



La neurofibromatose de type 2

S. Goutagny¹, D. Bouccara², A. Bozorg-Grayeli², O. Sterkers², M. Kalamarides¹

¹ Service de neurochirurgie, Service d'ORL, Hôpital Beaujon, APHP, Clichy & Faculté de médecine, Paris 7.

² Site NF2 du centre de référence Neurofibromatoses- Île-de-France.

Reçu le : 12/10/2006 ; Reçu en révision le : 19/01/2007 ; Accepté le : 30/01/2007.

RÉSUMÉ

Introduction. La neurofibromatose de type 2 (NF2) est une maladie génétique, à transmission autosomique dominante caractérisée par la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux. **État des connaissances.** Les autres manifestations de la NF2 incluent des méningiomes, des schwannomes, des épéndymomes, localisés en intracrânien ou intrarachidien, ainsi que des lésions cutanées et ophtalmologiques. En l'absence de schwannome vestibulaire bilatéral, un ensemble de critères permet néanmoins de diagnostiquer la NF2. L'expression phénotypique de la maladie est variable. Les principaux facteurs de mauvais pronostic sont un âge précoce à l'apparition des premiers symptômes et un nombre élevé de tumeurs au diagnostic. Le produit du gène *NF2*, Merlin/Schwannomin est aussi impliqué dans le développement de la majorité des schwannomes et méningiomes sporadiques. **Perspectives et conclusion.** La prise en charge des patients NF2 nécessite une équipe oto-neurochirurgicale expérimentée, dans le cadre de « cliniques NF2 ». Une surveillance clinique et paraclinique annuelle prolongée est souhaitable. Un protocole de dépistage familial est proposé. Classiquement, seules les tumeurs symptomatiques sont traitées. Certains proposent une attitude active précoce sur les schwannomes vestibulaires afin de préserver l'audition. Lorsqu'un traitement est indiqué, la chirurgie est le traitement de référence des tumeurs. L'implant auditif du tronc cérébral a une place de choix dans la réhabilitation de l'audition des patients NF2.

Mots-clés : Neurofibromatose 2 • Schwannome vestibulaire • Méningiome • Implant auditif du tronc cérébral • Épéndymome

SUMMARY

Neurofibromatosis type 2.

S. Goutagny, D. Bouccara, A. Bozorg-Grayeli, O. Sterkers, M. Kalamarides, *Rev Neurol (Paris) 2007; 163: 8-9, 765-777*

Introduction. Neurofibromatosis 2 (NF2) is a rare autosomal dominant disease whose hallmark is the development of bilateral vestibular schwannomas. **State of the art.** Other features of NF2 include schwannomas, meningiomas, ependymomas, localized along the central nervous system, schwannomas of the peripheral nerves, cutaneous and ophthalmological manifestations. NF2 can be diagnosed in patients without bilateral vestibular schwannoma with sets of diagnostic criteria. Disease phenotype is variable among patients. Main negative prognostic factors are a young age at onset of symptoms and a high number of tumors at diagnosis. NF2 tumor suppressor gene encodes Merlin/Schwannomin, and is also involved in most sporadic schwannomas and meningiomas. Its functions remains largely unknown. **Perspectives and conclusions.** Treatment and follow of NF2 patients up require oto-neurosurgical teams experienced in NF2. Yearly and life time surveillance is mandatory. A clinical screening protocol is suggested. Classically, only symptomatic lesions are to be treated. Some authors advocate an early proactive strategy against vestibular schwannoma in order to preserve hearing. When a treatment is advisable, surgery remains the treatment of choice for tumors. Auditory brainstem implant must be taken into account in hearing rehabilitation.

Keywords: Neurofibromatosis type 2 • Vestibular schwannoma • Meningioma • Auditory brainstem implant • Ependymoma

INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 2 (NF2) est une maladie génétique, à transmission autosomique dominante dont la caractéristique principale est la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux, anciennement désignée sous le nom de neurinomes de l'acoustique. C'est une maladie rare, dont l'incidence est de 1/25 000 naissances, et potentiellement sévère, responsable d'une diminution notable de l'autonomie et de l'espérance de vie des patients. Elle est le plus

souvent diagnostiquée chez des adultes jeunes, mais peut se révéler à tous les âges de la vie. Les manifestations de la NF2 ne se limitent pas aux schwannomes vestibulaires. D'autres tumeurs bénignes, méningiomes, schwannomes et épéndymomes, sont également rencontrées, localisées aussi bien en intracrânien qu'au niveau rachidien et des manifestations cutanées et ophtalmologiques sont aussi fréquentes. Les schwannomes sont également fréquents au niveau des nerfs périphériques et leur distribution est ubiquitaire. Ces tumeurs sont liées à l'inactivation des deux allèles du gène

Correspondance : M. KALAMARIDES, service de Neurochirurgie, Hôpital Beaujon, 100, boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy Cedex.
E-mail : michel.kalamarides@bjn.aphp.fr

suppresseur de tumeur NF2. L'expression phénotypique de la maladie est variable, et les principaux facteurs pronostiques sont en premier lieu l'âge auquel apparaissent les premiers symptômes, le nombre de tumeurs et le type de mutation en cause. La prise en charge thérapeutique comprend le dépistage et la surveillance des différentes tumeurs. L'exérèse chirurgicale est surtout discutée pour les lésions symptomatiques. La survenue d'une surdité est un événement fréquent et qui constitue un handicap sévère dans l'évolution de la maladie. L'application récente d'une technique qui consiste à stimuler directement le noyau cochléaire, l'implant auditif du tronc cérébral, permet de rétablir une communication auditive dans certaines de ces situations en particulier en cas de surdité totale.

CRITÈRES DU DIAGNOSTIC

La NF2 anciennement dénommée « neurofibromatose acoustique » ou « neurofibromatose centrale » a longtemps été confondue avec la neurofibromatose de type 1, ou maladie de Recklinghausen. La distinction des deux maladies n'a été réellement effective qu'après la localisation des deux gènes distincts responsables de la NF1 et de la NF2, respectivement sur les chromosomes 17 et 22 (Seizinger *et al.*, 1987 ; Rouleau *et al.*, 1987). Actuellement ces deux pathologies répondent à des critères bien établis, qui permettent de les distinguer clairement (Wolkenstein et Decq, 1998). La caractéristique principale de la NF2 est la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux. Ce ne sont cependant pas les seules tumeurs rencontrées dans la NF2, et leur présence n'est pas indispensable au diagnostic. Plusieurs critères diagnostiques ont été proposés. Les critères définis par l'équipe de Manchester (*Tableau I*) (Evans *et al.*, 1992) ont la meilleure sensibilité (Baser *et al.*, 2002c). En particulier, des patients sans histoire familiale de NF2, et sans schwannome vestibulaire bilatéral peuvent être reconnus comme NF2, s'ils présentent, par exemple, l'association de plusieurs tumeurs (méningiomes, schwannomes, épépendymomes) ou une cataracte (*Tableau I*). Ainsi 10 à

Tableau I. – Diagnostic de la neurofibromatose de type 2, critères de Manchester (Evans, 1992).
Manchester criteria for diagnosis of neurofibromatosis type 2 (Evans, 1992).

- A.** Schwannome vestibulaire bilatéral.
- B.** Parent premier degré NF2 et schwannome vestibulaire unilatéral ou deux parmi : méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.
- C.** Schwannome vestibulaire unilatéral et deux parmi : méningiome, schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.
- D.** Méningiomes multiples (deux ou plus) et deux parmi : schwannome, gliome, neurofibrome, opacités lenticulaires subcapsulaires postérieures.

« deux parmi » correspond à deux tumeurs ou deux cataractes

15 p. 100 des patients NF2 ne présentent pas de schwannome vestibulaire bilatéral (*Tableau II*). Il est également admis dans la littérature qu'un patient porteur d'une mutation du gène NF2 doit être considéré comme NF2 quelle que soit l'expression clinique de la maladie.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'incidence de la NF2 a été estimée à 1 pour 25 000 naissances lors d'une étude réalisée dans la région nord-ouest de l'Angleterre comptant 4,1 millions d'habitants. Dans cette même étude, la prévalence de la NF2 était de 1 sur 100 000 habitants, et l'incidence annuelle était de 1 nouveau cas diagnostiqué pour 1 312 000 habitants par an (Evans *et al.*, 2005a). Les seules autres données d'incidence fiables publiées concernent une population plus limitée du sud de la Finlande où l'incidence a été estimée à 1 sur 87 000 naissances (Antinheimo *et al.*, 2000).

Tableau II. – Caractéristiques cliniques des patients NF2 dans 5 études.
Clinical features of five reported series of patients with NF2.

Caractéristiques	Evans <i>et al.</i> , 1992	Parry <i>et al.</i> , 1994	Mautner <i>et al.</i> , 1996	Otsuka <i>et al.</i> , 2003
Nombre de cas	120	63	48	74
Nombre de familles	75	32	44	74
Cas sporadiques	45	17	44	74
Femmes/hommes		26/37	19/29	40/34
Âge de début moyen (années)	22,2	20	17	17,6 (1-53)
Âge moyen au diagnostic en années (extrêmes)	27,5 (5-66)		22 (4-59)	24,1 (1-54)
Schwannome vestibulaire bilatéral (p. 100)	85	92,1	90	100
Schwannome vestibulaire unilatéral (p. 100)	5,8	6,3	6	0
Schwannome intracrânien autre (p. 100)		23,8	29*	24
Méningiomes intracrâniens (p. 100)	45	49,2	58	38
Tumeurs rachidiennes (p. 100)	25,8	67,4	90	35
Tumeurs cutanées (p. 100)	68	67,7	64	70
Cataracte (p. 100)	38	81,0	62	
Gliome (p. 100)	6,6	4,8	6	

* schwannomes du trijumeau seulement

ASPECTS CLINIQUES

Le mode de présentation habituel de la NF2 est l'apparition d'une hypoacousie, retrouvée chez environ 60 p. 100 des patients, généralement unilatérale (Evans *et al.*, 1992 ; Parry *et al.*, 1994 ; Mautner *et al.*, 1996). L'âge auquel surviennent les premiers symptômes a une forte valeur prédictive de la sévérité de la maladie (Baser *et al.*, 2002a ; Otsuka *et al.*, 2003). Le premier signe d'une atteinte sévère est souvent une tumeur autre qu'un schwannome vestibulaire se développant dans la petite enfance. Seulement 15 à 30 p. 100 des formes à début pédiatrique ont des symptômes révélateurs en rapport avec une tumeur vestibulaire (Mautner *et al.*, 1993 ; MacCollin et Mautner, 1998 ; Evans *et al.*, 1999). Des mononeuropathies peuvent s'observer, touchant volontiers le nerf facial. Les anomalies ophtalmologiques sont très fréquentes, et une baisse d'acuité visuelle peut s'observer dès les premières années de vie, liée à des méningiomes de la gaine des nerfs optiques ou à des hamartomes rétinien extensifs. Les caractéristiques cliniques et radiologiques des patients NF2 décrites dans les principales séries de la littérature sont représentées dans le *tableau II*.

TUMEURS

Schwannomes vestibulaires

Le développement de schwannomes vestibulaires bilatéraux est l'élément caractéristique de la NF2. Ils sont le plus souvent responsables des symptômes révélateurs de la NF2, hypoacousie, acouphènes, troubles de l'équilibre. La surdité est le plus souvent progressive (une surdité brusque est également possible) et peu ressentie par le patient quand elle est unilatérale, plus vite gênante quand elle est bilatérale. La survenue d'acouphènes précède souvent la surdité. Les troubles de l'équilibre lors de changements brusques de la position de la tête, ou des sensations vertigineuses sont moins fréquents, et sont alors souvent en rapport avec des tumeurs de volume important. Rarement, lorsque les schwannomes vestibulaires sont volumineux, peuvent être présents un syndrome cérébelleux cinétique voire un tableau d'hypertension intracrânienne par hydrocéphalie. Il est à noter qu'il n'y a pas de parallélisme entre le volume tumoral et l'importance de l'atteinte cochléo-vestibulaire (*Fig. 1d-f*).

D'un point de vue anatomo-pathologique, les schwannomes sont des tumeurs encapsulées constituées uniquement de cellules de Schwann fusiformes entourant le nerf porteur. Deux types histologiques intriqués sont décrits : le type Antoni A (très dense, à cellules allongées, avec parfois des noyaux en palissade), et le type Antoni B (moins cellulaire, d'architecture lâche, contenant souvent des lipides). La tumeur est marquée par la protéine S100 et la vimentine. Dans la NF2, ces tumeurs peuvent être multifocales et ont une architecture plus volontiers lobulaire par rapport aux tumeurs sporadiques (Sobel, 1993). Les aspects principaux des schwannomes vestibulaires en IRM sont décrits *figure 1*.

Le danger de cette tumeur résulte de sa localisation à l'intérieur du conduit auditif interne et surtout de son évolution à l'intérieur de la boîte crânienne. En effet, son développement dans un volume limité par des structures osseuses peut conduire à la compression progressive des nerfs qui se trouvent à proximité. Dans les formes évoluées, cette compression peut s'étendre au cervelet et au tronc cérébral, engageant alors le pronostic vital du patient.

Méningiomes

Les méningiomes sont fréquents et souvent multiples dans la NF2, naissant à partir des cellules arachnoïdiennes des méninges. Les sous types histologiques les plus fréquents sont fibroblastique et transitionnel, plus rarement méningothélial, (Antinheimo *et al.*, 1997). D'un point de vue clinique, une grande partie de ces méningiomes est asymptomatique. Ces tumeurs peuvent se manifester en proportion égale par un tableau d'hypertension intracrânienne en cas de volume important, par un signe de localisation liée à une compression du parenchyme cérébral et par des crises d'épilepsie partielles ou généralisées, en cas d'infiltration piale. Leur aspect IRM est caractéristique et représenté *figure 2*. Parfois, les méningiomes ne forment pas une masse bourgeonnante mais un aspect sessile doublant la dure mère. On parle alors de méningiomes « en plaque » ; un épaississement osseux est très fréquemment associé. Des tumeurs mixtes, c'est-à-dire constituées à la fois de contingents de méningiomes et de schwannomes ont été décrites en particulier dans l'angle pontocérébelleux, et désignées sous le terme de tumeurs de collision (Sobel, 1993).

Schwannomes

Des schwannomes peuvent se développer sur tous les nerfs de l'organisme constitués de cellules de Schwann. En intracrânien, la localisation la plus fréquente après le nerf vestibulaire est le nerf trijumeau (*Fig. 3a*). Des schwannomes multiples de la queue de cheval sont fortement évocateurs de NF2 (*Fig. 3c-d*). Les patients présentent fréquemment des lésions sous-cutanées, directement accessibles à la palpation, souvent multiples, et qui sont responsables de douleurs ou de problèmes esthétiques. Les tumeurs se développant sur les gros troncs nerveux se révèlent par des syndromes douloureux ou des syndromes compressifs (*Fig. 3b*). Le principal diagnostic différentiel des schwannomes est représenté par les neurofibromes, qui sont des lésions siégeant également sur les nerfs, essentiellement dans la peau, caractérisés par l'existence de différents types cellulaires (cellules de Schwann, mastocytes, fibroblastes). Les neurofibromes sont des lésions caractéristiques de la NF1, et ont la particularité de pouvoir dégénérer en tumeurs malignes des gaines nerveuses. Ils ne font pas partie du spectre de la NF2.

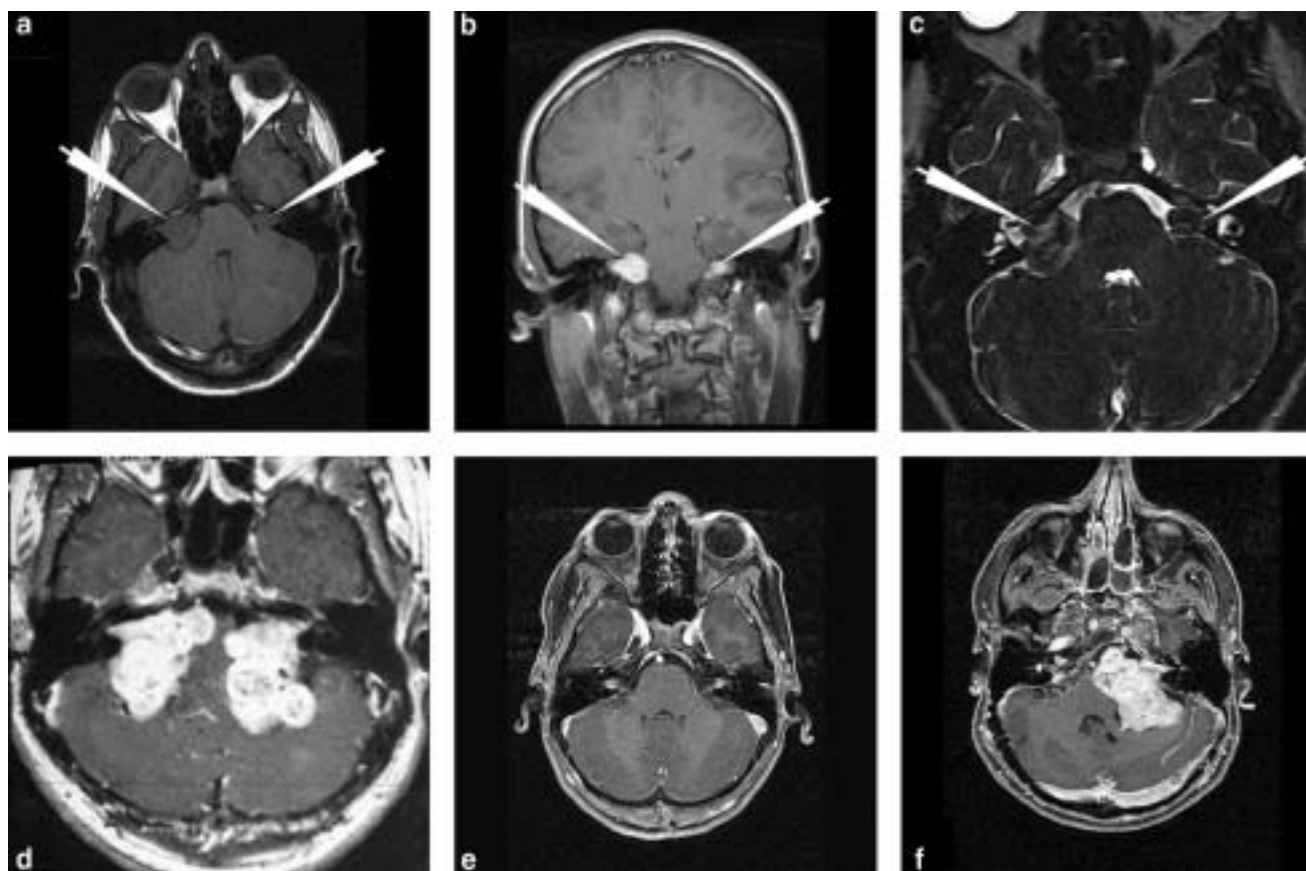


Fig. 1. — Aspects IRM des schwannomes vestibulaires (SV) dans la NF2. (a) coupe axiale T1, SV bilatéraux asymétriques (flèches) : image en isosignal de l'angle ponto cerebelleux, prolongement dans le méat auditif interne. (b) coupe coronale T1 avec Gadolinium. Les SV sont fortement réhaussés par l'injection (flèches). (c) coupe axiale T2. Les SV sont en hyposignal par rapport au liquide cérébro-spinal (flèches). (d, e, f) coupes axiales T1 avec Gadolinium. (d) volumineux SV bilatéraux responsables d'une compression majeure du tronc cérébral et du IV^e ventricule. (e) SV intracanalaires. (f) SV intracanalaires. (f) SV intracanalaires à droite et volumineux SV gauche responsable d'une compression du tronc cérébral et d'une déviation du IV^e ventricule.

MRI aspect of vestibular schwannomas (SV) in NF2 patients. (a) Axial T1-weighted showing bilateral asymmetrical SV (arrows): isointense mass in the cerebello pontine angle involving the internal auditory canal (IAC). (b): coronal T1-weighted showing a strong gadolinium enhancement (arrows). (c) axial T2-weighted: hypointense mass (arrows). (d, e, f) axial enhanced T1-weighted MR image. (d) huge bilateral SV compressing the brainstem and the IVth ventricle compression. (e) SV within the IAC. (f): asymmetrical SV.

La très grande majorité de ces schwannomes ne nécessite pas de traitement particulier. Les schwannomes sous-cutanés sont parfois responsables de douleurs invalidantes, ou peuvent croître de manière importante et poser des problèmes esthétiques ; les schwannomes profonds peuvent comprimer les organes de voisinage. Le traitement repose alors sur les traitements médicamenteux antalgiques et l'exérèse chirurgicale de la lésion en cause.

Épendymomes

Des épendymomes de bas grade sont rencontrés dans la NF2. Ils sont le plus souvent asymptomatiques. Les localisations les plus fréquentes sont le tronc cérébral et la moelle cervicale haute (Fig. 4). La progression vers la malignité

est parfois observée, en particulier en cas de traitement par radiothérapie (Baser *et al.*, 2000).

Tumeurs rachidiennes

La NF2 se caractérise par la grande fréquence de tumeurs rachidiennes multiples. Ces tumeurs sont le plus souvent bénignes et sont de même nature qu'en intracrânien. Schématiquement trois compartiments peuvent être isolés, qui permettent de rendre compte de l'histologie la plus probable des lésions (Mautner *et al.*, 1995 ; Lee *et al.*, 1996). 1) Les lésions intra médullaires opérées correspondent le plus souvent à des épendymomes, mais des astrocytomes et des schwannomes ont également été décrits. Elles sont préférentiellement localisées au niveau cervical. 2) Les lésions

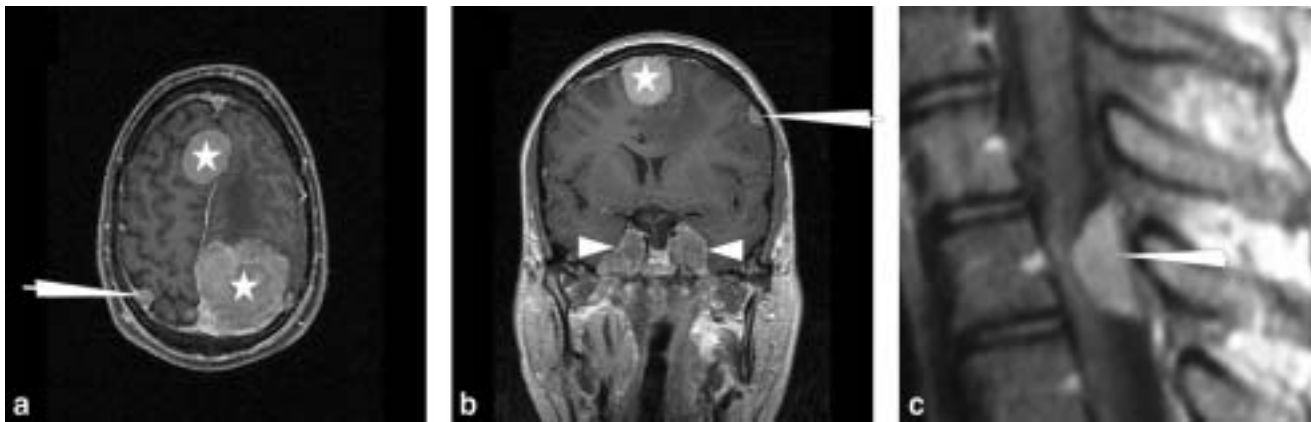


Fig. 2. – Aspect IRM des méningiomes dans la NF2. Séquences pondérées T1 avec Gadolinium, (a) axial et (b) coronal : méningiomes multiples, parasagittaux (étoiles), de la convexité (flèches) et des sinus caverneux (têtes de flèche). (c) : méningiome rachidien responsable d'une compression médullaire.

Meningioma in NF2. Enhanced T1-weighted MR images, (a) axial and (b) coronal: multiple meningiomas, para-sagittal (stars), convexity (arrow), cavernous sinus (arrow heads). (c): spinal meningioma compressing spinal cord.

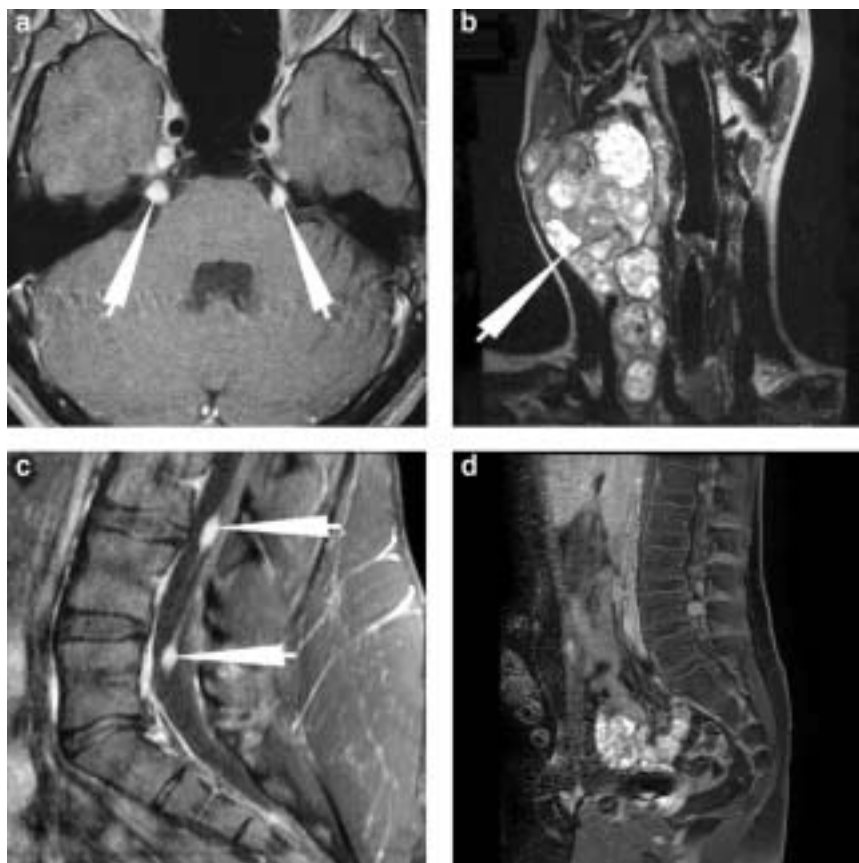


Fig. 3. – Schwannomes dans la NF2. (a) séquence axiale crânienne T1 avec gadolinium montrant des schwannomes bilatéraux des trijumeaux. (b) séquence coronale T1 avec gadolinium cervicale montrant un volumineux schwannome du X responsable d'une compression trachéale. (c-d) séquences sagittales rachidiennes T1 avec gadolinium (c) 2 schwannomes de la queue de cheval. (d) aspect de chapelet de schwannome de la queue de cheval caractéristique de la NF2.

Schwannoma in NF2. (a) axial enhanced T1-weighted MR cranial images showing bilateral trigeminal schwannoma. (b) coronal enhanced T1-weighted MR spinal images showing a huge vagus schwannoma compressing trachea. sagittal enhanced T1-weighted MR spinal images (c-d) multiple spinal roots schwannomas.

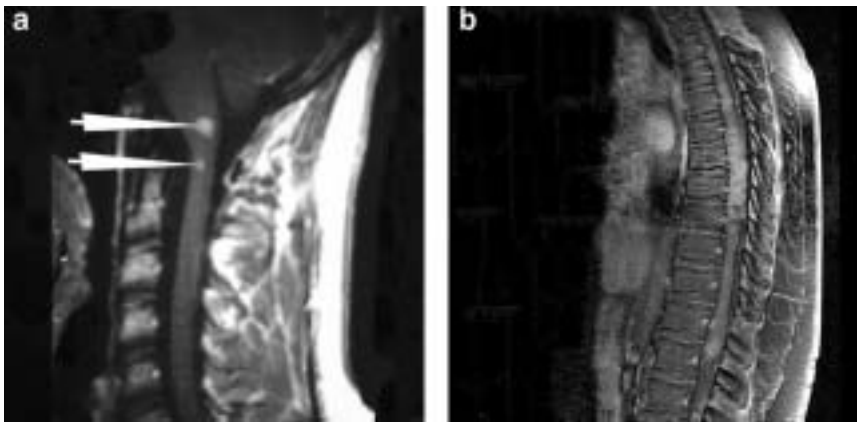


Fig. 4. – Épendymomes dans la NF2. Séquences sagittales T1 avec gadolinium. (a) : 2 lésions à la jonction bulbo-médullaire et cervicale haute. (b) : hypersignal médullaire diffus en rapport avec une tumeur pan-médullaire.

Ependymoma in NF2. Sagittal enhanced T1-weighted MR images. (a): 2 lesions at the junction between medulla and spinal cord, and upper spinal cord. (b): whole spinal cord involvement.

extra médullaires opérées correspondent à des schwannomes (88 p. 100 des tumeurs extra médullaires visibles en IRM pour Patronas *et al.*, 2001) ou à des méningiomes. 3) Les lésions développées au niveau de la queue-de-cheval correspondent généralement à des schwannomes des racines lombaires et/ou sacrées.

Ces trois types de lésions sont fréquemment associés chez un même patient (Fig. 5). Elles sont très souvent asymptomatiques, et découvertes sur une imagerie réalisée pour suspicion de NF2. Elles peuvent ainsi aider à poser le diagnostic de la maladie. Parfois une de ces lésions peut être symptomatique, et c'est en s'appuyant sur les données de l'examen neurologique et l'aspect des différentes lésions en IRM (topographie, taille, caractère compressif sur les structures nerveuses), que la lésion causale pourra être incriminée. Le traitement repose alors essentiellement sur la chirurgie d'exérèse.

Manifestations ophtalmologiques

L'anomalie oculaire la plus fréquente est une cataracte à début précoce, à la fois cataracte postérieure sous capsulaire (Kaiser-Kupfer *et al.*, 1989), et cataracte corticale, retrouvée jusque dans 80 p. 100 des cas (Tableau II). Il s'agit de l'un des critères diagnostiques de la NF2. La plupart du temps asymptomatique, c'est un examen systématique à la lampe à fente qui permet de les mettre en évidence, à condition que l'ophtalmologiste soit familier de cette pathologie. Elles sont rarement responsables des symptômes invalidants, mais peuvent être opérées si tel est le cas. Beaucoup plus rarement, sont retrouvés des hamartomes rétiens, des gliomes du disque optique, et des membranes épitréiniennes, ou des méningiomes de la gaine des nerfs optiques. Ces lésions peuvent parfois évoluer vers la cécité.

Manifestations cutanées

Les manifestations cutanées de la NF2 sont fréquentes (60 p. 100 des patients pour Mautner *et al.*, 1997) et diver-

ses. Il existe au moins trois types de lésions : la plus fréquente est une tumeur en plaque, intra-cutanée, légèrement surélevée, plus pigmentée que la peau autour, avec un excès de pilosité (Fig. 6). Des lésions plus profondes, sous-cutanées, nodulaires, sont fréquemment retrouvées, parfois sur le trajet des troncs nerveux, et correspondent dans la grande majorité des cas à des schwannomes des nerfs périphériques. Le nerf porteur peut en général être palpé à chaque extrémité de la tumeur.

Neuropathies périphériques

L'atteinte du système nerveux périphérique dans la NF2 est avant tout liée à l'existence de schwannomes des nerfs périphériques ; cependant, des mononeuropathies ont également été décrites. Les séries cliniques rapportent des atteintes du nerf périphérique non liées à des tumeurs pour environ 6 p. 100 des patients (Evans *et al.*, 1992 ; Parry *et al.*, 1994). Une étude systématique de 15 patients présentant un phénotype sévère de la maladie a montré des signes cliniques en rapport avec une neuropathie périphérique chez 46,7 p. 100 des patients, et des signes électromyographique chez 66,7 p. 100 d'entre eux (Sperfeld *et al.*, 2002). Ces neuropathies sont de type axonal, avec parfois une participation démyélinisante (Drouet et Créange, 2005).

DONNÉES GÉNÉTIQUES

Une famille de trois générations porteuse de schwannomes vestibulaires a été rapportée dès 1920 (Feiling et Ward 1920). La transmission autosomique dominante a été ensuite confirmée (Gardner et Frazier 1930). Le gène de la NF2 a été localisé sur le chromosome 22 (Rouleau *et al.*, 1987), puis identifié en 1993. Il code pour une protéine de 595 acides aminés appelée merlin (Trofatter *et al.*, 1993) ou schwannomin (Rouleau *et al.*, 1993). La pénétrance clinique de la maladie est très forte : 90 p. 100 des porteurs de mutation développent des symptômes avant l'âge de 45 ans.

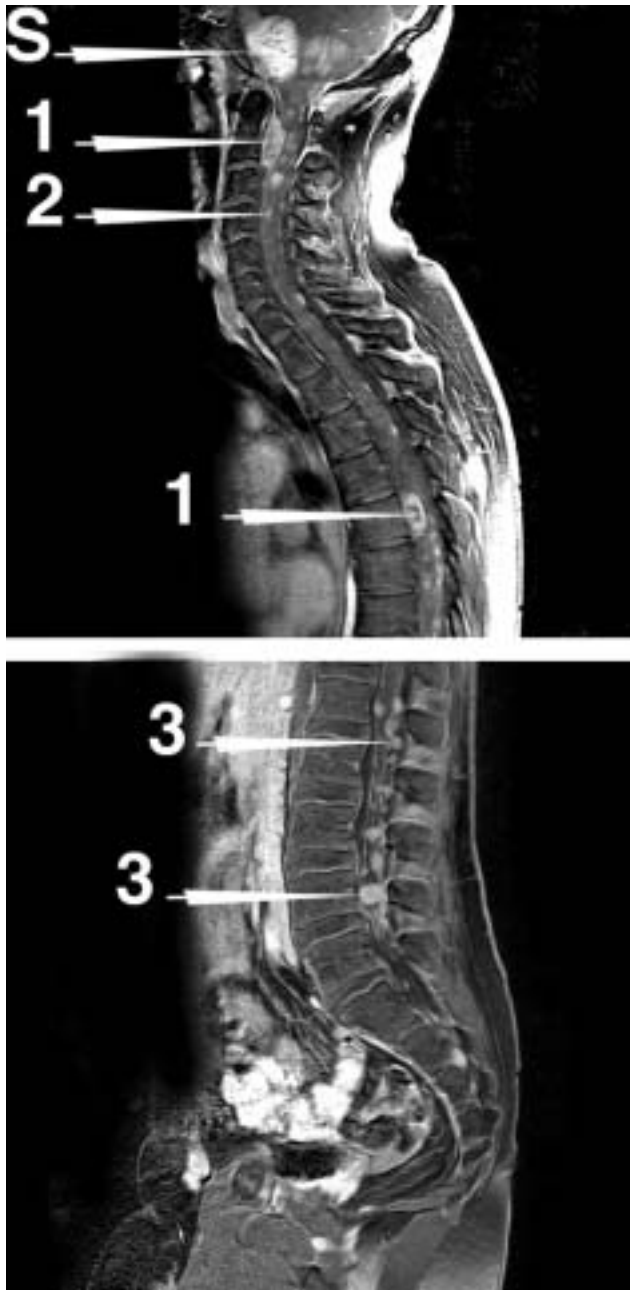


Fig. 5. — association de tumeurs rachidiennes multiples dans la NF2 représentées sur une IRM de la fosse postérieure et du rachis en coupe sagittale T1 gadolinium : 1) méningiomes, 2) épendymomes, 3) schwannomes. À noter S) volumineux schwannome vestibulaire.

Multiple spinal tumours in NF2 on sagittal T1-weighted enhanced MR images of posterior fossa and spinal cord. 1) meningioma, 2) ependymoma, 3) schwannoma. Note : S) huge SV.

Cinquante pour cent des cas de NF2 sont dus à une néomutation (Evans *et al.*, 1992) ; en particulier, les formes sévères correspondent souvent à des néomutations, contrairement aux formes familiales atténuées. Parmi les patients, il existerait une proportion non négligeable d'individus mosaï-

ques, de l'ordre de 25 p. 100 (Kluwe *et al.*, 2003). Ce phénomène permettrait d'expliquer l'apparent effet d'anticipation qui est observé dans certaines familles NF2 et également les variations phénotypiques observées chez des individus non apparentés présentant la même mutation. Les manifestations cliniques et l'évolution sont relativement similaires au sein de chaque famille, en revanche, les variations phénotypiques interfamiliales sont plus marquées (Parry *et al.*, 1994). Les techniques standard de recherche de mutation permettent d'identifier la mutation germinale causale dans seulement 30 à 60 p. 100 des cas, en fonction des techniques utilisées et à cause de la fréquence élevée d'individus mosaïques où la mutation est absente des leucocytes (Merel *et al.*, 1995). L'identification de la mutation somatique du gène *NF2* restreinte aux tumeurs permet de faire le diagnostic de mosaïcisme (Kluwe *et al.*, 2003).

Les tumeurs qui surviennent dans le cadre de la NF2 sont liées à l'inactivation biallélique du gène *NF2* dans la population cellulaire concernée (cellules de Schwann pour les schwannomes, et cellules arachnoïdiennes pour les méningiomes). La première copie est en général perdue sous la forme d'une mutation de la séquence codante de *NF2* héritée avec l'ovule ou le spermatozoïde (mutation germinale), la seconde copie étant perdue lors d'un événement somatique. La perte de la protéine NF2 est également à l'origine de la quasi-totalité des schwannomes sporadiques et d'environ 60 p. 100 des méningiomes sporadiques (Ruttledge *et al.*, 1994). Cette inactivation biallélique du gène *NF2* dans les tumeurs fait que ce gène peut être considéré comme un gène suppresseur de tumeur.

Merlin/Schwannomin, produit du gène NF2

Schwannomin fait partie de la famille des protéines dites de bande 4.1. Elle présente de fortes homologues de séquence avec une sous-famille comprenant l'Ezrin, la Radixin et la Moesin, plus communément appelées ERM, qui lient le cytosquelette d'actine à de nombreuses protéines associées à la membrane cellulaire. Ces protéines sont composées d'une partie N-terminale (domaine FERM permettant l'ancrage à la membrane) et d'une moitié C-terminale (domaine en hélice alpha suivit d'un domaine C-ERMAD (pour ERM Association Domain) contenant un domaine d'interaction avec l'actine). Les domaines N- et C-terminaux peuvent interagir. L'interaction intermoléculaire conduit à la formation de polymère. Les ERM sont alors dans une conformation dite ouverte. Si l'interaction est intramoléculaire, la conformation est fermée. Les ERM ne peuvent plus se lier à l'actine et elles sont considérées comme inactives. La merlin-Schwannomin peut passer d'une conformation fermée à une conformation ouverte, principalement à la suite de la phosphorylation d'un résidu thréonine situé près de l'extrémité C-terminale par les kinases de la famille PAK (Kissil *et al.*, 2002).

Depuis son identification par clonage positionnel en 1993, le gène *NF2* a fait l'objet de nombreuses études. Bien



Fig. 6. – Lésion cutanée caractéristique de la NF2. Tumeur en plaque, intra-cutanée, légèrement surélevée, hyperpigmentée, avec un excès de pilosité.

Typical cutaneous lesion in NF2. Plaque-like intracutaneous tumour, slightly raised, hairy, darker than surrounding skin.

qu'elles aient apporté un certain nombre d'informations, les mécanismes par lesquels schwannomin exerce son rôle de suppresseur de tumeur ne sont que partiellement compris. Trois approches principales ont été utilisées pour comprendre les rôles biologiques du gène *NF2* et de son produit, schwannomin (pour revue, McClatchey & Giovannini, 2005).

ÉTUDE DES RELATIONS STRUCTURE-FONCTION DE SCHWANNOMIN

Les recherches menées sur les relations structure fonction de schwannomin s'accordent sur un point : le domaine FERM détermine la localisation de la protéine. Cependant, d'autres études apportent des résultats contradictoires. Ainsi, dans des cultures de schwannome de rat, l'expression respective des moitiés N- et C-terminales de schwannomin entraîne un ralentissement de la prolifération. Chez la drosophile, l'inactivation de *Nf2* entraîne la mort au stade larvaire. La réintroduction du domaine FERM permet la restauration d'un phénotype viable, pas celle du domaine C-terminal. Il semble donc que l'activité des moitiés N- et C-terminales de schwannomin diffère en fonction de l'organisme, voire du type cellulaire.

L'IDENTIFICATION DE PARTENAIRES MOLÉCULAIRES DE SCHWANNOMIN

De nombreux interacteurs de schwannomin ont été identifiés à ce jour soit par double hybride, soit par chromatographie d'affinité utilisant schwannomin comme appât, soit par co-immunoprécipitation. La plupart de ces interacteurs sont communs à schwannomin et aux ERM. Ils sont impliqués dans diverses fonctions cellulaires comme l'adhésion (intégrine- $\beta 1$, β -caténine, CD44) ou le trafic vésiculaire (EBP50/NHERF, un interacteur du canal sodium-proton). Leur localisation membranaire et leur interaction avec le domaine FERM de schwannomin suggèrent qu'ils sont plus particulièrement impliqués dans la localisation subcellulaire de celle-ci. Les conséquences fonctionnelles de la perte de ces interactions n'ont pas été étudiées. L'importance de ces interactions dans le contrôle de la prolifération reste encore très spéculative. D'autres partenaires moléculaires de

schwannomin, non encore identifiés, jouent probablement un rôle majeur dans le contrôle de la prolifération.

Étude par perte de fonction

Jusqu'à l'obtention des souris porteuses de l'inactivation conditionnelle de *Nf2*, ce type d'étude était mené sur des lignées cellulaires établies à partir de schwannomes humains. Le biais le plus important était alors l'absence de point de comparaison. La possibilité d'inactiver *Nf2* dans des cultures de cellules primaires a permis d'étudier les conséquences directes de la perte d'expression de schwannomin. Des travaux dans des cultures de fibroblastes et de kératinocytes primaires murins ont montré que schwannomin ne contrôle pas la vitesse de prolifération dans ces types cellulaires mais régule le contact entre cellules et l'inhibition de la prolifération qui en résulte (Lallemant *et al.*, 2003).

Il a été récemment mis au point une technique d'isolement et de purification de cellules de Schwann à partir de nerfs de souris adultes ou à partir d'embryons entiers. Cette avancée permet d'étudier les conséquences de l'inactivation de *Nf2 ex vivo*, dans les cellules de Schwann : perte de l'inhibition de contact et prolifération à très haute densité (résultats non publiés). Le développement récent de modèles animaux de schwannomes et de méningiomes humains par inactivation conditionnelle du gène *Nf2* dans des cellules normales schwanniennes et arachnoïdiennes murines, est prometteur pour le développement d'études pré-cliniques, reposant sur la possibilité de surveillance radiologique au long cours (Kalamarides *et al.*, 2002 ; Giovannini *et al.*, 2000).

ASPECTS RADIOLOGIQUES ET MESURE DES TUMEURS

L'IRM avec injection de gadolinium est actuellement la clé de voûte de l'exploration radiologique du patient NF2 permettant d'explorer l'ensemble du crâne et du rachis en une session unique. L'IRM permet en effet de dépister les

Tableau III. – Diagnostic et suivi de la neurofibromatose de type 2.
Diagnosis and follow-up of neurofibromatosis type 2.

Examen	Initial	Tous les ans
Anamnèse	X	X
Examen clinique (neurologique, cutané)	X	X
Examen audio vestibulaire complet : audiométrie tonale et vocale après tympanoscopie, PEA, épreuves caloriques	X	X
IRM crânienne et spinale sans et avec gadolinium, en séquences pondérées T1, T2, avec suppression de graisse en cas de chirurgie préalable, acquisitions 3D, coupes axiales et coronales	X	X
Examen ophtalmologique : acuité visuelle, fond d'œil, examen à la lampe à fente	X	X
Recherche de mutation	X	

tumeurs, de caractériser leurs aspects principaux et ainsi d'évaluer leur nature, rendant possible le diagnostic quasi-certain de la plupart des cas de NF2. L'IRM est l'outil de référence pour le suivi évolutif des tumeurs par la comparaison de leur taille sur les examens successifs (*Tableau III*). Un protocole radiologique de suivi des patients a été récemment proposé dans une étude clinique de surveillance de l'histoire naturelle de la NF2 (données non publiées). Les séquences d'acquisitions et les techniques de mesure doivent être standardisées pour permettre une meilleure reproductibilité dans le temps ; l'utilisation de la mesure des volumes tumoraux permet une plus grande précision (Slattery *et al.*, 2005). Il est essentiel de toujours prendre comme référence la même IRM, idéalement la plus ancienne, afin de ne pas négliger une croissance faible, mais continue des tumeurs : en effet, sur des examens de qualité moyenne, la croissance tumorale ne devient objectivable qu'à partir d'une augmentation de diamètre supérieur à 2 mm par an.

DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

La NF2 a longtemps été confondue avec la NF1, mais ces deux entités sont à présent bien individualisées. La NF1 est une maladie beaucoup plus fréquente que la NF2 (incidence de l'ordre de 1 pour 3 000 à 3 500 naissances), à expression essentiellement cutanée. Les atteintes du système nerveux central comportent essentiellement des gliomes de voies optiques (66 p. 100 des tumeurs du système nerveux central, Guillamo *et al.*, 2003), surtout évolutifs avant l'âge de 6 ans, et de rares glioblastomes. Le pronostic de la NF1 est bien meilleur que celui de la NF2 (Wolkenstein et Decq 1998). Contrairement à la NF2, il n'est pas observé d'excès de schwannomes ou de méningiomes dans la NF1 (McGaughan *et al.*, 1999).

En fait, les principales difficultés diagnostiques se posent dans les cas pédiatriques pour lesquels la présentation peut

être particulièrement atypique et prendre du temps avant de réunir tous les critères diagnostiques. Les patients porteurs d'une schwannomatose sont parfois confondus avec des patients NF2 dans la mesure où les patients NF2 peuvent se présenter initialement avec des schwannomes sous cutanés ou spinaux. Cependant les patients atteints de schwannomatose n'ont pas, par définition, de schwannome vestibulaire, ni de méningiome (MacCollin *et al.*, 2005). De même, les patients porteurs de méningiomatose ne développent pas les autres manifestations cliniques de la NF2, en particulier les schwannomes (Evans *et al.*, 2005b). La survenue de deux schwannomes vestibulaires sporadiques chez un même patient est une éventualité rare et théorique (incidence de 1 sur 1 à 2 millions), et l'enjeu thérapeutique, dans ce cas, est de toute façon superposable à celui des patients NF2.

PRONOSTIC

Le pronostic de la NF2 reste réservé malgré les progrès diagnostiques et thérapeutiques majeurs réalisés au cours de ces dernières décennies. Evans *et al.*, 1992, ont évalué la survie moyenne de ces patients à 62 ans. Baser *et al.*, 2002b, dans une étude portant sur les facteurs prédictifs du risque de mortalité chez 368 patients NF2, ont retrouvé plusieurs variables informatives : le risque de mortalité était plus important lorsque l'âge de diagnostic était plus précoce, et lorsque des méningiomes intracrâniens étaient présents. Ce risque était moins important pour les patients pris en charge dans des centres spécialisés, comparativement à ceux qui sont pris en charge dans des centres non spécialisés ce qui pousse à une prise en charge adaptée dans des « cliniques NF2 » s'occupant d'un nombre important de patients.

Les deux sous groupes de malades classiquement définis comme les types Wishart, le plus sévère, et Gardner, plus modéré et comportant essentiellement des schwannomes vestibulaires, correspondent bien à ces données (Wishart 1822, Gardner et Frazier 1930). Un critère simple et fiable d'évaluation de la sévérité de la maladie est un âge d'apparition des premiers symptômes inférieur à 20 ans (Parry *et al.*, 1994). La valeur prédictive de ce critère sur l'évolution ultérieure de la maladie a été validée dans des études longitudinales, en particulier sur le taux de croissance des schwannomes vestibulaires (Baser *et al.*, 2002a ; Mautner *et al.*, 2002), et le risque de décès des patients NF2 (Baser *et al.*, 2002b ; Otsuka *et al.*, 2003).

Le devenir fonctionnel de ces patients est également compromis, un grand nombre d'entre eux devenant sourds au cours de l'évolution de la maladie, quels que soient les traitements entrepris. La paralysie faciale est également un événement redouté de l'évolution. La large diffusion des atteintes possibles de la maladie peut être responsable de l'accumulation de handicaps sévères. La vision peut être compromise par une cataracte, le développement excessif d'hamartomes rétiens, des méningiomes de la gaine des

nerfs optiques ou par des ulcérations cornéennes sévères post-paralysie faciale. Les schwannomes des nerfs crâniens peuvent entraîner une paralysie faciale, ou des troubles de la déglutition. Les tumeurs rachidiennes ou les atteintes des nerfs périphériques peuvent être responsables de déficits sensitifs et moteurs des membres, de troubles sphinctériens. Il faut cependant noter que peu de nouvelles tumeurs apparaissent au cours de l'évolution chez les patients adultes ce qui permet d'envisager une programmation thérapeutique « à la carte » (Da Cruz *et al.*, 2000).

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

L'objectif thérapeutique est orienté vers le maintien de la qualité de vie (Evans *et al.*, 2005c). Les patients NF2 présentent de nombreuses tumeurs dont l'histologie est en règle générale bénigne. Le potentiel évolutif de ces lésions n'est pas prédictible, et certaines peuvent rester stables longtemps.

Le principe général est actuellement, de ne traiter que les lésions symptomatiques ou en croissance rapide. Dans tous les cas, une surveillance clinique et radiologique au minimum annuelle et prolongée à vie doit être proposée. Le suivi par une équipe oto-neurochirurgicale ayant une grande expérience de la pathologie permet d'améliorer le pronostic de ces patients (Baser *et al.*, 2002b).

Le principal enjeu thérapeutique concerne les schwannomes vestibulaires. En effet, leur présence bilatérale peut entraîner une surdité rétrocochléaire non appareillable par des moyens conventionnels. Un schwannome associé à une compression significative du tronc cérébral (en général tout schwannome vestibulaire d'un diamètre supérieur à 3 cm dans l'angle ponto-cérébelleux) doit être retiré en premier quel que soit le statut auditif. Lorsque la tumeur est de petite taille, une surveillance clinique et radiologique est proposée. Dans ces mêmes cas, une stratégie chirurgicale pro-active de préservation de l'audition peut aussi être tentée. Les meilleures séries décrivent un taux de préservation d'une audition mesurable chez des patients sélectionnés de l'ordre de 57 à 70 p. 100 (Brackmann *et al.*, 2001). Les principales difficultés sont représentées par le caractère volontiers multifocal de la tumeur sur le nerf vestibulaire et le volume tumoral souvent important au diagnostic (Samii *et al.*, 1997). Un autre enjeu thérapeutique est représenté par la préservation de la fonction faciale, particulièrement menacée lors du traitement chirurgical. Le risque particulier chez le patient NF2 après chirurgie bilatérale est la survenue d'une diplégie faciale avec toutes ses conséquences dramatiques.

Les recommandations pour la prise en charge de ces patients restent controversées, en particulier le choix du moment de l'intervention et de la voie d'abord. La tendance a été jusqu'à présent d'attendre jusqu'à ce que l'audition se soit détériorée avant de retirer la tumeur (NIH consensus développement conférence, 1994). Les patients sont donc en général opérés quand la tumeur atteint une taille impor-

tante ; toute tentative de préservation de l'audition est alors illusoire et la préservation du nerf facial devient difficile. Des attitudes plus interventionnistes sont proposées : certains chirurgiens sont en faveur de l'exérèse du plus volumineux schwannome en essayant de conserver l'audition tandis que d'autres chirurgiens optent pour l'exérèse de la plus petite tumeur afin d'avoir le maximum de chance de conserver l'audition (Slattery *et al.*, 1998 ; Brackmann *et al.*, 2001). Si l'exérèse du premier schwannome a permis de conserver l'audition, l'exérèse du second schwannome peut être envisagée à distance. Si l'audition n'a pas pu être conservée, le second schwannome est surveillé jusqu'à ce que l'audition soit inutile ou que le schwannome comprime le tronc cérébral ou en cas de croissance tumorale rapide.

Des options chirurgicales « minimalistes » ont été tentées avec parfois des succès, mais n'ont jamais été appliquées à de grandes séries de patients : l'exérèse incomplète du second schwannome malgré des risques d'aggravation de la surdité (Samii, 1995) et la décompression du conduit auditif interne par voie sus pétreuse en cas d'aggravation de la surdité ou de fluctuation avec des résultats de toute façon toujours transitoires (Gadre *et al.*, 1990).

Deux autres options thérapeutiques sont également proposées : la radiochirurgie (administration d'une dose unique en conditions stéréotaxiques) et la radiothérapie fractionnée (Chan *et al.* 2005). Elles offrent la possibilité d'un traitement moins invasif que la microchirurgie. Les résultats de la radiochirurgie, en particulier en termes de contrôle tumoral, sont inférieurs à ceux qui sont rapportés pour les schwannomes vestibulaires sporadiques (Roche *et al.*, 2004). L'évaluation de l'efficacité de ces techniques doit se faire en comparaison de l'histoire naturelle des tumeurs qui n'est pas parfaitement connue. La mise en évidence d'une amélioration du cours évolutif de la maladie par le traitement passe donc par la comparaison à un contrôle. Aucune équipe n'a pour l'instant réussi à mener à bien une étude de qualité, prospective, randomisée, en aveugle, permettant de prouver l'efficacité de la technique. Des évaluations comparant, par exemple, les taux de croissance d'un schwannome vestibulaire irradié au schwannome controlatéral non traité (Rowe *et al.*, 2003) ne sont pas en mesure de démontrer l'efficacité du traitement, ces taux de croissance n'étant pas identiques (Slattery *et al.*, 2004). D'autre part, le risque d'induction de nouvelles tumeurs et de transformation maligne radio-induite existe, même s'il est rare (Shin *et al.*, 2002), et doit particulièrement être pris en compte chez des patients présentant une pathologie génétique qui prédispose à la formation de tumeurs (Evans *et al.*, 2006). Ces traitements doivent cependant être discutés, en particulier chez les patients présentant des formes très sévères, au pronostic vital défavorable, et chez qui la chirurgie est considérée comme dangereuse.

Le développement récent de l'implant auditif du tronc cérébral modifie les possibilités thérapeutiques (Auditory Brainstem Implant en anglais).

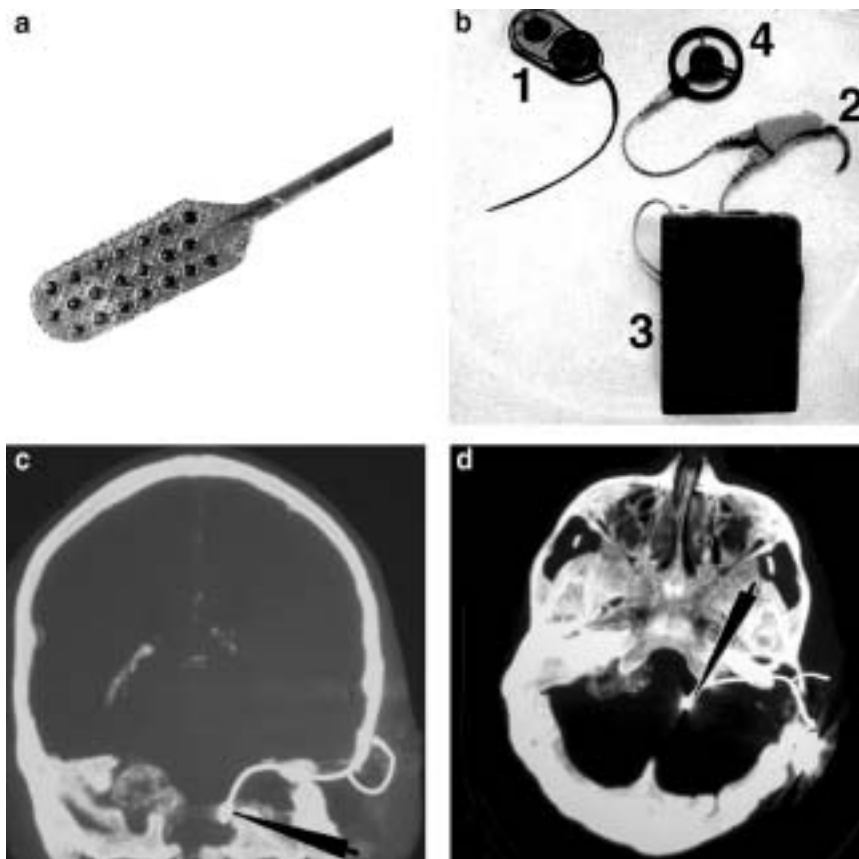


Fig. 7. – Implant auditif du tronc cérébral. Le porte électrode (21 électrodes) (a) est relié à (b) un aimant implanté en sous cutané (1). Les sons sont captés par un microphone contour d'oreille (2), puis traités dans le boîtier (3). Le signal électrique est ensuite transmis aux électrodes via l'antenne (4) positionné en regard de l'aimant implanté. Scanner en fenêtrage osseux en coupes coronale (c) et axiale (d) montrant le bon positionnement du porte électrode (flèche noire) dans le récessus latéral au contact des noyaux cochléaires.

Auditory Brainstem Implant. An electrode holder (21 electrodes) (a) is connected (b) to a subcutaneous magnet (1). Sounds are perceived by a microphone (2), processed (3) and electric signals are transmitted to the implanted magnet (1) through a device (4). Coronal (c) and axial (d) CT scan images showing the electrode array (black arrow) in good location, on the cochlear nucleus through the lateral recess.

Cet appareil permet de coder le son en impulsions électriques au niveau des noyaux cochléaires du tronc cérébral. Pour cela, le signal sonore est recueilli par un microphone oreillette, puis filtré et traité (Fig. 7). Des impulsions électriques sont ainsi générées, et transmises au complexe des noyaux cochléaires du tronc cérébral par l'intermédiaire d'une électrode multicanaux insérée dans le récessus latéral du quatrième ventricule, libre de toute tumeur (Nevison *et al.*, 2002). La tonotopie respectée au niveau des noyaux cochléaires permet alors que l'information auditive soit projetée sur les aires auditives corticales. La reconnaissance des bruits, des sons, des phrases et des mots nécessite une rééducation orthophonique soutenue et idéalement, une maîtrise de la lecture labiale.

L'objectif de l'implant est de redonner au patient une perception des signaux d'alerte. Dans les cas les plus favorables, une conversation avec l'implant seul peut être possible (Sollman *et al.*, 2000). Initialement, l'implant auditif du tronc cérébral était mis en place lors de l'exérèse du deuxième schwannome en cas de mauvaise audition ou de croissance tumorale menaçante. Les indications d'implantation évoluent et certains auteurs proposent une implantation lors de l'exérèse du premier schwannome même en cas d'audition controlatérale utile, permettant d'optimiser la rééducation orthophonique et la qualité des résultats en cas

de survenue d'une surdité totale. L'implantation est aussi envisageable chez un patient sourd total, à distance de l'exérèse des deux schwannomes vestibulaires (en sachant que le délai de déprivation auditive est un élément pronostique) voire même après échec de la radiochirurgie (Kalamirides *et al.*, 2001 ; Otto *et al.*, 2002 ; Wu *et al.*, 2000). Il apparaît que l'implant auditif du tronc cérébral est plus facile à insérer si le tronc cérébral n'a pas été déformé par un gros schwannome et que les corps cellulaires au niveau des noyaux cochléaires sont encore fonctionnels s'ils n'ont pas subi de compression prolongée (Colletti et Shannon, 2005). Ainsi, il existe un dilemme entre laisser grossir un schwannome vestibulaire avec une audition préservée et avoir les meilleures chances de réhabilitation auditive à long terme avec un implant auditif du tronc cérébral précoce. La mise en place d'un implant cochléaire est une option à considérer en cas de conservation anatomique du nerf auditif après traitement d'un schwannome vestibulaire, à condition d'avoir une réponse auditive à la stimulation électrique de la cochlée (test au promontoire) (Lustig *et al.* 2006). De nouveaux espoirs sont placés d'une part dans l'implant auditif du tronc cérébral avec électrodes pénétrantes (quelques patients implantés aux USA, données non publiées) et dans l'implant auditif du mésencéphale, en cours de développement pré-clinique, qui pourrait permettre

d'adresser le signal électrique directement au niveau des noyaux auditifs du colliculus inférieur (Lim *et al.* 2006).

PROTOCOLE DE DÉPISTAGE FAMILIAL CLINIQUE

Les enfants des patients affectés doivent être considérés à 50 p. 100 de risque de NF2 et le dépistage doit commencer précocement (Evans *et al.*, 2005c). Cataractes et autres anomalies oculaires peuvent affecter la vision dès le début, et les autres tumeurs (en particulier les méningiomes intracrâniens) peuvent survenir avant l'âge de 10 ans. La première IRM peut être réalisée vers l'âge de 10-12 ans, ou plus tôt dans les familles sévèrement atteintes ; il est en effet rare que les tumeurs soient symptomatiques avant cet âge. De plus, le bénéfice d'un traitement proactif des schwannomes vestibulaires infra centimétrique n'est pas encore clairement établi. Des tests audiométriques et des potentiels évoqués auditifs peuvent être utiles, mais tous les patients doivent être suivis par IRM en raison de croissance tumorale sans détérioration auditive. La croissance des schwannomes vestibulaires étant plus importante chez les patients de moins de 20 ans, le dépistage par IRM tous les 2 ans avant 20 ans et tous les 3 ans pour les plus âgés semble suffisant chez les individus à risque asymptomatiques et sans tumeur visible. Une fois que l'existence de tumeurs est établie, la surveillance annuelle doit être envisagée jusqu'à ce que la vitesse de croissance individuelle soit établie.

CONCLUSION

La NF2 est une maladie génétique sévère, caractérisée par la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux. La NF2 comporte de nombreuses autres manifestations, comme des méningiomes, des épendymomes, des schwannomes des nerfs crâniens et périphériques, ainsi que des manifestations cutanées et ophtalmologiques. Un des enjeux thérapeutiques majeurs est le traitement des schwannomes vestibulaires bilatéraux, et la prise en charge du risque de surdité. L'implant du tronc cérébral est une solution pour la réhabilitation de l'audition des patients sourds. Le regroupement de la prise en charge des patients dans des centres de référence pluridisciplinaires pour cette maladie rare est indispensable pour améliorer la connaissance de l'histoire naturelle de la maladie et mettre en place des études cliniques. La compréhension des mécanismes moléculaires à l'origine du développement des tumeurs permettra, dans l'avenir, de proposer des approches thérapeutiques nouvelles.

RÉFÉRENCES

- ANTINHEIMO J, HAAPASALO H, HALTIA M *et al.* (1997). Proliferation potential and histological features in neurofibromatosis 2-associated and sporadic meningiomas. *J Neurosurg*, 87: 610-614.
- ANTINHEIMO J, SANKILA R, CARPEN O, PUKKALA E, SAINIO M, JAASKELAINEN J. (2000). Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology*, 54: 71-76.
- BASER ME, EVANS DG, JACKLER RK, SUJANSKY E, RUBENSTEIN A. (2000). Neurofibromatosis 2, radiosurgery and malignant nervous system tumours. *Br J Cancer*, 82: 998.
- BASER ME, MAKARIOU EV, PARRY DM. (2002a). Predictors of vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*, 96: 217-222.
- BASER ME, FRIEDMAN JM, AESCHLIMAN D *et al.* (2002b). Predictors of the risk of mortality in neurofibromatosis 2. *Am J Hum Genet*, 71: 715-723.
- BASER ME, FRIEDMAN JM, WALLACE AJ, RAMSDEN RT, JOE H, EVANS DG. (2002c). Evaluation of clinical diagnostic criteria for neurofibromatosis 2. *Neurology*, 59: 1759-1765.
- BRACKMANN DE, FAYAD JN, SLATTERY WH *et al.* (2001). Early proactive management of vestibular schwannomas in neurofibromatosis type 2. *Neurosurgery*, 49: 274-280.
- CHAN AW, BLACK PM, OJEMANN RG *et al.* (2005). Stereotactic radiotherapy for vestibular schwannomas: favorable outcome with minimal toxicity. *Neurosurgery*, 57: 60-70.
- COLLETTI V, SHANNON RV. (2005). Open set speech perception with auditory brainstem implant? *Laryngoscope*, 115: 1974-1978.
- DA CRUZ MJ, HARDY DG, MOFFAT DA. (2000). Clinical presentation of a group of NF2 patients to a tertiary referral skull base unit. *Br J Neurosurg*, 14: 101-104.
- DROUET A, CREANGE A. (2005). Neurofibromatoses et polyneuropathies. *Rev Neurol (Paris)*, 161 : 275-283.
- EVANS DG, HUSON SM, DONNAI D *et al.* (1992). A genetic study of type 2 neurofibromatosis in the United Kingdom. *J Med Genet*, 29: 841-852.
- EVANS DG, BIRCH JM, RAMSDEN RT. (1999). Paediatric presentation of type 2 neurofibromatosis. *Arch Dis Child*, 81: 496-499.
- EVANS DG, MORAN A, KING A, SAEED S, GURUSINGHE N, RAMSDEN RT. (2005a). Incidence of vestibular schwannoma and neurofibromatosis 2 in the North West of England over a 10-year period: higher incidence than previously thought. *Otol Neurotol*, 26: 93-97.
- EVANS DG, WATSON C, KING A, WALLACE AJ, BASER ME. (2005b). Multiple meningiomas: differential involvement of the NF2 gene in children and adults. *J Med Genet*, 42: 45-48.
- EVANS DG, BASER ME, O'REILLY B *et al.* (2005c). Management of the patient and family with neurofibromatosis 2: a consensus conference statement. *Br J Neurosurg*, 19: 5-12.
- EVANS DG, BIRCH JM, RAMSDEN RT, SHARIF S, BASER ME. (2006). Malignant transformation and new primary tumours after therapeutic radiation for benign disease: substantial risks in certain tumour prone syndromes. *J Med Genet*, 43: 289-294.
- FEILING A, WARD E. (1920). A familial form of acoustic tumor. *BMJ*, 10: 496-497.
- GADRE AK, KWARTLER JA, BRACKMANN DE, HOUSE WF, HITSSELBERGER WE. (1990). Middle fossa decompression of the internal auditory canal in acoustic neuroma surgery: a therapeutic alternative. *Laryngoscope*, 100: 948-952.
- GARDNER WJ, FRAZIER CH. (1930). Bilateral acoustic neurofibromas: a clinical study and field survey of a family of five generations with bilateral deafness in thirty eight members. *Arch Neurol Psychiatry*, 23: 266-302.
- GIOVANNINI M, ROBANUS-MAANDAG E, VAN DER VALK M *et al.* (2000). Conditional biallelic *Nf2* mutation in the mouse promotes manifestations of human neurofibromatosis type 2. *Genes Dev*, 14: 1617-1630.
- GUILLAMO JS, CREANGE A, KALIFA C *et al.* (2003). Prognostic factors of CNS tumours in Neurofibromatosis 1 (NF1): a retrospective study of 104 patients. *Brain*, 126: 152-160.
- KALAMARIDES M, GRAYELI AB, BOUCCARA D *et al.* (2001). Hearing restoration with auditory brainstem implants after radiosurgery for neurofibromatosis type 2. *J Neurosurg*, 95: 1028-1033.
- KALAMARIDES M, NIWA-KAWAKITA M, LEBLOIS H *et al.* (2002). *Nf2* gene inactivation in arachnoidal cells is rate-limiting for meningioma development in the mouse. *Genes Dev*, 16: 1060-1065.

- KAISER-KUPFER MI, FREIDLIN V, DATILES MB *et al.* (1989). The association of posterior capsular lens opacities with bilateral acoustic neuromas in patients with neurofibromatosis type 2. *Arch Ophthalmol*, 107: 541-544.
- KISSIL JL, JOHNSON KC, ECKMAN MS, JACKS T. (2002). Merlin phosphorylation by p21-activated kinase 2 and effects of phosphorylation on merlin localization. *J Biol Chem*, 277: 10394-10399.
- KLUWE L, MAUTNER V, HEINRICH B *et al.* (2003). Molecular study of frequency of mosaicism in neurofibromatosis 2 patients with bilateral vestibular schwannomas. *J Med Genet*, 40: 109-114.
- LALLEMAND D, CURTO M, SAOTOME I, GIOVANNINI M, McCLATCHEY AI. (2003). NF2 deficiency promotes tumorigenesis and metastasis by destabilizing adherens junctions. *Genes Dev*, 17: 1090-1100.
- LEE M, REZAI AR, FREED D, EPSTEIN FJ. (1996). Intramedullary spinal cord tumors in neurofibromatosis. *Neurosurgery*, 38: 32-37.
- LIM HH, ANDERSON DJ. (2006). Auditory cortical responses to electrical stimulation of the inferior colliculus: implications for an auditory midbrain implant. *J Neurophysiol*, 96: 975-988.
- LUSTIG LR, YEAGLE J, DRISCOLL CL, BLEVINS N, FRANCIS H, NIPARKO JK. (2006). Cochlear implantation in patients with neurofibromatosis type 2 and bilateral vestibular schwannoma. *Otol Neurotol*, 27: 512-518.
- MACCOLLIN M, MAUTNER VF. (1998). The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin Pediatr Neurol*, 5: 243-252.
- MACCOLLIN M, CHIOCCA EA, EVANS DG *et al.* (2005). Diagnostic criteria for schwannomatosis. *Neurology*, 64: 1838-1845.
- MAUTNER VF, TATAGIBA M, GUTHOFF R, SAMII M, PULST SM. (1993). Neurofibromatosis 2 in the pediatric age group. *Neurosurgery*, 33: 92-96.
- MAUTNER VF, TATAGIBA M, LINDENAU M *et al.* (1995). Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity, and variety. *Am J Roentgenol*, 165: 951-955.
- MAUTNER VF, LINDENAU M, BASER ME *et al.* (1996). The neuroimaging and clinical spectrum of neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*, 38: 880-885.
- MAUTNER VF, LINDENAU M, BASER ME, KLUWE L, GOTTSCHALK J. (1997). Skin abnormalities in neurofibromatosis 2. *Arch Dermatol*, 133: 1539-1543.
- MAUTNER VF, BASER ME, THAKKAR SD, FEIGEN UM, FRIEDMAN JM, KLUWE L. (2002). Vestibular schwannoma growth in patients with neurofibromatosis Type 2: a longitudinal study. *J Neurosurg*, 96: 223-228.
- McCLATCHEY AI, GIOVANNINI M. (2005). Membrane organisation and tumorigenesis--The NF2 tumor suppressor, Merlin. *Genes Dev*, 19: 2265-2277.
- MCGAUGHRAN JM, HARRIS DI, DONNAI D *et al.* (1999). A clinical study of type 1 neurofibromatosis in north west England. *J Med Genet*, 36: 197-203.
- MEREL P, HOANG-XUAN K, SANSON M *et al.* (1995). Screening for germline mutations in the NF2 gene. *Genes Chrom Cancer*, 12: 117-127.
- National Institutes Of Health Consensus Development Conference. Statement on Acoustic Neuroma, December 11-13, 1991 (1994). The Consensus Development Panel. *Arch Neurol*, 51: 201-207.
- NEVISON B, LASZIG R, SOLLMANN WP *et al.* (2002). Results from a European clinical investigation of the Nucleus multichannel auditory brainstem implant. *Ear Hear*, 23: 170-183.
- OTSUKA G, SAITO K, NAGATANI T, YOSHIDA J. (2003). Age at symptom onset and long-term survival in patients with neurofibromatosis Type 2. *J Neurosurg*, 99: 480-483.
- OTTO SR, BRACKMANN DE, HITSSELBERGER WE, SHANNON RV, KUCHTA J. (2002). Multichannel auditory brainstem implant: update on performance in 61 patients. *J Neurosurg*, 96: 1063-1071.
- PARRY DM, ELDRIDGE R, KAISER-KUPFER MI, BOUZAS EA, PIKUS A, PATRONAS N. (1994). Neurofibromatosis 2 (NF2): clinical characteristics of 63 affected individuals and clinical evidence for heterogeneity. *Am J Med Genet*, 52: 450-461.
- PATRONAS NJ, COURCOUTSAKIS N, BROMLEY CM, KATZMAN GL, MACCOLLIN M, PARRY DM. (2001). Intramedullary and spinal canal tumors in patients with neurofibromatosis 2: MR imaging findings and correlation with genotype. *Radiology*, 218: 434-442.
- ROCHE PH, ROBITAL S, THOMASSIN JM, PELLET W, REGIS J. (2004). Radiochirurgie gammaknife des schwannomes vestibulaires associés à une neurofibromatose de type 2. *Neurochirurgie*, 50: 367-376.
- ROULEAU GA, WERTELECKI W, HAINES JL *et al.* (1987). Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature*, 329: 246-248.
- ROULEAU GA, MEREL P, LUTCHMAN M *et al.* (1993). Alteration in a new gene encoding a putative membrane-organizing protein causes neuro-fibromatosis type 2. *Nature*, 363: 515-521.
- ROWE JG, RADATZ MW, WALTON L, SOANES T, RODGERS J, KEMENY AA. (2003). Clinical experience with gamma knife stereotactic radiosurgery in the management of vestibular schwannomas secondary to type 2 neurofibromatosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74: 1288-1293.
- RUTLEDGE MH, SARRAZIN J, RANGARATNAM S *et al.* (1994). Evidence for the complete inactivation of the NF2 gene in the majority of sporadic meningiomas. *Nat Genet*, 6: 180-184.
- SAMII M. (1995). Hearing preservation in bilateral acoustic neurinomas. *Br J Neurosurg*, 9: 413-424.
- SAMII M, MATTHIES C, TATAGIBA M. (1997). Management of vestibular schwannomas (acoustic neuromas): auditory and facial nerve function after resection of 120 vestibular schwannomas in patients with neurofibromatosis 2. *Neurosurgery*, 40: 696-705.
- SEIZINGER BR, ROULEAU GA, LANE AH *et al.* (1987). Linkage analysis in von Recklinghausen neurofibromatosis (NF1) with DNA markers for chromosome 17. *Genomics*, 1: 346-348.
- SHIN M, UEKI K, KURITA H, KIRINO T. (2002). Malignant transformation of a vestibular schwannoma after gamma knife radiosurgery. *Lancet*, 360: 309-310.
- SLATTERY WH, BRACKMANN DE, HITSSELBERGER WE. (1998). Hearing preservation in neurofibromatosis type 2. *Am J Otol*, 19: 638-643.
- SLATTERY WH, FISHER LM, IQBAL Z, OPPENHIEMER M. (2004). Vestibular schwannoma growth rates in neurofibromatosis type 2 natural history consortium subjects. *Otol Neurotol*, 25: 811-817.
- SLATTERY WH, LEV MH, FISHER LM *et al.* (2005). MRI evaluation of neurofibromatosis 2 patients: a standardized approach for accuracy in interpretation. *Otol Neurotol*, 26: 733-740.
- SOBEL RA. (1993). Vestibular (acoustic) schwannomas: histologic features in neurofibromatosis 2 and in unilateral cases. *J Neuro-pathol Exp Neurol*, 52: 106-113.
- SOLLMANN WP, LASZIG R, MARANGOS N. (2000). Surgical experiences in 58 cases using the Nucleus 22 multichannel auditory brainstem implant. *J Laryngol Otol Suppl*, 27: 23-26.
- SPERFELD AD, HEIN C, SCHRODER JM, LUDOLPH AC, HANEMANN CO. (2002). Occurrence and characterization of peripheral nerve involvement in neurofibromatosis type 2. *Brain*, 125: 996-1004.
- TROFATTER JA, MACCOLLIN MM, RUTTER JL *et al.* (1993). A novel moesin-ezrin-, radixin-like gene is a candidate for the neurofibromatosis 2 tumor suppressor. *Cell*, 72: 791-800.
- WISHART JH. (1822). Case of tumours in the skull, dura mater, and brain. *Edinburgh Med Surg J*, 18: 393-397.
- WOLKENSTEIN P, DECQ P. (1998). Neurofibromatoses. *Neurochirurgie*, 44: 267-272.
- WU H, KALAMARIDES M, BOUCCARA D *et al.* (2000). Nucleus 21-channel auditory brainstem implant in patients with previous tumour removal. *Audiology*, 39: 247-252.