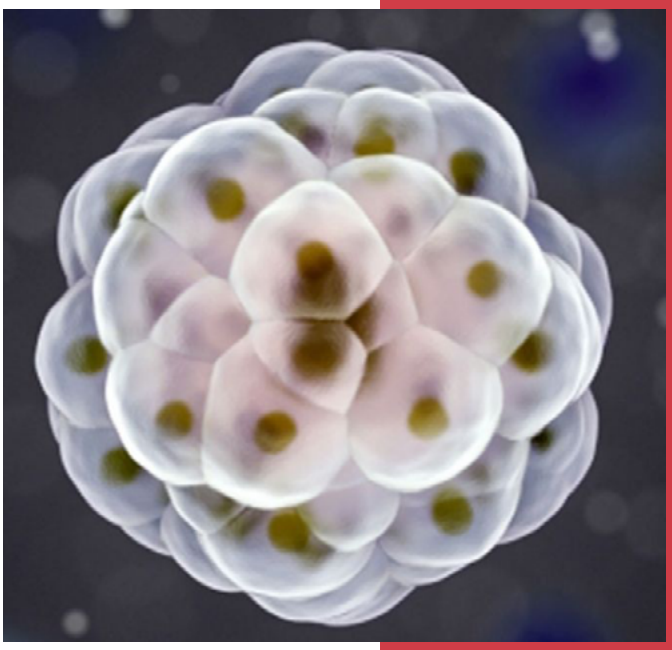
La Rubrique SCIENTIFIQUE



LES TUMEURS - NF1: Leurs Conséquences, leurs Risques.

La NF de type 1 se manifeste dès le plus jeune âge et est diagnostiquée par des observations cliniques comme des taches café au lait, des déformations des os ou certaines tumeurs. Les manifestations les plus redoutées sont celles relevant des tumeurs. Tous les types de tumeurs, bien que débilitantes, ne sont pas de la même gravité.

Tumeurs bénignes ou malignes, quelles sont les différences, que connaît-on de leurs mécanismes et quelles sont leurs conséquences?

BÉNIGNES OU MALIGNES, QUAND PARLE-T-ON DE TUMEURS CANCÉREUSES?

Les cellules sont les éléments constitutifs qui forment les tissus. Les tissus se regroupent pour constituer les organes du corps.

Normalement, les cellules se développent et se divisent pour former de nouvelles cellules au fur et à mesure des besoins du corps. Lorsque les cellules vieillissent, elles meurent et de nouvelles cellules prennent leur place.

Parfois, ce processus ordonné tourne mal. Les nouvelles cellules se forment lorsque le corps n'en a pas besoin, et les vieilles cellules ne meurent pas lorsqu'elles le devraient. Ces cellules supplémentaires peuvent former une masse de tissu appelée croissance ou tumeur. Un des problèmes est l'inefficacité de ces cellules; trop occupées à se multiplier, ces dernières n'ont plus le temps ni l'opportunité de remplir leur fonction, et leur ADN n'est plus en mesure d'être lu pour fabriquer de nouvelles protéines.

La Neurofibromatose de type 1 apparaît lorsque le gène NF1 codant pour la protéine Neurofibromine est muté. La neurofibromine peut se présenter sous plusieurs formes légèrement différentes selon le type de cellules que l'on appelle des variants, afin d'accomplir des tâches différentes. Mais la fonction générale la plus commune de la protéine neurofibromine est de réguler la multiplication des cellules en empêchant l'activité de la voie Ras/MAPK/MEK qui provoque la prolifération des cellules.

Lorsque la neurofibromine possède un défaut de fabrication, elle ne peut plus empêcher la cellule de se multiplier à outrance et former des tumeurs.

Les tumeurs peuvent être bénignes ou malignes :

Les tumeurs bénignes ne sont pas des cancers et mettent rarement la vie des personnes en danger. Les risques réels sont dans leur localisation, si la tumeur "pousse" de façon à compromettre une fonction vitale, obstruant les voies respiratoires ou bloquant les fonctions du tronc cérébral, les conséquences sont alors désastreuses. La grande caractéristique des tumeurs bénignes est que leurs cellules restent localisées là où elles ont commencé à se multiplier, elles n'envahissent pas les tissus qui les entourent, et donc ne se propagent pas à d'autres parties du corps.

Les tumeurs malignes sont des cancers :

Les cellules vont non seulement se multiplier de manière excessive, mais elles vont aussi être capables de rompre les tissus autour d'elles et "voyager" dans le corps pour envahir d'autres tissus et créer de nouvelles tumeurs. Les tumeurs malignes sont généralement plus dangereuses et envahissantes que les tumeurs bénignes. Elles peuvent mettre à risque la vie des patients.

La Rubrique

SCIENTIFIQUE

LES PRINCIPALES TUMEURS BÉNIGNES ASSOCIÉES À NF1:

LES NEUROFIBROMES CUTANÉS:

Presque tous les patients (plus de 99%) atteints de NF1 développent des neurofibromes cutanés (NFc), également appelés neurofibromes dermiques, ils sont généralement observés pendant la puberté et la grossesse.

Les NFc n'évoluent pas vers la malignité, ils peuvent varier considérablement en taille et en nombre. Ces tumeurs bénignes NFc peuvent causer des démangeaisons, des douleurs et un problème cosmétique ayant des conséquences psychosociales. Les NFc se manifestent sous la forme de petites tumeurs circonscrites (2 mm-3 cm) qui s'associent à des nerfs de la peau. Elles peuvent proliférer rapidement au début, mais deviennent ensuite quiescentes avec une croissance extrêmement lente, voire nulle, pendant la puberté et la grossesse.

Ces tumeurs bénignes sont composées de plusieurs types de cellules que nous pouvons normalement trouver dans la gaine nerveuse et son environnement: des cellules de Schwann, de cellules périnéales, de fibroblastes et d'une matrice collagène.

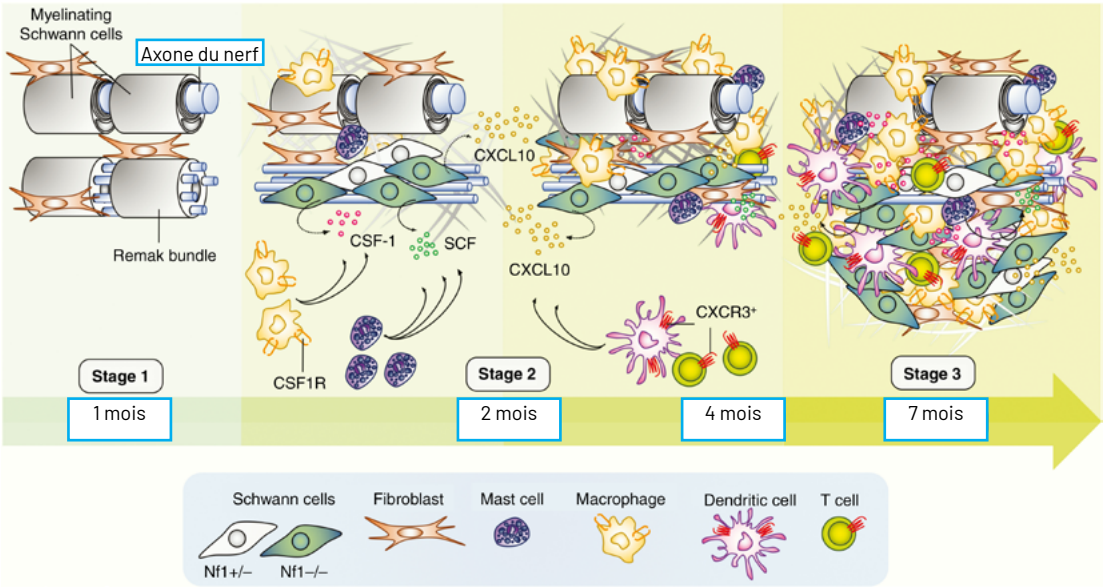
Les NFc contiennent également une population de cellules du système immunitaire infiltrantes composée de macrophages et de mastocytes prenant part à une réaction inflammatoire, qui semble être essentielle au développement du neurofibrome.

Les options de traitement du NFc sont, pour l'instant, limitées à des approches chirurgicales non urgentes, ce qui représente un défi pour les patients atteints de milliers de tumeurs, mais des essais cliniques récents donnent l'espoir d'un traitement par application locale dans un futur très proche.

LA NF LA CLASSIFICATION DES CANCERS:
Bas grade et haut grade

En regardant les cellules d'une tumeur sous un microscope, on peut observer leur aspect: Si leur aspect est plus proche des cellules normales assurant leur fonction attendue dans le tissu et se multipliant lentement, on parle de bas grade (1 ou 2).

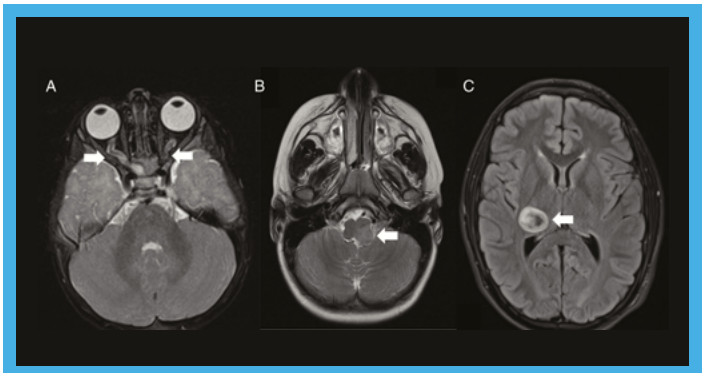
Si leur aspect est proche d'une cellule que l'on trouverait à un état embryonnaire, loin d'une cellule d'un tissu bien développé (appelé différencié), qui ne peut pas accomplir ses fonctions et se multiplie rapidement, on parle de haut grade (3 ou 4).



Extrait de ***"After Nf1 loss in Schwann cells, inflammation drives neurofibroma formation"*** Neurooncol Adv. 2020 Jul.
Par Jonathan S Fletcher, Jay Pundavela, et Nancy Ratner.

La Rubrique

SCIENTIFIQUE



Tumeurs cérébrales chez les enfants atteints de NF1. (A) Gliomes bilatéraux du nerf optique avec épaississement et tortuosité des nerfs. (B) Gliome du tronc cérébral gauche. (C) Gliome thalamique droit. Les flèches indiquent les tumeurs dans chaque étude d'imagerie par résonance magnétique.

Extrait de ***"Brain tumors in neurofibromatosis type1"***. Neurooncol Adv. 2020 Jul. Amanda De Andrade Costa et David H Gutmann

LES PRINCIPALES TUMEURS BÉNIGNES ASSOCIÉES À NF1:

Les patients atteints de NF1 sont prédisposés à développer des tumeurs cérébrales, et des gliomes sont observés chez 15 à 20 % des individus, comprenant des gliomes non optiques et des gliomes des voies optiques. Les non optiques, plus fréquemment observés à un âge plus avancé, se manifestent par un spectre de sous-types histologiques comprenant des gliomes de haut grade.

Les gliomes NF1 suivent un modèle hétérogène chez les enfants et les adultes. Les gliomes de bas grade, qui sont relativement plus fréquents chez les enfants, ont un dysfonctionnement des voies MAPK, classique des mutations NF1 alors que les tumeurs de haut grade qui prédominent plutôt chez les adultes atteints de NF1 ont une perte de fonction supplémentaire autre que NF, qui comprend la perte de fonction de ATRX, TP53 et CDKN2A (cf. page 4).

GLIOME DES VOIES OPTIQUES:

Les tumeurs les plus courantes qui touchent les enfants atteints de NF1 sont les gliomes des voies optiques (OPG en anglais). À cet égard,15 à 20 % des enfants atteints de NF1 développent des astrocytomes pilocytiques de grade I, une tumeur cérébrale de bas grade caractérisée par de faibles indices de prolifération et une infiltration de cellules de la microglie (cellules servant de système immunitaire local aux neurones). Les cellules se multipliant en trop grand nombre dans ces tumeurs sont les astrocytes. Ce sont des cellules gliales qui protègent et nourrissent les neurones, stabilisent les jonctions entre deux neurones (les synapses) et nettoient les environs des neurones de toutes les substances relâchées. Bien que rarement mortelles, et toujours bénignes, ces OPG de grade I sont souvent associées à un déclin visuel.

Les OPG apparaissent le plus souvent dans la région chiasmatique-hypothalamique, mais peuvent apparaître n'importe où le long du trajet optique. Leur relation intime avec l'appareil optique, l'hypothalamus, le système ventriculaire et le parenchyme cérébral peut entraîner diverses séquelles cliniques, notamment une perte de la vue, des endocrinopathies (problèmes hormonaux) et un dysfonctionnement hypothalamique, des troubles du développement ou des troubles neuropsychologiques, une hydrocéphalie et des déficits neurologiques. Cette complexité de la symptomatologie rend le traitement de l'OPG difficile. La localisation empêche généralement une excision chirurgicale complète ou un dosage optimal des radiations, de peur d'entraîner des complications neurologiques inacceptables. La stabilisation, la progression ou la régression d'une tumeur peuvent toutes se produire de manière imprévisible, et ses mécanismes ne sont actuellement pas complètement identifiés. La gestion de l'OPG est très individualisée. Le suivi se fait en général par une observation avec imagerie en série, en étant attentif à une croissance progressive ou des symptômes visuels, qui pourraient déterminer d'un traitement par chimiothérapie.

Actuellement de très nombreux essais cliniques ont pour thèmes les OPG, dont 36 de grande qualité sont centrés sur le traitement chimique des tumeurs. Un des problèmes dans le traitement et les essais cliniques de l'OPG est le manque de données sur "l'histoire" de la maladie, le chemin d'évolution de la maladie, qui permettrait de prédire ou comparer l'évolution d'un patient.

La Rubrique

SCIENTIFIQUE

COMMENT BASCULE-T-ON DANS UN CAS DE MALIGNITÉ CHEZ LES PATIENTS NF1?

Nous avons tous un chromosome venant de notre mère et un venant de notre père. Une mutation génétique peut apparaître sur un des chromosomes et plus rarement sur les deux chromosomes. Tous les patients NF1 ont un des deux chromosomes nº 17 portant une mutation NF1, que l'on écrit scientifiquement NF1+/- .

Mais il est absolument nécessaire que le deuxième chromosome nº 17 perde également la fonction NF1 pour que les tumeurs bénignes aient un risque de se transformer en malignes. La notation scientifique est alors NF1-/-. Même si les deux mutations NF1 sont présentes, il est presque toujours nécessaire d'additionner d'autres mutations dans d'autres gènes pour déclencher le changement en tumeurs malignes et cancéreuses.

CANCERS ASSOCIÉS À NF1:
(du plus commun au plus rare)

- Tumeur maligne des gaines nerveuses périphériques
- Glioblastome
- Tumeur stromale gastro-intestinale
- Cancer du sein
- Leucémie myélomonocytaire juvénile
- Phéochromocytome
- Tumeurs du glomus
- Xanthogranulome juvénile
- Rhabdomyosarcome
- Lipome.

Un des grands facteurs de stress ou tout du moins de soucis pour les patients NF1 est la difficulté de prédire l'évolution de la maladie. Les recherches sans relâche dans ce sens ont commencé à porter leurs fruits et montré trois classes de facteurs pouvant déterminer de la forte variabilité phénotypique (manifestation) de la NF1.

1- La nature de la mutation germinale de NF1 (déjà présente dans l'ovule de la mère ou le spermatozoïde du père). Un petit nombre de mutations de NF1 peut être associé à des manifestations spécifiques de NF1 chez les patients, ils pourront donc avoir une vue claire de l'évolution de la maladie. Ceci reste un nombre très réduit de patients. Dans le même sens, la nature de la deuxième mutation de NF1 est un autre facteur influant l'évolution de la maladie.

2- Les facteurs extérieurs au gène NF1: Il faut la présence de certains modificateurs du neurofibrome qui comprennent, entre autres, des facteurs génétiques (nous le verrons en détail concernant les MPNST), des hormones sexuelles et le microenvironnement de la tumeur (les cellules qui entourent la tumeur).

3- l'inactivation de NF1 dans un type de cellule spécifique à un moment précis de la vie: la perte spatio-temporelle connue de NF1. Un exemple clair est illustré par le sous-type de patients dont la maladie ne se manifeste que dans une partie de leur corps. L'explication probable est le mosaïcisme somatique, où la première mutation de NF1 se produit, non pas dans l'ovule ou le spermatozoïde, mais plus tard dans le développement embryonnaire, de telle sorte que certaines cellules sont épargnées et produisent une neurofibromine normale, alors que d'autres seront atteintes.

Bien que largement inexplorés, certains éléments de la littérature sur la NF1 suggèrent que les patients atteints de NF1 disposent d'un système d'immunosurveillance renforcé qui pourrait entraver la transformation maligne. Cela indique que le fait d'être Nf1+/- renforce l'immunité en augmentant le nombre et les réponses fonctionnelles de cellules T, les principales contributrices à la surveillance immunitaire chargées d'éliminer les cellules malignes.

La Rubrique
SCIENTIFIQUE

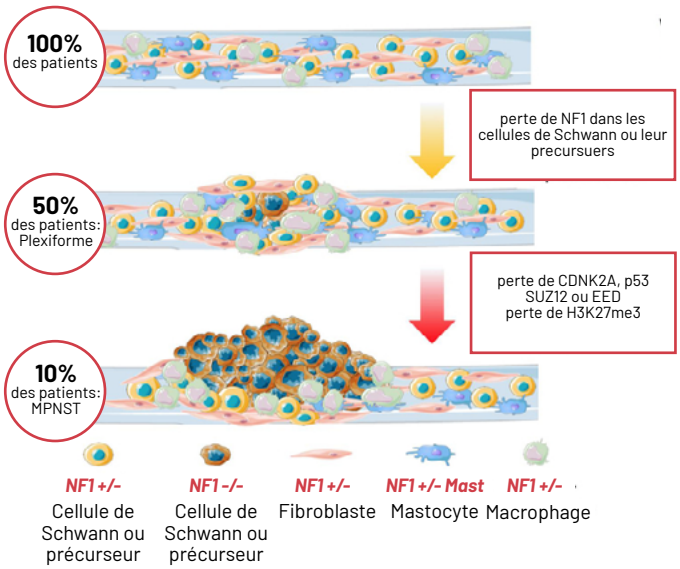
LES PRINCIPALES TUMEURS MALIGNES ASSOCIÉES À NF1:

TUMEUR MALIGNE DES GAINES NERVEUSES PÉRIPHÉRIQUES:

La moitié des patients NF1 développent également des neurofibromes plus profonds appelés plexiformes, qui restent des tumeurs bénignes. Il apparaît que chez 10 % des patients, les neurofibromes plexiformes se transforment et peuvent dégénérer pour former des sarcomes des nerfs périphériques connus sous le nom de tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques (MPNST en anglais). Ces tumeurs sont des facteurs clefs de la réduction de l'espérance de vie dans la NF1 et sont parmi les plus grands soucis des patients et des familles.

Les MPNST font parti du groupe des sarcomes, cancer des tissus conjonctifs, ils sont constitués de différents types de cellules, les cellules de Schwann formant la gaine des nerfs, bien entendu, des fibroblastes, mais aussi des cellules du système immunitaire, comme les mastocytes et les macrophages, qui sembleraient relâcher des substances déterminantes pour la transformation des cellules de Schwann en MPNST. Un énorme effort est apporté à la recherche par différentes fondations de Neurofibromatoses afin d'obtenir une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la transformation des neurofibromes plexiformes en MPNST. Cette connaissance est cruciale pour diagnostiquer les patients NF1 à risque de développer une MPNST ainsi que pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

La première étape consiste à identifier les différences entre les plexiformes et les MPNST. La transformation maligne en MPNST ne se produit pas, tant que la mutation NF1 à l'origine de la maladie reste seule, il faut l'accumulation d'aberrations génétiques supplémentaires pour déclencher le processus. Jusqu'à présent, huit grands groupes d'aberrations moléculaires ont été trouvés (les plus courantes sont les mutations de RB1, SOX9 et MET, la délétion homozygote de CDKN2A, INK4A et des suppresseurs de tumeurs ARF et la perte de TP53 ou de l'activité Wnt-beta caténine), mais également des modifications des micros ARNs, régulateurs impliqués dans certains cancers.



Bien que différents schémas de traitements en chimiothérapies aient été appliqués et que les études précliniques aient donné des résultats prometteurs, le résultat sur les patients atteints de MPNST n'a pas été amélioré de manière significative. Le traitement standard reste une intervention chirurgicale suivie d'une chimiothérapie et d'une radiothérapie.

Les perspectives pour les patients atteints de MPNST restent incertaines, mais les nouvelles découvertes concernant les aberrations épigénétiques de ces tumeurs ont fourni une base sur laquelle de nouveaux essais cliniques peuvent être construits. Actuellement, plus de 80 essais cliniques sont en cours dans le monde, dont 16 sont encore ouverts pour le recrutement de patients. Ces essais cliniques sont largement axés sur la mise à l'essai de thérapies ayant déjà montré leur efficacité dans d'autres sarcomes. Nombre de ces essais évaluent les inhibiteurs de mTOR, les inhibiteurs de Tyrosine

LE PROCESSUS ET LES ÉTAPES DE DEVELOPEMENT D'UNE TUMEUR MPNST :

La perte du 2ième allèle NF1

La perte de la fonctionalité d'autres gènes

L'implication de cellules du système immunitaire

Extrait et adapté de ***"Malignant Peripheral Nerve Sheath Tumors: From Epigenome to Bedside"*** Mol. cancer. Res. 2020 Jul1, Justin Korfhage et David B. Lombard.

La Rubrique

SCIENTIFIQUE

LES PRINCIPALES TUMEURS MALIGNES ASSOCIÉES À NF1:

LES GLIOMES MALINS, GLIOBLASTOMES ET ASTROCYTOMES:

Les gliomes NF1 suivent un modèle hétérogène chez les enfants et les adultes. Nous avons vu que les gliomes de bas grade qui sont relativement plus fréquents chez les enfants, ont un dysfonctionnement des voies MAPK/MEK, classique des mutations NF1, alors que les tumeurs de haut grade, qui prédominent plutôt chez les adultes atteints de NF1, ont une perte de fonction supplémentaire autre que NF, qui comprend la perte de fonction de ATRX, TP53 et CDKN2A, comme nous l'avons vu pour les MPNST.

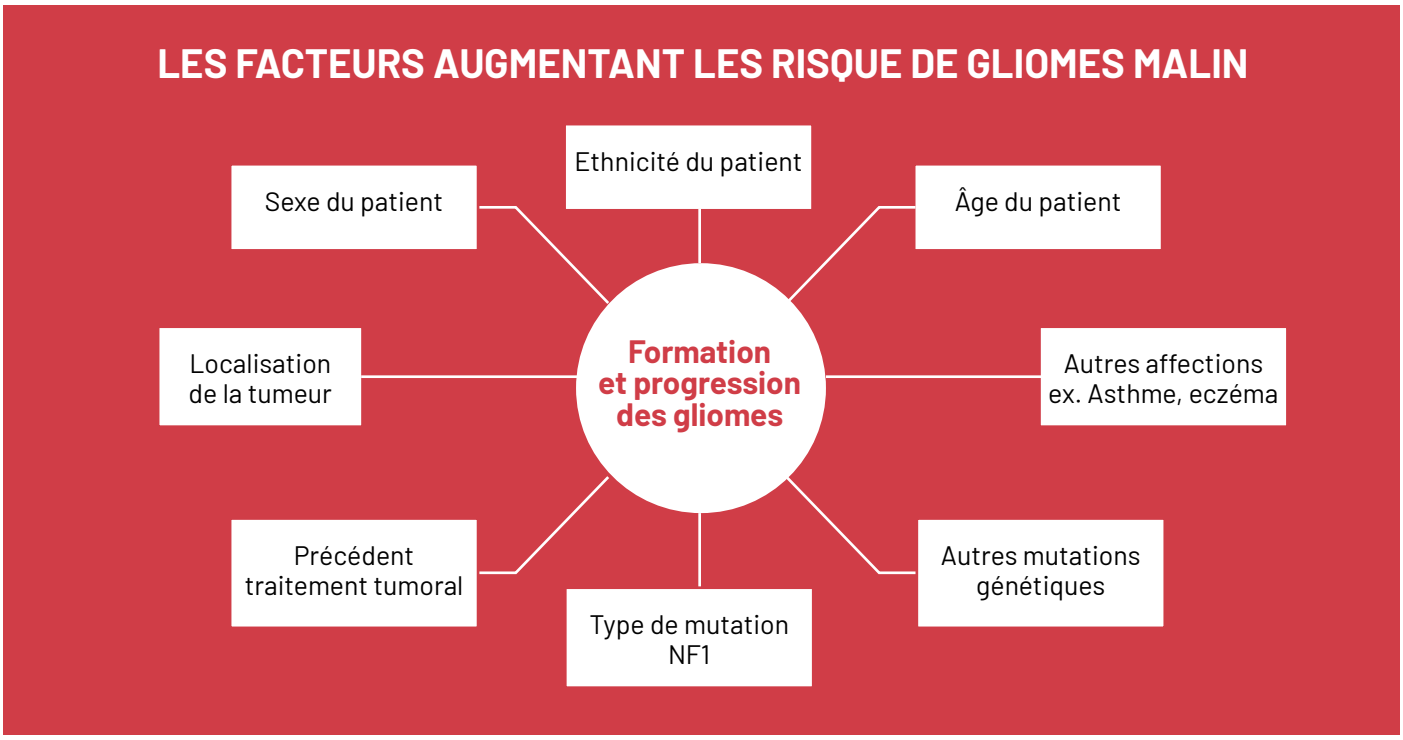
Le plus souvent, les gliomes de haut grade (malins) apparaissent dans les hémisphères cérébraux. D'après les études épidémiologiques, les gliomes de haut grade sont plus fréquents que prévu, avec un risque estimé supérieur à 50 fois plus élevé chez les patients NF1 que dans la population générale. Les thérapies actuelles sont similaires à celles utilisées pour traiter les glioblastomes survenant chez les adultes sans NF1.

La question de l'origine de la formation des glioblastomes est actuellement un sujet de discorde dans le monde de la recherche en NF; certains soutiennent que les tumeurs malignes proviennent de gliomes de bas grade qui évoluent en haut grade, alors que l'autre partie des chercheurs pensent qu'elles se forment "de novo".

Dans les gliomes NF1 de bas grade, la présence d'une signature immunitaire comprenant plusieurs catégories de lymphocytes serait responsable de la longue période de latence des gliomes NF1 de bas grade et de leur rare évolution vers une maladie de haut grade. Cette latence dans l'évolution d'une tumeur pourrait être préservée par les contrôles imposés par l'immunité adaptative acquise par certaines tumeurs de bas grade.

D'autre part, un courant de chercheurs penche pour un modèle dans lequel un axe neuro-immunitaire de soutien des tumeurs est établi pour favoriser le développement et la progression du gliome NF1. Pour l'instant, les facteurs qui attirent et activent les cellules T immunitaires fournissant ce soutien à proximité du gliome restent à élucider complètement.

Le traitement des gliomes de haut grade utilise une combinaison d'agents chimiothérapeutiques pour stopper la progression de la tumeur, comme le Selumetinib (Koselugo), visant MEK, et d'autres inhibiteurs visant à contrôler les pertes de fonctions supplémentaires. Toutefois, des thérapies émergentes qui ciblent les cellules et les signaux dans le microenvironnement de la tumeur sont à l'étude. D'autres approches, dont l'édition (la correction) de gènes, en sont aux premiers stades de développement.



La Rubrique

SCIENTIFIQUE

PARMI LES TUMEURS PLUS RARES ASSOCIÉES À NF1:

LA LEUCÉMIE MYÉLOMONOCYTAIRE JUVÉNILE (LMMJ)

Comme toutes les leucémies, la leucémie myélomonocytaire juvénile est un cancer du sang et de la moelle osseuse, résultat de la fabrication, par la moelle osseuse, d'un nombre excessif de cellules cancéreuses qui remplacent les cellules sanguines normales.

En l'absence d'un nombre suffisant de cellules sanguines normales, le corps ne se défend plus aussi bien contre les infections et le sang ne fonctionne pas correctement.

Actuellement, le seul traitement efficace autorisé de la LMMJ offrant une grande chance de guérison à long terme est la greffe de cellules hématopoïétiques. Cette procédure est parfois suivie d'une greffe de lymphocytes *natural killer,* qui sont un type particulier de globules blancs. Cependant, un essai clinique est en cours pour un traitement en chimiothérapie, ouvrant de nouveaux espoirs.

LE PHÉOCHROMOCYTOME MALIN

Les phéochromocytomes sont des tumeurs rares, développées aux dépens des glandes médullosurrénales et des paraganglions. Elles synthétisent et stockent les catécholamines (les hormones du stress comme l'adrénaline), dont la sécrétion excessive est responsable de la symptomatologie clinique. Quatre-vingt-dix pour cent des patients sont guéris par l'ablation chirurgicale des tumeurs.

Des médicaments peuvent être prescrits pour traiter les signes et symptômes cliniques du phéochromocytome, dont les plus couramment prescrits sont des bloqueurs alpha-adrénergiques pour abaisser la pression sanguine, des Bêta-bloquants pour contrôler le pouls rapide et irrégulier. Une fois les tumeurs enlevées, la pression artérielle et les niveaux d'hormones reviennent généralement à la normale au cours des semaines qui suivent l'opération.

PEUT-ON PRÉVOIR LES CANCERS DÉRIVANT DE NF1?

Nos connaissances actuelles nous donnent de plus en plus d'indications sur les risques d'évolution de la maladie, mais sont insuffisants pour prévoir exactement le pronostic et l'évolution phénotypique de la plupart des patients atteints de NF1.

LES BIOMARQUEURS DES TUMEURS:

Les biomarqueurs ou marqueurs biologiques sont des indicateurs de la présence d'un problème médical. La caractérisation des biomarqueurs est un secteur de la recherche sur NF qui reste à ce jour sous financé et demande à se développer.

À ce jour, seuls 20 types de biomarqueurs tumoraux ont été utilisés en milieu clinique. Certains de ces marqueurs sont confinés à un certain type de cancer, tandis que d'autres existent dans deux types de tumeurs ou plus. Il n'existe pas de marqueur tumoral "universel" présent dans tous les types de cancer.

Dr. Armelle Pindon