



Centre de Référence maladies rares NF1 Pédiatrique (CeReN'Ped)

N°1 - février 2025

je n'imprime que si nécessaire !

Edito

Les troubles neurocognitifs des enfants porteurs d'une Neurofibromatose de Type 1 (NF1) sont au cœur des préoccupations de l'équipe du Centre de Référence maladies rares NF1 Pédiatrique (CeReN'Ped). En tant que principale complication de cette pathologie génétique durant l'enfance, une attention particulière leur est apportée dans le cadre du suivi et de la prise en charge. La description précise de ces troubles cognitifs, la compréhension de leurs bases étiologiques ainsi que l'évaluation de l'efficacité des prises en charge proposées constituent les trois axes thématiques centraux des recherches menées par notre équipe. L'actualisation de nos connaissances dans ces domaines nécessite une analyse approfondie et régulière de la littérature scientifique. Dans un souci de partage avec les différentes équipes œuvrant sur le territoire français à la prise en charge de ces enfants comme avec les associations de patient, le CeReN'Ped propose ainsi l'édition et la diffusion trimestrielle d'un bulletin de veille scientifique consacré aux troubles cognitifs dans la NF1. Il s'agira à chaque fois d'y présenter l'analyse et la synthèse de trois à quatre articles scientifiques récemment publiés sur le sujet afin de permettre un upgrade continu de la connaissance dans ce domaine. Je suis ainsi heureux et honoré de vous présenter ce premier bulletin de veille scientifique. Bonne lecture à toutes et tous.

Pr Yves Chaix
Coordonnateur CeReN'Ped

ARTICLE N°1

Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma

Kim, H., Yoon, H. M., Kim, E. K., Ra, Y. S., Kim, H. W., Yum, M. S., Kim, M. J., Baek, J. S., Sung, Y. S., Lee, S. M., Lim, H. S., Lee, B. J., Lim, H. T., Kim, D., Yoon, J., Bae, H., Hwang, S., Choi, Y. H., Kim, K. A., Choi, I. H., ... Lee, B. H. (2024). Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro-oncology*, 26(12), 2352–2363. <https://doi.org/10.1093/neuonc/noae121>

Cette étude de phase 2, menée par une équipe coréenne de génétique médicale, porte sur la tolérance et l'efficacité d'un traitement par Selumetinib dans une population d'enfants et d'adultes présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) compliquée de neurofibromes plexiformes (NP) symptomatiques et inopérables.

Le constat initial pointe que :

- Les NP sont une complication de la NF1 pour laquelle la seule option thérapeutique est une chirurgie souvent incomplète et à risque (proximité nerfs, vaisseaux, possible dysplasie vasculaire...).
- Les études SPRINT 1 et SPRINT 2 ont montré une efficacité du Selumetinib sur la réduction du volume tumoral des NP chez l'enfant dans des populations caucasiennes avec une tolérance relativement bonne.
- Les données chez l'adulte et dans les populations asiatiques (dans lesquelles la pharmacocinétique peuvent être différentes) sont manquantes.
- Le Selumetinib, en rétablissant le fonctionnement de la voie de signalisation Ras-MAPK dysfonctionnelle dans la NF1, pourrait également agir sur d'autres symptômes de la maladie tels que les troubles cognitifs, la croissance et les taches café au lait.

L'objectif de cette étude est donc de préciser le profil de tolérance et d'efficacité du Selumetinib chez l'enfant et l'adulte, en précisant l'efficacité (1) sur la population asiatique et (2) sur les symptômes cognitifs, la croissance et les taches café au lait.

Quatre-vingt-dix participants NF1 atteints de NP inopérables et symptomatiques, 60 enfants et 30 adultes, ont été inclus dans cette étude de mai 2019 à décembre 2021. Les enfants, dont l'âge médian au début du traitement était de 8 ans (de 3 ans à 18 ans), ont été traités per os par des doses de 20mg/m² (n=30) ou 25mg/m² (n=30) toutes les 12h pendant une période moyenne de 21 cycles (1 cycle = 28 jours de traitement). Les adultes, dont l'âge médian était de 26,5 ans (de 19 à 47 ans), par des doses de 50mg/12h (n=10) ou 15mg/m²/12h (n=20) per os pendant une période moyenne de 26 cycles.

Les effets secondaires principaux rapportés – paronyxis (14,7%), rash acnéiforme (14,5%) et infections cutanées (14%) – étaient de grade 1 et 2 à la CTCAE, ne nécessitant pas d'interruption de traitement. Ils survenaient plus fréquemment lors du premier cycle de traitement et diminuaient en suivant.

Le NP cible se situait plus fréquemment au niveau cervical chez l'enfant (31,7%) avec un retentissement esthétique, alors qu'il était plus volontiers pelvien (36,7%) avec un retentissement douloureux chez l'adulte. Une réduction du volume de plus de 20% était retrouvé chez 81 patients, et ce dès les 6 premiers mois de traitement pour 60 d'entre eux.



Sur le plan neuropsychologique, une évaluation cognitive globale a été réalisée identiquement à 3 temps : avant la mise en place du traitement, à 48 semaines puis 104 semaines. Cette évaluation cognitive était supportée par la passation des échelles de Wechsler adaptées à l'âge du patient ainsi que par l'évaluation spécifique de l'attention sélective et soutenue verbale et auditive.

À 48 semaines, une amélioration significative de 5 points était notée chez l'enfant pour : les indices de compréhension verbale (de 86,5 +/- 2,5 à 91,5 +/- 2,1), la vitesse de traitement de l'information (85,7 +/- 2,5 à 90,2 +/- 2,6), le score total de quotient intellectuel (de 82,4 +/- 2,5 à 86,4 +/- 2,4). Les améliorations étaient moins marquées chez l'adulte avec une amélioration significative uniquement sur la vitesse de traitement (de 87,0 +/- 3,1 à 90,5 +/- 2,9) et le quotient intellectuel total (de 86,7 +/- 3,6 à 88,9 +/- 3,3). Six enfants sur 14 initialement classés comme ayant un QIT déficitaire sont remontés de façon suffisante pour basculer

vers la catégorie limite. Chez les 44 patients traités 104 semaines, l'amélioration s'est poursuivie. Seul l'indice de mémoire de travail est resté stable dans le temps. Les évaluations attentionnelles montrent une amélioration des scores dans le temps, mais non significative, chez l'enfant comme chez l'adulte.

Concernant la croissance staturale, la vitesse de croissance et le nombre de déviation standard à la moyenne avaient significativement augmenté chez les enfants prépubères. L'intensité des taches café au lait était significativement diminuée et la qualité de vie augmentait de façon significative pour 63,6% des enfants et 78,6% des adultes. Les épisodes douloureux diminuaient en fréquence et en durée de façon significative chez les adultes. Enfin, sur le plan pharmacocinétique, les analyses ont montré des concentrations maximales 30 à 65% plus importantes chez les enfants coréens NF1 par rapport aux patients caucasiens des études SPRINT, traduisant un métabolisme différent, sans majoration des effets secondaires.

AU TOTAL, cette étude confirme l'efficacité du Selumetinib sur la réduction du volume tumoral des NP inopérables et symptomatiques chez l'enfant, mais aussi chez l'adulte, associée à une amélioration de la qualité de vie, de la douleur, des fonctions cognitives globales, de la croissance staturale des enfants non pubères et un palissement des taches café au lait. Le profil de tolérance clinique est bon, les effets secondaires, essentiellement cutanés et jugés peu sévères, n'entraînant pas d'arrêt du traitement. Tout comme deux précédentes études nord-américaines, une amélioration des fonctions cognitives est retrouvée, en particulier chez les patients ayant les scores initiaux les plus faibles. Nous notons cependant que la population étudiée ici se situe dans des performances cognitives relativement plus faibles que la population NF1 générale dont le QIT moyen est plutôt de 90, ce qui peut avoir contribué aux améliorations cognitives observées. Les auteurs discutent les biais potentiels que représentent l'amélioration de la douleur et des fonctions motrices et l'effet possible de la répétition de test (effet test-retest) sur l'amélioration des compétences cognitives. Cependant la taille d'effet de plus de 5 points sur les indices de QI rend probable le rôle d'une restauration des voies RAS-MAPK et invite à explorer ces effets dans une étude contrôlée randomisée à plus long terme.

ARTICLE N°2

Developmental trajectories in infants and pre-school children with NF1

Slevin, H., Kehinde, F., Begum-Ali, J., Ellis, C., Burkitt-Wright, E., Green, J., Johnson, M. H., Pasco, G., Charman, T., Jones, E. J. H., Garg, S., & EDEN-STAAARS team (2024). Developmental trajectories in infants and pre-school children with Neurofibromatosis 1. *Molecular autism*, 15(1), 45. <https://doi.org/10.1186/s13229-024-00621-5>

Il s'agit d'une étude menée par une équipe française sur les troubles de l'attention et des fonctions exécutives chez des enfants présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) en comparaison à des enfants présentant un TDAH primaire.

Le constat initial montre que :

- La majorité des études s'intéressant aux troubles cognitifs dans la NF1 se sont focalisées sur des enfants d'âge scolaire.
- Les études ont montré la fréquence élevée de troubles du neurodéveloppement comme l'autisme (29 %) ou le TDAH (50%) dans la NF1.
- Plusieurs études transversales incluant des enfants NF1 d'âge préscolaire (à partir de 3 ans) ont montré des différences sur le plan cognitif et comportemental en comparaison à des enfants au Développement Typique (DT) du même âge.
- L'âge auquel apparaissent ces différences cognitives dans la NF1 n'est pas suffisamment renseigné, ni l'évolution de la différence entre les enfants DT et les enfants NF1
- Les résultats sont divergents concernant la trajectoire du développement cognitif et du comportement adaptatif des enfants NF1 : la même équipe montre une absence de différence des enfants NF1 comparés à des enfants DT entre 5 et 14 mois (Garg et al., 2022), alors qu'une autre équipe (Lorenzo et al., 2011) montre un niveau cognitif inférieur pour les enfants NF1 à 21, 30 et 40 mois en comparaison à des enfants DT du même âge.



L'objectif de cette étude est de préciser par une observation longitudinale entre 5 mois et 36 mois, la trajectoire du développement cognitif et adaptatif d'enfants présentant une NF1 comparés à des enfants DT. L'étude s'intéresse également dans la même population d'enfants à l'émergence des symptômes autistiques et du TDAH. Il serait important d'identifier les indicateurs précoces du devenir neurodéveloppemental de ces enfants.

Soixante-quatre enfants âgés de moins de 14 mois lors de leur entrée dans l'étude sont inclus, 35 enfants NF1 diagnostiqués sur la base d'un prélèvement génétique ou répondant aux critères de diagnostics cliniques et 29 enfants DT n'ayant pas d'apparentés au premier degré avec un diagnostic de trouble génétique, de TSA ou TDAH, pour lesquels les parents ne rapportent pas de problème



de développement et nés au terme d'une grossesse d'au moins 36 SA. Les enfants ont été reçus à 5 temps différents : 5, 10, 15, 24 et 36 mois mais le nombre de participants a varié à chaque visite et seuls 8 NF1 et 15 DT ont réalisé les 5 visites. Le niveau d'éducation de la mère, connu pour corrélér significativement avec le fonctionnement cognitif et adaptatif des enfants, a été pris en compte. Les évaluations cognitives et adaptatives ont été supportées par des questionnaires parentaux (à 26 et 36 mois) et des échelles destinées aux enfants (à 5, 10, 15, 24 et 36 mois), ie. pour le développement cognitif : les 5 domaines de l'échelle de Mullen (cognition visuelle, motricité globale et fine, langage versant expressif et réceptif) ; pour le développement adaptatif : l'échelle de Vineland ; pour les signes du TDAH : le questionnaire parental CBCL et pour les signes de l'autisme : l'ADI-R et l'ADOS-2 ou Brief Observations of Symptoms of Autism for Minimally Verbal Children (BOSA-MV).

Le niveau d'éducation de la mère, différent entre le groupe NF1 et le groupe DT, a été pris en compte comme covariable dans les analyses statistiques. La trajectoire développementale pour les 5 domaines de l'échelle de Mullen et pour les 4 domaines de la Vineland diffère de manière significative entre le groupe NF1 et DT, avec une progression plus lente dans le groupe NF1. Plus spécifiquement, pour l'échelle de Mullen, les différences sont significatives pour les 5 domaines à 5, 24 et 36 mois. Pour la

Vineland, les différences sont significatives pour les 4 domaines à 24 mois, différences qui perdurent à 36 mois uniquement pour le domaine de la communication. Les enfants du groupe NF1 présentent des scores significatifs pour l'autisme pour 48 % d'entre eux à 24 mois et 31% d'entre eux à 36 mois (ADOS-2 et BOSA-MV). Combinés aux scores à l'ADI-R, 14 % des enfants NF1 répondent aux critères de l'autisme à 36 mois contre 0 % dans le groupe DT. Au CBCL, 10,5 % des enfants NF1 ont un score significatif pour le TDAH à 36 mois. Le pourcentage d'enfants atteints d'autisme est conforme à celui retrouvé dans la littérature mais pas celui du TDAH, inférieur à celui classiquement décrit. Les auteurs le justifient par le jeune âge des enfants.

Globalement, les enfants du groupe NF1 montrent donc une trajectoire développementale différente des enfants DT d'un point de vue cognitif, comportemental comme adaptatif. Cette différence s'affirme dès 24 mois sans influence du sexe. Avant 24 mois, les auteurs pointent des fluctuations développementales. Par contre, aucune différence n'est retrouvée dans le domaine de la socialisation sur la base de questionnaires parentaux. Les auteurs font l'hypothèse que les parents puissent avoir éprouvé des difficultés à repérer les difficultés sociales de leurs enfants, du fait de la fréquence élevée de forme familiale de NF1 (91%) dans l'échantillon.

AU TOTAL, au vu des résultats obtenus, les auteurs insistent pour systématiser le repérage précoce des signes d'appel de difficultés développementales chez l'enfant atteint de NF1 afin d'entreprendre des prises en charge adaptées dès le plus jeune âge.

ARTICLE N°3

Distinct attentional and executive profiles in neurofibromatosis type 1: Is there difference with primary attention deficit-hyperactivity disorder ?

Routier, L., Querné, L., Fontaine, C., Berquin, P., & Le Moing, A. G. (2024). Distinct attentional and executive profiles in neurofibromatosis type 1: Is there difference with primary attention deficit-hyperactivity disorder?. *European journal of paediatric neurology : EJPN* : official journal of the European Paediatric Neurology Society, 51, 93–99. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.05.016>

Il s'agit d'une étude menée par une équipe française sur les troubles de l'attention et des fonctions exécutives chez des enfants présentant une neurofibromatose de type 1 (NF1) en comparaison à des enfants présentant un TDAH primaire.

Le constat initial pointe que :

- 30 à 60% des enfants porteurs d'une NF1 présentent des troubles cognitifs et comportementaux. Ces complications ont un impact sur l'attention, l'inhibition, la flexibilité mentale et la mémoire de travail.
- 30 à 55 % des enfants porteurs d'une NF1 valident les critères diagnostic du TDAH contre 3 à 8 % chez les enfants normo-typiques.
- Heimgarther et al. (2019) ont précédemment montré que les enfants NF1 avec TDAH étaient moins performants que les enfants NF1 sans TDAH et que les enfants TDAH primaires lors d'une tâche d'attention. Toutefois, les performances à cette tâche étant corrélées avec le niveau intellectuel significativement plus faible chez les enfants NF1 avec TDAH, il n'était pas possible de conclure sur une causalité, ie. si les difficultés attentionnelles repérées étaient secondaires aux fragilités intellectuelles ou au trouble attentionnel.

Quatre-vingt-quatorze enfants répartis en 3 groupes ont participé à cette étude, 25 enfants âgés de 8 ans 3 mois en moyenne (+/- 1,8 ans) pour le groupe NF1 avec symptômes du TDAH, 22 enfants âgés de 10 ans en moyenne (+/- 2,9 ans) pour le groupe NF1 sans symptômes du TDAH et 47 enfants âgés de 9 ans 2 mois en moyenne pour le groupe TDAH primaire (+/- 2,1 ans). Les trois groupes étaient appariés en sexe, âge et niveau cognitif. Pour être inclus, les enfants devaient avoir les indices de compréhension verbale et visuospatiale supérieurs à 70. Étaient exclus les enfants présentant un trouble du spectre autistique, un trouble du développement intellectuel, une tumeur cérébrale,

L'objectif de cette étude est de préciser le profil attentionnel et exécutif des enfants NF1. Pour cela, des comparaisons sont faites entre les profils de performances des enfants NF1 avec ou sans TDAH, ainsi qu'avec des enfants présentant un TDAH primaire. Les auteurs se questionnent également sur le lien entre les difficultés attentionnelles et la présence chez l'enfant d'OBNI (objet brillant non identifié).



un trouble visuel ou auditif. Les comparaisons ont porté sur les résultats obtenus à 4 indices du WISC-V ainsi qu'aux épreuves attentionnelles et de fonctions exécutives (CPT-II, épreuve d'attention soutenue de la KiTAP, épreuve de go-no go de la KiTAP ou de la TAP, tâche de flexibilité de la KiTAP, tâche de capture visuomotrice et décisionnelle). Sur la base des IRM réalisées dans le cadre du soin pour les enfants NF1, leurs résultats aux tests neuropsychologiques ont été mis en regard du nombre d'OBNI et de leurs localisations. Les trois groupes étaient homogènes, sans différence significative en termes de sex-ratio, d'âge, de notes aux indices du WISC-V. Un indice de mémoire de travail inférieur à -1 écart type est relevé dans les 3 groupes.

Plusieurs différences significatives sont retrouvées. À l'épreuve d'attention soutenue, les enfants TDAH, NF1+TDAH comme TDAH primaires, sont moins performants que les enfants NF1 sans TDAH, avec un nombre d'omissions plus important, un temps de réponse plus lent et plus variable. Ils réalisent plus d'erreurs et d'omissions à l'épreuve de capture, montrent une plus grande sensibilité aux distracteurs visuels et présentent une plus grande variabilité du temps de réponse. Ils commettent plus d'erreurs à l'épreuve de flexibilité. Les enfants NF1+TDAH semblent les plus impactés et se

distinguent des deux autres groupes par un temps de réponse plus bas et des modifications du temps de réponse plus importantes à la tâche de capture. À l'épreuve de go-nogo, les enfants NF1+TDAH présentent également un temps de réponse significativement plus faible et un nombre d'omissions plus important que les enfants des deux autres groupes.

L'analyse faite à partir des IRM médicales de 46 enfants NF1 (âge moyen de 9,2 ans (+/- 3 ans) au moment de l'IRM) a permis de détecter des OBNI chez 38 enfants (80,8%) localisés diversement dans les ganglions de la base (65,2%), le cervelet (65,2%), le tronc cérébral (50%), la matière blanche supratentoriale (23,9%) et le thalamus (23,9%). Sur les 90 analyses de comparaison entre les scores obtenus aux épreuves neuropsychologiques et la localisation des OBNI, seules 2 sont à la limite de la significativité (respectivement $p=0.026$ et $p=0.047$). Ces tendances vont dans le sens d'une association entre une localisation dans la matière blanche supratentoriale et la lenteur au test de flexibilité, ainsi que d'une association entre une localisation dans le tronc cérébral et plus d'omissions à l'épreuve de go-nogo. Le nombre de zones cérébrales affectées par des OBNI ne semble pas influencer sur les performances aux tests.

EN CONCLUSION, cette étude montre un profil de performances spécifique pour les enfants NF1 avec symptômes du TDAH, caractérisé par une lenteur de temps de réponse notamment pour les épreuves impliquant les coordinations motrices. En revanche, ces enfants présentent des difficultés de flexibilité, de prise de décision et d'attention soutenue analogues aux difficultés rencontrées par des enfants atteints de TDAH primaire. Les auteurs suggèrent que la lenteur et les perturbations de la mémoire de travail observées chez les enfants NF1 ne soient pas en lien avec les difficultés attentionnelles mais induites par la perte de neurofibromine caractéristique de la NF1. Perturbant la connectivité cérébrale, cette perte de neurofibromine pourrait intervenir comme un facteur de risque de développer les symptômes du TDAH. Cette hypothèse est renforcée par de précédentes études pointant des connectivités atypiques dans les régions sous-tendant le réseau attentionnel et exécutif chez des sujets atteints de NF1. Pour finir, la possibilité d'une relation entre le nombre d'OBNI, leur localisation et le profil attentionnel et exécutif des enfants NF1 n'a pas été vérifiée.

ARTICLE N°4

Lamotrigine for cognitive deficits associated with neurofibromatosis type 1: A phase II randomized placebo controlled trial

Ottenhoff, M. J., Mous, S. E., Castricum, J., Rietman, A. B., Oostenbrink, R., van der Vaart, T., Tulen, J. H. M., Parra, A., Ramos, F. J., Legius, E., Moll, H. A., Elgersma, Y., de Wit, M. Y., & ENCORE Expertise Center for NF1 (2024). Lamotrigine for cognitive deficits associated with neurofibromatosis type 1: A phase II randomized placebo-controlled trial. *Developmental medicine and child neurology*, 10.1111/dmcn.16094. Advance online publication. <https://doi.org/10.1111/dmcn.16094>

Il s'agit d'une étude de phase 2, randomisée en double-aveugle, contrôlée par placebo, conduite par une équipe hollandaise sur l'utilisation de la lamotrigine à visée d'amélioration des difficultés cognitives dans la neurofibromatose de type 1 (NF1).

Le constat de départ montre que :

- Les patients NF1 présentent en moyenne un écart d'une déviation standard au score du quotient intellectuel ainsi que des atteintes de l'attention, de la mémoire de travail, des capacités visuo-spatiales et des fonctions exécutives.
- Ces troubles cognitifs sont le principal facteur de dégradation de la qualité de vie chez les enfants NF1.
- La perte de fonction de la neurofibromine 1 induit une augmentation d'activité d'interneurones inhibiteurs hippocampiques impliquant la réduction d'activité d'un canal sodium/potassium (HCN1) chez la souris.
- La lamotrigine, molécule à visée antiépileptique et régulatrice de l'humeur, est un agoniste du canal HCN1.
- Dans le modèle murin, l'administration de la lamotrigine restaure la fonction du canal HCN1 améliorant de facto (1) les capacités de mémorisation et d'apprentissage, (2) la progression tumorale.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier l'effet à court terme (26 semaines) de l'administration de lamotrigine sur le QI d'adolescents atteints de NF1. Les objectifs secondaires sont d'évaluer l'impact sur les autres fonctions cognitives ainsi que la sécurité de l'utilisation de la lamotrigine chez ces mêmes patients.

31 patients (23 garçons et 8 filles) ont été inclus entre 2014 et 2020. La pandémie de COVID a conduit à l'arrêt prématuré des inclusions et à revoir de fait à la baisse l'objectif d'inclusion initial de 60 patients. Les patients, atteints d'une NF1 confirmée génétiquement, étaient âgés de 12 à 17 ans 6 mois pour un âge médian à l'inclusion de 14 ans. Ont été exclus les patients atteints d'une NF1 segmentaire, porteurs d'une atteinte visuelle ou auditive sévère, atteints d'épilepsie ou d'autres pathologies neurologiques, de pensées suicidaires, d'insuffisance rénale ou hépatique. La grossesse, l'utilisation de médicaments interférant avec la lamotrigine ou d'allergie à la lamotrigine ainsi que l'usage de psychotropes (hors méthylphénidate), figuraient également comme critères d'exclusion. Les adolescents ont été répartis



en deux groupes randomisés, comparables en dehors d'un taux plus élevé de TSA et une fréquence plus importante d'adaptation de la scolarité dans le groupe placebo. Sur une période de 26 semaines, les patients ont reçu soit de la lamotrigine avec une augmentation progressive jusqu'à 200 mg par jour, soit un placebo avec une biologie de contrôle dans les deux cas. Les tests cognitifs ont été réalisés avant la mise sous lamotrigine puis réitérés à 10 et 26 semaines et comportaient : la WISC-III pour l'efficacité intellectuelle, le CANTAB Paired Associated Learning Task pour les capacités visuospatiales, le Motor-Free Visual Perception Test pour la perception visuelle, le ANT Sustained Attention Dots Task pour l'attention visuelle, le Grooved Pegboard Test pour la dextérité en motricité fine, le Beery-Buktenica Developmental Test pour la coordination motrice, des questionnaires pour les parents et enseignants (AVL et BRIEF) pour les signes du TDAH et l'évaluation des fonctions exécutives.

Le QI moyen des adolescents avant la mise sous traitement était de 87,4. Au bout des 26 semaines de traitement par lamotrigine ou par placebo, les auteurs notent une bonne tolérance du traitement avec des effets secondaires restreints dans le groupe lamotrigine, à l'exclusion d'un patient ayant présenté un épisode transitoire d'ataxie et d'aphasie. Cependant, les auteurs ne constatent aucun effet significatif sur le QI, ni sur aucun des différents autres tests cognitifs réalisés aux trois temps pour aucun des deux groupes. Une tendance à l'amélioration est notée uniquement sur les fonctions d'attention visuelle. Les auteurs soulignent à cet effet que la lamotrigine a pu montrer des effets positifs modérés sur les

fonctions d'attention visuelle chez des patients sains. Ils supposent donc qu'une cohorte plus large aurait pu permettre la mise en évidence d'une significativité. Enfin, si les auteurs n'estiment pas qu'un nombre plus important de participants ou une réévaluation à plus long terme auraient pu modifier leurs résultats concernant l'effet de la lamotrigine sur le QI ou sur les fonctions cognitives, ils interrogent la possibilité d'un effet chez des patients plus jeunes, lors des phases de développement cognitifs plus précoces.



EN CONCLUSION, bien que la physiopathologie et les essais sur l'animal puissent sembler prometteurs, l'administration de la lamotrigine ne montre pas d'effet sur les fonctions cognitives chez les adolescents atteints de NF1. Il est donc possible que la perte de fonction du canal HCN1 ne soit pas le mécanisme responsable des difficultés cognitives dans la NF1, plus probablement dues à une dysrégulation de la voie Ras ou les voies de signalisation de la dopamine.

