





LE MENSUEL

Quoi de Neuf

CE MOIS-CI DANS LE QUOI DE NEUF:

-  **NOUVEL ESSAI CLINIQUE** par Lyli, pour les neurofibromes atypiques liés à la NF1: Abemaciclib, l'inhibiteur CDK4/6.
-  Les NFs se font connaître dans le **MONDE**: 1ere conférence NF-Amérique Latine.
-  L'effet du **CURCUMA** et du "regime méditerranéen" chez les patients NF1.
-  22-29 Février: Semaine Mondiale des **MALADIES RARES**.



NOUVELLE ÉTUDE CLINIQUE

ABEMACICLIB cible les neurofibromes atypiques liés à la NF1. Essai clinique dirigé par Lyli, l'un des grands de l'industrie pharmaceutique.

Le mécanisme de cette molécule est un inhibiteur CDK4/6, mécanisme nouveau pour la NF1. L'étude a commencé à l'institut national du cancer américain, le 23 février 2021, et devrait se terminer en décembre 2023, en phase 1 et 2 combinées.

Les Neurofibromes Plexiformes (NP) font partie des symptômes possibles de la NF1. Les NP se développent à partir des cellules et des tissus qui recouvrent les nerfs et peuvent être défigurants et douloureux. Ils peuvent affecter des structures biologiques essentielles et donc mettent des fonctions vitales en danger. Les approches thérapeutiques standard telles que la chimiothérapie et la radiothérapie ne sont pas efficaces et la chirurgie est souvent impossible lorsque la tumeur est localisée près des structures vitales telles que les vaisseaux sanguins, la moelle épinière et les voies respiratoires. Lors des études cliniques sur les NPs, qui représentent 25 à 50% des individus atteints de NF, des données cliniques ont été accumulées. Les différents mécanismes, comme les inhibiteurs de MEK ou de multiples tyrosines kinases, provoquent une réduction de la majorité des NPs, associée à un bénéfice clinique.

Une étude de l'histoire naturelle longitudinale (développement d'une maladie au cours du temps) de la NF1 a permis de recueillir des informations d'imagerie avec des mesures volumétriques en utilisant l'IRM du corps entier. Cette approche a permis d'identifier des lésions nodulaires distinctes (DNL), dont beaucoup sont des neurofibromes atypiques (ANF). Les ANFs sont décrits comme des lésions précurseurs de sarcomes agressifs des tissus mous appelés tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique (MPNST), qui répondent mal à la chimiothérapie et ont un faible taux de survie. Il est à noter que les ANF semblent

répondre moins bien au traitement par des inhibiteurs de MEK, ce qui indique que des processus biologiques différents sont mis en jeu. Le séquençage d'ANF a révélé que 90 % des cas présentaient une perte hétérozygote (seulement sur un chromosome) de CDKN2A/B comme seul nouveau changement somatique en plus de la délétion NF1 bi-allélique (sur les deux chromosomes). Ces résultats démontrent que la transformation des tumeurs passe, dans les cas de ANF prémalin (encore bénin mais sur le point de devenir malin), par un mécanisme commun qui pourrait être un point d'intervention. Le CDKN2A est le principal frein inhibiteur de la signalisation induite par le CDK4/6 et est fréquemment supprimé dans les glioblastomes, le pancréas, la vessie, le sein et le cancer de la prostate. L'inhibiteur spécifique de la CDK4/6, l'abemaciclib, est approuvé par la FDA pour le traitement du cancer du sein métastatique.

Les objectifs de l'essai clinique sont :

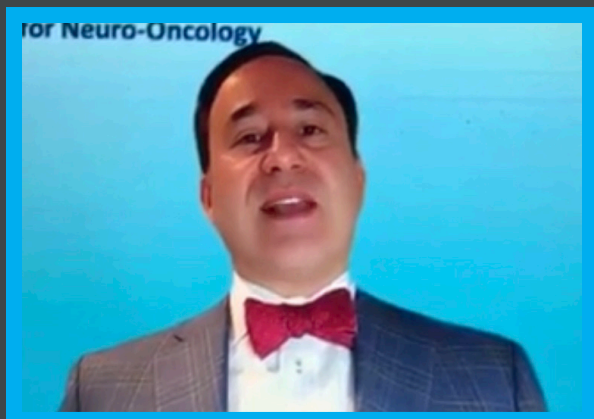
PHASE I :

Déterminer la dose recommandée de phase II d'abemaciclib chez les patients atteints NF1 ayant des ANF mesurables.

PHASE II :

Déterminer le taux de réponse objective par une analyse volumétrique par IRM par rapport à la ligne de base des ANFs.

SYMPOSIUM VIRTUEL SUR LES NEUROFIBROMATOSES AMÉRIQUE LATINE



La première conférence en espagnol a eu lieu le 27 février 2021, réunissant plus de 500 médecins et chercheurs de l'Amérique du Sud.

Scott Plotkin, MD, PhD, Massachusetts General Hospital
Le Dr Plotkin est un leader international dans les domaines de la neuro-oncologie et de la NF.

À cette occasion, les chercheurs les plus renommés ont fait le point sur les différents types de traitements, de diagnostics et d'essais cliniques dans la NF1, NF2 et Schwannomatose, au niveau mondial. La conférence a suscité de nombreuses interactions et questions de la part des médecins.

L'évolution de l'étude clinique sur Brigatinib pour les patients NF2 a donné un grand espoir, peu d'effets secondaires ont été notés en proportion à une diminution notable du volume des tumeurs.

L'étude clinique canadienne, en phase 2 et comprenant plusieurs sites, sur l'efficacité de Trametinib pour les patients NF1 vient compléter les molécules comme le Koselugo (Selumetinib) avec un mécanisme d'inhibition de MEK.

Les techniques de traitement de neurofibromes cutanés ont été présentées avec leurs avantages et inconvénients. Les comparaisons de techniques de laser, de dessiccations, de chirurgie ou cryogéniques ont révélé à quel point le traitement doit être évalué au cas par cas et dépend de la taille et du type de neurofibrome cutané.

Les modes de traitements des tumeurs par la chirurgie combinée ou non avec des traitements médicamenteux de plusieurs patients ont été exposés par des médecins de grands centres spécialisés en NF. Ceci a donné l'opportunité aux participants d'échanger leurs visions et questions sur les différents cas et d'augmenter la formation médicale des médecins confrontés aux NFs.

REiNS est un effort international établi en 2011 lors de la conférence annuelle NF de la Children's Tumor Foundation afin de parvenir à un consensus au sein de la communauté NF sur la conception des futurs essais cliniques. Le projet REiNS comporte 8 différents groupes de travail et était présenté lors du symposium.

Response Evaluation in Neurofibromatosis and Schwannomatosis (REiNS)

Working groups

- Tumor Imaging (Widemann, Ahlawat)
- Functional outcomes (Plotkin)
- Patient reported outcomes (Merker)
- Visual outcomes (Avery, Fisher)
- Disease Biomarkers (Bettegowda/Hanemann)
- Neurocognitive outcomes (Janusz)
- Cutaneous neurofibromas (Cannon/Sarin)
- Patient Representation (Gross)

- 9 working groups
- Over 160 active members
- Over 70 institutions and organizations

The REiNS working groups are open to all participants



L'EFFET DE LA CURCUMINE ET DU "RÉGIME MÉDITERRANÉEN" CHEZ LES PATIENTS NF1.

LES POLYPHÉNOLS SONT DES MOLÉCULES PRÉSENTES DANS LES VÉGÉTAUX ET QUI POSSÈDENT DES PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTES UNIQUES ET DE NOMBREUSES PROPRIÉTÉS THÉRAPEUTIQUES.

Il est établi que ces composés, présents principalement dans l'huile d'olive, contribuent de manière significative à un meilleur état de santé général observé chez les



populations méditerranéennes suivant le régime alimentaire méditerranéen traditionnel. En outre, la **curcumine**, le **constituant polyphénolique le plus bioactif du curcuma** et qui fait partie intégrante du régime alimentaire indien, exerce des effets protecteurs sur diverses maladies telles que les maladies cardiaques, le cancer, le diabète, la maladie d'Alzheimer, l'arthrite rhumatoïde et le psoriasis.

Plusieurs chercheurs de l'université de Naples en Italie se sont groupés pour effectuer une étude sur les effets chez patients atteints de NF1 d'un régime méditerranéen traditionnel (riche en polyphénols) par rapport à un "modèle" alimentaire occidental, avec ou sans supplémentation en curcumine.

Le phénotype NF1 n'est pas complet à la naissance, les symptômes apparaissent en fonction de l'âge. Par conséquent, l'influence de la nutrition est fondamentale dans le contrôle épigénétique de la maladie. Il est intéressant de noter que le Docteur Souza et son équipe ont ob-

servé que les patients atteints de NF1 avaient tendance à avoir une alimentation malsaine, riche en graisses et en sodium et pauvre en fibres, vitamines et minéraux. Ils ont donc émis l'hypothèse que les habitudes alimentaires et nutritionnelles jouaient un rôle dans la gravité des manifestations cliniques de la NF1.

Les données montrent que le niveau plasmatique (dans le sang) de curcumine a augmenté chez les patients après



avoir suivi le régime méditerranéen. Cela suggère que la biodisponibilité des curcuminoïdes est positivement influencée par les aliments riches en polyphénols dans le **régime méditerranéen**.

De plus, les docteurs Carotenuto et Esposito ont démontré que les ajustements du régime alimentaire influencent les caractéristiques cliniques de la NF1. En particulier, l'ajout de produits nutraceutiques a amélioré plusieurs symptômes affectant les patients atteints de NF1. Cette étude a démontré qu'un régime méditerranéen et la curcumine agissent en synergie pour induire une réduction significative du nombre et de la taille des neurofibromes, suggérant ainsi qu'une approche nutritionnelle intégrée pourrait être efficace dans la gestion de la NF1.

22-29 Février: Semaine Mondiale des Maladies Rares

Les merveilleux efforts de toutes les communautés de maladies rares portent leur fruit et nous voyons les initiatives se multiplier. La communauté européenne, Eurordis, ou bien le RQMO (Regroupement Québécois des Maladies Orphelines) ont organisé des événements virtuels ou en personnes afin de faire connaître et reconnaître les besoins médicaux et de changements politiques de la gestion des maladies rares.

Le RQMO a lancé sa 6ème édition du **MOIS DE ZÉBRIER**, lequel s'est déroulé tout au long du mois et a culminé le 28 février lors de la Journée des maladies rares avec la transmission d'un webinaire par le Dr Bernard Brais, neurologue spécialisé en maladies rares, sur l'état de la situation des maladies rares au Québec. La fin de journée s'est terminée par un événement virtuel avec des créations lumineuses des Zèbres en direct sur Facebook.

