

# **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) SCHWANNOMATOSES- NON NF2**

Texte du PNDS

**Centre constitutif labellisé des schwannomatoses**

**Décembre 2024**

# Sommaire

## Liste des abréviations

3

## Synthèse à destination du médecin traitant

Erreur ! Signet non défini.

## Texte du PNDS

Erreur ! Signet non défini.

## 1 Introduction

Erreur ! Signet non défini.

## 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

Erreur ! Signet non défini.

## 3 Diagnostic et évaluation initiale

Erreur ! Signet non défini.

### 3.1 Objectifs

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.4 Bilan d'extension initial

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.6 Autres gènes responsables de la schwannomatose

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.7 Hétérogénéité phénotypique : les gènes *SMARCB1* et *LZTR1* sont également décrits dans d'autres pathologies génétiques

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.8 Principales manifestations et complications

**Erreur ! Signet non défini.**

### 3.9 Annonce du diagnostic et information du patient

17

### 3.10 Conseil génétique

17

### 3.11 Diagnostic pré-symptomatique

18

### 3.12 Prise en charge des apparentés asymptomatiques porteurs d'un variant pathogène des gènes *SMARCB1* ou *LZTR1*

19

### 3.13 Identification fortuite d'un variant du gène *LZTR1* dans le cadre d'études pangénomiques

20

## 4 Prise en charge thérapeutique

Erreur ! Signet non défini.

### 4.1 Prise en charge médicale de la douleur

20

### 4.2 Prise en charge chirurgicale lésionnelle

21

### 4.3 Prise en charge chirurgicale de la douleur

22

### 4.4 La stratégie thérapeutique globale du patient

23

### 4.5 La prise en charge psychologique du patient et de son entourage

24

### 4.6 Recours aux associations de patients

25

## **5 Suivi**

Erreur ! Signet non défini.

|                                            |    |
|--------------------------------------------|----|
| 5.1. Recommandations de suivi clinique     | 26 |
| 5.2. Recommandations de suivi radiologique | 27 |

### **Annexe 1. Liste des participants**

Erreur ! Signet non défini.

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

Erreur ! Signet non défini.

### **Annexe 3. Stratégie de diagnostic moléculaire**

Erreur ! Signet non défini.

|                                    |           |
|------------------------------------|-----------|
| <b>Références bibliographiques</b> | <b>31</b> |
|------------------------------------|-----------|

|                                                |           |
|------------------------------------------------|-----------|
| <b>Tableaux de l'analyse de la littérature</b> | <b>38</b> |
|------------------------------------------------|-----------|

## Liste des abréviations

|      |                                                 |
|------|-------------------------------------------------|
| AMM  | Autorisation de Mise sur le Marché              |
| ANR  | Association neurofibromatoses et Recklinghausen |
| CHU  | Centre Hospitalier Universitaire                |
| CMP  | Centre Médico-psychologique                     |
| DPI  | Diagnostic préimplantatoire                     |
| DPN  | Diagnostic prénatal                             |
| ENMG | Electroneuromyographique                        |
| IRM  | Imagerie par Résonnance Magnétique              |
| LCR  | Liquide céphalo-rachidien                       |
| NGS  | Nouvelle génération                             |
| NPSI | Neuropathic Pain Symptom Inventory              |
| PNDs | Protocole National de Diagnostic et de Soins    |
| SWN  | Schwannomatose                                  |
| TENS | Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation     |

## Synthèse à destination du médecin traitant

Les Schwannomatoses non liées au gène *NF2* (SWNs), forment un groupe de syndromes de prédisposition tumorale d'origine génétique complexe, actuellement non encore totalement élucidés.

Sur le plan clinique, leur définition est en revanche relativement simple puisque la présence d'au moins deux schwannomes non intradermiques (dont un prouvé histologiquement) chez un même patient suffit à porter le diagnostic de SWN. Le principal symptôme de la maladie est la douleur, qui peut être ou non associée à un schwannome.

Tout patient diagnostiqué avec une SWN doit bénéficier d'un bilan d'imagerie et génétique mais sa prise en charge n'est pas obligatoirement réalisée en centre de référence. Cette dernière va essentiellement reposer sur le traitement médical et chirurgical de la douleur, essentiellement par exérèse des tumeurs en cause.

### CONTACTS UTILES (cf. Annexe 2)

- Centres de référence labellisés NF2 Associations de patients
- Association neurofibromatoses et Recklinghausen A.N.R.

## **Texte du PNDS – Schwannomatoses non liées au gène *NF2***

### **1 Introduction**

Les schwannomatoses (SWNs) non liées au gène *NF2* constituent des syndromes génétiques de prédisposition à développer des schwannomes multiples, en très grande majorité extra-crâniens. Les autres tumeurs (méningiomes, épendymomes) se rencontrent essentiellement dans le cadre de la Schwannomatose liée au gène *NF2*<sup>1</sup> qui sort du cadre de ce PNDS.

Les schwannomatoses non liées au gène *NF2* sont des maladies rares, dont la prévalence varie considérablement en fonction du gène en cause. Les données épidémiologiques les plus récentes font état d'une prévalence de 1 pour 527 000 personnes pour la schwannomatose liée au gène *LZTR1* et une personne pour 1.1 million pour la schwannomatose liée au gène *SMARCB1*<sup>2</sup>. Contrairement aux patients atteints de Neurofibromatose de type 1, les patients atteints de SWNs ont souvent un délai de plusieurs années entre l'apparition des premiers symptômes et le diagnostic. Ce retard est expliqué par le fait que les formes familiales, dans lesquelles au moins un apparenté au premier degré présente la maladie, sont beaucoup plus rares (15% des cas de SWNs) que les formes sporadiques, dans lesquelles aucun des deux parents n'est atteint. Il s'explique également par le délai de plusieurs années qui peut s'écouler entre les deux premières chirurgies de schwannomes chez un même patient, dans les cas où la charge tumorale est faible. Au sein même de chacune des deux formes cliniques (familiale ou sporadique), il existe par ailleurs un sous-groupe de patients présentant des SWNs dites segmentaires dans lesquelles les schwannomes multiples sont localisés sur un seul membre, quelques segments contigus au niveau spinal ou une moitié du corps.

### **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 SWN. 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 SWN. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

### 3 Diagnostic et évaluation initiale

#### 3.1 Objectifs

- Diagnostic précoce des Schwannomatoses
- Proposer une prise en charge adaptée

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins est de guider le praticien dans l'évocation du diagnostic et la prise en charge des patient.e.s atteint.e.s de SWNs. **Le point clé à retenir est que le diagnostic doit être évoqué dès la présence de deux schwannomes chez un même patient.** La prise en charge d'un patient atteint d'un schwannome périphérique doit donc obligatoirement comporter un interrogatoire sur des antécédents personnels de schwannomes.

#### 3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

| Professionnels concernés par recommandation                     | Champs de compétence                                                                                     |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Neurologues                                                     | Diagnostic et prise en charge de la douleur                                                              |
| Dermatologues                                                   | Dépistage enfant et adulte                                                                               |
| Généticiens cliniciens, conseillers en génétique et biologistes | Conseil génétique, diagnostic moléculaire                                                                |
| Neurochirurgiens                                                | Diagnostic, surveillance, traitement médical et chirurgical de l'ensemble des tumeurs liées à la maladie |
| ORL                                                             | Diagnostic, surveillance et traitement des schwannomes vestibulaires, réhabilitation de l'audition       |
| Radiologues                                                     | Diagnostic, dépistage, surveillance                                                                      |

### 3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Les patients porteurs de SWNs sont classiquement diagnostiqués en moyenne entre 20 et 40 ans. Les principaux symptômes au diagnostic sont la douleur (46%), la palpation d'une masse (27%) ou les deux (11%). Les déficits sensitivo-moteurs sont rarement présents à la prise en charge initiale. Les patients présentent essentiellement des schwannomes des nerfs périphériques (89%) et des schwannomes rachidiens (74%). Les schwannomes des nerfs crâniens sont rares (8%).

La découverte d'un schwannome isolé, qu'il soit intra-ou extra-crânien, ne justifie pas un bilan de SWN. Mais dès la découverte d'au moins deux schwannomes, dont au moins un prouvé histologiquement, le diagnostic de SWN doit être porté et conduire à un bilan radiologique. La première étape consistera à éliminer une Schwannomatose liée au gène *NF2*. La seconde étape de caractérisation de la SWN va ensuite reposer sur des analyses moléculaires sur des tissus normaux (sang, salive) et tumoraux, justifiant si possible d'adresser le patient en centre de référence<sup>3</sup>.

### 3.4 Bilan d'extension initial

La caractérisation radiologique des schwannomes repose sur une IRM localisée<sup>4</sup>. Il est à noter que les schwannomes solitaires ou syndromiques chez les patients SWN ne peuvent pas être distingués sur le plan de l'imagerie ni histologiquement<sup>5</sup>.

Le bilan d'imagerie initial comporte ensuite une IRM cérébrale et des conduits auditifs internes (coupes fines T2 et T1 avec injection) pour exclure un schwannome vestibulaire bilatéral qui conduirait au diagnostic de Schwannomatose liée au gène *NF2*<sup>6,7</sup>. Une atteinte unilatérale est possible éventuellement associée à des schwannomes des autres nerfs crâniens, dans les formes associées à des anomalies germinales exclusives des deux gènes suppresseurs de tumeurs, *SMARCB1* et *LZTR1*<sup>8</sup>. Outre la détection de schwannomes intra-crâniens, cet examen permet aussi la recherche d'éventuels méningiomes.

Une étude IRM médullaire panrachidienne (couvrant la queue de cheval) est indiquée pour exclure une Schwannomatose liée au gène *NF2* du fait de la prédisposition spécifique aux épéndymomes intra-médullaires et aux méningiomes rachidiens qui font partie des critères diagnostiques. Elle est également réalisée en pratique courante chez les patients SWN pour rechercher les schwannomes, classiquement plus fréquents à l'étage lombaire que thoracique ou cervical.

Si elle est possible, une imagerie corps entier<sup>9</sup> est recommandée lors du bilan initial de la maladie<sup>4,5,9,10</sup> mais n'est pas systématique. Elle repose sur l'IRM corps entier avec cartographie ADC et peut être associée à une étude fonctionnelle en PET (PET-Scanner ou PET-IRM d'emblée si disponible) pour faire le bilan quantitatif et aider à leur caractérisation ce d'autant que la grande hétérogénéité de signal IRM en diffusion comme du métabolisme en PET des lésions bénignes des gaines nerveuses dans le contexte de SWN ne permet que difficilement leur caractérisation. Trois méthodes sont actuellement disponibles pour faire la cartographie des schwannomes (IRM, PET-IRM et PET-TDM corps entier) sans qu'aucune n'ait pu faire la preuve de sa supériorité<sup>11</sup>. Il est à noter que les schwannomes sont souvent hypermétaboliques en imagerie PET (SUVmax moyenne à 4,2 +/- 1,9)<sup>12</sup> ce qui ne doit pas conduire par erreur à une suspicion de malignité lorsque l'imagerie PET est la porte d'entrée dans la SWN.

Le suivi IRM est ensuite annuel ou bisannuel en fonction de la charge tumorale. Les schwannomes des patients porteurs de SWNs ayant le même aspect radiologique que les

schwannomes sporadiques, à l'exception des formes multi-nodulaires, résultat de la fusion de multiples schwannomes contigus sur un même nerf périphérique, qui existent notamment dans les schwannomes vestibulaires de la Schwannomatose liée au gène *NF2* <sup>13</sup>. Dans les SWNs, ces formes multi-nodulaires ne représenteraient que 15% de l'ensemble des schwannomes opérés. La réalisation de neurographies IRM à haute résolution peut également mettre en évidence de multiples microlésions intra-fasciculaires le long des nerfs périphériques <sup>14</sup>. Ces micro-lésions sont également retrouvées dans l'ensemble des membres des patients atteints de SWNs segmentaires, dans lesquelles les schwannomes macroscopiques et les douleurs sont limités à un seul membre. Il n'existe donc pas de lien certain entre ces micro-lésions nerveuses et les douleurs des patients. Les bilans électrophysiologiques sont par ailleurs classiquement normaux chez les patients porteurs de SWNs <sup>15</sup>.

### 3.5 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

L'analyse génétique permet de confirmer le diagnostic clinique. Etant donné le recouvrement phénotypique entre la Schwannomatose liée au gène *NF2* et les autres SWNs et leur expressivité variable, l'analyse moléculaire des gènes *NF2*, *SMARCB1* et *LZTR1* décrits responsables de SWN est un élément clé dans le diagnostic différentiel et est indiquée chez les patients atteints de SWN. Elle permet de plus de proposer un conseil génétique et un diagnostic pré-symptomatique pour les apparentés d'un patient (chapitre 3.10) avec la possibilité de mettre en place de manière précoce le suivi radiologique présenté dans le précédent chapitre.

L'analyse génétique est réalisée sur un prélèvement sanguin (ou salivaire) et peut nécessiter d'être complétée par une analyse d'une ou plusieurs tumeurs (Annexe 3). Si elle révèle une anomalie moléculaire du gène *NF2*, le diagnostic de Schwannomatose liée au gène *NF2* est posé (cf. PNDS Neurofibromatose de type 2). Si elle ne révèle pas d'anomalie moléculaire du gène *NF2*, quatre formes de SWNs non liées au gène *NF2* sont alors distinguables<sup>3</sup>:

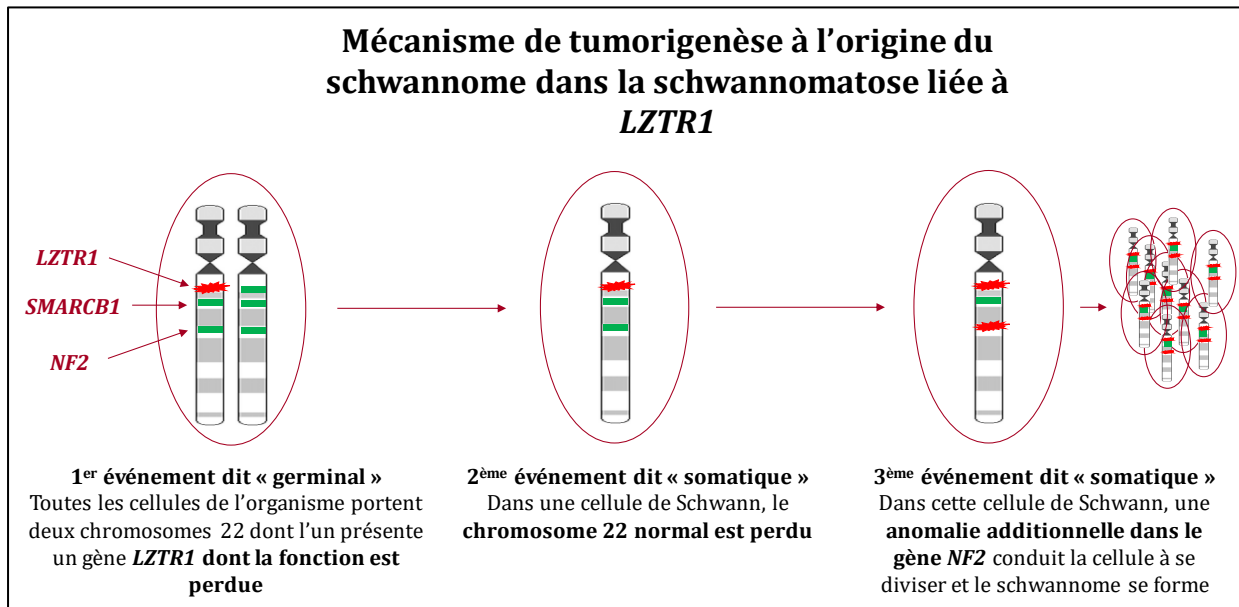
- Schwannomatose liée au gène *LZTR1*
- Schwannomatose liée au gène *SMARCB1*
- Schwannomatose liée au chromosome 22q

- Schwannomatose non identifiée

Les SWNs les mieux définies en terme de spectre clinique sont liées à des altérations germinales exclusives l'une de l'autre de deux gènes suppresseurs de tumeurs, *SMARCB1*<sup>16</sup> et *LZTR1*<sup>17</sup>, situés sur le bras long du chromosome 22 à proximité du gène *NF2*. Les formes sporadiques de SWN (absence d'antécédents familiaux) sont les plus fréquentes (85% des cas). Elles sont liées à un variant pathogène du gène *SMARCB1* ou *LZTR1* dans 8 à 10% et 25 à 30% des cas respectivement. Les formes familiales sont moins fréquentes et sont liées à un variant pathogène du gène *SMARCB1* ou *LZTR1* dans 40 à 45% et 30 à 35% des cas respectivement. Ainsi, une grande partie des SWNs, sporadiques et familiales, n'ont donc à l'heure actuelle pas de cause génétique identifiée ce qui suggère l'implication d'autres gènes encore inconnus dans la prédisposition au développement de schwannomes<sup>18</sup>.

Lorsqu'un variant pathogène du gène *SMARCB1* ou du gène *LZTR1* hérité ou *de novo* est identifié comme responsable de la maladie chez un patient atteint de SWN, le risque de transmission à la descendance est de 1/2 à chaque conception avec une transmission de la maladie en théorie autosomique dominante. En pratique, les caractéristiques de ce mode de transmission ne sont pas observées en raison de la pénétrance incomplète de la SWN, en particulier lorsqu'un variant pathogène du gène *LZTR1* est en cause. L'apparition des schwannomes peut être plus ou moins tardive chez le sujet ayant hérité du variant pathogène. Il est décrit la présence de variant pathogène du gène *LZTR1* chez l'un des deux parents, pourtant asymptomatique, de patients atteints de SWN liée au gène *LZTR1*<sup>17</sup>. Cette pénétrance incomplète s'explique en partie par le mécanisme de tumorigenèse. La formation de chaque schwannome résulte d'un mécanisme de tumorigenèse en 3 étapes<sup>19</sup>. La première étape correspond au variant pathogène germlinal hétérozygote, hérité ou *de novo*, du gène suppresseur de tumeur *SMARCB1* ou *LZTR1* présent sur l'un des deux chromosome 22 dans chaque cellule. La seconde étape est un événement somatique qui correspond à la perte du chromosome 22 normal (en général par délétion) dans une cellule particulière, la cellule de Schwann qui gaine les neurones. La perte du statut hétérozygote est observée et on parle alors de « perte d'hétérozygotie » du variant pathogène germlinal. Puis survient une troisième étape correspondant à l'inactivation somatique du gène *NF2* sur le chromosome 22 résiduel dans cette même cellule de Schwann. A l'issue de ces trois étapes, l'inactivation bi-allélique du gène muté, hérité ou *de novo* (*SMARCB1* ou *LZTR1*) et du gène *NF2* dans une même cellule de Schwann conduit au développement du

schwannome. La Figure 1 présente le mécanisme de tumorigenèse en trois étapes dans la schwannomatose liée au gène *LZTR1*. Le développement des schwannomes dans la schwannomatose liée au gène *SMARCB1* est similaire à partir d'un premier événement germlinal correspondant à la perte de fonction d'un des deux allèles du gène *SMARCB1*.



**Figure 1 :** Mécanisme de tumorigenèse en 3 étapes dans la schwannomatose liée au gène *LZTR1*

Lorsque l'analyse moléculaire réalisée à partir d'un prélèvement sanguin ne permet pas d'identifier l'implication des gènes *SMARCB1* ou *LZTR1* mais que l'analyse d'un schwannome permet tout de même de retenir l'implication du chromosome 22 (perte d'hétérozygotie de variants bénins, présence d'une anomalie du gène *NF2* restreinte à la tumeur), le diagnostic de Schwannomatose liée au 22q peut être posé. Enfin, lorsque l'analyse moléculaire menée ne met pas en évidence de variant pathogène des gènes *SMARCB1* ou *LZTR1* au niveau germlinal et que l'analyse complémentaire d'un ou de plusieurs schwannome exclut d'implication du chromosome 22, le diagnostic de Schwannomatose non liée au 22q peut être posé.

### 3.6 Autres gènes responsables de SWN

La présence de schwannomes multiples est également décrite dans des pathologies liées à des gènes différents de *NF2*, *SMARCB1* et *LZTR1*. Un variant pathogène particulier du gène *DGCR8* également localisé sur le bras long du chromosome 22 a récemment été décrit associé à un goitre multinodulaire et des schwannomes multiples observés chez les patients dans une grande famille sur trois générations avec un mécanisme moléculaire de tumorigenèse en 3 étapes observé dans les tumeurs<sup>20</sup>. Cependant, l'absence de description de nouveaux patients atteints de SWN en lien avec ce gène montre que ce gène n'est pas un gène majeur responsable de SWN.

Une étude plus ancienne a décrit l'implication du gène *COQ6* localisé sur le chromosome 14 dans une grande famille avec un variant pathogène ségréguant avec la SWN mais l'absence de description de nouveaux patients atteints de SWN en lien avec ce gène montre que ce gène n'est pas un gène majeur responsable de SWN<sup>21</sup>.

Enfin quelques études rapportent l'implication des gènes suppresseur de tumeur *CDKN2A* et *CDKN2B* au locus 9p21.3 dans la prédisposition au développement de tumeurs variées, des schwannomes pouvant faire partie du spectre tumoral<sup>22</sup>. Compte tenu de la proportion importante des Schwannomatoses non liées aux gènes *NF2*, *SMARCB1* ou *LZTR1*, sporadiques et familiales, d'autres gènes restent à découvrir.

### 3.7 Hétérogénéité phénotypique : les gènes *SMARCB1* et *LZTR1* sont également décrits dans d'autres pathologies génétiques

Avant même d'être décrit responsable de SWN, le gène *SMARCB1* a été décrit impliqué dans la prédisposition héréditaire au développement de tumeurs pédiatriques agressives rhabdoïdes tétrazoïdes atypiques (AT/RT)<sup>23</sup>. Bien que le spectre mutationnel du gène *SMARCB1* (nature et position des variants pathogènes dans le gène) soit différent dans le syndrome AT/RT et la SWN, de rares familles ont été décrites avec des membres présentant des tumeurs rhabdoïdes ou des schwannomes voire les deux<sup>24</sup>. Des variants particuliers dits « gain de fonction » du gène *SMARCB1* ont également été décrits dans le syndrome de Coffin-Siris<sup>25</sup>.

Le gène *LZTR1* a quant à lui, été décrit en 2012 comme essentiel (gène « *driver* ») dans la tumorigenèse du glioblastome<sup>26</sup>. Il faut souligner que la présence d'un glioblastome a été

rapportée dans de rares familles décrites où ségrège la SWN associée un variant pathogène du gène *LZTR1*. Enfin, en 2015 et 2018, *LZTR1* a été décrit responsable de formes autosomiques dominantes et récessives du syndrome de Noonan<sup>27,28</sup>. Bien que le spectre mutationnel du gène *LZTR1* semble différent dans le syndrome de Noonan et la SWN, le chevauchement des deux phénotypes a été décrit dans une famille. Il est possible que ce chevauchement phénotypique ne soit que rarement rapporté car non exploré lors de l'interrogatoire clinique des patients atteints de SWN.

### 3.8 Principales manifestations et complications

La prise en charge des patients porteurs de SWNs est réalisée dans ou avec l'aide d'un centre « maladies rares » qui associe une prise en charge clinique au diagnostic et au conseil génétique. Sur le versant clinique, la prise en charge des patients porteurs de SWNs est centrée sur le traitement des douleurs chroniques. Contrairement à la Neurofibromatose de type 1, la transformation maligne est rarissime dans les SWNs (seuls quelques cas ont été décrits dans la littérature dans la forme liée au gène *SMARCB1*)<sup>29-31</sup> et la prévention et/ou le traitement d'un éventuel cancer n'est donc pas un enjeu de la prise en charge.

#### - 3.8.1 Douleur dans les schwannomatoses

Dans les SWNs, le symptôme le plus fréquent est la douleur chronique, rapportée par 68% des patients<sup>7</sup>. Cette douleur est le plus souvent indépendante des schwannomes et peut être révélatrice de la maladie<sup>7</sup>. La douleur peut être focale, multifocale ou diffuse. Elle peut se présenter par accès ou sur un fond douloureux permanent<sup>7</sup>. Elle présente le plus souvent des caractéristiques neuropathiques<sup>32</sup>, dont le diagnostic peut être facilité par un questionnaire de dépistage tels que le DN4<sup>33</sup>. L'impact de cette douleur sur la qualité de vie et sur les échelles d'anxiété et de dépression est majeur. La douleur est souvent rebelle<sup>7</sup>. L'échelle numérique<sup>34</sup> est une échelle adaptée pour quantifier l'intensité de la douleur du patient (que le patient note de 0 à 10) mais des questionnaires spécifiques évaluant les caractéristiques de la douleur neuropathique comme le NPSI sont très utiles pour mieux quantifier les symptômes neuropathiques (brûlures, décharges électriques) et mieux adapter le traitement<sup>33</sup>. L'intensité de la douleur est plus importante chez les patients

porteurs d'un variant pathogène dans le gène *LZTR1* ou avec un volume tumoral total élevé<sup>35</sup>.

### - 3.8.2 Schwannomes périphériques

La très grande majorité des patients atteints de SWN sont porteurs de schwannomes des nerfs périphériques qui peuvent toucher tous les nerfs de l'organisme. Ces schwannomes peuvent concerner les gros troncs nerveux (65% des tumeurs opérées) mais également des branches intra-musculaires ou sous-cutanées (16% des tumeurs opérées pour chacun de ces deux groupes). Les formes intra-dermiques sont en revanche rares, et plus fréquemment retrouvées dans la Schwannomatose liée au gène *NF2*. L'absence de réalisation systématique des IRMs corps entier ne permet pas de déterminer avec précision la répartition topographique des schwannomes. Les principales séries chirurgicales<sup>36-38</sup> comportent trop peu de cas pour permettre d'établir une cartographie précise des tumeurs. La série chirurgicale du centre de référence français illustre la fréquence plus importante des localisations au membre inférieur (52% des cas opérés) par rapport au membre supérieur (30% des cas opérés), les nerfs les plus fréquemment atteints étant le nerf ulnaire au membre supérieur et le nerf tibial au membre inférieur.

### - 3.8.3. Schwannomes rachidiens

Plus de la moitié des patients porteurs de SWN présentent des schwannomes rachidiens, la fréquence de ces tumeurs variant de 33 à 100% en fonction des séries<sup>1,36,39-44</sup>. Ces schwannomes sont préférentiellement situés à l'étage lombaire (56,9%), comparativement aux étages cervical (11, 6%) et thoracique (31,5%), ce qui diffère de la distribution retrouvée dans les tumeurs sporadiques, plus fréquemment retrouvées à l'étage cervical (46,3%)<sup>45</sup>. L'âge moyen de la première intervention ne diffère en revanche pas dans la SWN comparativement aux cas sporadiques. Les résultats de la chirurgie, aussi bien en terme de qualité d'exérèse que de suites post-opératoires (taux d'amélioration des douleurs, de soulagement des paresthésies) ne semblent pas varier entre les schwannomes rachidiens sporadiques et ceux rencontrés dans la SWN<sup>45-47</sup>. Au sein des SWNs, l'âge de la première intervention (en moyenne, 44 ans) ne varie pas entre les formes segmentaires rachidiennes

(qui peuvent représenter jusqu'à 1/3 des schwannomes rachidiens opérés) et non segmentaires. Tous les patients ayant subi de multiples chirurgies rachidiennes sont par ailleurs porteurs de formes non segmentaires<sup>45</sup>.

#### - 3.8.4 Schwannomes intra-crâniens

Chez les patients SWN, la présence des schwannomes intracrâniens reste rare. Ces tumeurs sont en effet présentes chez seulement 10% des patients environ. Les schwannomes vestibulaires bilatéraux ne sont pas présents comme dans la Schwannomatose liée au gène *NF2* mais certains patients porteurs d'un variant pathogène du gène *LZTR1* peuvent présenter un schwannome vestibulaire unilatéral (15% des patients atteints de Schwannomatose liée au gène *LZTR1*). La localisation sur le trajet du nerf trijumeau est la plus fréquente et elle est notée chez 8% des patients SWN<sup>36</sup>. Les patients qui ont des schwannomes intracrâniens multiples (sans schwannomes vestibulaires) ont probablement une Schwannomatose liée au gène *NF2* en mosaïque plutôt qu'une SWN<sup>48</sup>. Chez les patients SWN, ces tumeurs intracrâniennes sont peu évolutives sur le plan clinique et radiologique et une prise en charge thérapeutique par chirurgie ou radiochirurgie doit être discutée au cas par cas pour éviter des procédures thérapeutiques à répétition chez des patients potentiellement multi-opérés et psychologiquement affaiblis (douleur chronique, dépression...). Dans une série rétrospective de 86 patients, la médiane du nombre de chirurgie par patient était de 2, une douleur chronique était présente chez 68% des patients et 30% des patients avaient une dépression<sup>7</sup>. La place des thérapies systémiques et des thérapies géniques est encore à évaluer chez les patients SWN<sup>49,50</sup>.

#### - 3.8.5. Autres tumeurs intra-crâniennes

Les méningiomes intracrâniens sont beaucoup moins fréquents (5% dans les SWNs vs. 50% dans la Schwannomatose liée au gène *NF2*) et ne sont présents que chez les patients porteurs d'un variant pathogène du gène *SMARCB1*<sup>51</sup>. Plus particulièrement, un variant faux-sens de l'exon 2 de ce gène favoriserait la survenue de méningiomes associés à des schwannomes dans les formes familiales<sup>52</sup>. Toutefois, un variant pathogène constitutionnel du gène *SMARCB1* n'est pas habituellement retrouvé chez les patients présentant des méningiomes multiples sans autres signes de SWN. Les méningiomes sont le plus souvent localisés à la faux du cerveau chez les patients SWN. Bien qu'ils puissent être multiples

comme dans la Schwannomatose liée au gène *NF2*, un méningiome intracrânien unique est plus souvent noté. L'examen anatomo-pathologique des rares patients opérés montre une grande majorité de méningiomes de grade 1 le plus souvent fibroblastique<sup>53</sup>. Il existe parfois un ou plusieurs méningiomes spinaux associés. L'évolutivité de ces méningiomes n'a jamais été rigoureusement étudiée (fréquence très faible) dans ce contexte mais la rareté des interventions chirurgicales rapportée dans la littérature témoigne chez ces patients de leur faible agressivité dans la plupart des cas, et ce malgré l'implication du gène *SMARCB1*, à la différence des méningiomes sporadiques mutés *SMARCB1* qui sont plus souvent atypiques (OMS Grade 2)<sup>54</sup>. Comme pour les méningiomes sporadiques, un traitement actif par chirurgie, radiothérapie ou radiochirurgie doit être discuté au cas par cas, en fonction du caractère symptomatique de la tumeur, de sa localisation, de son volume, de son évolutivité volumétrique radiologique et de la présence d'un œdème péri-lésionnel. Toutefois, pour les mêmes raisons que nous avons citées plus haut, il est préférable parfois de temporiser le traitement chez les patients SWN avec une évolutivité tumorale modeste afin d'éviter des procédures chirurgicales à répétition chez ces patients. Comme pour les schwannomes, la place des traitements par bevacizumab (ou autres) reste encore à évaluer.

Un examen clinique et une IRM cérébrale avec des coupes fines sur les conduits auditifs internes (surtout chez les patients atteints de Schwannomatose liée au gène *LZTR1*) peuvent être proposés afin de dépister toute évolutivité tumorale intracrânienne et adapter la prise en charge. Cette surveillance peut être débutée à partir de diagnostic de tumeurs intracrâniennes ou à partir de l'âge de 12 ans, tous les 2 à 3 ans, en cas de SWN spinale et/ou des nerfs périphériques diagnostiquée dans l'enfance. D'ailleurs la découverte de schwannome ou de méningiome intracrânien chez un patient pédiatrique ou un jeune adulte mérite de se poser la question du diagnostic d'une SWN et de compléter le bilan radiologique et génétique.

### - 3.8.6. Neuropathies

Le diagnostic objectif de neuropathie périphérique diffuse (polyneuropathie) est usuellement basé en pratique clinique sur l'étude électroneuromyographique (ENMG). Extrêmement peu de données ENMG ont été publiées dans le contexte des SWNs et

essentiellement par une seule équipe.<sup>32</sup> Une première étude portant sur 20 patients n'a montré de polyneuropathie que chez 1 patient, et des anomalies tronculaires focales liées à des facteurs compressifs ou des lésions chirurgicales chez 3 patients.<sup>32</sup> La seconde étude mentionne la présence de polyneuropathie chez 3 patients sur une série de 14 patients, mais sans préciser si le diagnostic est bien établi sur des critères ENMG.<sup>32</sup> En résumé, la présence d'une polyneuropathie apparaît très rare et il n'y a aucune description détaillée du profil ENMG éventuellement associé aux SWNs, contrairement par exemple à ce qui a été décrit chez les patients atteints de neurofibromatose de type 1.<sup>32</sup>

Les résultats d'une méthode d'analyse complémentaire ciblée sur l'étude dans la biopsie cutanée de l'innervation intra-épidermique par les fibres nerveuses de petit calibre, non explorées par l'ENMG, ont été publiés par la même équipe.<sup>55</sup> Dans trois articles successifs, portant peut-être sur des séries redondantes de patients, cette équipe a montré successivement un taux d'anomalie de la densité de petites fibres intraépidermique (réduite) chez 97% chez 33/34 patients (97%),<sup>32</sup> 13/14 patients (93%),<sup>32</sup> et 10/11 patients (91%)<sup>32</sup> atteints de SWNs. Ce pourcentage d'anomalie semblait supérieur à ce qui était observé dans une série de patients atteints de Schwannomatose liée au gène *NF2* (un peu moins de 50% d'anomalies)<sup>32</sup>. Dans l'une de ces études, les auteurs ont également réalisé d'autres explorations neurophysiologiques des petites fibres sensibles (potentiels évoqués laser et évaluation quantifiée des seuils de sensibilité thermique), mais qui n'ont pas confirmé l'atteinte fonctionnelle des petites fibres nerveuses dans le contexte de la SWN<sup>32</sup>. Aussi, la spécificité de cette atteinte de l'innervation intraépidermique mise en évidence sur biopsie cutanée reste discutable, et notamment l'imputabilité de cette atteinte pour expliquer le caractère douloureux de la SWN. En effet, le fait que les schwannomes soient douloureux ou non ne résulterait de l'aspect lésionnel des fibres nerveuses mais serait lié à certains facteurs de sensibilisation fonctionnelle, comme par exemple la surexpression de FGF7 dans la Schwannomatose liée au gène *NF2*<sup>56</sup> ou lié au type de variant pathogène responsable de Schwannomatose non liée au gène *NF2* (par exemple *LZTR1*)<sup>35</sup>. Ainsi, le fait que la prévalence des polyneuropathies dans le contexte de la SWN soit sans doute très faible ne justifie pas la réalisation systématique d'exploration spécifique (ENMG ou biopsie cutanée) pour rechercher cette complication s'il n'existe pas de point d'appel clinique évocateur (symptomatologie sensitive ou motrice déficitaire, ou importance de la distribution spatiale des schwannomes).

### 3.9 Annonce du diagnostic et information du patient

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

- de l'origine génétique de sa maladie et de l'intérêt d'une consultation de génétique
- de la nécessité d'une surveillance clinique (neurologique, algologique) et radiologique au long cours
- des possibilités thérapeutiques : surveillance, médicaments, chirurgie
- de l'importance de ne traiter que les tumeurs qui le nécessitent
- de l'intérêt d'une prise en charge dans le cadre d'un centre expert
- de l'existence d'éventuels essais cliniques
- de l'existence d'une association de patients

### 3.10 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, la nécessité d'informer sa famille en cas de diagnostic d'une anomalie génétique ainsi que le droit de ne pas recourir au test génétique est donnée au patient atteint de SWN. 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.

Devant une suspicion de SWN, l'étude des deux gènes *SMARCB1* et *LZTR1*, gènes majeurs connus à ce jour, est indiquée. Compte tenu du chevauchement phénotypique des SWNs, il est important de s'assurer que le gène *NF2* n'est pas en cause.

Tous deux localisés sur le chromosome 22 comme le gène *NF2*, les gènes *SMARCB1* et *LZTR1* sont des gènes suppresseurs de tumeur dont la perte de fonction est à l'origine du

développement des schwannomes. *SMARCB1* code une protéine du complexe SWI-SNF impliqué dans la régulation de la conformation chromatinienne et *LZTR1* code une protéine régulant de manière négative la protéine RAS dans la voie de signalisation RAS-MAPK/PI3K-AKT-mTOR régulant entre autres la prolifération cellulaire et l'apoptose. Comme pour toutes les prédispositions héréditaires au développement de tumeurs liées à un gène suppresseur de tumeur localisé sur un autosome, le mode de transmission de la maladie est autosomique dominant, c'est-à-dire que le risque de transmission pour la descendance d'un sujet atteint est de  $\frac{1}{2}$  à chaque conception. Qu'elle soit sporadique (absence d'antécédents familiaux) ou héritée (plusieurs personnes atteintes dans la même famille), le risque de transmission à la descendance d'une personne atteinte de Schwannomatose liées au gène *SMARCB1* ou *LZTR1* est de  $\frac{1}{2}$ .

En pratique, les caractéristiques de ce mode de transmission ne sont pas observées en raison de la pénétrance incomplète de la SWN, en particulier lorsqu'un variant pathogène du gène *LZTR1* est en cause. Ainsi le variant pathogène identifié responsable de la SWN chez le patient peut être présent chez ses apparentés (risque de transmission de  $\frac{1}{2}$  pour la descendance) pourtant asymptomatiques, du moins au moment où l'examen clinique est réalisé. L'apparition des schwannomes peut être plus ou moins tardive chez le sujet ayant hérité du variant pathogène. Il est décrit la présence de variant pathogène du gène *LZTR1* chez l'un des deux parents pourtant asymptomatique de patients atteints de SWN liée au gène *LZTR1*<sup>17</sup>.

### 3.11 Diagnostic pré-symptomatique

Ce diagnostic n'est possible que si l'anomalie moléculaire responsable de la SWN a été au préalable identifiée chez le patient. L'âge à partir duquel le diagnostic génétique peut être proposé chez les enfants encore asymptomatiques d'un patient atteint d'une Schwannomatose liée au gène *SMARCB1* ou *LZTR1* n'est pas défini précisément. Le risque pour l'enfant d'avoir hérité du variant pathogène est de  $\frac{1}{2}$ .

En pratique, le diagnostic pré-symptomatique est réalisé après discussion avec les parents à partir de l'adolescence. Etant donné la pénétrance incomplète de la maladie et, lorsqu'elle s'observe, une expressivité variable avec apparition des premiers symptômes après la puberté voire à l'âge adulte, le diagnostic pré-symptomatique n'a pas lieu d'être proposé

avant 12-14 ans. Pour ces mêmes raisons, le diagnostic prénatal (DPN) et le diagnostic pré-implantatoire (DPI) ne sont pas proposés.

Le risque pour les enfants (même asymptomatiques) d'un patient atteint d'une Schwannomatose liée au gène *SMARCB1* ou *LZTR1* d'avoir hérité du variant pathogène est de  $\frac{1}{2}$ . Si le variant pathogène est identifié chez l'enfant, un suivi radiologique peut-être mis en place à partir de l'adolescence.

### 3.12 Prise en charge des apparentés asymptomatiques porteurs d'un variant pathogène des gènes *SMARCB1* ou *LZTR1*

Il est proposé un bilan d'imagerie initial avec une IRM cérébrale et des conduits internes, le schwannome vestibulaire unilatéral pouvant s'observer en association avec un variant du gène *LZTR1*, exceptionnellement en association avec le gène *SMARCB1*. La présence de méningiomes peut également s'observer en association avec un variant pathogène du gène *SMARCB1*. Une étude IRM médullaire pan-rachidienne est également proposée pour rechercher les schwannomes à l'étage rachidien, préférentiellement en lombaire. Si elle est possible, une imagerie corps entier<sup>57</sup> est recommandée pour mieux évaluer la charge tumorale globale de la maladie.

### 3.13 Identification fortuite d'un variant du gène *LZTR1* dans le cadre d'études pangénomiques

Le séquençage à haut débit pangénomique révolutionne aujourd'hui la médecine en permettant l'identification des bases moléculaires de la maladie chez des patients présentant une pathologie susceptible d'être d'origine génétique. Cependant les données recueillies lors du séquençage peuvent également permettre d'identifier des anomalies moléculaires sans lien avec l'indication initiale. Ces données additionnelles, dites « incidentes », sont de découverte fortuite. Les lois de bioéthique révisées en 2021 ont ouvert la possibilité au rendu des données additionnelles incidentes dans la mesure où elles permettraient à la personne ou aux membres de sa famille de bénéficier de mesures de prévention, y compris de conseil génétique, ou de soins. Le gène *LZTR1* a la particularité d'être tolérant à la perte de fonction et la fréquence en population des variants perte de

fonction du gène *LZTR1* est très élevée. La conséquence directe est l'identification fortuite fréquente de variant perte de fonction du gène *LZTR1* dans les analyses pangénomiques chez des patients ne présentant pas de signes évocateurs d'une SWN. La question qui se pose est « y-a-t-il un intérêt à communiquer ce résultat pour proposer un suivi radiologique ? ».

L'étude de la base de données en population *gnomAD* (sans antécédent personnel connu de cancer) montre la présence à l'état hétérozygote d'un variant pathogène du gène *LZTR1* chez 1 pour 281 personnes<sup>58</sup>. Pourtant la fréquence de la Schwannomatose liée au gène *LZTR1* est bien inférieure puisque les données épidémiologiques les plus récentes font état d'une prévalence de 1 pour 527 000 personnes<sup>2</sup>. Ainsi, le risque de développer une SWN chez une personne sans antécédent personnel ou familiale de la maladie est inférieur à 1p100. En conséquence, une surveillance radiologique ne devrait pas être mise en place devant la découverte incidente d'un variant pathogène du gène *LZTR1* chez une personne ne présentant pas d'antécédents personnel ou familial de schwannomes , de douleur ou autres symptômes évocateurs de la présence d'un schwannome<sup>57</sup>.

#### 4. Prise en charge thérapeutique

##### 4.1 Prise en charge médicale de la douleur

La prise en charge de la douleur neuropathique dans les SWNs se calque dans un premier temps sur la prise en charge habituelle des douleurs neuropathiques. Cette prise en charge a fait l'objet de recommandations françaises<sup>59</sup>, fondée sur une revue systématique des données d'efficacité et de tolérance des traitements médicamenteux et non médicamenteux. Si la douleur est focale comme dans les neuropathies périphériques avec douleur limitée aux plantes des pieds, il peut être proposé en première intention des traitements par emplâtres de lidocaïne ou de la neurostimulation électrique transcutanée (TENS). Si la douleur est plus diffuse ou d'origine centrale (schwannome rachidien ou intracrânien par exemple), les traitements recommandés en première intention sont les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine ou imipramine), les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (duloxétine, éventuellement venlafaxine, sans AMM en analgésie) ou la gabapentine. En cas d'échec, les traitements recommandés en deuxième intention sont les patches de haute concentration de capsaïcine

ou la toxine botulinique A (douleur focale) ou la prégabaline, le tramadol ou les associations médicamenteuses (comme l'association gabapentine antidépresseur) si la douleur est diffuse ou centrale. Les techniques de neurostimulation non invasive (stimulation magnétique transcrânienne répétitive) ou invasive (stimulation médullaire) et les opiacés forts sont recommandés en dernière intention. Les thérapies cognitives comportementales peuvent être proposées en complément de ces approches thérapeutiques, ce d'autant que la douleur chronique a un impact sur la qualité de vie et les échelles d'anxiété et de dépression<sup>32</sup>.

Malgré une prise en charge adaptée, les patients atteints de SWN ont souvent une douleur réfractaire aux antalgiques. En effet, 27% des patients rapportent avoir utilisé au moins six traitements antalgiques<sup>7</sup>. Dans ces cas, la prise en charge peut nécessiter des techniques de neurostimulation cérébrale non invasives telles que la rTMS (voir supra) ou des techniques chirurgicales (voir 4.2 et 4.3).

Certains traitements médicamenteux moins courants ont été spécifiquement essayés dans les SWNs. Par exemple il a été rapporté sur quelques patients une efficacité des cannabinoïdes<sup>60</sup>. Par analogie aux schwannomatoses liées au gène *NF2*, le bevacizumab a été essayé avec succès chez un patient atteint de SWN<sup>61</sup>, mais sans donnée à plus large échelle pour justifier son utilisation dans cette indication. Un essai contrôlé randomisé de phase 2 est en cours pour évaluer la tolérance et l'efficacité du tanezumab (un anticorps monoclonal qui inhibe le facteur de croissance des nerfs)<sup>62</sup>.

#### 4.2 Prise en charge chirurgicale lésionnelle

La chirurgie des schwannomes périphériques dans le cadre des SWNs est indiquée si :

- la douleur s'avère invalidante et résistante au traitement médical
- la douleur correspond à un territoire radiculaire unique
- la corrélation anatomo-clinique est en faveur de l'imputabilité du schwannome

La chirurgie s'accompagne d'un taux de soulagement de la douleur légèrement plus faible que dans les formes sporadiques (87%) tout comme le taux d'exérèse complète (89%). La chirurgie s'accompagne par ailleurs d'un nombre de déficits post-opératoires plus élevé chez les patients porteurs de SWNs, avec des déficits moteurs et sensitifs post-opératoires

respectivement dans 8 et 14% des cas. Ces déficits prédominent chez les patients atteints de formes multi-nodulaires (15% des tumeurs opérées) avec l'exérèse de multiples tumeurs lors d'une même procédure, ou l'exérèse de tumeurs en chapelet sur un même nerf<sup>63</sup>, conduisant à des taux de déficits post-opératoires de 35%. Les schwannomes périphériques peuvent également être traités par radiochirurgie avec néanmoins un faible nombre de cas rapportés dans la littérature<sup>64,65</sup>.

La prise en charge chirurgicale des schwannomes rachidiens dans leurs formes radiculaires (schwannomes foraminaux et extra-foraminaux, schwannomes intra-duraux de la queue de cheval) repose sur les mêmes principes que la prise en charge des schwannomes périphériques, à savoir la chirurgie des formes symptomatiques invalidantes. La prise en charge chirurgicale des schwannomes intra-crâniens et intra-duraux cervicaux et dorsaux peut quant à elle s'envisager en cas de compression importante et évolutive du névraxe (tronc cérébral, moelle épinière), même asymptomatique.

#### 4.3 Prise en charge chirurgicale de la douleur

Chez la plupart des patients atteints de SWN la douleur est le premier symptôme<sup>7</sup>. Les douleurs peuvent être de type névralgique mais elles sont plus fréquemment de type neuropathique, chez 80% des patients<sup>15</sup>.

Les douleurs neuropathiques peuvent survenir spontanément et être en rapport avec une neuropathie liée à une tumeur ou indépendante d'une tumeur, ou survenir après une chirurgie de résection d'une tumeur sur un nerf ou la moelle épinière. Il n'y a pas, dans la littérature, de données spécifiques au traitement chirurgical des douleurs neuropathiques secondaires à une SWN. Les présentes recommandations s'appuient donc sur les plus récentes recommandations nationales concernant le traitement chirurgical des douleurs neuropathiques chroniques d'origine tronculaire, radiculaire ou médullaire<sup>59</sup> et l'efficacité reconnue de la stimulation médullaire sur les douleurs neuropathiques d'origine périphérique.

Le traitement chirurgical de ces douleurs neuropathiques est indiqué en cas d'inefficacité ou d'intolérance des traitements médicamenteux spécifiques de première et seconde ligne. En cas de douleurs des membres ou du tronc, ce traitement chirurgical repose sur l'implantation de dispositifs de stimulation électrique chronique de la moelle épinière qui peut apporter plus de 50% d'amélioration de ces douleurs. Le traitement par stimulation

médullaire est indiqué avant l'utilisation de morphiniques. L'indication doit être portée de manière multidisciplinaire, après un examen d'IRM dorso-lombaire pour s'assurer de la liberté du canal vertébral au niveau du site d'implantation de l'électrode épidurale. Compte tenu de la nécessité d'un suivi IRM chez les patients atteints de SCH, on privilégiera l'utilisation de dispositifs compatibles avec les IRM à haut champ. En cas d'inefficacité de la stimulation médullaire et en l'absence d'hypertension intracrânienne, un traitement par analgésie intrathécale peut être indiqué, permettant de délivrer directement dans le LCR péri-médullaire, à l'aide d'une pompe implantable, une solution pouvant associer morphine, ziconotide et anesthésiques locaux.

En cas de douleurs neuropathiques de la face, secondaires à une tumeur nerveuse intracrânienne, la stimulation médullaire n'est pas indiquée et ces douleurs sont particulièrement difficiles à traiter. On pourra proposer l'implantation d'un dispositif de stimulation du cortex précentral controlatéral aux douleurs, en cas de réponse préalable à la rTMS ciblant la même région corticale. La stimulation cérébrale profonde peut être discutée dans les cas les plus sévères et résistants aux traitements précédents.

#### 4.4 La stratégie thérapeutique globale du patient

La stratégie thérapeutique globale dans la SWN, en dehors de rares cas de compressions du névraxe par les schwannomes des nerfs crâniens et rachidiens, repose sur la typologie des douleurs. En l'absence de ces dernières, 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. En cas de douleurs, la démarche initiale repose sur le dépistage lésionnel des schwannomes potentiellement en cause, la chirurgie pouvant être proposée en 1<sup>ère</sup> intention en cas de bonne corrélation radio-clinique. En l'absence de tumeur causale ou en cas de corrélation radio-clinique insuffisante, la prise en charge médicale est privilégiée.

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
- Du nerf porteur de la tumeur à traiter
- De l'évolution des tumeurs connexes

#### 4.5 La prise en charge psychologique du patient et de son entourage

La présence de psychologues dans l'équipe pluridisciplinaire prenant en charge la SWN est importante 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.

Les SWNs exposent les patients au vécu de la douleur chronique. 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 de la douleur. 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. 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 aux options thérapeutiques proposées. 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. Compte tenu de l'importance de la problématique liée à la douleur chronique, prévalente dans cette pathologie, et de ses répercussions sur l'état psychique du patient, avec un risque dépressif reconnu, la proposition d'un accompagnement psychologique de proximité est recommandé : il peut être réalisé en ville, dans diverses structures (CMP...) ou dans des centres de traitement de la douleur, qui ont l'avantage de proposer diverses approches thérapeutiques complémentaires aux traitements médicamenteux.

Le cadre proposé lors de la consultation pluridisciplinaire permet de proposer au patient une écoute spécifique, intégrant la connaissance de la pathologie et des difficultés partagées avec les autres patients. Il s'agira de soutenir les ressources psychiques du patient susceptibles d'être mobilisées face aux remaniements imposés par la maladie, et de l'aider à maintenir ses investissements personnels, professionnels, ainsi que ses relations sociales et familiales, tout en prenant en compte les limites que la maladie impose.

#### 4.6 Recours aux associations de patients

L'association A.N.R. (Association Neurofibromatoses et Recklinghausen) inclut parmi ses membres des personnes atteintes d'une SWN aux côtés de personnes atteintes d'une neurofibromatose de type 1 ou d'une Schwannomatose liée au gène *NF2*.

Un contact avec l'association est proposé aux patients et patientes qui se rendent en consultation au centre de référence (Paris, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière). L'association donne des informations générales et les coordonnées de contact des membres référents pour la SWN sur son site ([anrfrance.fr](http://anrfrance.fr)), publie régulièrement pour ses adhérents et adhérentes des lettres d'information sur les neurofibromatoses avec des mises au point et des informations médicales. L'association finance également la recherche scientifique sur les neurofibromatoses et SWNs. Un colloque annuel permet aux membres de se rencontrer. Par ailleurs, de façon informelle et progressive, un nombre assez important de patients et patientes, vu l'incidence de la maladie, sont entré.es en contact sur les réseaux sociaux, permettant également d'obtenir soutien et partage sur le vécu de la maladie, ses multiples conséquences (physiques, psychologiques et sociales) et la gestion de la douleur chronique, dénominateur commun à tous les malades.

### 5 Suivi

#### 5.1. Recommandations de suivi clinique

Le suivi des patients repose en premier lieu sur les données d'histoire naturelle permettant d'évaluer le profil évolutif des tumeurs. Peu d'études ont été publiées sur l'histoire naturelle des schwannomes périphériques<sup>66,67</sup> mais elles font globalement état d'une évolution lente qui autorise un suivi tous les deux ans pour les schwannomes

infracentimétriques. Le suivi clinique régulier permet surtout de vérifier le niveau de douleur global des patients et le retentissement psychologique et social de la maladie.

## 5.2. Recommandations de suivi radiologique

Chez les patients asymptomatiques un suivi régulier des lésions intra cérébrales et intra rachidiennes est habituel bien que la fréquence ne fasse l'objet d'aucun consensus. En cas de symptôme, une analyse IRM centrée avec séquences de caractérisation (diffusion et perfusion T1 au cours d'une injection de gadolinium) est à discuter compte tenu du risque suspecté de lésions malignes chez les patients porteurs de schwannomatose non liées au gène *NF2* notamment en cas d'anomalie du gène *SMARCB1*<sup>5</sup>. IRM annuelle pour les schwannomes intra-crâniens, analyse volumétrique nécessaire. En cas d'IRM cérébrale et rachidienne normale, aucun suivi d'imagerie systématique n'est nécessaire<sup>57</sup>.

La charge lésionnelle augmente très probablement avec l'âge<sup>4</sup>, mais l'intérêt de son suivi n'est pas documenté. L'imagerie corps entier est moins performante que les imageries cérébrales et médullaire panrachidienne. Le risque de transformation maligne pourrait toutefois justifier d'un suivi longitudinal par imagerie corps entier.

## **Annexe 1. Liste des participants**

Neurochirurgiens : - Pr Matthieu Peyre, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (Coordinateur)

- Pr Rabih Aboukais, Hôpital Roger Salengro, Lille
- Pr Denys Fontaine, Nice
- Dr Vincent Jecko, Bordeaux
- Pr Jean-Paul Lejeune, Hôpital Roger Salengro, Lille
- Pr Dominique Liguero, Bordeaux
- Pr Pierre-Hugues Roche, Hôpital Nord, Marseille
- Pr Michel Kalamarides, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

ORL : - Christophe Vincent, Hôpital Roger Salengro, Lille

Neurologues : - Pr Nadine ATTAL, Hôpital, Ambroise Paré, Boulogne  
- Pr François Ducray, Hôpital Pierre Wertheimer, Bron

- Pr Jean-Pascal Lefaucheur, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Rachel Debs, Hôpital Purpan, Toulouse
- Pr Marc Sanson, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
- Dr Thierry Gendre, Hôpital Henri Mondor, Créteil

Généticiens :

- Pr Béatrice Parfait, Hôpital Cochin, Paris
- Dr Stéphane Pinson, Hôpital Pierre Wertheimer, Bron
- Dr Cyril Goizet, CHU, Bordeaux
- Dr Afane Brahimi, CHU, Lille
- Dr Bertrand Isidor, CHU Hôtel Dieu, Nantes
- Dr Delphine Dupin Deguine, CHU Purpan, Toulouse

Radiologue :

- Dr Christophe Vandendries, Paris

Dermatologue :

- Pr Pierre Wolkenstein, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Dr Laura Fertitta, Hôpital Henri Mondor, Créteil
- Pr Emmanuel Delaporte, Dermatologue, Marseille

## **Annexe 2. Coordonnées du centre constitutif des Schwannomatoses, 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 :  
 Pr. 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

Hôpital Pellegrin, Rue de la Pelouse de Douet ; 33000 BORDEAUX

Mail : dominique.liguoro@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 Bourrelly ; 13015 MARSEILLE

Mail : pierre-hugues.roche@ap-hm.fr

Tél secrétariat : 04 91 96 86 20 Fax : 04 91 96 89 15

### **-Site de Toulouse**

Médecin coordinateur : Dr Rachel DEBS

Service de Neurologie-CHU Purpan, Toulouse

Mail : debs.r@chu-toulouse.fr

Tel secrétariat : 05-61-77-94-88

### **RCP Nationale NF2-Schwannomatoses**

Vendredi soir, fréquence trimestrielle

Coordinatrice : Emmanuelle Feve, Assistante médico-administrative

Mail : secretariat.nf2-schwannomatose.psl@aphp.fr

### **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**

Etant donné le recouvrement phénotypique entre la Schwannomatose liée au gène *NF2* et les autres Schwannomatoses et leur expressivité variable, l'analyse moléculaire des gènes *NF2*, *SMARCB1* et *LZTR1* décrits responsables de schwannomatose est un élément clé dans le diagnostic différentiel. Des tests moléculaires de haute sensibilité sont actuellement disponibles et la mise en œuvre du séquençage ciblé de nouvelle génération (NGS) en

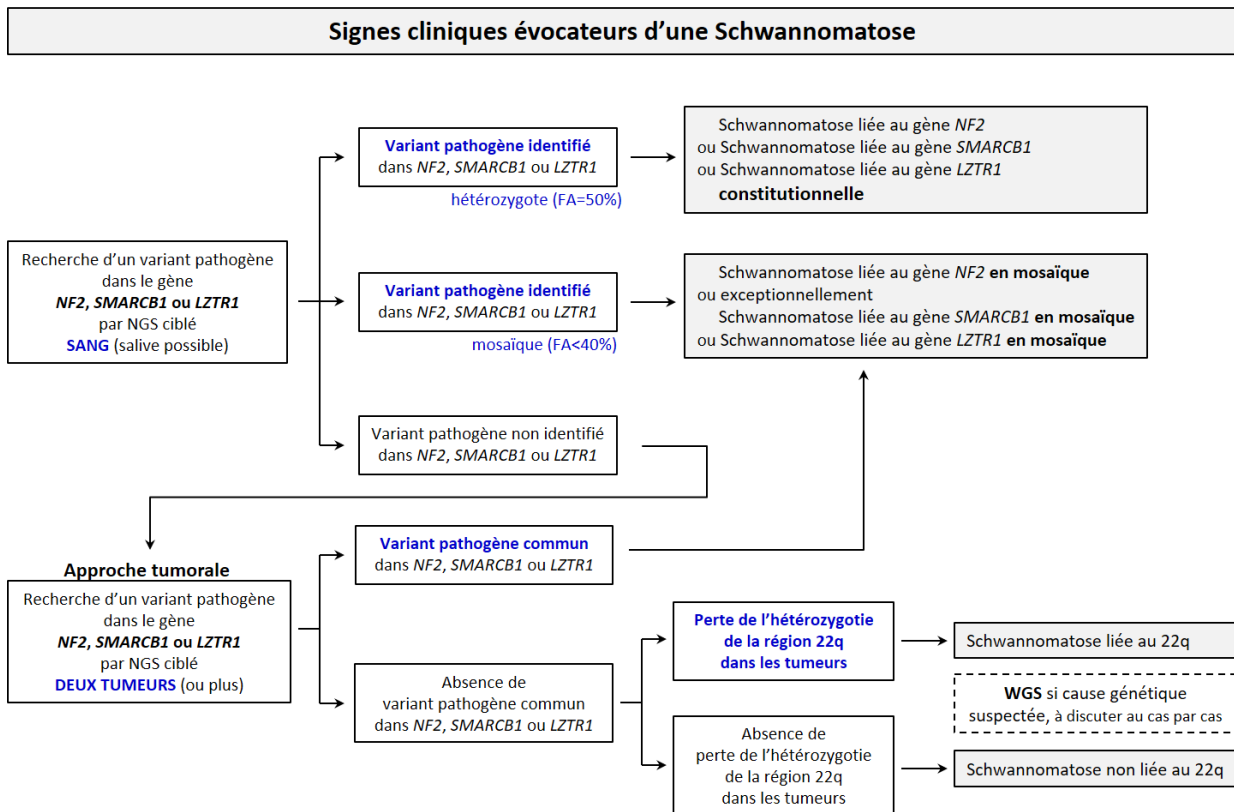
routine dans les laboratoires de diagnostic moléculaire permet une analyse rapide sensible et simultanée des gènes *NF2*, *SMARCB1* et *LZTR1*.

L'étude moléculaire est menée en priorité sur l'ADN extrait à partir du sang du patient (Figure 2). Si l'analyse révèle la présence d'un variant pathogène dans le gène *NF2*, *SMARCB1* ou *LZTR1* à l'état hétérozygote permet de confirmer le diagnostic de Schwannomatose liée au gène *NF2*, *SMARCB1* ou *LZTR1* constitutionnelle. Si l'analyse ne permet pas de mettre en évidence de variant pathogène dans l'un des trois gènes, cela n'exclut pas leur implication, en particulier, le variant en cause peut être présent à mosaïque, non détectable dans le sang chez le patient. Dans ce cas, une approche tumorale complémentaire peut permettre d'identifier un variant commun dans deux tumeurs (ou plus) indépendantes signant le statut de mosaïque.

L'étude d'une seule tumeur peut également 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.

Lorsque l'approche tumorale ne permet pas de mettre en évidence d'anomalie moléculaire du gène *NF2*, *SMARCB1* ou *LZTR1*, une attention particulière est portée sur la balance allélique des variants polymorphes informatifs, non pathogènes, du locus 22q11.21-12.2 dont le déséquilibre allélique peut permettre de caractériser une perte d'hétérozygotie. La présence d'une perte d'hétérozygotie de ces variants permet de poser le diagnostic de Schwannomatose liée au 22q alors que l'absence de perte d'hétérozygotie permet de poser le diagnostic de Schwannomatose non liée au 22q.

Devant un résultat négatif, même après avoir mis en œuvre une approche tumorale, il n'est pas exclu que le gène *NF2*, *SMARCB1* ou *LZTR1* 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 comparativement à l'ADN extrait de la tumeur du patient.



d'après Plotkin et al 2022

**Figure 2:** Diagnostic moléculaire différentiel de la Schwannomatose liée au gène *NF2* et des autres Schwannomatoses (FA : Fréquence allélique, NGS : Next Generation Sequencing, WGS : *Whole Genome Sequencing*).

## Références bibliographiques

1. MacCollin M, Woodfin W, Kronn D, Short MP. Schwannomatosis: a clinical and pathologic study. *Neurology*. 1996;46(4):1072-1079.
2. Evans DG, Bowers NL, Tobi S, et al. Schwannomatosis: a genetic and epidemiological study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. June 2018. doi:10.1136/jnnp-2018-318538
3. Plotkin SR, Messiaen L, Legius E, et al. Updated diagnostic criteria and nomenclature for neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis: An international consensus recommendation. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. 2022;24(9):1967-1977. doi:10.1016/j.gim.2022.05.007
4. Plotkin SR, Bredella MA, Cai W, et al. Quantitative assessment of whole-body tumor burden in adult patients with neurofibromatosis. *PloS One*. 2012;7(4):e35711. doi:10.1371/journal.pone.0035711
5. Ahlawat S, Baig A, Blakeley JO, Jacobs MA, Fayad LM. Multiparametric whole-body anatomic, functional, and metabolic imaging characteristics of peripheral lesions in patients with schwannomatosis. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2016;44(4):794-803. doi:10.1002/jmri.25236
6. Plotkin SR, Wick A. Neurofibromatosis and Schwannomatosis. *Semin Neurol*. 2018;38(1):73-85. doi:10.1055/s-0038-1627471
7. Merker VL, Esparza S, Smith MJ, Stemmer-Rachamimov A, Plotkin SR. Clinical features of schwannomatosis: a retrospective analysis of 87 patients. *The Oncologist*. 2012;17(10):1317-1322. doi:10.1634/theoncologist.2012-0162
8. Smith MJ, Bowers NL, Bulman M, et al. Revisiting neurofibromatosis type 2 diagnostic criteria to exclude LZTR1-related schwannomatosis. *Neurology*. 2017;88(1):87-92. doi:10.1212/WNL.0000000000003418
9. Ahlawat S, Fayad LM, Khan MS, et al. Current whole-body MRI applications in the neurofibromatoses: NF1, NF2, and schwannomatosis. *Neurology*. 2016;87(7 Suppl 1):S31-39. doi:10.1212/WNL.0000000000002929
10. Merker VL, Bredella MA, Cai W, et al. Relationship between whole-body tumor burden, clinical phenotype, and quality of life in patients with neurofibromatosis. *Am J Med Genet A*. 2014;164A(6):1431-1437. doi:10.1002/ajmg.a.36466
11. Gallais Sérézal I, Ferkal S, Lerman L, Mulé S, Funalot B, Wolkenstein P. [18F]FDG Positron emission tomography with whole body magnetic resonance imaging ([18F]FDG-PET/MRI) as a diagnosis tool in Schwannomatosis. *Orphanet J Rare Dis*. 2021;16(1):49. doi:10.1186/s13023-021-01680-0
12. Benz MR, Czernin J, Dry SM, et al. Quantitative F18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography accurately characterizes peripheral nerve sheath tumors as malignant or benign. *Cancer*. 2010;116(2):451-458. doi:10.1002/cncr.24755

13. Stivaros SM, Stemmer-Rachamimov AO, Alston R, et al. Multiple synchronous sites of origin of vestibular schwannomas in neurofibromatosis Type 2. *J Med Genet.* 2015;52(8):557-562. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103050
14. Farschtschi S, Mautner VF, Pham M, et al. Multifocal nerve lesions and LZTR1 germline mutations in segmental schwannomatosis. *Ann Neurol.* 2016;80(4):625-628. doi:10.1002/ana.24753
15. Schulz A, Grafe P, Hagel C, et al. Neuropathies in the setting of Neurofibromatosis tumor syndromes: Complexities and opportunities. *Exp Neurol.* 2018;299(Pt B):334-344. doi:10.1016/j.expneurol.2017.06.006
16. Hulsebos TJM, Plomp AS, Wolterman RA, Robanus-Maandag EC, Baas F, Wesseling P. Germline mutation of INI1/SMARCB1 in familial schwannomatosis. *Am J Hum Genet.* 2007;80(4):805-810. doi:10.1086/513207
17. Piotrowski A, Xie J, Liu YF, et al. Germline loss-of-function mutations in LZTR1 predispose to an inherited disorder of multiple schwannomas. *Nat Genet.* 2014;46(2):182-187. doi:10.1038/ng.2855
18. Hutter S, Piro RM, Reuss DE, et al. Whole exome sequencing reveals that the majority of schwannomatosis cases remain unexplained after excluding SMARCB1 and LZTR1 germline variants. *Acta Neuropathol (Berl).* 2014;128(3):449-452. doi:10.1007/s00401-014-1311-1
19. Kehrer-Sawatzki H, Farschtschi S, Mautner VF, Cooper DN. The molecular pathogenesis of schwannomatosis, a paradigm for the co-involvement of multiple tumour suppressor genes in tumorigenesis. *Hum Genet.* 2017;136(2):129-148. doi:10.1007/s00439-016-1753-8
20. Nogu   C, Chong AS, Grau E, et al. DGCR8 and the six hit, three-step model of schwannomatosis. *Acta Neuropathol (Berl).* 2022;143(1):115-117. doi:10.1007/s00401-021-02387-z
21. Zhang K, Lin JW, Wang J, et al. A germline missense mutation in COQ6 is associated with susceptibility to familial schwannomatosis. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2014;16(10):787-792. doi:10.1038/gim.2014.39
22. Perez-Becerril C, Wallace AJ, Schlecht H, et al. Screening of potential novel candidate genes in schwannomatosis patients. *Hum Mutat.* 2022;43(10):1368-1376. doi:10.1002/humu.24424
23. Versteeg I, S  venet N, Lange J, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature.* 1998;394(6689):203-206. doi:10.1038/28212
24. Kehrer-Sawatzki H, Kordes U, Seiffert S, et al. Co-occurrence of schwannomatosis and rhabdoid tumor predisposition syndrome 1. *Mol Genet Genomic Med.* 2018;6(4):627-637. doi:10.1002/mgg3.412

25. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(4):376-378. doi:10.1038/ng.2219
26. Frattini V, Trifonov V, Chan JM, et al. The integrated landscape of driver genomic alterations in glioblastoma. *Nat Genet.* 2013;45(10):1141-1149. doi:10.1038/ng.2734
27. Yamamoto GL, Aguen M, Gos M, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015;52(6):413-421. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103018
28. Johnston JJ, van der Smagt JJ, Rosenfeld JA, et al. Autosomal recessive Noonan syndrome associated with biallelic LZTR1 variants. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2018;20(10):1175-1185. doi:10.1038/gim.2017.249
29. Evans DGR, Huson SM, Birch JM. Malignant peripheral nerve sheath tumours in inherited disease. *Clin Sarcoma Res.* 2012;2(1):17. doi:10.1186/2045-3329-2-17
30. Carter JM, O'Hara C, Dundas G, et al. Epithelioid malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a schwannoma, in a patient with "neuroblastoma-like" schwannomatosis and a novel germline SMARCB1 mutation. *Am J Surg Pathol.* 2012;36(1):154-160. doi:10.1097/PAS.0b013e3182380802
31. Eelloo JA, Smith MJ, Bowers NL, et al. Multiple primary malignancies associated with a germline SMARCB1 pathogenic variant. *Fam Cancer.* 2019;18(4):445-449. doi:10.1007/s10689-019-00138-4
32. Farschtschi SC, Mainka T, Glatzel M, et al. C-Fiber Loss as a Possible Cause of Neuropathic Pain in Schwannomatosis. *Int J Mol Sci.* 2020;21(10):3569. doi:10.3390/ijms21103569
33. Attal N, Bouhassira D, Baron R. Diagnosis and assessment of neuropathic pain through questionnaires. *Lancet Neurol.* 2018;17(5):456-466. doi:10.1016/S1474-4422(18)30071-1
34. Wolters PL, Martin S, Merker VL, et al. Patient-reported outcomes in neurofibromatosis and schwannomatosis clinical trials. *Neurology.* 2013;81(21 Suppl 1):S6-14. doi:10.1212/01.wnl.0000435747.02780.bf
35. Jordan JT, Smith MJ, Walker JA, et al. Pain correlates with germline mutation in schwannomatosis. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(5):e9717. doi:10.1097/MD.0000000000009717
36. Gonzalvo A, Fowler A, Cook RJ, et al. Schwannomatosis, sporadic schwannomatosis, and familial schwannomatosis: a surgical series with long-term follow-up. Clinical article. *J Neurosurg.* 2011;114(3):756-762. doi:10.3171/2010.8.JNS091900
37. Chick G, Victor J, Hollevoet N. Six cases of sporadic schwannomatosis: Topographic distribution and outcomes of peripheral nerve tumors. *Hand Surg Rehabil.* 2017;36(5):378-383. doi:10.1016/j.hansur.2017.07.001

38. Guha D, Davidson B, Nadi M, et al. Management of peripheral nerve sheath tumors: 17 years of experience at Toronto Western Hospital. *J Neurosurg.* 2018;128(4):1226-1234. doi:10.3171/2017.1.JNS162292
39. Jacoby LB, Jones D, Davis K, et al. Molecular analysis of the NF2 tumor-suppressor gene in schwannomatosis. *Am J Hum Genet.* 1997;61(6):1293-1302. doi:10.1086/301633
40. Seppälä MT, Sainio MA, Haltia MJ, Kinnunen JJ, Setälä KH, Jääskeläinen JE. Multiple schwannomas: schwannomatosis or neurofibromatosis type 2? *J Neurosurg.* 1998;89(1):36-41. doi:10.3171/jns.1998.89.1.0036
41. Ogose A, Hotta T, Morita T, Otsuka H, Hirata Y. Multiple schwannomas in the peripheral nerves. *J Bone Joint Surg Br.* 1998;80(4):657-661. doi:10.1302/0301-620x.80b4.8532
42. Antinheimo J, Sankila R, Carpén O, Pukkala E, Sainio M, Jääskeläinen J. Population-based analysis of sporadic and type 2 neurofibromatosis-associated meningiomas and schwannomas. *Neurology.* 2000;54(1):71-76. doi:10.1212/wnl.54.1.71
43. Huang JH, Simon SL, Nagpal S, Nelson PT, Zager EL. Management of patients with schwannomatosis: report of six cases and review of the literature. *Surg Neurol.* 2004;62(4):353-361; discussion 361. doi:10.1016/j.surneu.2003.11.020
44. Evans DG, Mason S, Huson SM, Ponder M, Harding AE, Strachan T. Spinal and cutaneous schwannomatosis is a variant form of type 2 neurofibromatosis: a clinical and molecular study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1997;62(4):361-366. doi:10.1136/jnnp.62.4.361
45. Li P, Zhao F, Zhang J, et al. Clinical features of spinal schwannomas in 65 patients with schwannomatosis compared with 831 with solitary schwannomas and 102 with neurofibromatosis Type 2: a retrospective study at a single institution. *J Neurosurg Spine.* 2016;24(1):145-154. doi:10.3171/2015.3.SPINE141145
46. Gugel I, Grimm F, Tatagiba M, Schuhmann MU, Zipfel J. Management of neurofibromatosis type 2 and schwannomatosis associated peripheral and intraspinal schwannomas: influence of surgery, genetics, and localization. *J Neurooncol.* 2022;159(2):271-279. doi:10.1007/s11060-022-04061-0
47. Harimaya K, Matsumoto Y, Kawaguchi K, et al. Clinical features of multiple spinal schwannomas without vestibular schwannomas. *J Orthop Sci Off J Jpn Orthop Assoc.* 2022;27(3):563-568. doi:10.1016/j.jos.2021.02.014
48. Smith MJ, Kulkarni A, Rustad C, et al. Vestibular schwannomas occur in schwannomatosis and should not be considered an exclusion criterion for clinical diagnosis. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(1):215-219. doi:10.1002/ajmg.a.34376
49. Blakeley JO, Plotkin SR. Therapeutic advances for the tumors associated with neurofibromatosis type 1, type 2, and schwannomatosis. *Neuro-Oncol.* 2016;18(5):624-638. doi:10.1093/neuonc/nov200

50. Staedtke V, Anstett K, Bedwell D, et al. Gene-targeted therapy for neurofibromatosis and schwannomatosis: The path to clinical trials. *Clin Trials Lond Engl*. 2024;21(1):51-66. doi:10.1177/17407745231207970
51. Schraepen C, Donkersloot P, Duyvendak W, et al. What to know about schwannomatosis: a literature review. *Br J Neurosurg*. 2022;36(2):171-174. doi:10.1080/02688697.2020.1836323
52. van den Munckhof P, Christiaans I, Kenter SB, Baas F, Hulsebos TJM. Germline SMARCB1 mutation predisposes to multiple meningiomas and schwannomas with preferential location of cranial meningiomas at the falx cerebri. *Neurogenetics*. 2012;13(1):1-7. doi:10.1007/s10048-011-0300-y
53. Christiaans I, Kenter SB, Brink HC, et al. Germline SMARCB1 mutation and somatic NF2 mutations in familial multiple meningiomas. *J Med Genet*. 2011;48(2):93-97. doi:10.1136/jmg.2010.082420
54. Harmanci AS, Youngblood MW, Clark VE, et al. Integrated genomic analyses of de novo pathways underlying atypical meningiomas. *Nat Commun*. 2018;9:16215. doi:10.1038/ncomms16215
55. Farschtschi SC, Kluwe L, Schön G, et al. Distinctive low epidermal nerve fiber density in schwannomatosis patients provides a major parameter for diagnosis and differential diagnosis. *Brain Pathol Zurich Switz*. 2020;30(2):386-391. doi:10.1111/bpa.12780
56. Kukutla P, Ahmed SG, DuBreuil DM, et al. Transcriptomic signature of painful human neurofibromatosis type 2 schwannomas. *Ann Clin Transl Neurol*. 2021;8(7):1508-1514. doi:10.1002/acn3.51386
57. Evans DG, Mostaccioli S, Pang D, et al. ERN GENTURIS clinical practice guidelines for the diagnosis, treatment, management and surveillance of people with schwannomatosis. *Eur J Hum Genet EJHG*. 2022;30(7):812-817. doi:10.1038/s41431-022-01086-x
58. Deng F, Evans DG, Smith MJ. Comparison of the frequency of loss-of-function LZTR1 variants between schwannomatosis patients and the general population. *Hum Mutat*. 2022;43(7):919-927. doi:10.1002/humu.24376
59. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(5):325-352. doi:10.1016/j.neurol.2020.01.361
60. Iorno V, Roberto A, Colantonio LB, Landi L, Corli O. Including cannabinoids in the treatment of painful schwannomatosis. *Brain Behav*. 2018;8(7):e01011. doi:10.1002/brb3.1011

61. Blakeley J, Schreck KC, Evans DG, et al. Clinical response to bevacizumab in schwannomatosis. *Neurology*. 2014;83(21):1986-1987. doi:10.1212/WNL.0000000000000997
62. Da JLW, Merker VL, Jordan JT, et al. Design of a randomized, placebo-controlled, phase 2 study evaluating the safety and efficacy of tanezumab for treatment of schwannomatosis-related pain. *Contemp Clin Trials*. 2022;121:106900. doi:10.1016/j.cct.2022.106900
63. Gonzalvo A, Fowler A, Cook RJ, et al. Schwannomatosis, sporadic schwannomatosis, and familial schwannomatosis: a surgical series with long-term follow-up. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;114(3):756-762. doi:10.3171/2010.8.JNS091900
64. Murovic JA, Gibbs IC, Chang SD, Mobley BC, Park J, Adler JR. Foraminal nerve sheath tumors: intermediate follow-up after cyberknife radiosurgery. *Neurosurgery*. 2009;64(2 Suppl):A33-43. doi:10.1227/01.NEU.0000341632.39692.9E
65. Kufeld M, Wowra B, Muacevic A, Zausinger S, Tonn JC. Radiosurgery of spinal meningiomas and schwannomas. *Technol Cancer Res Treat*. 2012;11(1):27-34. doi:10.7785/tcrt.2012.500231
66. Lubelski D, Pennington Z, Ochuba A, et al. Natural History of Brachial Plexus, Peripheral Nerve, and Spinal Schwannomas. *Neurosurgery*. 2022;91(6):883-891. doi:10.1227/neu.0000000000002118
67. El Sayed L, Masmejean EH, Parfait B, Kalamarides M, Biau D, Peyre M. Natural history of peripheral nerve schwannomas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2020;162(8):1883-1889. doi:10.1007/s00701-020-04430-6

| Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques |                                                                                                                                 |                                                             |                                                                 |                                           |                                                                     |                                                                      |
|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|
| Auteur, année, référence                       | Objectif                                                                                                                        | Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non) | Recueil de l'avis des professionnels (oui, non lesquels)        | Recueil de l'avis des patients (oui, non) | Populations et techniques (ou produits) étudiées                    | Résultats (avec grade de recommandation si disponible)               |
| Evans, 2022, EJHG                              | Définir les stratégies optimales de diagnostic, surveillance, et prise en charge des patient.e.s atteint.e.s de Schwannomatoses | oui                                                         | Oui, cliniciens experts (neurologues, chirurgiens, généticiens) | Oui, 4 patients consultés et impliqués    | Pas de population cible, consensus d'expert selon la méthode Delphi | Série de recommandations de bonne pratiques (Tableau 1 du manuscrit) |

| Tableau 2. Revue systématique de la littérature |                                |                                             |                                                          |                                                  |                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Auteur, année, référence, pays                  | Objectif                       | Stratégie de recherche renseignée (oui/non) | Critères de sélection des études                         | Populations et techniques (ou produits) étudiées | Critères d'évaluation | Résultats et signification                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Schraepen, 2022, British J of Neurosurg         | Revue à jour de la littérature | Non                                         | Revue systématique à partir des bases Cochrane et Pubmed | NA                                               | NA                    | Recommandations générales de suivi et prise en charge                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Planet, 2023, Curr Opin Oncol, France           | Revue à jour de la littérature | Oui                                         | Appréciation subjective de l'importance par les auteurs  | NA                                               | NA                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Rôle majeur de la chirurgie dans le contrôle des douleurs</li> <li>- Importance du développement de nouveaux médicaments pour le contrôle des douleurs</li> <li>- Nécessité de recherche les mécanismes à l'origine de la maladie dans les formes sporadiques et les plus sévères</li> </ul> |

| Tableau 3. Etudes cliniques de cohortes |                           |                                                      |                         |                   |                                                                                    |                                                                                                                 |
|-----------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------|-------------------------|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Auteur, année, référence, pays          | Objectif                  | Méthodologie, niveau de preuve                       | Population              | Intervention      | Critères de jugement                                                               | Résultats et signification                                                                                      |
| Evans et al., JNNP, 2018, Royaume-Uni   | Epidémiologie             | Série rétrospective nationale sur registre, niveau B | -                       | -                 | Calcul de l'incidence et de la prévalence de la maladie au Royaume-Uni             | Prévalence de 1 pour 126315 personnes<br>Incidence de 1 pour 68 956 personnes<br>Espérance de vie à 76.9 années |
| Merker et al., Onocologist, 2012, USA   | Etude de cohorte          | Série rétrospective unicentrique, niveau C           | 87 patients             | Suivi, traitement | Etude observationnelle                                                             | Cartographie des traitements de la douleurs dans la maladie                                                     |
| Gonzalvo et al., JNS, 2011, USA         | Résultats de la chirurgie | Série rétrospective unicentrique, niveau C           | 14 patients             | Chirurgie         | Suivi simple en comparaison avec patients atteints de schwannomes non syndromiques | Age plus jeune des patient.e.s atteint.e.s de Schwannomatoses non liées à <i>NF2</i>                            |
| Guha et al., JNS, 2018, USA             | Résultats de la chirurgie | Série rétrospective unicentrique, niveau C           | 8 patients, 21 tumeurs  | Chirurgie         | Suivi clinique                                                                     | Risque de récurrence plus élevé dans les Schwannomatoses en comparaison avec les schwannomes sporadiques        |
| Gugel et al., JNO, 2022, Allemagne      | Résultats de la chirurgie | Série rétrospective unicentrique, niveau C           | 32 patients, 72 tumeurs | Chirurgie         | Suivi clinique                                                                     | Comparaison des résultats de la chirurgie entre la Schwannomatose <i>NF2</i> et non- <i>NF2</i>                 |