

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Neurofibromatose 2**

Texte du PNDS

Centre constitutif labellisé de neurofibromatose de type 2

Septembre 2021

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	4
Texte du PNDS	5
1 Introduction	5
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	5
3 Diagnostic et évaluation initiale	6
3.1 Objectifs	6
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	6
3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	7
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	8
3.5 Principales manifestations et complications	10
3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic	15
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.8 Conseil génétique	16
3.9 Grossesse et NF2	18
4 Prise en charge thérapeutique	18
4.1 Conduite à tenir face aux SV	18
4.2 Les moyens thérapeutiques des SV	19
Les indications thérapeutiques des autres tumeurs	23
4.3 La stratégie thérapeutique globale du patient	24
4.4 La prise en charge psychologique du patient et de son entourage	24
4.5 Recours aux associations de patients	26
5 Suivi	26
Annexe 1. Liste des participants	27
Annexe 2. Coordonnées du centre constitutif de neurofibromatose 2, des centres de compétences associés et de l'association de patient.	28
Annexe 3. Stratégie de diagnostic moléculaire	28
Références bibliographiques	30

Liste des abréviations

ABI	Auditory Brainstem Implant
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANR	Association neurofibromatoses et Recklinghausen
APC	Angle Ponto-Cérébelleux
CHU	Centre Hospitalier Universitaire
DPI	Diagnostic préimplantatoire
DPN	Diagnostic prénatal
DPNI	Diagnostic prénatal non invasif
EMG	Electromyogramme
IC	Implant cochléaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
MAI	Méat auditif interne
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPNST	Malignant peripheral nerve sheath tumor
MPR	Médecine physique et de réadaptation
NF2	Neurofibromatose 2
NGS	Next Generation Sequencing
OCT	Optical Coherence Tomography
ORL	Oto-Rhino-Laryngologistes
PEA	Potentiels Evoqués Auditifs
PEO	Potentiels Evoqués Otolithiques
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
RCP	Réunion de concertation pluridisciplinaire
SCV	Schwannome cochléo-vestibulaire
SNC	Système nerveux central
SNP	Système nerveux périphérique
SV	Schwannome vestibulaire
VNG	Vidéonystagmographie

Synthèse à destination du médecin traitant

La Neurofibromatose 2 (NF2), est une maladie du système nerveux central et périphérique d'origine génétique, rare et de sévérité très variable. Elle est transmise sur le mode autosomique dominant, cependant, il s'agit de mutations *de novo* dans 70% des cas. Le diagnostic de NF2 est avant tout clinique et repose sur les critères de Manchester.

Pour poser un diagnostic de NF2, un patient doit répondre à l'un des critères suivants :

1. Schwannomes vestibulaires bilatéraux (SV)
2. Un parent du premier degré atteint de la NF2 ET d'un SV unilatéral.
3. Parent au premier degré atteint de la NF2 OU d'un SV unilatéral ET de deux des éléments suivants : méningiome, cataracte, gliome (épendymome intra-médullaire), schwannome.
4. Méningiome multiple (2 ou plus) ET deux parmi : SV unilatéral, cataracte, gliome (épendymome intra-médullaire) schwannome.

Une nouvelle classification et dénomination de la NF2 est en cours d'élaboration et devrait être publiée d'ici la fin de l'année 2021.

Tout patient diagnostiqué NF2 doit être adressé à un expert pour l'évaluation initiale et décision de la stratégie de surveillance. Le médecin traitant doit être au courant et dépister les urgences neurologiques (hypertension intra-crânienne, déficit moteur, troubles de la marche) qui nécessitent une prise en charge urgente vers un centre neurochirurgical de proximité en fonction de la rapidité de survenue des symptômes. Les urgences neuro-sensorielles (surdité/hypoacousie en particulier sur oreille unique ; troubles visuels) doivent aussi conduire à une consultation d'urgence spécialisée (ORL, ophtalmologiste) pour mettre en route un traitement symptomatique.

CONTACTS UTILES (cf Annexe 2)

Centres de référence labellisés NF2

Associations de patients : Association neurofibromatoses et Recklinghausen A.N.R.

Texte du PNDS

1 Introduction

La neurofibromatose de type 2 (NF2) est une maladie génétique rare, de type autosomique dominante avec une incidence à la naissance de l'ordre de 1 pour 25 000. Cependant, près de $\frac{3}{4}$ des mutations du gène NF2 responsable de la maladie sont sporadiques. *NF2* est un gène suppresseur de tumeur localisée sur le chromosome 22q codant pour la protéine Merlin. La pénétrance radiologique est complète chez l'adulte jeune. Les lésions au premier plan sont situées dans le système nerveux central et plus rarement périphérique avec un diagnostic qui peut être clinique et/ou radiologique. Dans les formes modérées, le pronostic est fonctionnel, en particulier auditif et dans les formes sévères le pronostic vital peut être engagé. Le perfectionnement des techniques de chirurgie et de radiothérapie et l'apparition de nouveaux médicaments sont en train de bouleverser la prise en charge de cette maladie.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de NF2. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste. Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de neurofibromatose 2. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Diagnostic précoce de la NF2
- Dépistage des complications
- Identifier les patients à risque de complications
- Proposer une prise en charge adaptée

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professionnels concernés par recommandations	Champs de compétence
Oncologues/radiothérapeutes	Traitement médical, et traitement par radiothérapie des tumeurs du SNC
Dermatologues	Dépistage enfant, adulte
Génétiiciens cliniciens, conseillers en génétique et biologistes	Conseil génétique, diagnostic moléculaire
Gynécologue-obstétricien	Prise en charge obstétricale
Pédiatres (neuropédiatres, pédiatres oncologues)	Surveillance et prise en charge des patients NF2 pédiatriques
Neurologues	Diagnostic, surveillance, prise en charge des complications et traitement médical
Neurochirurgiens	Diagnostic, surveillance, traitement des différentes lésions du SNC et SNP
Médecins généralistes	Dépistage, diagnostic, surveillance
Ophthalmologues	Dépistage, diagnostic, surveillance du retentissement visuel
ORL	Diagnostic, surveillance, traitement des schwannomes vestibulaires et réhabilitation de l'audition
Orthophonistes, médecins phoniatries	Lecture labiale, rééducation auditive Rééducation de paralysie faciale Prise en charge des troubles de déglutition
Radiologues	Dépistage, diagnostic, surveillance
Equipe de rééducation fonctionnelle Médecin MPR, kinésithérapeute	Prise en charge et rééducation des complications neurologiques

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de NF2 est avant tout clinique et repose sur les critères de Manchester (1992).

Pour poser un diagnostic de NF2, un patient doit répondre à l'un des critères suivants :

1. Schwannomes vestibulaires bilatéraux (SV)
2. Un parent du premier degré atteint de la NF2 ET d'un SV unilatéral.
3. Parent au premier degré atteint de la NF2 OU d'un SV unilatéral ET de deux des éléments suivants : méningiome, cataracte, gliome (épendymome intra-médullaire), schwannome.
4. Méningiome multiple (2 ou plus) ET deux parmi : SV unilatéral, cataracte, gliome (épendymome intra-médullaire) schwannome.

Une nouvelle classification et dénomination de la NF2 est en cours d'élaboration et devrait être publiée d'ici la fin de l'année 2021.

L'âge moyen d'apparition des signes cliniques se situe entre 18 et 24 ans. Un début à tout âge est toutefois possible. Les signes cliniques sont en rapport avec la présence de SVs, d'autres schwannomes (nerfs périphériques, crâniens ou spinaux), de méningiomes (intracrâniens ou spinaux) et d'épendymomes (le plus souvent spinaux). La symptomatologie varie d'un individu à l'autre en fonction du type de tumeurs, de leur nombre, de leur évolutivité et du type de mutation de NF2. Par ordre de fréquence décroissante, les signes cliniques révélant la maladie sont : une baisse uni- ou bilatérale de l'audition, un déficit moteur focal, des acouphènes, des troubles de l'équilibre, des crises d'épilepsie, un déficit sensitif ou un trouble visuel.

Chez un patient sans antécédent familiaux de NF2, le diagnostic est le plus souvent évoqué lorsque la réalisation d'une IRM cérébrale et/ou spinale met en évidence : des SVs bilatéraux ou un SV unilatéral associé à un ou plusieurs autres schwannomes, méningiomes et/ou épendymomes. Plus rarement, la NF2 est révélée par la découverte de schwannomes des nerfs périphériques ou sous-cutanés.

La présentation clinique de l'enfant diffère de celle de l'adulte et se caractérise plus fréquemment par : une atteinte cutanée (tumeurs sous-cutanées, tumeurs papillaires intradermiques), une atteinte oculaire (hamartomes rétiniens, épaissement des nerfs optiques, cataracte juvénile, paralysie du nerf moteur oculaire), une mononeuropathie (paralysie faciale périphérique, steppage, déficit d'une main) ou la découverte d'un méningiome ou d'un schwannome isolé.

Ces éléments cliniques doivent faire évoquer la possibilité d'une NF2 et faire pratiquer une IRM cérébrale et spinale.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le génotypage n'est pas indispensable lorsque le diagnostic clinique a déjà été établi. Cependant, il est nécessaire pour pouvoir réaliser un conseil génétique chez les apparentés d'un patient et pour la fratrie à venir. Il est également important lorsque les patients présentent un phénotype inhabituel ou un tableau clinique incomplet en l'absence d'antécédent familial de NF2. Il existe un recouvrement phénotypique entre la NF2, la schwannomatose et la méningiome et l'expressivité variable de ces syndromes rend la classification nosologique parfois difficile. Dans ce cas, l'analyse moléculaire est un élément clé dans le diagnostic différentiel.

La NF2 est une maladie à transmission autosomique dominante due à la perte de fonction du gène suppresseur de tumeur *NF2* localisé sur le chromosome 22 en 22q12.1. Ce gène code la protéine Merlin impliquée dans des voies de signalisation intracellulaire régulant, entre autres, la prolifération cellulaire. Plus de la moitié des patients présentent une forme sporadique de la maladie liée à des anomalies moléculaires *de novo* du gène *NF2*. L'étude moléculaire du gène *NF2* permet d'identifier une anomalie moléculaire dans 90% des cas dans les formes familiales de la maladie et dans seulement 25 à 60% des cas dans les formes sporadiques. Ce faible taux de détection est expliqué en grande partie par la fréquence importante des mosaïques somatiques avec un variant pathogène qui peut être absent dans le sang du patient. Dans ce cas, il est possible d'identifier l'anomalie moléculaire en cause grâce à une approche tumorale en recherchant un événement moléculaire commun dans deux tumeurs indépendantes (cf Annexe).

Des tests moléculaires de haute sensibilité sont actuellement disponibles et la mise en œuvre du séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) en routine dans les laboratoires de diagnostic moléculaire permet une analyse beaucoup plus rapide et plus sensible que ce qui pouvait être proposé avec le séquençage de première génération. De nombreux variants ont été décrits à l'origine de la perte de fonction du gène *NF2* avec dans environ 80% des cas des anomalies moléculaires ponctuelles de type non-sens, faux-sens, décalage du cadre de lecture ou d'épissage altérant la synthèse ou la fonction de Merlin. Dans environ 20% des cas, l'anomalie génétique est une délétion ou duplication d'un ou plusieurs exons, voire une délétion complète du gène *NF2*.

En ce qui concerne les diagnostics différentiels, actuellement, il ne doit plus exister de confusion avec la Neurofibromatose de type 1 (Maladie de Recklinghausen) caractérisée par 6 taches café-au-lait > 5mm dans leur plus grand diamètre chez les individus pré-pubères ou > 15mm après la puberté; ≥ 2 neurofibromes quelconques soit le type ou ≥ 1 neurofibrome plexiforme « éphélides » axillaires ou inguinales; un gliome des voies optiques; ≥ 2 nodules de Lisch; ≥ 1 lésion osseuse caractéristique (dysplasie sphénoïde, amincissement de la corticale des os longs avec ou sans pseudarthrose...).

Le principal diagnostic différentiel de la NF2 à ce stade est celui de schwannomatose. Pour poser un diagnostic de schwannomatose, un patient doit répondre à l'un des critères suivants :

Diagnostic clinique :

- Deux schwannomes non intradermiques ou plus, dont un avec confirmation histopathologique, y compris pas de SV bilatéral avec IRM de haute résolution.
- Un schwannome ou un méningiome intracrânien ET un parent du premier degré affecté.
- diagnostic possible s'il y a deux ou plusieurs tumeurs non intradermiques mais qu'aucune n'a été pathologiquement confirmée comme étant un schwannome ; la survenue de douleurs chroniques en association avec la ou les tumeurs augmente la probabilité d'une schwannomatose.

Ainsi, le diagnostic de NF2 est plus complexe à établir dans les formes frontières avec les méningiomatoses et les schwannomatoses. Les formes frontières avec les schwannomatoses peuvent associer plusieurs schwannomes périphériques et un SV ou un schwannome spinal et les formes frontières avec les méningiomatoses peuvent associer plusieurs méningiomes isolés. Dans ces cas et devant l'absence de mutation germinale retrouvée sur les gènes *NF2*, *LZTR1* et *SMARCB1*, il est recommandé de réaliser des recherches de mutations somatiques sur au moins deux tumeurs. Si la même mutation *NF2* est retrouvée dans les deux tumeurs, le diagnostic de NF2 peut être établi. Dans le cas de mutations *NF2* différentes ou de mutations sur d'autres gènes, le diagnostic se portera sur une schwannomatose ou une méningiomatose selon la présentation clinique.

Enfin, de nombreuses pathologies rares ont été décrites comme pouvant se présenter sous forme de « tumeurs » des deux angles ponto-cérébelleux centrées sur les conduits auditifs internes, simulant ainsi une NF2. C'est le cas, entre autres, de la neurosarcoïdose, des métastases de carcinome, de mélanome ou de myélome. L'apparition rapide de ces lésions, associée à des signes systémiques, notamment une altération de l'état général, doit orienter vers un diagnostic autre que la NF2, et une prise en charge adaptée.

3.5 Principales manifestations et complications

3.5.1 Schwannomes vestibulaires

Les SV bilatéraux définissent la NF2 même si au moment du diagnostic le caractère bilatéral du schwannome peut être absent, jusqu'à 40% des cas. Il s'agit de schwannomes cochléo-vestibulaires (SCV) qui diffèrent des formes sporadiques par a/ leur origine histologique multicentrique (73%); b/ l'infiltration des structures nerveuses et osseuses voisines; c/l'infiltration très fréquente de la fossette cochléaire et du labyrinthe (88%); d/ le développement fréquent aux dépens du nerf cochléaire (24%) qui fait préférer le terme de SCV; e/ l'atteinte fréquente du nerf facial sous forme de petits schwannomes. Ces facteurs expliquent *un plus* fort taux de récurrence et les difficultés à préserver l'audition voire la fonction faciale après chirurgie.

Une des questions fréquemment posées sur l'histoire naturelle de ces tumeurs est de savoir si les SV des patients NF2 évoluent plus vite que les SV sporadiques. En effet, ils ont la réputation d'être plus actifs alors que leur histologie est la même. La réponse à cette question est délicate car les études prospectives de suivi séquentiel avec mesures volumétriques sont peu nombreuses. On note une variabilité inter-individuelle importante avec une croissance variant de 0.4 à 10 mm / an. Dans plusieurs séries observationnelles, 25% d'entre eux présentaient une croissance rapide de plus de 3 mm/an surtout chez les plus jeunes patients sans relation de vitesse entre les deux tumeurs ni relation taille/surdité.

Présentation clinique

Les troubles auditifs : Hypoacousie et/ou acouphènes sont la circonstance de découverte de la maladie dans 60% des cas adultes ; Au stade du diagnostic, la surdité est inconstante (62%). Sur les petites tumeurs < 1cm³, elle n'est présente que dans 34,7% des cas (avec des potentiels évoqués auditifs (PEA) anormaux dans 65% des cas, dans les tumeurs les plus volumineuses). Elle est unilatérale (ou asymétrique, associée et souvent précédée d'un acouphène-53%). Le plus souvent progressive, elle est parfois brutale (15%) et n'est pas corrélée à la taille tumorale.

L'histoire naturelle de la détérioration auditive n'est pas strictement corrélée à la cinétique de croissance de la tumeur ipsilatérale. Dans une grande série, la croissance tumorale était observée dans 31% des cas, 64% et 79% à respectivement 1, 2 et 3 ans de suivi alors que la détérioration auditive était rapportée respectivement dans 5, 13 et 16% des cas sur les mêmes périodes de suivi. Pour d'autres auteurs, la persistance d'une audition utile était décrite dans 65 à 74% des patients suivis à plus de 6 ans.

Les troubles de l'équilibre (instabilité, démarche ébrieuse, crises de vertige aigu positionnel ou non) sont des symptômes courants (14,6 %), même si certains patients les négligent.

L'atteinte du nerf facial (spasme, parésie) est le fait de SCV volumineux en croissance rapide, sauf en cas de schwannome du VII. Le jeune âge de découverte de la maladie est le point essentiel. 18% des NF2 s'expriment en effet dès l'enfance. Il a pour effet de retarder le diagnostic, rarement évoqué chez l'adulte jeune et surtout chez l'enfant, quand la NF2 n'est pas connue. Or la moitié des NF2 sont *des formes de novo*, sans antécédents familiaux.

Bilan Paraclinique nécessaire

L'IRM encéphalique est au centre du diagnostic positif et du diagnostic d'extension. Elle analyse la fosse postérieure et l'étage supra-tentorial. Elle précise la taille des SCV et leur pénétration dans les MAI, l'invasion de la fossette cochléaire, voire du labyrinthe (14,6%), l'état du névraxe et la taille ventriculaire (9). Elle recherche un rehaussement du nerf facial intrapétreux, des méningiomes et d'autres schwannomes intracrâniens. La séquence FLAIR est à même de montrer la souffrance hypoxique cochléaire, très fréquente (69%) et le retentissement sur les structures axiales (déplacement du 4° ventricule, oedème du pédoncule cérébelleux et/ou du tronc cérébral).

Le bilan cochléo-vestibulaire doit être très complet, comme face à tout SV unilatéral ce d'autant que la NF2 précarise la fonction vestibulaire et cochléaire de façon bilatérale. Il comprend au mieux :

- Un audiogramme tonal et vocal
- Une analyse des PEA, quand l'audition le permet. Ils sont un excellent témoin de la souffrance des nerfs cochléaires. Elle contribue à préciser les chances de préservation auditive si un projet de cette nature est envisagé.
- Un bilan vestibulaire associant une vidéonystagmographie (VNG) avec tests caloriques, un vidéo-head-impulse test (VHIT) et des potentiels évoqués otolithiques (PEO) pour évaluer la fonction résiduelle des deux vestibules et détecter des signes de compression centrale (atteinte de l'oculomotricité en VNG). PEO et tests caloriques se révèlent tout deux normaux dans 62,5% des cas dans les petites tumeurs, possiblement issues du nerf cochléaire (3).

Ce bilan doit être répété après chaque étape thérapeutique pour évaluer également la compensation vestibulaire centrale.

Sa normalité en présence d'une tumeur du MAI, sans souffrance visible aux PEA et au bilan vestibulaire, doit alerter sur la possibilité d'un schwannome du nerf facial et demander un EMG du VII avec analyse du blink-réflexe. Une telle éventualité peut en effet largement modifier l'indication et/ou la stratégie thérapeutique.

3.5.2 Méningiomes

Les méningiomes intracrâniens sont retrouvés chez environ 50% des patients NF2. Ils peuvent être présents dès le diagnostic de la maladie et à un âge très jeune. Leur diamètre maximal moyen au diagnostic est de 14 mm. Ils sont localisés dans 50% des cas à la faux du cerveau. Ils sont souvent multiples avec un nombre moyen de méningiomes par patient de 3. Les méningiomes de grade 1 fibroblastiques ou transitionnels sont fréquemment retrouvés au diagnostic anatomo-pathologique des méningiomes opérés et il existe une proportion plus élevée de méningiomes de haut grade (grade 2 : 29% et grade 3 : 6%) comparativement à la population des patients non NF2.

La présence de méningiomes intracrâniens dans cette maladie est un facteur péjoratif et elle est souvent associée à un nombre plus important de schwannomes intracrâniens, de tumeurs spinales, de tumeurs cutanées et surtout à un risque de mortalité plus élevé. De même, les patients NF2 avec des méningiomes ont plus d'interventions chirurgicales dans leur vie que les patients sans méningiomes.

Leur croissance tumorale est en moyenne de 1,5 mm par an. Toutefois, cette croissance est le plus souvent saltatoire avec des périodes de quiescence qui peuvent être prolongées. De ce fait, l'indication d'exérèse chirurgicale doit être bien réfléchiée en prenant en compte l'évolutivité globale de la maladie, l'état général du patient et le caractère symptomatique du méningiome. Parmi les symptômes liés aux méningiomes, on retient des crises d'épilepsie partielles ou généralisées, un déficit neurologique lié à la localisation de la tumeur, une hypertension intracrânienne liée au volume des méningiomes ou aussi à l'infiltration et occlusion des sinus veineux avec un drainage de mauvaise qualité. Il existe une proportion non négligeable de méningiomes de novo chez les patients NF2. Cette variété semble avoir une activité tumorale plus importante avec une croissance annuelle de 6,6 mm et la présence d'œdème péri-tumoral. Une résection chirurgicale est volontiers proposée dans cette situation.

Une surveillance annuelle à l'aide d'une IRM cérébrale est nécessaire dès le diagnostic posé afin d'évaluer la progression tumorale. La présence d'un méningiome intracrânien chez l'enfant ou la présence de méningiomes multiples chez l'adulte doit conduire à un bilan clinico-radio-génétique de NF2. En cas de méningiome de novo ou de méningiome actif (œdème, croissance), une IRM cérébrale de contrôle entre 3 et 6 mois peut être proposée si l'indication thérapeutique n'est pas retenue immédiatement.

3.5.3 Tumeurs spinales, extra-médullaires et intra-médullaires

Les tumeurs spinales sont retrouvées chez 60% des patients NF2 et leur présence témoigne d'une forme sévère de la maladie.

Elles peuvent être diagnostiquées très tôt dans l'évolution de la maladie et peuvent parfois révéler la maladie NF2. Devant la présence d'une tumeur spinale découverte chez l'enfant, le diagnostic d'une NF2 doit être systématiquement évoqué. Les tumeurs intramédullaires sont les épendymomes présents chez 33 à 53% des patients NF2, avec une prédilection pour la moelle cervicale haute et la jonction bulbo-médullaire. Ils sont inclus dans les gliomes de la classification de Manchester mais devraient légitimement constituer un critère diagnostique séparé et à forte valeur prédictive positive chez des patients NF2 porteurs d'un SCV unilatéral ou de méningiomes multiples. Les tumeurs extramédullaires sont composées des méningiomes et des schwannomes et les tumeurs de la queue de cheval sont surtout des schwannomes peu évolutifs cliniquement et radiologiquement, donnant parfois un aspect de chapelet aux racines de la queue de cheval, avec peu de morbidité et une absence de sanction chirurgicale dans la plupart des cas.

Une surveillance clinico-radiologique par IRM spinale régulière est nécessaire (annuel ou plus espacé si lésions de petite taille et stables). En cas d'apparitions de signes de souffrance médullaire et/ou de progression tumorale radiologique, une indication chirurgicale doit être discutée en prenant en compte le contexte global de la maladie pour essayer de préserver à long terme le pronostic fonctionnel.

3.5.4 Schwannomes périphériques

Les schwannomes des nerfs périphériques dans la NF2 sont habituellement révélés par la palpation d'une tuméfaction sur le trajet d'un nerf et/ou des douleurs/paresthésies suivant le trajet du nerf. La survenue ou l'intensification nocturne des douleurs est retrouvée dans 25% des cas. Lorsque la tumeur est palpable, elle est habituellement ferme, mobile dans le sens perpendiculaire au nerf. La percussion peut réveiller la douleur ou les paresthésies dans le trajet du nerf incriminé, un signe de Tinel étant présent dans 65% des cas dans les formes sporadiques. L'examen physique est habituellement normal, les schwannomes étant responsables d'un déficit neurologique moteur pré-opératoire dans seulement 12% des cas.

L'IRM est l'examen iconographique de choix dans le diagnostic des schwannomes. La tumeur apparaît comme une masse ovoïde centrée sur un tronc nerveux lorsque celui-ci est de gros calibre, le nerf pouvant être individualisé à son entrée et à sa sortie de la tumeur sur les coupes coronales et sagittales. Le schwannome est classiquement en hypo- ou isosignal en séquences T1 et en hypersignal T2. Les fibres nerveuses saines peuvent être individualisées en périphérie du schwannome sur les coupes axiales. Enfin, la tumeur présente classiquement une prise de contraste intense et homogène après injection de Gadolinium. Dans la NF2, on retrouve des formes multi-nodulaires qui représentent 10% des cas.

L'IRM corps entier n'est actuellement pas recommandée en pratique courante mais peut être proposée aux patients jeunes avec un handicap lourd. En effet, une étude a pu corrélérer la

charge tumorale globale à la qualité de vie. Chez des patients présentant des mutations tronquantes prédictives d'une importante charge tumorale, une IRM corps entier précoce peut permettre une prise en charge plus adaptée.

Les autres examens sont moins spécifiques notamment l'échographie, qui peut toutefois être utilisée comme examen de débrouillage, notamment grâce au développement des échographies ultra-portables qui permettent une première analyse en consultation. L'électromyogramme (EMG) n'est pas recommandé de manière systématique mais peut montrer des signes de neuropathie périphérique associée décrite dans la NF2.

3.5.5 Neuropathies

Les manifestations en rapport avec une neuropathie périphérique doivent être ajoutées à ce tableau, plus fréquemment des mononeuropathies chez l'enfant, parfois révélatrices de la NF2 et des polyneuropathies chez l'adulte. Ces atteintes de la conduction nerveuse ne sont pas liées à la présence de tumeurs sur les nerfs et peuvent être explorées par un électromyogramme. Ces polyneuropathies ont la particularité clinique de rendre l'examen neurologique difficile par l'abolition des reflexes ostéo-tendineux.

3.5.6 Manifestations ophtalmologiques

Les cataractes juvéniles sont présentes dans environ 90% des cas de NF2. Elles sont également appelées cataractes sous-capsulaires postérieures. Les individus atteints de la NF2 commencent souvent à développer des cataractes juvéniles à la naissance ou peu après, et c'est l'un des moyens les plus simples de déterminer rapidement si un individu peut avoir la NF2 comme d'autres membres de sa famille. Si les personnes atteintes de la NF2 peuvent potentiellement développer des cataractes liées à l'âge comme n'importe quelle autre personne, il existe un risque élevé de cataractes juvéniles.

Les autres manifestations ophtalmologiques présentes chez 40-50% des patients, en particulier ceux avec un début précoce de la maladie (<20 ans), sont les membranes épi-rétiniennes et les hamartomes rétiniens, identifiés par la réalisation d'un OCT (Tomographie par Cohérence Optique).

On trouve chez certains jeunes patients une amblyopie sévère sans tumeur retrouvée. Les seules tumeurs liées à la NF2 sont les méningiomes de la gaine du nerf optique avec baisse progressive de l'acuité visuelle, les méningiomes sphéno-orbitaires avec exophtalmie, les méningiomes du sinus caverneux et les schwannomes des nerfs oculomoteurs pouvant entraîner une diplopie.

On peut détecter des atrophies du nerf optique, des kératopathies d'exposition (liées aux paralysies faciales). Enfin, une part non négligeable des patients NF2 peut présenter un œdème papillaire lié à une hypertension-intracrânienne souvent méconnue car étonnamment

pauci-symptomatique, sans céphalées associées. La surveillance régulière est importante car si la cause de l'œdème papillaire n'est pas traitée, elle peut entraîner une perte permanente de la vision.

3.5.7 Manifestations dermatologiques

A part les schwannomes sous-cutanés, on peut retrouver des lésions en plaques permettant un diagnostic précoce de NF2 chez des enfants nécessitant un examen approfondi.

3.5.8 Tumeurs malignes associées

Les seules tumeurs malignes retrouvées dans la NF2 sont de rares MPNST (sarcome des nerfs) après radiothérapie stéréotaxique de SV et de rares mésothéliomes par exposition à l'amiante.

3.6 Evaluation de la sévérité et du pronostic

Il existe une variabilité clinique importante de la maladie et des corrélations génotype-phénotypes sont décrites. Les variants pathogènes constitutionnels tronquants, non-sens, décalage du cadre de lecture, certains variants d'épissage sont généralement associés à des formes sévères de la maladie alors que les variants faux sens, délétions en phase à l'origine de la présence d'un produit protéique ainsi que la délétion complète du gène *NF2* sont généralement associées à un phénotype plus modéré. La position du variant est également importante, des variants altérant l'épissage des exons 1 à 7 étant retrouvés dans des formes plus sévères de la maladie que ceux affectant les exons 8 à 15. Enfin, il est décrit des formes plus modérées de la maladie chez des patients présentant une mosaïque somatique.

Au regard de la description de ces corrélations génotype/phénotype, un score de sévérité clinique basé sur le génotype récemment révisé est proposé pour catégoriser les patients en groupes de sévérité clinique atténuée (NF2 due à un événement moléculaire en mosaïque non détecté dans le sang des patients), classique (NF2 légère ou modérée) ou sévère en fonction de la nature du variant pathogène, sa position et la proportion de cellules concernées (variant constitutionnel ou en mosaïque).

Ce score de sévérité clinique basé sur le génotype est un outil pronostique qui permettrait de mieux prendre en charge les patients mais qui nécessite d'être encore affiné en particulier dans le cas des mosaïques qui sont identifiées chez des patients parfois très jeunes dont l'évolution de la maladie est très hétérogène.

Le score de sévérité est génétique. Les patients avec un score génétique sévère, sont affectés à un âge plus jeune avec un grand nombre de tumeurs nécessitant un nombre d'interventions statistiquement plus élevé que les patients avec des scores moyens ou peu sévères (score sévère : troncation complète du gène NF2 entre les lésions 2, 13, pas sévère : mosaïque ou des splice-site mutation exon 8 à 15 ou de larges délétions).

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Lors de l'annonce du diagnostic, il convient d'informer le patient :

- de la nature génétique de sa maladie et de l'intérêt d'une consultation de génétique
- de la nécessité d'une surveillance clinique (neurologique, ORL, ophtalmologique) et radiologique au long cours
- des possibilités thérapeutiques : surveillance, chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie (bévacizumab)
- de l'importance de ne traiter que les tumeurs qui le nécessitent
- de l'intérêt d'une prise en charge dans le cadre un centre expert
- du risque de surdité, de complications neurologiques et ophtalmologiques
- des activités à risque en cas de surdité / troubles de l'équilibre
- de l'existence d'éventuels essais cliniques
- de l'existence d'une association de patients

3.8 Conseil génétique

Le conseil génétique est délivré par un médecin formé au conseil génétique ou un conseiller en génétique. Le conseil génétique peut être répété autant de fois que nécessaire. Il s'adresse à tous les patients qui en font la demande. L'entretien de conseil génétique est particulièrement important et nécessaire dans les situations suivantes :

- Suite à l'annonce du diagnostic, qu'il s'agisse d'enfants (conseil génétique aux parents) ou d'adultes en âge de procréer ou ayant déjà des enfants.
- En amont de la prescription du test génétique. Une information claire et adaptée sur la maladie, sur la finalité du test génétique, les conséquences personnelles et familiales du résultat ainsi que le droit de ne pas recourir au test génétique est donnée au patient atteint de NF2. Le résultat de l'analyse génétique est rendu dans le cadre d'une consultation individuelle, avec la possibilité d'un accompagnement psychologique si le patient le souhaite.
- Dans le cadre d'un projet parental pour informer sur les possibilités de recourir à un diagnostic prénatal (DPN), un diagnostic préimplantatoire (DPI) ou un

diagnostic prénatal non invasif (DPNI) dans certaines conditions. Le conseil génétique permet aux patients de faire le choix autonome et éclairé de recourir ou non à un de ces diagnostics.

La NF2 est une maladie à transmission autosomique dominante. Plus de la moitié des cas de NF2 sont des formes sporadiques (une seule personne atteinte dans la même famille). Qu'elle soit sporadique ou héréditaire (plusieurs personnes atteintes dans la même famille), le risque de transmission de la maladie à la descendance d'une personne atteinte chez qui un variant pathogène est présent à l'état hétérozygote, est de 50%. Le DPN et le DPI peuvent être réalisés qu'il s'agisse d'une forme familiale ou sporadique de la maladie, à condition que l'anomalie moléculaire responsable de la NF2 ait été identifiée au préalable. Le diagnostic prénatal non invasif (DPNI) d'exclusion peut également être proposé lorsque l'anomalie moléculaire recherchée chez le fœtus est d'origine paternelle et qu'il s'agit d'un variant ponctuel reconnu comme pathogène.

Lorsque le patient est porteur d'une anomalie moléculaire en mosaïque secondaire à un événement post-zygotique tardif conduisant à un mosaïcisme somatique, parfois accompagné d'un mosaïcisme germinale, il existe un risque de transmission de la maladie à la descendance et, en conséquence, un conseil génétique doit être proposé. Ce risque est bien inférieur à 50% en particulier lorsque l'anomalie moléculaire n'est pas détectée dans le sang du patient mais n'est pas clairement défini. Le diagnostic prénatal peut donc également être proposé chez les patients porteurs d'une anomalie moléculaire en mosaïque.

L'âge de la recherche d'une NF2 familiale chez les enfants d'un patient NF2 n'est pas défini précisément mais en pratique, c'est réalisé après discussion avec les parents et quand les enfants sont en âge de faire des IRM sans sédation. L'âge varie donc entre 6 et 14 ans idéalement. Si la mutation du gène NF2 a été identifiée chez le patient, alors une recherche de mutation est faite chez le ou les enfants après entretien (cf supra) et si ce test est positif, alors l'enfant a une NF2 et bilan complet va être réalisé avec IRM cérébrale et spinale, audiométrie et consultation spécialisée. Le suivi ultérieur dépendra du bilan initial.

Si la mutation n'a pas pu être identifiée, alors une IRM cérébrale (avec coupes fines sur les conduits auditifs internes) va être réalisée. En cas de normalité, cet examen est répété tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 20 ans où l'on considère exceptionnel, l'apparition de SV chez les patients NF2.

3.9 Grossesse et NF2

La grossesse ne semble pas influencer l'évolution de la NF2 et de ses différentes tumeurs. Une discussion au cas par cas est faite avec les obstétriciens pour choisir le mode d'accouchement. Périurales et accouchements par voie basse impliquant des efforts de poussée, et d'éventuelles fuites de liquide cérébro-spinaux, sont contre-indiqués en cas de tumeurs spinales comprimant la moelle épinière et de tumeurs de la fosse postérieure avec risque d'engagement. Ainsi, certains accouchements de patientes NF2 sont considérés à risque.

4 Prise en charge thérapeutique

La prise en charge des différentes tumeurs des patients NF2 suit des principes généraux à savoir la préservation fonctionnelle optimale le plus longtemps possible et l'adaptation des choix thérapeutiques à l'évolution volumétrique de chaque tumeur, le plus souvent bénigne, et à son retentissement fonctionnel.

4.1 Conduite à tenir face aux SV

Le diagnostic de SV bilatéraux et de NF2 doit déclencher un dispositif d'annonce impliquant le patient et sa famille, médecin, généticien et psychologues. Face à une maladie aussi complexe et à chaque étape de prise en charge de la maladie, la stratégie doit être établie, dans un cadre multidisciplinaire (chirurgiens, radiothérapeutes, éventuellement oncologues médicaux et généticien). Les équipes labellisées disposent toutes d'une RCP permettant de formaliser une décision dans les situations les plus courantes. Pour les cas les plus difficiles, appel peut être fait à une RCP nationale.

C'est en effet un dispositif transversal / transdisciplinaire qui regroupe tous les acteurs de soins et qui doit être mis au service d'un cas individuel, le patient et sa famille étant partie prenante dans la discussion thérapeutique.

4.2 Les moyens thérapeutiques des SV

4.2.1 La surveillance

C'est une option qu'il convient de discuter en première intention.

La surveillance par IRM régulière permet d'évaluer l'évolutivité des lésions et de la confronter à l'évolution de l'audition.

En cas de surdité brusque, le patient NF2 doit consulter rapidement un ORL pour un examen des tympans, un audiogramme de confirmation et la mise en route immédiate d'un traitement par corticoïdes (per os, intra-veineux, intra-tympanique) qui permet le plus souvent (70%) une amélioration de l'audition. Un traitement par corticoïdes par voie intra-veineuse est nécessaire si la surdité ne s'améliore pas rapidement ou en cas de surdité totale sur oreille unique.

4.2.2 L'exérèse microchirurgicale

Longtemps restée le seul traitement opposable, elle peut se faire par voie rétrostomogène ou par des voies transpétreuses (translabirynthique ou rétrolabirynthique). Certains utilisent la voie sus-pétreuse pour réséquer totalement ou partiellement les tumeurs intraméatiques, dans un but de préservation auditive, notamment chez l'enfant.

Elle peut avoir quatre finalités différentes :

- Une simple décompression du Méat Auditif Interne (MAI) par voie de la fosse moyenne dans un but de maintien prolongé de l'audition
- une résection complète de la tumeur arguant du risque important de récurrence ou de reprise évolutive en cas de résidu lésionnel dans ce contexte.
- une résection subtotale sous monitoring nerveux épargnant si faire se peut toute souffrance au VII
- une résection partielle de décompression du MAI ou de l'APC, suivie ou non d'un traitement planifié du reliquat par radiochirurgie ou radiothérapie.

L'épargne fonctionnelle de l'audition peut être l'objectif principal de la chirurgie ; ce type de décision se discute lorsque l'audition encore fonctionnelle est en voie de dégradation. Les meilleurs résultats sont alors obtenus dans le cadre de stratégies proactives, sur des tumeurs de petite taille, avec un geste décompressif limité au MAI et une exérèse tumorale partielle et prudente. Dans ce cadre contraint, des taux de préservation d'une audition utile sont rapportés jusqu'à 80% des tumeurs opérées, mais une partie de la tumeur restant en place et le problème de son éradication ou de son contrôle à long terme reste entier.

Plus volontiers indiquée pour les grosses tumeurs, la chirurgie est toujours difficile et souvent imprévisible, car les tumeurs adhèrent et sont le plus souvent la coalescence de multiples petites tumeurs nodulaires. La surdité postopératoire est presque constante sauf cas d'espèce. Les séquelles faciales sont un risque important car les tumeurs traitées déplacent les repères chirurgicaux notamment dans le MAI. Néanmoins, pour les plus volumineuses tumeurs, une chirurgie d'exérèse subtotale priorisant l'épargne du nerf facial est une option qui permet de ramener les résultats de la fonction du nerf facial à ceux observés pour les SV sporadiques de taille équivalente. Dans une étude récente du centre de référence NF2 Français, Dans le groupe chirurgical, les résections de SV étaient totales, quasi-totales, subtotaux ou partielles dans 32 %, 25 %, 32 % et 11 % des cas, respectivement avec une bonne fonction du nerf facial (grades I-II de House-Brackmann) obtenue dans 81,5 % des cas à un an. Les complications à type de fuite de liquide cérébro-spinal ou de méningite, voire de déficit neurologique cérébelleux ou des voies longues sont bien présents, même si leur survenue va en diminuant dans les mains d'équipes entraînées.

La chirurgie de l'angle ponto-cérébelleux peut avoir un rôle dans la réhabilitation de l'audition soit par la mise en place d'un implant auditif du tronc cérébral en général au moment de l'exérèse de la tumeur, soit un implant cochléaire, moins contraignant et plus efficace que l'implant auditif du tronc (importance du test au promontoire pour vérifier la fonctionnalité du nerf cochléaire). L'inconvénient des implants est représenté par les artéfacts générés sur l'imagerie IRM de suivi. Il est aussi celui des réglages et évaluations successives qui justifient d'une pleine participation et motivation du patient.

4.2.3 La radiochirurgie

Plusieurs outils sont disponibles pour réaliser une irradiation focalisée mono-fractionnée ou paucifractionnée en monothérapie ou en association à la chirurgie. Le Gamma Knife® dispose d'une antériorité et d'une expérience plus grande que le CyberKnife® ou d'autres accélérateurs robotisés en capacité de délivrer une irradiation ciblée épargnant les tissus environnants. Dans ce contexte de NF2, le risque de cancérisation secondaire est discuté. Il n'est pas anodin bien que mal documenté dans la littérature et l'efficacité de la radiochirurgie sur le contrôle tumoral est inférieure à celle observée dans les SV sporadiques.

A propos des résultats sur le contrôle tumoral et l'audition, deux études de patients NF2 traités de leurs schwannomes vestibulaires en radiochirurgie Gamma knife donnent les éléments suivants :

Dans l'étude hollandaise de 2018, 47 SV en croissance ont été traités en radiochirurgie GK, avec des contrôles à 1, 3, 5 et 8 ans de 98, 89, 87, 87% respectivement. Pour l'audition

étaient rapportés des taux de 95, 82, 59, 33% de préservation d'une audition utile à 1, 3, 5, 7 ans respectivement. Le risque de paralysie faciale était mesuré à 2.5%.

L'équipe Marseillaise a publié des résultats de radiochirurgie GK pour 129 SV atteignant 103 patients. La survie sans progression était estimée à 88% et 75% respectivement à 5 et 10 ans. La préservation d'une audition fonctionnelle du côté de l'oreille traitée était de 47 et 34% respectivement à 5 et 10 ans.

4.2.4 Réhabilitation de l'audition

La perte auditive liée au SV est le résultat d'une lésion du nerf cochléaire (nerf acoustique), la connexion du nerf entre la cochlée et le tronc cérébral. Les appareils auditifs traditionnels qui amplifient le son peuvent apporter une aide initialement. Au fur et à mesure que le nerf est endommagé, une aide auditive, qui ne fait qu'amplifier le son, devient inefficace.

Pour les personnes qui perdent l'audition mais dont le nerf cochléaire est intact, par exemple dans le cadre d'une prise en charge conservatrice, d'un traitement par radiochirurgie avec SV en place ou d'une chirurgie préservant le nerf cochléaire, l'implantation cochléaire (IC) est une option efficace, bien que les résultats ne soient pas aussi bons que ceux des candidats à l'implantation traditionnelle (scores moyens des tests de phrase dans le calme : tumeurs stables non traitées 69% ; tumeurs traitées par radiothérapie 49% ; chirurgie préservant le nerf cochléaire ~40%). L'IC peut donc aussi être implanté avec un SV toujours en place.

Les traitements médicaux comme le bevacizumab peuvent être associés à l'IC pour contrôler la croissance tumorale.

Pour les patients qui ne disposent pas d'un nerf cochléaire fonctionnel, l'implantation du tronc cérébral auditif (Auditory Brainstem Implant- ABI) est la dernière solution pour réhabiliter l'audition. Le taux de non-utilisation dans ce groupe est de 13%. Le score moyen chez les utilisateurs avec ABI seul est de 12%. L'implantation auditive du tronc cérébral agit donc, dans la plupart des cas, comme une aide à la lecture labiale et à la perception des sons environnants, mais permet rarement de discriminer la parole de manière ouverte. L'ABI est implanté typiquement lors de l'exérèse du second SV et parfois à distance de l'exérèse des deux SVs. L'implantation de l'ABI lors de l'exérèse du premier SV avec un implant « dormant » n'est pas une indication courante.

La décision d'implantation qu'elle soit cochléaire ou du tronc cérébral nécessite une prise en charge spécialisée et un bilan pré-implantation qui permet de sélectionner les patients « bon candidats », c'est-à-dire capables de suivre le processus de réglages post-opératoires, sans

attente inconsidérée sur le résultat. L'utilisation fréquente du bevacizumab a diminué récemment le recours à l'ABI par préservation de l'audition et le contrôle tumoral fréquent.

4.2.5 La chimiothérapie et les nouvelles thérapies

En cas de SV nécessitant un traitement, le bévacizumab (anticorps monoclonal anti-VEGF) peut être une alternative à la chirurgie et à la radiothérapie, en particulier quand ces modalités thérapeutiques sont à risque de compromettre l'audition. Chez environ un tiers des patients, le bévacizumab entraîne une diminution de la taille du/des schwannomes vestibulaires et une amélioration de l'audition. Chez l'enfant, l'amélioration radiologique est rare mais une stabilisation ou une amélioration de l'audition peut être observée. Les deux indications principales du bévacizumab concernent les patients qui n'ont plus qu'un seul côté entendant, un SV évolutif et un risque de surdité en cas chirurgie et/ou radiothérapie et les patients qui ont une audition bilatérale fonctionnelle, deux SV évolutifs et un risque de surdité uni/bilatérale en cas chirurgie et/ou radiothérapie.

Le bévacizumab est habituellement bien toléré mais nécessite une surveillance par une équipe expérimentée. Les effets secondaires les plus fréquents sont de la fatigue, l'apparition d'une HTA et d'une protéinurie. Il peut être délivré sur voie veineuse périphérique. Dans la NF2, il est prescrit en intraveineux à la dose de 5mg/kg toutes les 2 semaines ou 7,5mg/kg toutes les 3 semaines pour une durée initiale de 6 mois. Chez les patients stables ou répondeurs, il est conseillé de poursuivre le traitement tant qu'il est efficace et bien toléré. En cas de réponse persistante à 12 mois, le traitement peut généralement être espacé (par exemple à 5mg/kg toutes les 3 ou 4 semaines) ce qui permet d'en limiter les effets secondaires. En cas d'intervention chirurgicale programmée, le bévacizumab doit être arrêté 4 semaines auparavant.

Le bévacizumab n'est pas souvent efficace dans les méningiomes des patients NF2, mais dans les épendymomes spinaux kystiques, il peut permettre une diminution de la taille des kystes et ainsi éviter ou retarder le recours à la chirurgie.

L'évérolimus permet parfois une stabilisation des schwannomes vestibulaires et est souvent bien toléré. C'est une option thérapeutique d'efficacité modeste qui peut être envisagée chez des patients dont les schwannomes vestibulaires sont évolutifs mais ne requièrent pas de traitement par chirurgie, radiothérapie ou bévacizumab ou bien quand ces traitements ne sont plus possibles ou plus efficaces. L'association everolimus/octreotide est une option thérapeutique dans les méningiomes des patients NF2 qui ne sont pas ou plus accessibles à un traitement par chirurgie et radiothérapie.

Les indications thérapeutiques des autres tumeurs

La résection chirurgicale reste le traitement de référence des méningiomes chez les patients NF2 en cas de croissance tumorale et/ou d'augmentation de l'œdème cérébral associé, et en cas de symptômes, signes déficitaires et/ou crises d'épilepsie. La radiothérapie adjuvante peut parfois se discuter en cas de méningiome de grade 2 même si la progression tumorale post-chirurgicale semble moins péjorative dans un contexte de NF2 par rapport aux méningiomes de grade 2 sporadiques. La radiochirurgie Gamma-Knife reste une option thérapeutique faisable d'emblée pour les tumeurs de petite taille et en cas de récurrence, sans risque significatif de transformation maligne chez les patients NF2. Elle permet un contrôle tumoral local satisfaisant mais une récurrence à distance est fréquente surtout si le patient est de sexe féminin, s'il a un âge jeune lors du traitement et qu'il a déjà eu plusieurs traitements Gamma Knife pour d'autres méningiomes.

Pour les tumeurs spinales extramédullaires, la chirurgie est le traitement indiqué en cas d'apparition de symptômes de compression médullaire (fatigabilité à la marche, troubles sphinctériens, troubles moteurs ou sensitifs). Les épéndymomes lorsqu'ils deviennent symptomatiques, requièrent une chirurgie d'exérèse susceptible de prévenir la dégradation neurologique et d'améliorer le statut clinique des patients dans des cas sélectionnés, à réaliser par des chirurgiens expérimentés utilisant si possible un monitoring neurophysiologique per-opératoire.

Pour les schwannomes périphériques, en cas de tuméfaction isolée ou de gêne fonctionnelle modérée, une surveillance clinique simple est recommandée. Le risque de transformation maligne des schwannomes périphériques est très faible dans la NF2 avec de très rares cas rapportés ne justifiant pas d'une intervention devant la seule croissance radiologique et/ou clinique. En cas de gêne fonctionnelle importante liée aux douleurs ou aux symptômes sensitifs, une intervention chirurgicale est proposée. En raison de l'objectif essentiellement fonctionnel de la chirurgie, elle sera discutée au cas par cas avec le patient en fonction de ses symptômes.

La chirurgie est habituellement réalisée en ambulatoire sous anesthésie loco-régionale. La voie d'abord chirurgicale est centrée sur la tumeur et permet d'exposer le nerf en amont et en aval de cette dernière. L'échographie peut être utilisée en per-opératoire pour localiser avec précision la tumeur, essentiellement dans le cadre de petits schwannomes intra-dermiques ou de tumeurs intra-musculaires. La stimulation nerveuse permet de vérifier la fonction motrice du nerf en per-opératoire.

Un monitoring EMG per-opératoire est réalisé systématiquement dans la chirurgie du plexus brachial et du plexus lombo-sacré. L'objectif premier de la chirurgie est de respecter la continuité et l'intégrité du nerf. La chirurgie va donc consister en une énucléation du schwannome après ouverture de l'épinèvre sous-grossissement optique.

Les résultats de la chirurgie des schwannomes périphériques sont globalement bons avec une amélioration de la douleur et des symptômes sensitifs dans près de 90% des cas pour les formes sporadiques. Parmi les complications post-opératoires, on retrouve les aggravations de la fonction motrice (11%) et l'apparition d'une nouvelle zone d'hypoesthésie (11%), les nouvelles douleurs étant exceptionnelles (2%). Seules deux séries ont été publiées sur la chirurgie des schwannomes périphériques dans la NF2, qui font toute deux état d'une absence d'augmentation du risque chirurgical.

4.3 La stratégie thérapeutique globale du patient

Il n'y a pas à ce jour de stratégie consensuelle et validée à opposer aux SV de la NF2 dont le profil évolutif et d'extension est extrêmement variable et la prévalence faible.

Quand il n'y pas une révélation aigue de la NF2 ou de déficit, la surveillance initiale est le plus souvent décidée pour éviter tout déficit fonctionnel non justifié par la gravité de l'évolution tumorale. Elle permet aussi de pouvoir apprécier l'histoire naturelle de chaque tumeur et son retentissement clinique. Les désirs du patient et de sa famille (enfants), pleinement informés du pronostic de sa maladie selon le profil d'extension et d'évolution observé et de l'expérience de l'équipe médico-chirurgicale labellisée sont essentielles pour offrir aux patients la solution la mieux adaptée en fonction :

- De son âge et de son état général
- De l'extension et du pronostic de la maladie
- De la taille de la tumeur à traiter
- De l'infiltration fréquente du labyrinthe et de la fossette cochléaire empêchant toute préservation auditive
- De l'audition des deux oreilles et des PEA
- De l'évolution des tumeurs connexes
- De l'antériorité d'une résection controlatérale et de ses conséquences fonctionnelles (surdité, séquelles faciales)

4.4 La prise en charge psychologique du patient et de son entourage

La présence de psychologues dans l'équipe pluridisciplinaire prenant en charge la NF2 est importante voire essentielle car elle permet de proposer une écoute globale du patient et de

l'accompagner tout au long des étapes qui vont marquer sa maladie, dès l'annonce diagnostique.

La NF2 est en effet une maladie complexe qui confronte le patient et son entourage à la double problématique d'une pathologie évolutive et du (pluri)handicap. En proposant un espace où peuvent se dire la souffrance, l'angoisse et les incertitudes quant à l'avenir, Le/la psychologue accompagne les mouvements émotionnels du patient, et soutient les remaniements psychiques qui favoriseront le maintien et l'aménagement des projets de vie. Une attention particulière est apportée à l'entourage, qui partage le quotidien du patient et contribue à la gestion des situations de handicap. A noter le cas particulier des formes familiales, où plusieurs membres d'une même famille peuvent être touchés par la maladie.

Le/la psychologue accompagne l'équipe médicale dans les annonces qui jalonnent les différentes étapes de la maladie, en offrant la possibilité de mener des entretiens conjoints et de discuter les situations dans le cadre d'échanges pluridisciplinaires. Cette dimension est particulièrement importante face à certaines thématiques difficiles telles que le bilan génétique, impliquant le risque de transmission de la maladie, un projet de grossesse, un choix thérapeutique complexe, un accompagnement de fin de vie... La connaissance de la pathologie par les différents professionnels de la consultation pluridisciplinaire est rassurante pour le patient qui n'aura pas besoin de prendre à sa charge le savoir médical ; de même la connaissance de la surdité et la capacité à s'adapter à la communication du patient sont primordiales pour assurer une qualité de l'échange et engager une relation de confiance sur le long terme.

Le/la psychologue doit ajuster son écoute à la demande du patient, qui peut varier selon les étapes de la maladie, avec la problématique et l'angoisse qui y sont rattachées ; il/elle aidera le patient à se positionner face à des options thérapeutiques parfois complexes. Il est important de respecter les défenses psychiques mises en œuvre en cas de refus. Le patient pourra également être accompagné au cours d'une hospitalisation ou bénéficier d'un suivi psychothérapeutique s'il habite à proximité. Avec le développement des téléconsultations, cette technique offre de nouvelles possibilités dans le suivi des patients résidant loin des centres ou qui sont dans l'incapacité de se déplacer.

Le cadre proposé lors de la consultation pluridisciplinaire permet d'investir le/la psychologue comme garant d'un parcours et d'une continuité d'existence qui tente de se maintenir en dépit des altérations physiques et sensorielles, des renoncements et des restrictions imposées par la maladie. Il s'agira de soutenir les ressources psychiques du patient susceptibles d'être mobilisées face aux remaniements imposés par la maladie, et de maintenir aussi longtemps que possible les relations sociales, familiales, et un projet de vie investis, tout en prenant en compte les limites que la maladie impose.

4.5 Recours aux associations de patients

Un contact avec l'association de patients (Association Neurofibromatoses et Recklinghausen-A.N.R.) est proposé à tous les patients NF2 qui fréquentent les centres « maladie rare NF2 ». L'association donne des informations pratiques aux patients, publie pour ses adhérents plusieurs fois par an des lettres d'information sur les Neurofibromatoses avec des mises au point et des news médicales dont l'information a été validée au préalable. L'association de patients participe aussi aux financements de la recherche sur la NF2.

5 Suivi

Pour ce qui est du suivi, les patients doivent avoir au moins une consultation annuelle avec un médecin coordonnant les soins avec, en principe, une IRM cérébrale, et une audiométrie tonale et vocale au minimum, si le patient n'est pas sourd. L'IRM médullaire, s'il y avait des lésions initialement, doit être refaite tous les 3 ans quand il n'y a pas symptôme.

Le but de ce suivi radiologique est d'apprécier l'histoire naturelle et la rare apparition de nouvelles tumeurs après l'âge de 20 à 25 ans et de pouvoir adapter des thérapeutiques, même s'il n'y a pas de nouveau symptôme. Chez les patients diagnostiqués à un stade asymptomatique lors d'une enquête familiale, un bilan doit être pratiqué avec une IRM cérébrale, une IRM du rachis entier ainsi que d'une audiométrie et un suivi, et un éventuel traitement est adapté à la taille des lésions, au bilan fonctionnel et à l'évolution de chacune de ces lésions.

En cas d'urgence neurologique (hypertension intra-crânienne, déficit moteur, troubles de la marche), le patient doit être dirigé vers une structure neurochirurgicale rapidement en fonction de la rapidité de survenue des symptômes. Les urgences neuro-sensorielles (surdité/hypoacousie en particulier sur oreille unique ; troubles visuels) doivent aussi conduire à une consultation d'urgence spécialisée (ORL, ophtalmologiste) pour confirmer le diagnostic et mettre en route un traitement symptomatique. Enfin, un suivi ophtalmologique régulier est nécessaire, en particulier dans les formes sévères.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Michel KALAMARIDES, Centre constitutif de neurofibromatose de type 2 (Service de Neurochirurgie, CHU Pitié-Salpêtrière, 47-83 Boulevard de l'hôpital ; 75013 PARIS Cedex

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Pr. LEJEUNE Jean Paul, Neurochirurgie, CHU de Lille-Hôpital Salengro

Dr. ABOUKAIS Rabih, Neurochirurgie, CHU de Lille-Hôpital Salengro

Pr. LIGUORO Dominique, Neurochirurgie A, CHU de Bordeaux-Hôpital Pellegrin

Pr. DARROUZET Vincent, Otologie et oto-neurochirurgie, CHU de Bordeaux-Hôpital Pellegrin

Pr. DUCRAY François, Neuro-oncologie, CHU de Lyon - GH Est-Hôpital Neurologique P. Wertheimer

Pr. ROCHE Pierre Hugues, Neurochirurgie, CHU de Marseille - Hôpital Nord

Pr. KALAMARIDES Michel, Neurochirurgie, APHP Sorbonne Université- Pitié-Salpêtrière

Dr. PEYRE Matthieu, Neurochirurgie, APHP Sorbonne Université- Pitié-Salpêtrière

Mme CARILLO Christèle, Psychologue, ORL, APHP Sorbonne Université- Pitié-Salpêtrière

Dr. PARFAIT Béatrice, Service de Génétique, APHP Paris Centre-Hôpital Cochin

Mme BAUDET Valérie, déléguée NF2, Association neurofibromatoses et Recklinghausen A.N.R.

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées du centre constitutif de neurofibromatose 2, des centres de compétences associés et de l'association de patient.

Centre Constitutif de Paris

- Paris

Médecin Coordinateur : Pr. Michel KALAMARIDES
Service de Neurochirurgie- Hôpital Pitié Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'hôpital ; 75651 PARIS cedex 13
Mail : secretariat.nf2-schwannomatose.psl@aphp.fr
Tél : 01.42.16.26.04 Fax : 01.42.16.26.16

Centres de compétences associés

-Site de Lille

Médecins coordinateurs :
Dr. ABOUKAIS Rabih
Service de Neurochirurgie- Hôpital Roger Salengro, Avenue du Pr. Emile Laine ; 59037 LILLE
Mail : RABIH.ABOUKAIS@CHRU-LILLE.FR
Tél (standard): 03.20.44.59.62 Tél secrétariat : 03.20.44.66.15

-Site de Bordeaux

Médecins coordinateurs :
Pr. LIGUORO Dominique- Service Neurochirurgie A et Pr Vincent DARROUZET - Unité oto-neurochirurgie
Hôpital Pellegrin, Rue de la Pelouse de Douet ; 33000 BORDEAUX
Mail : dominique.liquoro@chu-bordeaux.fr et vincent.darrouzet@chu-bordeaux.fr
Tél : 05 56 79 55 42 Tél : 05.56.79.55.43

-Site de Lyon

Médecin coordinateur : Pr. DUCRAY François
Service de Neuro-oncologie-GH Est-Hôpital Neurologique P. Wertheimer, 59 boulevard Pinel ; 69677 BRON CEDEX France
Mail : francois.ducray@chu-lyon.fr
Tél : 04 72 35 78 06

-Site de Marseille

Médecin coordinateur : Pr. ROCHE Pierre-Hugue
Service de Neurochirurgie-Hôpital Nord, Chemin des Bourrely ; 13015 MARSEILLE
Mail : pierre-hugues.roche@ap-hm.fr
Tél secrétariat : 04 91 96 86 20 Fax : 04 91 96 89 15

Association de Neurofibromatoses et Recklinghausen

www.anrfrance.fr

Valérie Baudet Tél. : 06.19.13.39.11@vbaudet2@gmail.com

Page facebook : NF2 Crew-Francophone

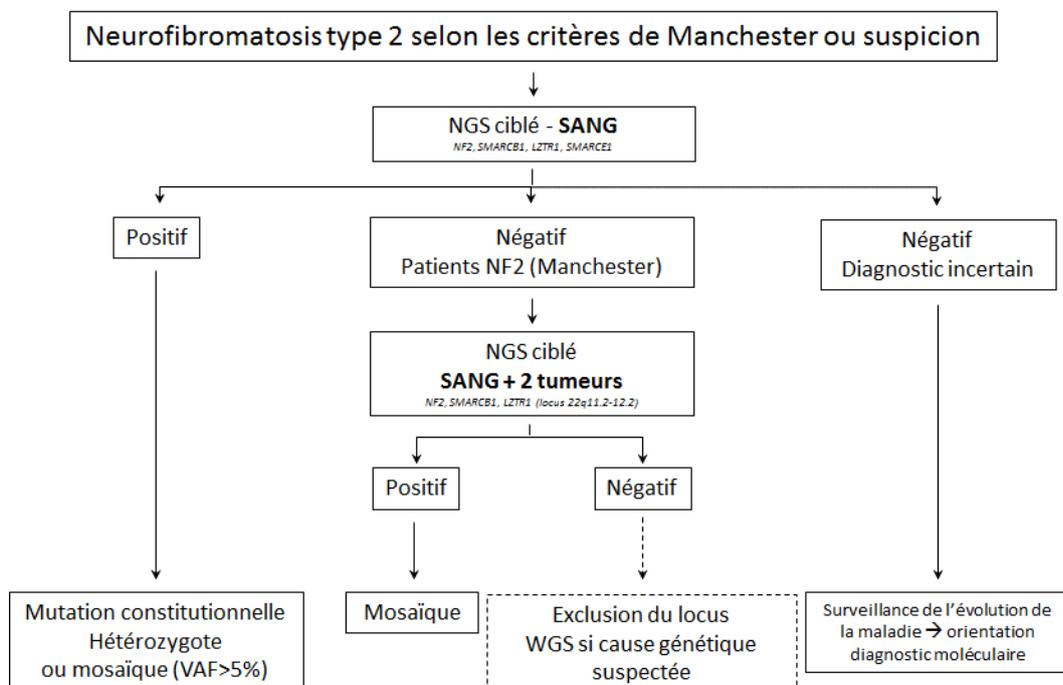
<https://www.facebook.com/groups/153882628141068/?fref=ts>

Annexe 3. Stratégie de diagnostic moléculaire

Des tests moléculaires de haute sensibilité sont actuellement disponibles et la mise en œuvre du séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) en routine dans les laboratoires de diagnostic moléculaire permet une analyse beaucoup plus rapide et plus sensible du gène *NF2* simultanément avec d'autres gènes décrits responsables de syndromes apparentés tels que la schwannomatose (gènes *LZTR1*, *SMARCB1*) ou la méningiomatose (gène *SMARCE1*).

L'étude moléculaire est menée en priorité sur l'ADN extrait à partir du sang du patient. Dans les formes familiales de la maladie, une anomalie moléculaire du gène *NF2* est identifiée dans 90% des cas. Dans les formes sporadiques de la maladie liée à un variant *de novo*, une anomalie moléculaire du gène *NF2* (constitutionnelle hétérozygote ou en mosaïque avec une fréquence allélique >5%) n'est identifiée que dans seulement 25 à 60% des cas. Ce faible taux de détection est expliqué par la fréquence importante de mosaïques somatiques avec un variant pathogène qui peut être absent dans le sang du patient. Dans ce cas, il est possible d'identifier l'anomalie moléculaire en cause grâce à une approche tumorale en recherchant un événement moléculaire commun dans deux tumeurs indépendantes. Les tumeurs associées à la *NF2* présentent une perte de fonction totale du gène *NF2* avec deux événements moléculaires correspondant à l'événement en mosaïque associé à un second événement qui, dans la plupart des cas, est une délétion du locus 22q11.2-22q12.1. L'identification d'un variant commun dans deux tumeurs indépendantes signe le statut de mosaïque somatique. L'étude d'une seule tumeur peut permettre d'identifier un ou des variants candidats qui conduisent à reconsidérer l'analyse dans l'ADN extrait à partir du sang du patient et identifier l'anomalie avec une fréquence allélique pouvant atteindre moins de 1%. En l'absence de tumeur opérée, il est possible d'étudier des tissus d'origine embryologique différente de celle des cellules hématopoïétiques telles que les cellules jugales ou les cellules du tractus urinaire.

Devant un résultat négatif, même après avoir mis en œuvre une approche tumorale, il n'est pas exclu que le gène *NF2* soit tout de même en cause avec une anomalie moléculaire non détectée par la méthode mise en œuvre. Si la cause génétique est suspectée, il est aujourd'hui possible de recourir dans le cadre du soin au séquençage du génome complet en trio (cas index sporadique et ses parents) ou de l'ADN extrait du sang *versus* de la tumeur du patient.



Stratégie de diagnostic moléculaire de la *NF2*.

VAF (*variant allele frequency*) = fréquence allélique de l'allèle identifié

Références bibliographiques

Comes PC, Peyre M, Sanson M, Sterkers O, Bernardeschi D, Kalamarides M. Current Management of Large Vestibular Schwannomas for NF2 Patients in a National Reference Center. *Laryngoscope* 2021 Jan;131(1):E98-E107.

Graillon T, Sanson M, Campello C, Idbah A, Peyre M, Peyrière H, Basset N, Autran D, Roche C, Kalamarides M, Roche PH, Fuentes S, Tabouret E, Barrie M, Cohen A, Honoré S, Boucekine M, Baumstarck K, Figarella-Branger D, Barlier A, Dufour H, Chinot OL. Everolimus and Octreotide for Patients with Recurrent Meningioma: Results from the Phase II CEVOREM Trial. *Clin Cancer Res* 2020 Feb 1;26(3):552-557.

Abi Jaoude S, Peyre M, Degos V, Goutagny S, Parfait B, Kalamarides M. Validation of a scoring system to evaluate the risk of rapid growth of intracranial meningiomas in neurofibromatosis type 2 patients. *J Neurosurg* 2020;134(5):1377-1385.

Jia H, El Sayed MME, Smail M, Mosnier I, Wu H, Sterkers O, Kalamarides M, Bernardeschi D. Neurofibromatosis type 2: Hearing preservation and rehabilitation. *Neurochirurgie* 2018;64(5):348-354.

Carillo C, Kiening M, Bergheimer S, Kalamarides M. Psychological follow-up care of neurofibromatosis type 2 patients and their relatives. *Neurochirurgie* 2018;64(5):381-385.

Louvrier C, Pasmant E, Briand-Suleau A, Cohen J, Nitschké P, Nectoux J, Orhant L, Zordan C, Goizet C, Goutagny S, Lallemand D, Vidaud M, Vidaud D, Kalamarides M, Parfait B. Targeted next-generation sequencing for differential diagnosis of neurofibromatosis type 2, schwannomatosis, and meningiomatosis. *Neuro Oncol* 2018 June;20(7):917-929.

Kalamarides M, Essayed W, Lejeune JP, Aboukais R, Sterkers O, Bernardeschi D, Peyre M, Lloyd SK, Freeman S, Hammerbeck-Ward C, Kellett M, Rutherford SA, Evans DG, Pathmanaban O, King AT. Spinal ependymomas in NF2: a surgical disease? *J Neurooncol* 2018 ;136(3):605-611.

Bonne NX, Risoud M, Hoa M, Lemesre PE, Aboukais R, Le Rhun E, Dubrulle F, Baroncini M, Lejeune JP, Vincent C. Hearing Response Following Internal Auditory Canal Decompression in Neurofibromatosis Type 2. *Neurosurgery* 2019 ;85(3):E560-E567.

Blakeley JO, Ye X, Duda DG, Halpin CF, Bergner AL, Muzikansky A, Merker VL, Gerstner ER, Fayad LM, Ahlawat S, Jacobs MA, Jain RK, Zalewski C, Dombi E, Widemann BC, Plotkin SR. Efficacy and Biomarker Study of Bevacizumab for Hearing Loss Resulting From Neurofibromatosis Type 2-Associated Vestibular Schwannomas. *J Clin Oncol.* 2016 ;34(14):1669-75.

Hearing improvement after bevacizumab in patients with neurofibromatosis type 2. Plotkin SR, Stemmer-Rachamimov AO, Barker FG 2nd, Halpin C, Padera TP, Tyrrell A, Sorensen AG, Jain RK, di Tomaso E. *N Engl J Med* 2009 ;361(4):358-67.

Goutagny S, Raymond E, Esposito-Farese M, Trunet S, Mawrin C, Bernardeschi D, Larroque B, Sterkers O, Giovannini M, Kalamarides M. Phase II study of mTORC1 inhibition by everolimus in neurofibromatosis type 2 patients with growing vestibular schwannomas. *J Neurooncol* 2015 ;122(2):313-20.