



PARTAGE D'EXPÉRIENCE DU SITE
COORDONNATEUR DU **CERENEF**
HENRI MONDOR, CRÉTEIL



#1

NOVEMBRE 2024

Edition réalisée en partenariat
avec le CERENEF



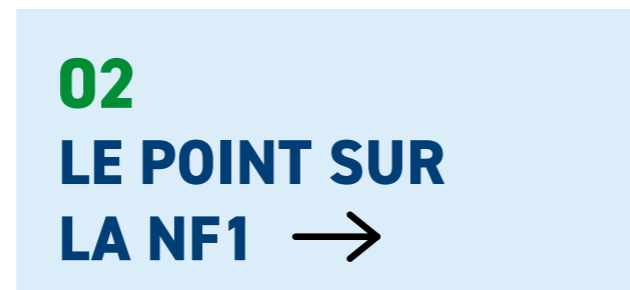
PRISE EN CHARGE
DE LA **NF1** AU SITE
COORDONNATEUR
DU **CERENEF***

*Centre de Référence des Neurofibromatoses

SOMMAIRE



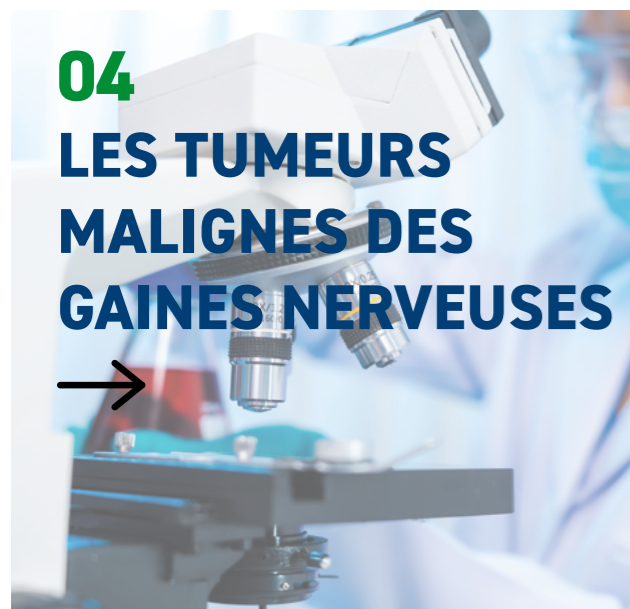
01
ÉDITORIAL →



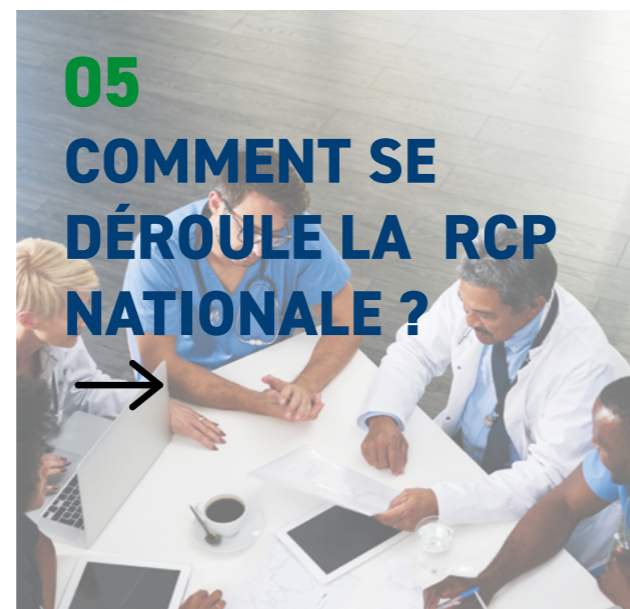
02
**LE POINT SUR
LA NF1** →



03
**PACOURS PATIENTS
ET COORDINATION** →



04
**LES TUMEURS
MALIGNES DES
GAINES NERVEUSES**
→



05
**COMMENT SE
DÉROULE LA RCP
NATIONALE ?**
→



06
**DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE
DE LA NF1** →



07
LE CONSEIL GÉNÉTIQUE
→



08
**TRAVAUX DE RECHERCHE
EN NF1**
→



09
**POINTS CLÉS
À RETENIR**
→



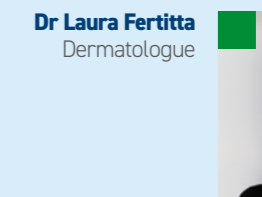
10
ACTUALITÉS NF1 →

04
**LES TUMEURS MALIGNES DES
GAINES NERVEUSES**
INTERVIEW



Dr Arnaud Jannic
Onco-dermatologue

05
**COMMENT SE DÉROULE
LA RCP NATIONALE ?**
INTERVIEW



Dr Laura Fertitta
Dermatologue

06
DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE LA NF1
INTERVIEW



**Dr Ariane
Lunati-Rozie**
Généticienne
au CERENEF

07
LE CONSEIL GÉNÉTIQUE
POINTS DE VUE



**Mme Marie-Laure
Armand**
Psychologue



**Mme Bérénice
Hébrard**
Conseillère
en génétique

08
TRAVAUX DE RECHERCHE EN NF1
INTERVIEW



Pr Piotr Topilko
Neurobiologiste



ÉDITO

Dr Laura Fertitta
Dermatologue, Hôpital Henri Mondor

“
La NF1 est l'une des maladies génétiques rares les plus fréquentes, touchant environ 20 000 personnes en France.
”

Bienvenue dans ce premier numéro d'**Horizon NF1**, la revue à l'attention des professionnels de santé des centres de référence ou de compétence, dédiée aux partages d'expériences et d'innovations autour de la prise en charge de la neurofibromatose de type 1 (NF1). La NF1 est l'une des maladies génétiques rares les plus fréquentes, touchant environ 20 000 personnes en France. Si le diagnostic de NF1 est souvent posé pendant l'enfance grâce à des signes distinctifs comme les taches café au lait, il peut parfois être retardé dans les formes paucisymptomatiques.¹⁻²

Dans le cadre du plan national maladies rares, la prise en charge de la NF1 est coordonnée par le **CERENEF** (Centre de Référence National des Neurofibromatoses), au sein de la filière **FIMARAD** qui englobe toutes les maladies rares dermatologiques. Le **CERENEF** joue un rôle central dans la coordination des soins, de la recherche et de l'enseignement autour de la NF1 et travaille en collaboration avec les centres de compétences répartis sur l'ensemble du territoire pour offrir une prise en charge de proximité à tous les patients, centrée sur leurs besoins et l'avancement

des connaissances. Le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) publié en 2021 est également le fruit de ce travail collectif, visant à standardiser et à optimiser les soins prodigués aux patients.¹ Nous espérons que ce premier numéro d'**Horizon NF1** vous apportera une meilleure compréhension de la NF1 et de l'importance du travail accompli par le **CERENEF** et ses partenaires.
Ensemble, continuons à œuvrer pour une prise en charge toujours plus efficace des maladies rares !

LE POINT SUR LA NF1

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique autosomique dominante qui se manifeste principalement par le développement de tumeurs bénignes ou malignes dès le plus jeune âge et par un risque accru de cancers divers, nécessitant un dépistage précoce, notamment du

cancer du sein chez les femmes atteintes.¹⁻² Cette pathologie complexe présente également des défis orthopédiques, notamment au niveau du rachis et des os longs, ainsi que des anomalies ophtalmologiques telles que les nodules de Lisch. En outre, les personnes at-

teintes peuvent éprouver des difficultés d'apprentissage et des troubles psycho-anxieux, parfois sévères, affectant lourdement leur qualité de vie.¹



PARCOURS PATIENTS ET COORDINATION



Mme Sabine Moryousef
Infirmière coordonnatrice

Quels sont vos rôles et missions au sein du CERE-NEF ?

Mme Moryousef : En tant qu'infirmière coordonnatrice, mon rôle principal est d'aider les patients à gérer leur parcours et leur suivi. La maladie étant multi-systémique, les patients peuvent avoir des rendez-vous avec divers spécialistes et centres. Mon objectif est de les aider à s'y retrouver. J'assiste parfois à des consultations pour réexpliquer des informations si nécessaire et je suis la personne à contacter en cas de besoin ou d'urgence pour

les orienter correctement. Je participe également au suivi des patients, récupère les résultats et les distribue aux médecins. Enfin, je fais le lien entre les différents membres et centres du réseau CERENEf.

Existe-t-il un plan de soins personnalisé pour les patients ?

Mme Moryousef : Étant donné que nous traitons des maladies génétiques rares avec des phénotypes extrêmement variés, il n'y a pas de plan de soins préétabli. Chaque patient a des besoins spécifiques : certains nécessitent un ortho-

pédiste, d'autres un neurochirurgien ou d'autres spécialistes. Les plans de soins sont donc personnalisés en fonction des phénotypes et des besoins individuels des patients, allant d'un suivi clinique annuel à des suivis plus spécifiques avec imagerie ou autres examens. Il existe également un PNDS (disponible sur le site de la HAS) qui oriente les médecins et paramédicaux dans la prise en charge des patients atteints de NF1.¹

Vous coordonnez donc le parcours de soins spécifique de chaque patient ?

“ Les plans de soins sont personnalisés en fonction des phénotypes et des besoins individuels des patients. ”

Mme Moryousef : Exactement. Les patients sont d'abord vus par un de nos spécialistes, puis selon leurs besoins, ils sont orientés vers des suivis spécialisés ou d'autres disciplines comme la chirurgie ou l'imagerie. Nous essayons de rapprocher le suivi du domicile du patient, mais certains soins nécessitent des établissements spécialisés. C'est à nous d'organiser ces rendez-vous et demandes.

Quelle est la place des programmes d'éducation thérapeutique dans la prise en charge des patients ?

Mme Moryousef : Je coanime des ateliers d'éducation thérapeutique avec plusieurs intervenants sur diverses thématiques : la NF1, ses signes d'alerte, les aspects génétiques, des groupes de parole sur comment en parler, la

douleur, le bien-être (maquillage thérapeutique) et les droits sociaux. Les patients peuvent s'inscrire selon leur convenance, et nous organisons trois à quatre sessions par an. Les ateliers se font en petits groupes de dix personnes maximum, incluant des accompagnants. Nous proposons aussi ces ateliers lorsqu'un besoin est ressenti lors des consultations.

Proposez-vous ces ateliers en format distanciel ?

Mme Moryousef : Pas encore, mais nous développons un outil complémentaire aux ateliers en présentiel pour pallier les difficultés de déplacement des patients. Ce module distanciel, finalisé récemment, sera d'abord déployé auprès des patients ayant assisté aux ateliers en présentiel, puis élargi. Il inclut des rappels sur des thèmes

essentiels comme les neurofibromes cutanés, la transmission de la maladie, les droits des patients et le déroulement des consultations.



LES TUMEURS MALIGNES DES GAINES NERVEUSES

INTERVIEW / De l'onco-dermatologue



Pouvez-vous brièvement nous rappeler comment ces tumeurs malignes s'inscrivent dans l'histoire naturelle de la neurofibromatose et quelle est leur fréquence ?

Dr Jannic : Les tumeurs malignes des gaines nerveuses (TMGN) sont des transformations de neurofibromes, principalement des neurofibromes nodulaires internes et plexiformes. Les neurofibromes sont des tumeurs bénignes des gaines nerveuses qui se développent dans le cadre de la maladie. On distingue les neurofibromes cutanés ou sous-cutanés d'un côté et les neurofibromes no-

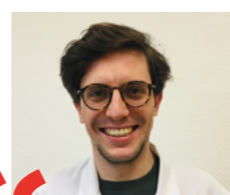
dulaires internes et plexiformes de l'autre, qui se développent le long des racines nerveuses ou des troncs nerveux. Ces derniers peuvent se transformer en tumeurs malignes. C'est un événement dont le risque cumulé est de 8 à 16% chez les patients porteurs de NF1, principalement des jeunes entre la deuxième et la troisième décennie. La prévalence exacte est difficile à estimer car tous les patients atteints de neurofibromatose ne sont pas connus.¹

Quels sont les enjeux actuels posés par ces tumeurs ?

Dr Jannic : Les enjeux sont principalement diagnostiques. Le pronostic de la maladie dépend d'un dépistage précoce et d'une prise en charge rapide. Une intervention chirurgicale large est essentielle pour

améliorer le pronostic. Si la tumeur n'est pas complètement retirée, le pronostic devient très sombre. Il est crucial de dépister ces tumeurs à un stade débutant ou même précancéreux pour permettre une prise en charge chirurgicale efficace.¹

En quoi l'éducation thérapeutique des patients et des familles est-elle importante dans la détection précoce de ces tumeurs ?



Dr Arnaud Jannic
Onco-dermatologue

L'objectif principal reste le diagnostic précoce pour permettre des interventions chirurgicales avant que les tumeurs ne deviennent inopérables.

Bon à savoir

Devant une suspicion clinique de TMGN, le patient doit être adressé dans un centre compétent (membre du réseau NetSarc-ResOs ou RESAP) en urgence pour confirmer le diagnostic¹.

Dr Jannic : L'identification des patients à risque est essentielle. Des travaux ont permis d'identifier les phénotypes les plus à risque, notamment ceux présentant plus de 10 neurofibromes sous-cutanés.¹ Les patients et leurs familles doivent être sensibilisés aux signes d'alerte, comme l'apparition de douleurs ou de nouveaux symptômes neurologiques, pour consulter rapidement.

Quelles sont les avancées récentes ou les pistes de recherche dans la prise en charge et le traitement de ces tumeurs ?

Dr Jannic : Les recherches actuelles se concentrent sur le dépistage et le développement de traitements, notamment les anti-MEK pour les neurofibromes plexiformes. Des essais internationaux sont en cours pour évaluer leur efficacité

dans les TMGN.² L'immunothérapie est également explorée, mais la recherche dans cette indication en est encore à ses débuts. L'objectif principal reste le diagnostic précoce pour permettre des interventions chirurgicales avant que les tumeurs ne deviennent inopérables.

Quels conseils ou recommandations donneriez-vous aux professionnels de santé impliqués dans la NF1 pour l'identification et la prise en charge des patients à risque ?

Dr Jannic : Il est fondamental de détecter les sujets à risque, en se basant sur des critères cliniques tels que la présence de nombreux neurofibromes sous-cutanés. Nous recommandons de réaliser un examen TEP-IRM pour identifier les lésions hypermétaboliques à risque.³ En cas de

symptômes nouveaux, tels que douleurs importantes ou croissance de neurofibromes, il est important de procéder rapidement à des examens radiologiques. Il est essentiel de se tourner vers des centres spécialisés en cas de doute lors des examens de dépistage. Nous disposons d'un centre avec une expertise particulière, permettant des biopsies et des prises en charge rapides. La collaboration avec des oncologues et des spécialistes de la NF1 est cruciale pour un diagnostic et un dépistage efficace, afin d'améliorer le pronostic des patients.

COMMENT SE DÉROULE LA RCP NATIONALE ?

INTERVIEW / Du dermatologue

Pouvez-vous nous parler de la composition et de l'organisation de la RCP nationale ?

Dr Fertitta : La Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP) nationale est une réunion mensuelle en ligne, organisée par la FIMARAD pour discuter des cas complexes de neurofibromatose de type 1 (NF1)⁴. Elle est coordonnée par notre centre et rassemble des médecins

de spécialités différentes incluant cliniciens, chirurgiens et radiologues, prenant en charge des adultes et/ou des enfants, et issus de centres hospitaliers distincts. Ces réunions permettent une expertise complète et de proposer une prise en charge individualisée pour chaque patient. La RCP se concentre sur deux principaux aspects : i) le diagnostic quand celui-ci est incertain et ii) les décisions thérapeutiques, dont l'indication à un traitement par inhibiteurs de MEK par exemple⁴.

Comment un professionnel peut-il présenter un dossier lors de cette RCP ?

Dr Fertitta : Les dossiers sont présentés par des professionnels hospitaliers. Les modalités d'inscription d'un patient à la RCP sont précisées sur notre site internet,

www.cerenef.org. Dans la rubrique « Prendre en charge un patient avec une NF1 », les professionnels hospitaliers peuvent grâce à la plateforme Skemeet créer une fiche RCP pour leur patient. J'encourage également vivement le partage d'images radiologiques pour aider à avoir un avis le plus éclairé possible. Une fois la fiche RCP complétée, le dossier est programmé pour discussion lors de la prochaine RCP. Il est crucial que les médecins accompagnant les cas soient présents lors des discussions pour fournir un contexte complet, exception faite des dossiers présentés par nos collègues des DOM-TOM en raison du décalage horaire. La RCP est mensuelle mais si des dossiers doivent être débattus de manière plus urgente, une discussion

Bon à savoir

Pour soumettre un dossier à la RCP nationale NF1, vous pouvez vous rendre sur la page dédiée du site internet du CERENEF <https://cerenef.org/rcp-nf1/> et cliquer sur le lien « RCP NF1 ».



peut avoir lieu en amont pour ne pas retarder la prise en charge.

Quels sont les critères pour la prise en charge thérapeutique des neurofibromes plexiformes ?

Dr Fertitta : Les décisions thérapeutiques requièrent une évaluation pluridisciplinaire pour déterminer le caractère véritablement symptomatique et le caractère inopérable du neurofibrome plexiforme. A ce titre, la présence de médecins experts, de radiologues et de chirurgiens est nécessaire. L'avis chirurgical fait appel à autant de spécialistes qu'il peut y avoir de localisations du neuro-

fibrome et peut nécessiter l'intervention conjointe de plusieurs chirurgiens : exemple de l'association d'un neurochirurgien et d'un chirurgien ORL qui permet une expertise plus pointue quant aux possibilités opératoires d'une tumeur cervicale¹.

Y a-t-il d'autres RCP à une échelle plus locale ou régionale ?

Dr Fertitta : Au sein des centres experts, il peut y avoir des RCP locales associant médecins spécialistes, radiologues et chirurgiens qui réunissent les expertises et compétences nécessaires aux prises de décisions courantes ; certains cas peuvent néanmoins nécessiter une discussion en RCP nationale pour validation. Nous avons également une RCP d'oncologie où nous discutons des neurofibromes dysplasiques, à

risque de transformation, ou des sarcomes.

Quel est le principal avantage de cette approche nationale ?

Dr Fertitta : L'avantage est de rassembler diverses expertises pour une évaluation complète et éclairée, permettant une prise en charge thérapeutique et/ou diagnostique informée et individualisée, tout en assurant une standardisation et une cohérence des soins à travers le pays.



Dr Laura Fertitta
Dermatologue

Il est crucial que les médecins accompagnant les cas soient présents lors des discussions pour fournir un contexte complet.



DIAGNOSTIC GÉNÉTIQUE DE LA NF1

INTERVIEW / De la généticienne

Quels sont les critères pour demander un diagnostic génétique de la NF1 au CERENEF ?

Dr Lunati-Rozie : Généralement, l'avis d'un généticien est sollicité lorsqu'un symptôme ou une association de signes cliniques rares apparaissent, ou en présence d'une histoire familiale suspecte. Pour la NF1, si deux critères cliniques sont présents, le diagnostic est souvent posé sans notre intervention. Nous intervenons principalement lorsqu'un seul critère clinique est présent, ce qui rend le diagnostic plus incertain¹.

Pouvez-vous nous expliquer la procédure de diagnostic génétique lorsque le cas n'est pas évident ?

Dr Lunati-Rozie : Si un seul critère clinique est observé, nous discutons avec les patients pour déterminer la nécessité d'une analyse génétique. Si une mutation pathogène est identifiée dans le gène *NF1*, cela confirme le diagnostic. Si aucune mutation n'est trouvée, nous ne pouvons pas rassurer complètement les patients, car il est possible que certaines mutations ne soient pas détectées lors de la première analyse.

Combien de mutations sont répertoriées pour la NF1, et comment cela affecte-t-il le diagnostic ?

Dr Lunati-Rozie : Il y a plus de 3 500 mutations rapportées à ce jour dans le gène *NF1*, avec peu de hotspots. Les mutations pathogènes



Dr Ariane Lunati-Rozie
Généticienne
au CERENEF

En l'absence de traitement curatif, informer sur le risque de transmission et les possibilités est important pour que les patients gardent leur autonomie notamment lors de leur projet parental.

sont souvent des pertes de fonction¹. Nous devons parfois proposer l'analyse de l'ARN messager, des analyses somatiques sur biopsies voire le génome complet pour identifier la mutation causale.

Comment s'articulent vos consultations de génétique clinique avec les entretiens de conseil génétique menés par Mme Hébrard et Mme Armand ?

Dr Lunati-Rozie : Mme Hébrard intervient princi-

Bon à savoir

La neurofibromatose 1 mosaïque est une forme particulière de NF1 due à une mutation post-zygotique tardive ; elle est extrêmement rare (prévalence estimée entre 0,0014 et 0,002%)¹.

palement lorsque le diagnostic est posé. En cas d'incertitude diagnostique, comme avec les NF1 en mosaïques¹, je prends en charge les consultations. Certains patients atteints de NF1 peuvent présenter des mutations dans le sang en faible pourcentage, ce qui complique le conseil génétique et le risque de transmission.

Y a-t-il un risque de transmission dans les formes en mosaïques ?

Dr Lunati-Rozie : Oui, il y a un risque de transmission, même si la mutation est faiblement identifiée dans le sang¹. Nous étudions actuellement ces pourcentages pour mieux évaluer les risques. Des prélèvements de différents tissus, y compris du sperme chez les hommes, sont effectués pour affiner nos connaissances⁵.

Quelles sont les avancées techniques et les perspectives pour améliorer le diagnostic génétique de la NF1 ?

Dr Lunati-Rozie : Le séquençage du génome a permis de découvrir des mutations auparavant non identifiées. Cependant, il reste un petit pourcentage de patients pour lesquels aucune mutation n'est détectée⁵. Nous explorons des hypothèses telles que l'existence d'autres gènes impliqués ou des interactions chromatiniques modulant la transcription du gène *NF1*.

Y a-t-il des spécificités dans votre activité au CERENEF que vous souhaitez partager avec d'autres centres ?

Dr Lunati-Rozie : Nous nous intéressons particulièrement aux formes en mosaïques pour affiner le

conseil génétique et pouvoir proposer des recommandations. L'augmentation des échantillons de patients est cruciale pour améliorer nos connaissances et nos pratiques.

En conclusion, quel est l'impact du conseil génétique sur les décisions des patients ?

Dr Lunati-Rozie : Il n'existe pas de traitement curatif à ce jour pour la NF1. Il s'agit d'une maladie avec expressivité variable et pouvant être sévère chez certains patients⁵. Le conseil génétique vise à informer les patients concernant le risque et les décisions qui leurs sont possibles de prendre lors d'un projet parental.



LE CONSEIL GÉNÉTIQUE

Quelles sont les principales situations où le conseil génétique est proposé aux patients atteints de NF1 ?

Mme Hébrard : Le conseil génétique est proposé au cours de la prise en charge du patient, en tant que jeune adulte par exemple, ou plus tardivement lors d'un projet parental¹.

Que discutez-vous lors de l'entretien de conseil génétique après le diagnostic ?

Mme Hébrard : Nous expliquons le caractère génétique de la maladie, qu'il s'agisse d'une forme familiale ou qu'il y ait un seul membre de la famille atteint. Nous abordons le risque de transmission de 50%, la variabilité de l'expression de la maladie et les possibilités de recours aux diagnostics anténatals^{1,5}.



Mme Armand : Nous adaptons notre communication pour que l'information soit accessible sans perdre en qualité, en tenant compte des aspects psychiques, culturels et affectifs des patients.

Quels sont les principaux objectifs des consultations génétiques ?

Mme Hébrard : Nous informons les patients de manière à ce qu'ils puissent prendre des décisions autonomes et éclairées, dans un parcours de soin souvent très médicalisé. Nous les aidons à comprendre les options de diagnostics prénatal et préimplanta-

toire, et à rester maîtres de leurs choix.

Quelles préoccupations psychologiques sont souvent exprimées par les patients lors des consultations ?

Mme Armand : Les patients partagent leurs expériences personnelles de la maladie et leurs craintes concernant la transmission à leurs enfants. L'incertitude liée à la sévérité des symptômes chez la descendance est une source majeure d'anxiété. Il est souhaitable de pouvoir proposer un accompagnement psychologique aux patients



Mme Bérénice Hébrard
Conseillère en génétique

Nous informons les patients de manière à ce qu'ils puissent prendre des décisions autonomes et éclairées.

POINT DE VUE/ De la conseillère en génétique

Bon à savoir

Dans le cadre d'un projet parental, il est possible de recourir à un diagnostic prénatal (DPN), un diagnostic préimplantatoire (DPI) ou un diagnostic prénatal non invasif (DPNI)¹.

POINT DE VUE/ De la psychologue

qui le souhaitent¹, dans ce processus décisionnel.

Quelle est la place du partenaire dans ces consultations ?

Mme Hébrard : Le ou la conjoint(e) assiste aux entretiens pour mieux comprendre la situation et se l'approprier. Certains patients préfèrent d'abord recevoir l'information seuls, puis la partager avec leur partenaire. Le processus décisionnel appartient au couple.

Mme Armand : Le conjoint peut poser ses propres questions et recevoir des réponses adaptées. Les décisions dans le cadre du projet parental se construisent en couple. Ils cheminent à deux et selon une temporalité qui leur est propre.

Comment se déroule le travail en binôme entre la

conseillère en génétique et la psychologue ?

Mme Hébrard : Nous travaillons en binôme pour offrir une prise en charge globale. La présence de la psychologue ouvre la possibilité d'un échange élargi aux dimensions affectives et psychologiques intriquées aux aspects génétiques, facilitant ainsi un suivi psychologique ultérieur si nécessaire.

Mme Armand : Cela permet aussi de dédramatiser l'accès au soutien psychologique, en créant un lien initial lors des consultations conjointes.

Quelles méthodes utilisez-vous pour simplifier les concepts génétiques complexes pour les patients ?

Mme Hébrard : Nous prenons surtout le temps d'écouter puis nous utili-



Mme Marie-Laure Armand
Psychologue

Cela permet aussi de dédramatiser l'accès au soutien psychologique.

sons des illustrations, des métaphores et une reformulation continue pour s'assurer que les patients comprennent bien. Il est essentiel de vulgariser l'information scientifique sans la simplifier excessivement, en tenant compte des différentes façons dont les patients assimilent les explications. Un compte-rendu de la consultation leur est envoyé.

Mme Armand : Les patients sont encouragés à poser des questions et nous sommes attentives à être au plus près de leurs préoccupations en adaptant la manière de nous exprimer.

TRAVAUX DE RECHERCHE EN NF1



Pouvez-vous nous présenter vos activités de recherche au sein du CERENEF ?

Pr Topilko : Nos recherches se concentrent sur la compréhension des mécanismes sous-jacents de la NF1 et sur l'identification de traitements pour la prévenir ou la guérir. Historiquement, notre équipe s'est spécialisée dans l'étude de l'innervation du corps humain. En 2015, nous avons découvert qu'une population particulière de cellules gliales, que nous étudions depuis plus de 20 ans, est à l'origine des neurofibromes, des tumeurs nerveuses présentes

chez les patients atteints de NF1⁶. Cette découverte nous a conduits à collaborer avec le Pr Pierre Wolkenstein et à intégrer l'hôpital Mondor afin de combiner nos efforts et de développer des projets de recherche ambitieux pour mieux comprendre et améliorer la prise en charge de cette maladie.

Quels sont les principaux objectifs de votre recherche sur la NF1 ?

Pr Topilko : L'un de nos principaux objectifs est de comprendre l'histoire naturelle des neurofibromes à l'échelle cellulaire et moléculaire. Pour cela, nous utilisons des modèles cellulaires, des modèles animaux et des échantillons de patients pour déchiffrer les mécanismes contrôlant leur initiation, leur progression et leur maturation. Certains de ces neurofibromes, initia-



Pr Piotr Topilko
Neurobiologiste

Nous utilisons des modèles animaux pour étudier les mécanismes qui gouvernent le développement de ces tumeurs et leur transformation maligne.

lement bénins, peuvent se transformer en tumeurs malignes, pour lesquelles aucun traitement efficace n'existe à ce jour. C'est pourquoi nous consacrons des efforts considérables à l'étude des mécanismes de transformation maligne, afin d'identifier des marqueurs pour une détection précoce et des cibles thérapeutiques potentielles pour leur traitement.

Pouvez-vous nous en dire plus sur les modèles que vous utilisez ?

Pr Topilko : Nous avons conçu des modèles cellulaires et des souris dans lesquelles le gène NF1 a été inactivé et remplacé par un gène conférant une fluorescence rouge aux cellules mutées, ce qui nous permet de les identifier et de les manipuler⁷. Ces souris sont particulièrement intéressantes car elles reproduisent fidèlement le développement des neurofibromes ainsi que d'autres symptômes comme les déformations squelettiques, les lésions oculaires et les difficultés d'apprentissage. Les découvertes réalisées grâce à ce modèle peuvent être transposées aux patients. Récemment, nous avons développé des souris NF1 dans lesquelles le développement des neurofibromes peut être induit et contrôlé par les chercheurs, ouvrant ainsi la possibilité de produire de grandes cohortes d'animaux pour tester des médicaments candidats visant à prévenir ou à inverser leur développement. Plusieurs essais avec des molécules candidates ont été réalisés, et certains ont donné des résultats très prometteurs.

Quels sont les résultats les plus prometteurs de vos recherches ?

Pr Topilko : Nous avons décodé les étapes successives du développement des neurofibromes cutanés et identifié plusieurs cibles potentielles pour leur traitement. Nous avons mis en place une plateforme d'évaluation *in vivo* de l'efficacité des molécules sur nos souris NF1, et identifié des candidats capables de prévenir ou de régresser le développement des neurofibromes cutanés. Certaines de ces molécules se sont également révélées efficaces pour prévenir les déformations squelettiques et les lésions osseuses dans notre modèle animal. Cependant, le progrès le plus marquant reste à mes yeux la compréhension des mécanismes de transformation maligne, l'identification de cibles thérapeutiques, ainsi que le développement de nouvelles molécules qui permettent de ralentir, voire de bloquer ce processus. Il est important de noter que ces découvertes ont été rendues possibles grâce à une collaboration très fructueuse avec nos collègues cliniciens de l'hôpital Mondor.

Quelles sont les prochaines étapes pour ces molécules candidates ?

Pr Topilko : L'une des molé-

cules testées en collaboration avec une start-up est sur le point d'entrer en phase clinique pour le traitement des neurofibromes cutanés. Une autre est en cours de validation sur notre modèle animal. Les molécules qui ont montré une efficacité à réduire la prolifération des cellules tumorales malignes en culture seront ensuite testées *in vivo* sur des souris ayant développé spontanément des tumeurs malignes, puis sur des souris PDX greffées avec des cellules tumorales de patients. Par ailleurs, nous réfléchissons à des optimisations de notre plateforme de validation *in vivo* pour tester un plus grand nombre de candidats.

Quels sont les principaux défis pour transposer vos résultats à la clinique ?

Pr Topilko : L'un des principaux défis est d'harmoniser nos critères d'évaluation avec ceux des cliniciens. Par exemple, nous analysons les tumeurs en détail chez les souris après traitement, alors que chez les patients, l'évaluation repose principalement sur la mesure du volume tumoral. Nous travaillons avec les cliniciens pour adapter nos méthodes et optimiser les futurs essais cliniques.

Pour plus d'informations sur la NF1





POINTS CLÉS À RETENIR :

- 1/ **L'individualisation du parcours de soins**, avec un suivi régulier pluridisciplinaire, permet de répondre aux besoins spécifiques de chaque patient en prenant en compte la **variabilité phénotypique de la maladie et les risques de complications graves comme les TMGN**.
- 2/ Face à ces risques de complications, **l'éducation thérapeutique des patients** est cruciale pour les sensibiliser aux signes d'alerte devant les conduire à consulter.
- 3/ La **RCP nationale** permet une évaluation pluridisciplinaire des cas complexes de NF1 pour une **prise en charge optimale**.
- 4/ Bien que le diagnostic repose le plus souvent sur des critères cliniques bien définis, il peut être nécessaire de recourir aux **analyses génétiques** pour le confirmer et apporter aux patients **un conseil génétique approprié** pour les aider dans leurs décisions parentales.
- 5/ La recherche se concentre sur la compréhension des **mécanismes de transformation maligne** dans la NF1 et le développement de **nouveaux traitements potentiels**.

ACTUALITÉS NF1

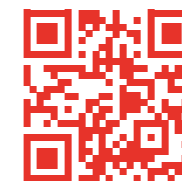
- **3 au 7 décembre 2024** : Journées dermatologiques de Paris, Palais des Congrès Porte Maillot - Paris
- **7 février 2025** : réunion des centres membres du CERENEF à Paris
- **21 au 24 juin 2025** : CTF 2025 Global NF Conference à Washington, DC

RÉFÉRENCES :

- 1/ PNDS - Neurofibromatose 1. Août 2021. www.has-sante.fr
- 2/ L. Fertitta *et al.* Les dernières avancées dans la neurofibromatose de type 1. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie* - FMC Volume 2, Issue 8. November 2022, Pages 610-615.
- 3/ L. Fertitta *et al.* Whole-Body Positron Emission Tomography with 18F-Fluorodeoxyglucose/Magnetic Resonance Imaging as a Screening Tool for the Detection of Malignant Transformation in Individuals with Neurofibromatosis Type 1. *J Invest Dermatol.* 2024 Aug ;144(8):1754-1761.e1.
- 4/ A. Jannic *et al.* Deux ans de RCP nationale neurofibromatoses : émergence des anti-MEK. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 147, no. 12, suppl., déc. 2020, pp. A156-A157.
- 5/ R. Bhoury *et al.* Stratégies du diagnostic moléculaire dans la neurofibromatose type 1. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*, vol. 147, no. 3, mars 2020, pp. 247-251.
- 6/ K.J Radomska and P. Topilko. Boundary cap cells in development and disease. *Curr Opin Neurobiol.* 2017 Dec : 47:209-215.
- 7/ K.J Radomska *and al.* Cellular Origin, Tumor Progression, and Pathogenic Mechanisms of Cutaneous Neurofibromas Revealed by Mice with Nf1 Knockout in Boundary Cap Cells. *Cancer Discov.* 2019 Jan;9(1):130-147.

Pour plus d'informations sur RARE à l'écoute, société d'édition numérique

Contact : **Virginie DRUENNE**,
ambassadrice de RARE à l'écoute
E-mail: virginie@rarealecoute.com
Tél.: 06 22 09 49 19



VOTRE PROCHAIN NUMERO
BIENTÔT DISPONIBLE