

## ■ Revues générales

# Conduite à tenir devant des taches café-au-lait multiples de l'enfant

**RÉSUMÉ :** Les taches café-au-lait (TCL) se définissent comme des macules brunes uniformément pigmentées, typiquement rondes ou ovales, congénitales ou apparaissant au cours des premières années de vie. Elles peuvent constituer un marqueur précoce d'affections génétiques, au premier plan la neurofibromatose de type I. Le syndrome de Legius, la neurofibromatose de type II, le syndrome de Noonan avec lentigines multiples et le syndrome de déficience constitutionnelle des gènes *MMR* (CMMRD, pour *Constitutionnal mismatch repair deficiency*) peuvent également être révélés par des TCL multiples. La démarche diagnostique en cas de TCL multiples devra prendre en compte leur nombre et leur caractère typique ou non, l'âge de l'enfant ainsi que les éventuels antécédents familiaux de TCL. L'indication d'analyse génétique moléculaire devra être discutée au cas par cas dans le cadre d'un avis collégial pris dans un centre de compétence/référence des maladies rares dermatologiques et génétiques.



**D. BESSIS**

Service de Dermatologie et Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses – MAGEC Sud, Hôpital Saint-Eloi, CHRU MONTPELLIER.

Les taches café-au-lait (TCL) multiples de l'enfant sont un motif fréquent de consultation et une source d'inquiétude parfois importante pour les parents. Pour le praticien, elles constituent parfois un défi clinique – déterminer le caractère éventuellement syndromique et/ou héréditaire de TCL multiples –, mais également pratique – de temps, d'écoute et de mots choisis dans l'annonce éventuelle "d'une mauvaise nouvelle" ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_698028/fr/annoncer-une-mauvaise-nouvelle](https://www.has-sante.fr/jcms/c_698028/fr/annoncer-une-mauvaise-nouvelle)) – en cas de suspicion de genodermatose.

Les TCL se définissent comme des macules uniformément pigmentées d'une couleur variant du brun clair au brun noir, parfois discrètes, typiquement rondes ou ovales. Leurs contours peuvent être réguliers, lisses ou irréguliers et déchiquetés. Leur taille est variable et augmente avec la croissance corporelle. Elles peuvent être congénitales ou

apparaître dans les premières années de vie. L'examen histologique, rarement utile, met en évidence une augmentation du contenu en mélanine des mélanocytes et des kératinocytes, sans prolifération mélanocytaire.

## ■ Taches café-au-lait physiologiques

La TCL solitaire constitue une "tache de naissance" banale et physiologique du nouveau-né. Elle peut être délicate à repérer au cours des premières années de vie. La fréquence d'une ou plusieurs TCL dans la population générale est plus élevée chez les nouveau-nés d'origine afro-américaine que d'origine caucasienne ou eurasiennne et varie avec l'âge de découverte.

À titre d'exemple, 2 à 3 % des nouveau-nés sont porteur d'une ou plusieurs TCL et 0,3 % des enfants d'âge scolaire ont plus de trois TCL [1].

## Revue générale

### Taches café-au-lait multiples, des marqueurs potentiels d'affections génétiques

De nombreuses affections génétiques comportent des TCL multiples (**tableau I**) mais, dans la pratique quotidienne, seules quelques-unes devront être recherchées de prime abord par le praticien : au premier plan, la neurofibromatose de type I (NF1), plus rarement le syndrome de Legius, la neurofibromatose de type II (NF2), le syndrome de Noonan avec lentigines multiples (ancienne dénomination de syndrome LÉOPARD) et, malgré sa rareté, le syndrome de déficience constitutionnelle

des gènes *MMR* (CMMRD, pour *Constitutionnal mismatch repair deficiency*) du fait de sa gravité potentielle. En revanche, le syndrome de McCune-Albright se caractérise plus par de larges macules brunes segmentaires qu'une multiplicité de TCL. De même, le syndrome du chromosome en anneau et l'ataxie-télangiectasie sont généralement inaugurés par une atteinte neurologique au premier plan.

La NF1 constitue le principal challenge diagnostique en cas de TCL multiples chez un nourrisson ou un enfant en bas âge, en particulier en l'absence d'autre anomalie clinique ou d'antécédent

familial de NF1 (survenue *de novo* chez 50 % des patients). Les TCL sont le plus souvent détectées dès la naissance et présentes en nombre significatif ( $\geq 6$ ) à l'âge de 1 an. Elles peuvent persister, isolées pendant plusieurs années. Elles touchent avec prédilection le tronc et les fesses, rarement le visage et épargnent le scalp et les surfaces palmoplantaires [2]. Le caractère "typique" d'une TCL au cours de la NF1 (TCL-NF1) est défini cliniquement par une forme arrondie ou ovalaire, une bordure régulière, une taille comprise entre 4 mm à 4 cm, une hyperpigmentation brune tranchée par rapport à la peau saine, uniforme et de couleur homogène avec les autres TCL (**fig. 1**). Un enfant atteint de NF1 peut cependant avoir une ou plusieurs TCL atypiques en sus des TCL typiques. Le nombre minimal de six TCL a été requis pour définir un critère cardinal de NF1 car le risque pour une personne non atteinte de NF1 d'être porteuse de six ou plus TCL ( $> 15$  mm chez l'adulte) est très faible. Ainsi, en cas de TCL isolées et multiples et ce, quel qu'en soit le nombre, le risque tout venant d'association à une NF1 est estimé à 30 %, mais augmente à 75 % si le nombre de TCL cliniquement typiques est  $\geq 6$  [3]. Un deuxième critère cardinal de NF1 est nécessaire pour affirmer le diagnostic clinique de NF1 (**tableau II** – critères diagnostiques de NF1 révisés

| Affection génétique                          | Fréquence TCL | Prévalence            |
|----------------------------------------------|---------------|-----------------------|
| Neurofibromatose type 1                      | 100 %         | 1/2 500-1/4 000       |
| Syndrome de Legius                           | 100 %         | 1/46 000-1/75 000     |
| Syndrome du chromosome en anneau             | 100 %         | 1/1 000 000           |
| Syndrome de Noonan avec lentigines multiples | 75 %          | $< 1/1 000 000$       |
| Syndrome de McCune Albright                  | 60 %          | 1/100 000-1/1 000 000 |
| Syndrome MMR constitutionnel                 | 60 %          | Inconnue (rarissime)  |
| Neurofibromatose type II                     | 10-33 %       | 1/40 000-70 000       |
| Ataxie-télangiectasie (syndrome Louis-Bar)   | 18-25 %       | 1/40 000-1/300 000    |

Tableau I : Principales affections génétiques avec TCL multiples.

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>En l'absence de parent atteint de NF1</b>, le diagnostic de NF1 est posé chez un individu lorsqu'au moins deux critères sont présents parmi les suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>– au moins six TCL <math>&gt; 5</math> mm de diamètre chez un enfant pré-pubère et <math>&gt; 15</math> mm chez un individu pubère ;</li><li>– des lentigines dans les plis axillaires et/ou inguinaux ** ;</li><li>– au moins deux neurofibromes quel qu'en soit le type, ou un neurofibrome plexiforme ;</li><li>– un gliome des voies optiques ;</li><li>– au moins deux nodules de Lisch identifiés à l'examen à la lampe à fente, ou au moins deux anomalies choroïdiennes (CA) — définies comme des taches hyper réfléchives mises en évidence en tomographie par cohérence optique (OCT) /sur les clichés en proche infra-rouge (NIR) ;</li><li>– une lésion osseuse identifiée parmi les suivantes : dysplasie du sphénoïde **, courbure antérolatérale du tibia ou pseudarthrose d'un os long ;</li><li>– un variant pathogène hétérozygote du gène NF1, avec une fraction allélique de 50 % dans un tissu apparemment normal, tel que les globules blancs.</li></ul> |
| <p><b>Chez un enfant qui présente un parent répondant aux critères diagnostiques de NF1</b> spécifiés en A, la présence d'au moins un critère de A permet de poser le diagnostic de NF1.</p> <p>* : Si seules sont présentes les TCL et les lentigines, le diagnostic le plus probable est celui de NF1 mais le patient peut exceptionnellement présenter une autre pathologie dont le syndrome de Legius.</p> <p># : Au moins un des deux types de lésions pigmentées (TCL ou lentigines) doit être de topographie bilatérale.</p> <p>** : La dysplasie d'une aile sphénoïdale ne constitue pas un critère indépendant en cas de neurofibrome plexiforme orbitaire homolatéral.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

Tableau II : Critères diagnostiques de NF1 révisés en 2021 [6].



Fig. 1 : Taches café-au-lait multiples du dos au cours d'une neurofibromatose de type I.

en 2021). Il s'agit généralement des lentigines axillaires, des plis du cou et de l'aîne (**fig. 2**). Cependant, l'association TCL-lentigines des plis ne constitue plus un critère formel de diagnostic de NF1 puisqu'elle peut également être observée au cours du syndrome de Legius (*voir paragraphe ci-dessous*). Dans ce cadre, la recherche soigneuse d'hamartome anémique (HA) et de xanthogranulome juvénile (XGJ) est très utile. En effet, il s'agit de signes cutanés précoces, parfois visibles dès la naissance ou les premiers mois, et discriminants – bien que non pathognomoniques – de la NF1.

**L'HA (fig. 3)** est une macule vasomotrice pâle, blanche, localisée avec prédilection sur la face antérieure du thorax et observée dans environ un cas sur deux en cas de recherche systématique [4]. Il est parfois à la limite de la visibilité sur peau claire et apparaît après frottement à l'aide d'un abaisse-langue ou lors de la manipulation de l'enfant, sa pâleur

persistante contrastant avec l'érythème réactif de la peau saine avoisinante.

**Le XGJ (fig. 4)** est facilement reconnaissable par son caractère nodulaire et sa couleur jaune-orangé uniforme, mais sa fréquence de détection chez l'enfant est variable, selon les études, entre 8,5 et 30 % [5].

**La neurofibromatose de type I segmentaire** est liée à des variants pathogènes post-zygotiques du gène *NF1*. Elle est caractérisée par la présence de troubles pigmentaires (TCL, lentigines) et/ou de neurofibromes sur un seul segment corporel (**fig. 5**), plus rarement sur un hémicorps ou plusieurs segments bilatéraux. Les manifestations extracutanées sont plus rares que pour les patients atteints de NF1 constitutionnelle, mais un conseil génétique est indiqué.

**Le syndrome de Legius** se transmet sur le mode autosomique dominant et est

lié à des variants pathogènes du gène *SPRED1*. Ses manifestations cliniques se limitent parfois à des TCL et des lentigines axillaires ou inguinales. Des lipomes cutanés, une macrocéphalie, des anomalies morphologiques faciales évoquant celles du syndrome de Noonan et/ou des difficultés d'apprentissage peuvent être associés. En revanche, il n'existe classiquement pas d'HA, de XGJ, de nodules de Lisch ou de tumeurs du système nerveux central, en particulier de gliome des voies optiques. Les TCL sont fréquemment "atypiques", de forme lancéolée, rectangulaire ou linéaire, aux contours déchiquetés ou encochés (**fig. 6**). Les lentigines sont classiquement moins profuses et moins systématisées qu'au cours de la NF1. Une atteinte familiale est classique. Le diagnostic génétique moléculaire est indispensable car la clinique, même très évocatrice, n'est pas suffisamment discriminante d'une forme phénotypiquement minimale de NF1 [6]. Dans la pratique, en France, le diagnostic génétique moléculaire du gène *NF1* (NF1) est toujours couplé à celui du gène *SPRED1* (syndrome de Legius).

**La neurofibromatose de type II** constitue une cause rare de TCL multiples. Cependant, la présence de TCL ne constitue pas un critère diagnostique de cette affection (critères de Manchester). Leur prévalence est estimée entre 33 % à 43 % et leur nombre excède rarement



**Fig. 2 :** Lentigines du creux axillaire au cours d'une neurofibromatose de type I.



**Fig. 4 :** Xanthogranulome juvénile du dos au cours d'une NF1, caractérisé par une papule ovale et jaune-orangé.



**Fig. 3 :** Hamartome anémique pré-sternal au cours d'une neurofibromatose de type I. La macule anémique, blanche, est visible après frottement, contrastant avec l'érythème réactif de la peau saine avoisinante.



**Fig. 5 :** Lentiginose et taches café-au-lait multiples de répartition segmentaire au cours d'une probable neurofibromatose de type I segmentaire.



**Fig. 6 :** Taches café-au-lait (TCL) atypiques au cours d'un syndrome de Legius. La forme des TCL apparaît irrégulière, lancéolée ou triangulaire et les bords parfois flous et/ou irréguliers.

## Revue générale

### POINTS FORTS

- Le diagnostic d'une tache café-au-lait (TCL) est clinique.
- La présence d'une à trois TCL isolées chez l'enfant d'âge scolaire est le plus souvent sans signification pathologique.
- En présence de six ou plus TCL, le diagnostic de NF1 doit être systématiquement suspecté et justifie un examen ophtalmologique et un suivi neuropédiatrique. L'hamartome anémique et le xanthogranulome juvénile sont des signes cutanés précoces et discriminants de la NF1.
- Le syndrome de Legius associe dans sa forme typique des TCL et des lentigines axillaires mais sans risque de neurofibrome ou de gliome optique.
- Les autres affections génétiques associées à des TCL multiples sont généralement révélées par des manifestations extracutanées, en particulier neurologiques.

cinq [7]. Les premiers signes cliniques d'appel sont secondaires, dans plus d'un cas sur deux, à une tumeur autre qu'un schwannome vestibulaire comme un méningiome cérébral ou une tumeur spinale, des schwannomes cutanés, une amyotrophie focale, une mononeuropathie du nerf facial ou des manifestations oculaires (méningiome de la gaine du nerf optique, hamartomes rétiens extensifs). Les manifestations cutanées sont plus subtiles qu'au cours de la NF1, représentées par des tumeurs cutanées dans 70 % des cas, presque toujours des schwannomes. Les schwannomes périphériques cutanés se caractérisent typiquement comme des papules/nodules en plaques peu surélevés, rosés ou pigmentés et parfois pileux ou comme des tumeurs sous-cutanées sensibles à la pression, impossibles à distinguer cliniquement des neurofibromes nodulaires sous-cutanés.

**Le syndrome de Noonan** avec lentigines multiples est une affection autosomique dominante d'expressivité variable, liée dans plus de 90 % des cas à des variants pathogènes spécifiques du gène *PTPN11*. Les manifestations cutanées cardinales sont représentées

par des lentigines profuses et des TCL. Les lentigines, de couleur brune à noire débutent le plus souvent après l'âge de 1 à 4 ans et augmentent en nombre jusqu'à la puberté. Leur localisation se fait constamment à l'extrémité céphalique et préférentiellement à la partie supérieure du tronc, du cou et des membres supérieurs (**fig. 7**). Les paumes, les plantes et les organes génitaux externes sont fréquemment touchés, tandis que les muqueuses et le fundus de l'œil sont le plus souvent épargnés. Les TCL sont fréquentes (jusqu'à 75 % des cas) et précoces, se développant dès les



**Fig. 7 :** Lentigines multiples et taches café-au-lait foncées au cours d'un syndrome de Noonan avec lentigines multiples.

premiers mois de vie. Classiquement de couleur brun foncé à noire, elles sont parfois décrites comme des taches "café noir". Les anomalies morphologiques faciales de type Noonan sont généralement évocatrices : visage triangulaire, oreilles bas implantées et en rotation postérieure, hypertélorisme, ptosis, fentes palpébrales orientées en bas et en dehors (anti-mongoloïde), épicanthus, nez court avec racine déprimée et pointe nasale bulbueuse avec ailes nasaires élargies, micrognathie et philtrum profond. Les principaux risques associés sont cardiaques (85 %) – à type de cardiopathie hypertrophique et d'atteinte valvulaire cardiaque précoce (surtout sténose pulmonaire) –, mais également endocrinologique (retard de croissance), orthopédiques (pectus), ORL (surdité de perception) et neurologique (déficience intellectuelle souvent légère) [8].

**Le syndrome de déficience constitutionnelle des gènes MMR (CMMRD)** est caractérisé par des variants pathogènes constitutionnels bi-alléliques d'un des gènes du système MMR (*MLH1*, *MSH2*, *MSH6* ou *PMS2*). La présence d'une mutation mono-allélique est responsable du syndrome de Lynch. Le CMMRD est responsable du développement précoce de tumeurs [9] avec un âge médian du diagnostic de première tumeur à 7,5 ans. Il s'agit le plus souvent de tumeurs colorectales, cérébrales (surtout gliomes) et d'hémopathies (surtout lymphomes T non-hodgkiniens) [10]. Le diagnostic de CMMRD est souvent tardif, car rare et méconnu des cliniciens. Il a des implications majeures en termes de prise en charge, pour le patient et sa famille. En effet, les parents sont porteurs obligatoires du syndrome de Lynch et il existe un risque de CMMRD pour la fratrie. Malgré sa rareté, le CMMRD doit être évoqué en cas de tumeur précoce (citées précédemment) ou tout autre cancer pédiatrique chez le patient ou ses proches apparentés, de consanguinité des parents, d'antécédent d'agénésie du corps calleux ou de cavernome primitif. Sur le plan

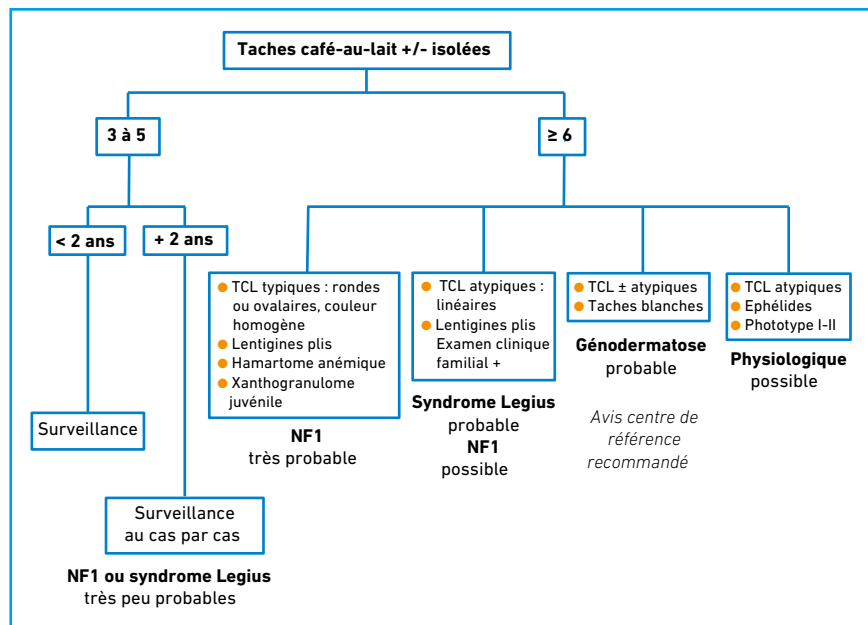


Fig. 8 : Proposition d'algorithme clinique devant des taches café-au-lait multiples.

dermatologique, l'association de TCL, de macules hypopigmentées et/ou de pilomatricomes multiples doit alerter le clinicien.

### Conduite à tenir en cas de taches café-au-lait multiples et isolées

La démarche diagnostique doit prendre en compte le nombre de TCL, leur caractère typique ou atypique et l'âge de l'enfant (fig. 8). Il est important aussi de s'enquérir des antécédents familiaux de TCL et d'examiner systématiquement les parents, notamment pour rechercher des troubles pigmentaires.

L'indication d'analyse génétique moléculaire est à discuter au cas par cas dans le cadre d'un avis collégial pris dans un centre de compétence/référence des maladies rares génétiques. De manière

générale, l'indication semble justifiée (i) en cas de :

- TCL ≥ 6 sans autre critère de NF1 malgré plusieurs années de suivi ;
- TCL ≥ 6 dans le cadre d'un projet parental du patient, voire de ses parents, afin de bénéficier d'un conseil génétique ;
- TCL multiples associées à des manifestations évocatrices d'une génodermatose.

Il s'agira le plus souvent en première intention d'une analyse moléculaire ciblée des gènes NF1 et SPRED1. Selon le contexte, cette analyse pourra être d'emblée élargie à la prescription d'un exome ou d'un génome complet (WGS pour *whole genome sequencing*) réalisée à partir des plateformes AURAGEN (région Sud-Est) ou SeqOIA (région Nord-Ouest). Les analyses chromosomiques (caryotype, analyse chromosomique sur puce à ADN) peuvent également avoir un intérêt dans certaines situations.

### BIBLIOGRAPHIE

1. LANDAU M, KRAFCHIK BR. The diagnostic value of café-au-lait macules. *J Am Acad Dermatol*, 1999;40:877-890.
2. BOYD KP, GAO L, FENG R *et al*. Phenotypic variability among café-au-lait macules in neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*, 2010;63:440-447.
3. NUNLEY KS, GAO F, ALBERS AC *et al*. Predictive value of café au lait macules at initial consultation in the diagnosis of neurofibromatosis type 1. *Arch Dermatol*, 2009;145:883-887.
4. MARQUE M, ROUBERTIE A, JAUSSENT A *et al*. Nevus anemicus in neurofibromatosis type 1: A potential new diagnostic criterion. *J Am Acad Dermatol*, 2013; 69:768-775.
5. FENOT M, STALDER JF, BARBAROT S. Juvenile xanthogranulomas are highly prevalent but transient in young children with neurofibromatosis type 1. *J Am Acad Dermatol*, 2014;71:389-390.
6. LEGIUS E, MESSIAEN L, WOLKENSTEIN P *et al*. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*, 2021;8:1506-1513.
7. MAUTNER VF, LINDENAU M, BASER ME *et al*. Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol*, 1997;133: 1539-1543.
8. BESSIS D, MIQUEL J, BOURRAT E *et al*. Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br J Dermatol*, 2019; 180:1438-1448.
9. WIMMER K, KRATZ CP, VASEN HFA *et al*. Diagnostic criteria for constitutional mismatch repair deficiency syndrome: suggestions of the European consortium 'Care for CMMRD' (C4CMMRD). *J Med Gen*, 2014;51:355-365.
10. BUECHER B, LE MENTEC M, DOZ F *et al*. Syndrome CMMRD (déficience constitutionnelle des gènes MMR): bases génétiques et aspects clinique. *Bull Cancer*, 2019;106:162-172.

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