

Compte-rendu du staff multi-sites

12/03/2019

Présents : Environ 40 personnes

CIC XV-XX : 8 personnes (5 médecins dont Dr Saddek Mohand Said, Pr Isabelle Audo, Dr Pierre Queromes, Dr Caroline Bottin, 1 ARC par téléphone, 1 orthoptiste et pour la filière SENSGENE : Larissa Moutsimilli) ; 2 personnes pour le **V000333** dont le Pr Patrick Calvas; 5 personnes au **CARGO** : Pr Hélène Dollfus, Dr Masuring Laura, + 2 personnes, Filière SENSGENE : Francesco Rotolo) ; **CHU de Montpellier** 1 personne le Dr Anne Françoise Roux ; **Clinique Jules Verne** 2 personnes dont le Dr Xavier Zanlonghi; **Necker**, 9 personnes dont le Dr Sophie Valleix, Pr Dominique Bremond-Gignac, Dr Marc Abitbol, Dr Sandrine Marlin, 3 autres personnes et filière Sensgene Inès Ben Aissa ; **Maolya**, 1 personne le Dr Isabelle Meunier, **FOR**, 1 personne le Dr Martine Mauget-Faysse ; **CHU la pitié Salpêtrière** 2 personnes les Dr Ghizlène Lahlou et Dr Isabelle Mosnier ; **CHU de Lyon** 1 personne le Dr Christelle Bonifas

1^e Partie présentée par le Centre Constitutif Centre Hospitalier Universitaire de la Pitié Salpêtrière, Dr Ghizlène Lahlou

«Les Neurofibromatoses de type 2 (NF2)»

I Présentations de deux cas cliniques de patients atteints de NF2

a-Cas 1 Mme G 29 ans

Présente une surdité évolutive et des troubles de l'équilibre depuis l'âge de 14 ans

Pas d'ATCD familiaux

Prise en charge initiale à Rennes

Suite à une IRM, il a été posé un diagnostic de Schwannomes vestibulaires bilatéraux à 16 ans. Il a été détecté à gauche une tumeur de 3 cm dans l'angle ponto-cérébelleux qui a nécessité une chirurgie d'exérèse en 2005 par voie trans-labyrinthique et à droite une tumeur intra-canaulaire.

Depuis 2008, la patiente est prise en charge au centre de référence des NF2 de la Pitié Salpêtrière où une analyse moléculaire du gène NF2 a été réalisée mettant en évidence une mutation d'épissage sur l'exon3.

Le suivi de la patiente depuis 2008 montre une dégradation de son audition à gauche comme à droite qui a nécessité finalement la pose d'un implant cochléaire à droite.

Les IRM montrent également une récurrence dans l'évolution des schwannomes à gauche comme à droite avec une tentative de traitement à l'Avastin qui a été mal tolérée et donc des chirurgies ont dû être effectuées à nouveau.

Ce cas montre l'exemple d'une patiente jeune avec différentes étapes d'évolution de la maladie ainsi que différentes possibilités de traitements.

b-Cas 2 Mme G 70 ans

Présente une surdité gauche sévère évolutive depuis l'âge de 55 ans et une surdité droite légère depuis 1 an.

Pas d'ATCD familiaux

L'IRM montre un diagnostic de Schwannome vestibulaire bilatéral, intra-canalair droit et intra-cochléaire gauche responsable de la surdité sévère à gauche.

Un bilan initial montre en plus des atteintes médullaires et auditives, un schwannome du nerf fémoral et une cataracte nucléaire avancée.

L'analyse moléculaire du gène NF2 est en cours.

Conclusion

Ce sont deux cas cliniques de surdité bilatérale évolutive +/- asymétrique avec une apparition +/- de signes vestibulaires chez des patients +/- jeunes qui conduisent à orienter le diagnostic clinique vers une NF2. Pour confirmation du diagnostic il faut réaliser une IRM des angles ponto-cérébelleux.

II Définition de la NF2

La **NF2** est une **phacomatose** c'est à dire une maladie impliquant une anomalie du développement du tissu ectodermique qui aboutit à des malformations diverses du système nerveux, cutané et ophtalmologique.

Elle est définie sur des critères diagnostiques (imagerie et clinique) dont la présence de schwannomes vestibulaires bilatéraux visibles en IRM ou

la présence d'un schwannome associé à une autre tumeur comme par exemple un méningiome, un gliome plus une atteinte ophtalmologique caractérisée par des opacités lenticulaires sous capsulaires postérieures ou encore

des méningiomes multiples associés à un schwannome vestibulaire unilatéral avec des atteintes ophtalmologiques ou enfin

des antécédents familiaux de NF2 au 1^{er} degré.

Dans tous les cas, lors d'une suspicion de NF2, il faut absolument réaliser des IRM cérébrales et médullaires en bilan initial car **le schwannome représente la caractéristique majeure** de la NF2, tumeur la plus fréquente. En effet, environ 7 % des patients avec un schwannome vestibulaire ont une NF2 (Evans et al, 2005).

Il est à noter que les **atteintes ophtalmologiques** les plus fréquentes sont la **cataracte sous capsulaire postérieure et la membrane épi-rétinienne**.

La NF2 est diagnostiquée devant une surdité uni ou bilatérale évolutive +/- brusque, des acouphènes, vertiges, une névralgie du V ou une compression du tronc cérébral. Les symptômes **débutent vers l'âge de 25 ans**.

La prise en charge pour le schwannome consiste en une chirurgie en essayant de préserver au mieux l'audition. L'avastin peut aussi être prescrit dans le cas d'une tumeur en croissance sans indication chirurgicale.

Sur le plan génétique, il s'agit d'une maladie rare avec une prévalence de 1/33000-40000, a transmission autosomique dominante, prévalence complète, liée à la mutation du gène NF2

Sur le chromosome 22q12.

Le gène NF2 code pour la protéine MERLIN ou schwannomin, une protéine suppresseur de tumeur. Dans 70% des cas, il s'agit **de mutation de novo** avec un risque de transmission. Il est à noter qu'il existe une bonne corrélation phénotype/génotype. La maladie sera +/- sévère en fonction de la localisation de la mutation sur le gène. Dans les formes modérées et légères, il peut y avoir des formes de **mosaïcisme** différentes.

Ce mosaïcisme explique les difficultés de diagnostic génétique sur l'ADN obtenu par prélèvement sanguin. C'est la raison pour laquelle il faut effectuer des analyses de la mutation sur l'ADN tumoral. Le mosaïcisme peut influencer significativement l'évolution clinique et donc le pronostic, le conseil génétique doit donc en tenir compte. En effet, en cas de mosaïcisme important, le pronostic sera meilleur et le risque de transmission sera réduit.

Il a été observé que les risques de mutation sont plus importants dans les formes familiales vs de novo de NF2.

Enfin, certains patients n'ayant pas une NF2 présentent une schwannomatose, les gènes impliqués sont SMARCB1 (48%) et LZTR1 (38%) codant tous les deux pour des protéines suppresseur de tumeur.

Pour conclure ; le Dr Lahlou a fait une présentation (personnels et activité) du centre de référence des NF2 de la Pitié Salpêtrière coordonné par le Pr Michel Kalamarides.

Un retour sur le bilan initial d'un patient NF2 a été revu (test génétique, bilan médical, audiométrie, bilan vestibulaire, évaluation ophtalmologique, IRM cérébrale et médullaire à minima).

Enfin, La NF2 étant une maladie rare, hétérogène, il est nécessaire de développer des bases de données cliniques/moléculaires et de réaliser un suivi multidisciplinaire sur plusieurs années.

Questions/Réponses

Question 1 du Pr Patrick Calvas

Quelle est la stratégie de recherche des mosaïcismes quand la tumeur n'est pas accessible. La voie urinaire est-elle privilégiée quand le diagnostic est négatif ?

Question 2 du Pr Patrick Calvas

Quel est le taux de succès des schwannomatoses multiples avec SMARCB1 et LZTR1 ? Comment étendre la recherche sur des panels/exons ? Quelles seraient les recommandations ?

Réponse du Dr Ghizlène Lahlou

Les bilans sont généralement sanguins, jamais urinaires pour la recherche de mosaïcismes.

Les patients vont avoir une prise en charge chirurgicale le plus souvent.

L'information se fera dans le sens d'un risque de transmission plus faible et donc c'est le suivi audiolgique qui sera privilégié dans un premier temps. Puis un suivi neuro-radiologique avec des analyses génétiques et cliniques si besoins.

Question 3 du Dr Sophie Valleix

Comment expliquer les atteintes ophtalmologiques ?

Réponse du Dr Isabelle Meunier

La cataracte résulterait d'un défaut d'élongation des cellules cristallines qui s'accumulent en partie sous capsulaire postérieure, ce serait donc une cataracte congénitale.

Question 4 du Pr Hélène Dollfus

Quel serait le taux de mutations de novo qui ne seraient pas des mosaïques notamment pour NF1?

Réponse du Dr Ghizlène Lahlou

Dans la majorité des cas ce sont des mosaïques.

2^e Partie présentée par Hôpital Necker enfants malades, Dr Marc Abitbol

«Expression de l'ARNm et de la protéine SOSTDC1 dans l'œil de rat et l'œil humain au cours du développement et à l'âge adulte» Données faisant l'objet d'un article

SOSTDC1 (sclerostin domain containing protein 1) a été identifiée il y a environ 20 ans par la méthode de peptide signal.

En 2005, elle a été identifiée dans le développement dentaire (cf diapositives). C'est une protéine de 30kd dotée d'un peptide signal

Identifiée initialement comme un antagoniste de BMPs (Bone Morphogenetic proteins)

Impliquée dans les anomalies dentaires congénitales initialement puis les maladies rénales comme le syndrome de d'Alport (Maladie héréditaire définie par l'association d'une néphropathie glomérulaire et d'une surdité de perception) et plus récemment dans divers cancers.

Rappel sur l'implication de SOSTDC1 dans les voies TGF β /BMP dans le développement de nombreux organes à l'âge adulte.

Présentation de résultats de RT-PCR de tissus de rat adulte montrant l'expression de SOSTDC1 dans différents organes dont l'œil.

Présentation de résultats d'immunohistochimie montrant l'expression de la protéine dans tous les compartiments de l'œil chez un rat adulte de 3 mois.

Présentation de résultats de l'expression de SOSTDC1 dans l'œil en développement d'un rat (E10.5-E13)

Résultats de western blot chez le rat RCS (Royal College of Surgeons, premier modèle animal connu affecté par une dégénérescence rétinienne héréditaire) obtenus à partir de l'épithélium pigmentaire rétinien. Chez la souche sauvage, on observe une diminution de l'expression de la protéine SOSTDC1 entre P14-P45, en revanche chez la souche mutante on observe une augmentation de l'expression au même âge. L'expression de SOSTDC1 évolue dans le même sens dans le cervelet chez le rat RCS sauvage et muté.

Présentation de résultats obtenus par coloration à la peroxydase montrant l'expression de SOSTDC1 dans les différents compartiments de l'œil humain adulte.

L'intérêt porté aux protéines agonistes/antagonistes des voies BMP ou TGF β est dû au fait que leur mutations sont à l'origine d'anomalies congénitales de l'œil syndromique ou non syndromique

SOSTDC1 est retrouvée dans différents compartiments de l'œil d'un patient atteint de l'anomalie de Peters de type 2 (glaucome congénital dû à une anomalie du développement embryologique d'origine génétique)

Dans les cancers tels que le mélanome uvéal (cancer de l'œil le plus fréquent chez l'adulte) et le carcinome trichoblastique orbitaire, on observe une expression de SOSTDC1 au niveau des néo-vaisseaux qui favorisent le développement du mélanome et des cellules souches dans le carcinome.

Pour conclure l'ensemble de ces résultats suggère que l'expression de SOSTDC1 est ubiquitaire. De plus SOSTDC1 serait un gène candidat pour les anomalies congénitales du développement de l'œil syndromique ou non syndromique et serait impliqué dans la physiopathologie ou la cause de dégénérescences rétinienne.

La protéine SOSTDC1 est la protéine la plus abondamment sécrétée par les souches embryonnaires où est exprimé le gène SOX2 (facteur de transcription essentiel dans le maintien de l'auto-renouvellement des cellules souches embryogéniques indifférenciées) et qui a pour cible SOSTDC1.