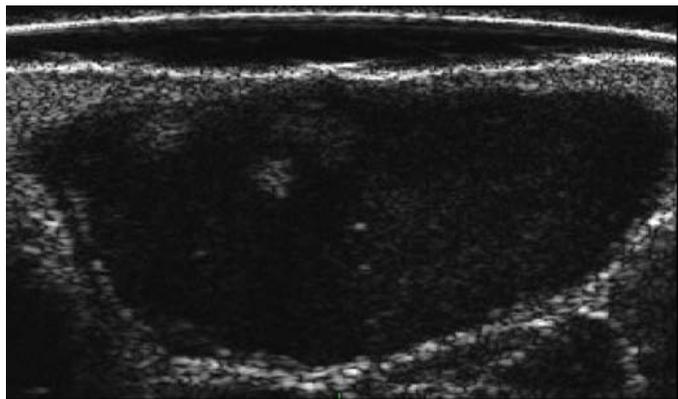
**Figure 5 : ECHR de neurofibrome avec des aspects d'éperon (a et c) et de bosses (b et d)**



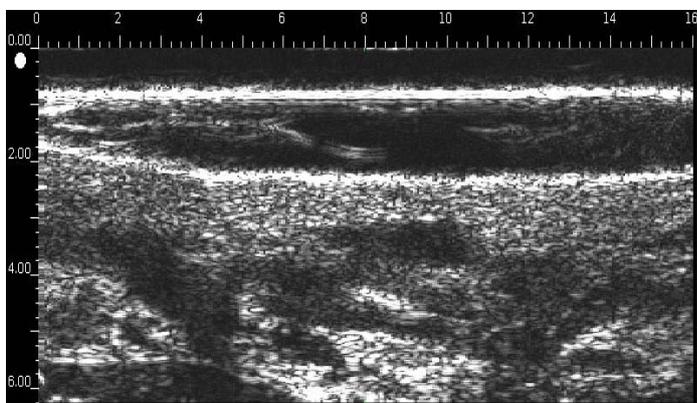
**Figure 6 : neurofibrome cutané superficiel dont l'exérèse a été réalisée pour raison fonctionnelle (photographie, échographie, histologie HES×20)**



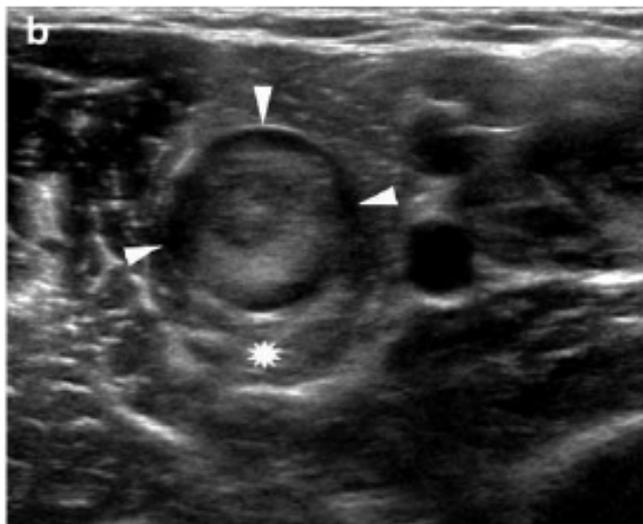
**Figure 7 : neurofibrome cutané profond de l'épaule droite (photographie, échographie)**



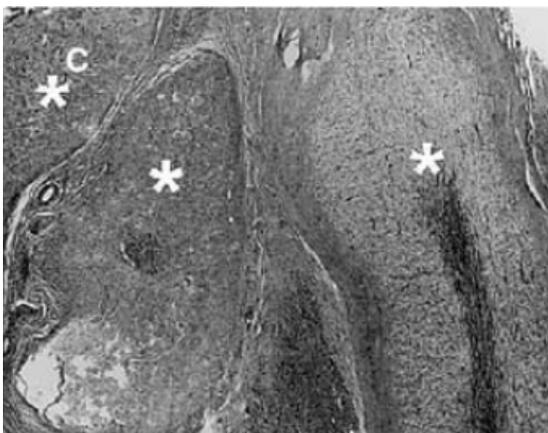
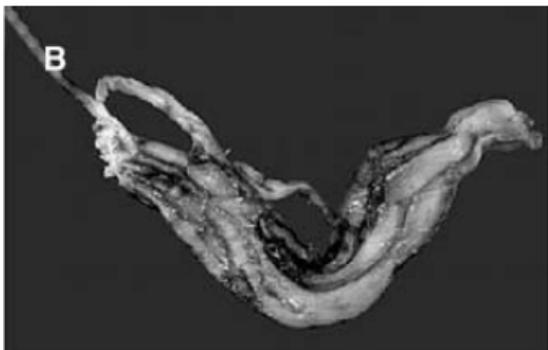
**Figure 8 : neurofibrome plexiforme de la face postérieure de la cuisse (photographie, échographie)**



**Figure 9 : échographie ( 7.5 MHz) en coupe transversale d'un neurofibrome localisé présent un signe de la cible (partie hyperéchogène centrale et bords hypoéchogènes) (30)**



**Figure 10 : Neurofibrome plexiforme : B. photographie macroscopique : aspect d'épaississement pseudo nodulaire d'un tronc nerveux ; C. HES×25 : 3 nodules tumoraux en forme de doigts mal délimités (astérisque) interférant avec les tissus de la gaine nerveuse périphérique (35)**



## Annexes

### **Annexe 1 : critères diagnostiques de la neurofibromatose de type 1 définis lors de la conférence de consensus du NIH, 1988 (18).**

<b>Critères de diagnostic de la neurofibromatose 1 (NF1) <i>Conférences de consensus du NIH, 1988</i></b>
<p>Les critères diagnostiques de la NF1 sont rencontrés chez un individu si deux ou plus des critères suivants sont rencontrés :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- six taches café au lait ou plus de plus de 5 mm dans leur plus grand diamètre chez des individus prépubertaires et de plus de 15 mm chez des individus pubères</li><li>- deux neurofibromes ou plus de n'importe quel type ou un neurofibrome plexiforme</li><li>- des lentigines axillaires ou inguinales</li><li>- un gliome optique</li><li>- deux nodules de Lisch ou plus (hamartomes iriens)</li><li>- une lésion osseuse caractéristique comme une dysplasie sphénoïde, un amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose</li><li>- un parent du premier degré atteint de NF1 suivant les critères précédents</li></ul>

**Annexe 2 :**

**Service de Dermatologie**  
**Pr. Laurent MACHET - Chef de service**  
**CHRU Tours - 37044 TOURS**

**Lettre d'information au patient.**

Titre de l'étude : Evaluation de l'imagerie ultrasonore cutanée haute résolution dans la neurofibromatose de type 1 (NF1)

Madame, Monsieur,

La NF1 comporte une atteinte cutanée qui comporte notamment des neurofibromes, qui sont des tumeurs bénignes.

L'équipe de Dermatologie du Centre Hospitalier Régional et Universitaire (CHRU) de Tours travaille en recherche clinique au sein de l'équipe Imagerie et ultrasons de l'unité Inserm U930 de l'Université François Rabelais de Tours. Nous utilisons l'appareil quotidiennement, en soins courants, pour mieux caractériser les tumeurs cutanées malignes ou bénignes (carcinomes, mélanomes notamment), ou des œdèmes cutanés. Nous avons déjà examiné depuis plus de 10 ans de nombreux patients atteints de neurofibromatose, et nous pensons que certains neurofibromes ont un aspect échographique différent d'autres tumeurs cutanées. Nous souhaitons confirmer cela par une étude systématique d'une série de patients.

L'étude à laquelle nous vous proposons de participer porte sur la caractérisation des neurofibromes cutanés à l'aide de l'échographie cutanée 20 MHz, ce qui n'a pas été encore rapporté à ce jour.

Avec votre accord, nous réaliserons :

- Un questionnaire médical pour caractériser vos neurofibromes (NF) (douleur spontanée ou à la pression, croissance rapide, inquiétude du patient ou du médecin sur une éventuelle tumeur maligne)
- une photographie numérisée de plusieurs NF, en gros plan
- une échographie de plusieurs NF

L'ensemble de ces examens, non invasifs, indolores, ne durera qu'une trentaine de minutes et ne vous occasionnera aucune séquelle.

Cette étude fera l'objet d'une thèse de médecine, de communications dans des congrès, et d'une publication dans une revue médicale. Votre anonymat sera respecté. Nous vous remercions d'y participer.

Vous êtes libre de refuser de participer à cette recherche clinique, ou de retirer votre consentement à tout moment, sans que cela n'altère la suite de votre prise en charge médicale.

Tours le 2014

Paraphe du patient

Académie d'Orléans – Tours

Université François-Rabelais

## Faculté de Médecine de TOURS

***RAFFIN Delphine***

**Thèse n°**

45 pages – 2 tableaux – 10 figures – 2 annexes

### **Résumé :**

**Introduction :** L'échographie cutanée haute résolution ( $\geq 20$  MHz) (ECHR) est utilisée couramment en Dermatologie dans les centres hospitaliers qui disposent d'un appareil. Dans la neurofibromatose de type 1 (NF1), les tumeurs cutanées sont un critère diagnostique. L'objectif était de décrire l'aspect échographique de neurofibromes (NF) chez des patients atteints de NF1.

**Matériel et Méthodes :** Les patients consentant étaient inclus d'août 2013 à juin 2014. Chaque NF était cliniquement référencé puis échographié et photographié. Les échographies anonymisées, randomisées étaient décrites initialement collégialement par les 2 dermatologues investigateurs puis indépendamment par 2 dermatologues experts pour réaliser un test de concordance.

**Résultats :** 108 NF ont été échographiés chez 29 patients. Les NF étaient pour 45 (42%) cutanés superficiels, 56 (52%) cutanés profonds et 7 (6%) plexiformes. Les NF cutanés étaient hypoéchogènes, de forme arrondie à fusiforme, avec une définition variable des contours. L'échogénicité était inhomogène chez 32 (71,1%) des superficiels et 32 (57.1%) des profonds. 40 (38%) NF cutanés présentaient des appendices (éperon, bosse). Les NF plexiformes étaient mal limités, constitués de multiples zones plus linéaires, hypoéchogènes. La concordance inter-observateurs pour 6 des 8 items échographiques était bonne ( $k > 0.6$ ).

**Discussion et conclusion :** C'est la 1ère série décrivant les NF en ECHR. La mise en évidence de 2 motifs échographiques distincts, correspondant aux 2 types cliniques de NF souligne le rôle diagnostique de l'ECHR dans l'atteinte tumorale cutanée de la NF1. Les appendices décrits n'ont jamais été rapportés. Ils pourraient être l'expression du développement des NF à partir de petits nerfs périphériques.

**Mots clés :** échographie cutanée haute résolution – neurofibrome - neurofibromatose de type 1.

### **Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Loïc Vaillant

**Membres :** Monsieur le Professeur Laurent Machet  
Madame le Professeur Annabel Maruani  
Monsieur le Professeur Frédéric Patat  
Madame le Docteur Gabriela Georgesco

**Date de la soutenance :** 7 octobre 2014

