

La rubrique Scientifique

EDITION SPECIALE



CONFERENCE MONDIALE SUR LA NEUROFIBROMATOSE 2018, PARIS

Nous avons le plaisir de vous présenter un compte-rendu de la Conférence Mondiale conjointe sur la NF, qui s'est tenue à Paris à la Maison de la Chimie du 2 au 6 novembre 2018.

L'organisation de cette conférence a été historique car pour la première fois la Children's Tumor Foundation (CTF) fondation américaine, a uni ses forces à celles de l'Europe, le Groupe Neurofibromatose, Association Neurofibromatoses et Recklinghausen, et la NF2/Schwannomatosis pour former le groupe le plus large organisant une conférence NF.

La conférence conjointe de neurofibromatose 2018 fut le plus grand rassemblement de chercheurs et de cliniciens en NF, ainsi que des associations de patients de pays aussi variés que la France, le Canada, les Etats Unis, les Pays Bas, l'Amérique du Sud, et bien sûr la Suisse Romande avec GER-NF.

La conférence a réuni plus de 800 personnes venant du monde entier pour débattre des avancées de la NF.





La Conférence mondiale conjointe des NF 2018 était coprésidée par:

Ludwine Messiaen, PhD, University of Alabama at Birmingham (USA)

Lu Le, MD, PhD, University of Texas Southwestern (USA)

Marco Giovannini, MD, PhD, University of California, Los Angeles (USA)

Michel Kalamarides, MD, PhD, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière (France)

Eric Pasmant, PhD, Université Paris Descartes (France)

Pierre Wolkenstein, MD, PhD, Hôpital Henri-Mondor (France)

Lettre du Président, Mr. Marc Tissot

La conférence sur la Neurofibromatose 2018 fut une conférence très spéciale puis que pour la première fois elle regroupait les associations nord américaines et européennes. Le succès de la conférence a été extraordinaire sur le plan scientifique comme pour les associations de soutien des malades, réunissant plus de 800 participants du monde entier.

Je suis allé à cette conférence dans le but de faire connaître notre association "Groupe d'Entraide Romand pour les Neurofibromatoses" et de rencontrer d'autres associations de langue française.

J'ai eu beaucoup de plaisir à établir de nombreux contacts, qui restent fructueux au cours du temps, puisque nous avons de nouveaux rencontré l'association française et continuons les échanges de documentations avec le Québec.

Mon idée était de trouver des stratégies pour nous faire mieux connaître par le grand public et trouver des fonds pour la recherche. Ces rencontres à la conférence m'ont apporté les outils nécessaires à une récolte de fonds et une campagne d'information dans les media. En effet, depuis nous avons organisé un repas de soutien et avons eut trois interventions à la radio, et une à la télévision régionale.

De plus, j'ai établi des liens étroits avec la fondation majeure américaine sur NF, la Children's Tumor Foundation, en la personne de sa présidente Dr Annette Bakker, qui en plus des USA, a ouvert cette année une branche Européenne "Children's Tumor Foundation Europe" dédiée, entre autre, à sensibiliser les instances européennes et les industries pharmaceutiques à la cause d'NF, à laquelle mon association GER-NF a été la première à verser des fonds pour sa création.

*Je vous invite à lire le compte rendu des moments importants de la conférence.
Tous ensemble nous participons à la lutte contre NF.*

Marc Tissot



**Marc Tissot et Veronique Maheux,
directrice de l'ANFQuébec**

Présentation de la Conférence NF :

La Conférence NF est considéré comme l'évènement annuel critique pour la présentation et l'intégration des découvertes en sciences fondamentales, en recherche pharmaceutique et en essais cliniques. Elle a également pour but d'améliorer la qualité de la formation des chercheurs et d'améliorer les soins cliniques pour les médecins. De plus, cette année les industries pharmaceutiques impliquées dans différents

symposiums ont montré leur intérêt dans la recherche et le développement de médicaments pour NF. La conférence a été perfectionnée par un certain nombre d'initiatives, de réunions et d'ateliers satellites, qui ont permis à certains groupes, y compris le Réseau de cliniques de la NF, de se coordonner et d'échanger des informations.

La conférence de 2018 a présenté neuf sessions plénières et sept sessions parallèles dont le panel sur les dernières avancées de l'NF2/Schwannomatosis qui s'est déroulée en parallèle les troisième et quatrième jours. Des chercheurs parmi les meilleurs du monde dans des domaines autres que NF sont venus se joindre à la conférence afin de stimuler de nouvelles discussions et d'attirer de nouveaux chercheurs et de nouvelles collaborations dans le monde scientifique d'NF.

SESSION : Les Modèles Animaux

Les animaux sont génétiquement modifiés pour reproduire la maladie et ainsi constituer des modèles. La session était co-présidée par Nancy Ratner, PhD, de l'Hôpital pour enfants de Cincinnati, Anat Stemmer-Rachamimov, MD, de l'Université Harvard, et Marco Giovannini, MD, PhD, de l'UCLA.

La séance a commencé par un aperçu du travail effectué au cours du séminaire sur les modèles animaux organisé par la CTF à l'automne 2018, qui a eu lieu à l'United States and Canadian Academy of Pathology (USCAP). Plus de 20 nouveaux modèles animaux ont été présentés à un groupe de 10 pathologistes. Des coupes de tumeurs développées par ces animaux, y compris les premiers modèles de cochons, ont été étudiées au microscope pour comprendre les caractéristiques de chaque modèle et comparer les tumeurs à celles développées chez l'homme.

Puis, David Largaespada, PhD, de l'Université du Minnesota et Nancy Ratner ont présenté des modèles qui développent des MPNST (tumeurs malignes de la gaine nerveuse périphérique) après transition d'un neurofibrome préexistant. Yuan Zhu, Ph.D., de l'Institut de la santé publique et des populations des Children's National Medical Center et Gilbert Institute, et Rebecca Dodd, PhD, de l'Université de l'Iowa, ont présenté des modèles intéressants pouvant développer des MPNST sans passer par des lésions bénignes préexistantes atypiques ou évidentes (ex novo).

Adrienne Watson, Ph.D. de Recombinetics, Inc. a présenté le premier modèle animale NF1 sur mammifère de grande taille, le cochon, qui a été développé dans le cadre du consortium Synodos NF1, également par l'Université de l'Iowa et Sanford. Ces modèles présentent des caractéristiques de la pathologie NF1 comme les nodules de Lisch, les courbures tibiales, mais aussi des troubles du comportement similaires à ceux rencontrés chez les patients NF1. Les cochons ont également développé de nombreux neurofibromes plexiformes.

Un certain nombre d'autres modèles animaux ont été présentés, y compris des modèles cutanés, cancer du sein lié à NF1, rhabdomyosarcome dû au NF1, NF2, un modèle SMARCB1 de schwannomatose, et un aperçu des modèles de méningiome. La classification histopathologique des tumeurs sera utilisée en tant que référence future pour l'analyse des résultats des tests de molécules pouvant aboutir à des médicaments.



Symposium satellite sur les neurofibromes cutanés

Le programme d'accélération thérapeutique de la neurofibromatose (NTAP) dirigé par Dr Jaishri Blakeley, de la Johns Hopkins School of Medicine, a donné le coup d'envoi de la conférence de Paris avec un symposium satellite sur le développement de thérapeutiques pour le traitement cutané des neurofibromes. Bien que le NTAP ait toujours été focalisé sur les neurofibromes plexiformes (pNF),

NTAP développe maintenant un intérêt aussi important pour les neurofibromes cutanés (cNF).

Le NTAP a récemment activé neuf projets sur cNF avec des sujets allant de la mise au point de nouveaux modèles cellulaires et modèles animaux, à l'étude des cellules qui sont à l'origine des tumeurs et la compréhension de leurs mécanismes cellulaires ou génétiques qui provoquent la formation des tumeurs. Cellules d'origine et des cibles génétiques qui provoquent la formation de tumeurs. Les faits les plus marquants exposés au cours des dix présentations sont :

l'identification de cibles immunologiques, génération de modèles organoïdes en 3 dimensions de cNF, et l'analyse de modèles de la maladie reproduites chez la souris et le porc. Une classification clinique des lésions cutanées des neurofibromes, présentée par Anat Stemmer-Rachamimov, MD, de l'Université de Harvard et Pierre Wolkenstein, MD, PhD, de l'Hôpital Henri-

Mondor à Paris, ont achevé la session avec une discussion animée du panel de chercheurs et cliniciens. Le groupe d'experts s'est également concentré sur l'impact que les lésions neurofibromes cutanées ont sur les patients. Pascal, un patient atteint de fibrillation auriculaire a partagé son engagement dans le fardeau que la NF a sur lui, et son espoir d'un remède ou d'une guérison.

un traitement qui lui permettrait de vivre une vie exempte de NF, ou du moins de les lésions cutanées. Il était clair que, même si elle ne met pas sa vie en danger, l'impact psychosocial de porter d'une façon visible les marques de la NF a un effet majeur sur la vie des patients; à tel point qu'ils seraient prêts à prendre le risque de subir les effets secondaires d'un traitement afin d'alléger le fardeau de la apparition de ces lésions.

Le symposium éducatif satellite

Un « plus » très populaire de la Conférence NF, où les cliniciens bénéficient des commentaires d'experts sur les meilleures pratiques cliniques à avoir dans le traitement de la NF, au sujet de nombreux problèmes auxquels le patient atteint de NF est confronté. Juliana Souza, M.D., Ph.D., de l'Université de Toronto et Minas Gerais au Brésil, ont présenté les soins cliniques sur la faiblesse musculaire et son impact sur le mode de vie dans la NF1.

Un autre chercheur, Karin Soares Goncalves Cunha, PhD, de l'Universidad Federal Fluminense, Brésil, a présenté les manifestations orales dans NF1, notant que 72-92% des patients NF1 présentaient des altérations des tissus buccaux, provoquant d'éventuelles perturbations du goût et une hypo-salivation ; des modifications de la mâchoire et des dents étaient également fréquents. Les Neurofibromes cutanés et leurs traitements par diverses méthodes telles que l'électrodessication ont été exposés par Hubert Weinberg, M.D., de l'hôpital Mount Sinai, qui a noté que ces lésions ne devraient pas être considérées comme des problèmes cosmétiques puisqu'ils sont associés avec des douleurs et de l'inconfort. David Largaespada, de l'Université du Minnesota, a donné un aperçu des modèles de cochons pour la NF1, financés par la Children's Tumor Foundation, et leurs applications dans l'élaboration des traitements. Enfin, Eva Trevisson, MD, PhD, de l'Université de Padoue, a présenté le dépistage du cancer du sein pour les femmes atteintes de NF1.

2ème JOUR

SELUMETINIB :

La Conférence de la NF 2017 à Washington, DC

s'est terminée sur une note positive au sujet du Sélumétinib (un inhibiteur de MEK) et la promesse qu'il renfermait, efficace et spectaculaire. Nous voyons les neurofibromes plexiformes rétrécir chez les jeunes patients non-opérables. Maintenant que l'étude clinique en phase 2 est terminée, les données recueillies sont en cours de préparation en vue de sa présentation aux autorités du FDA, l'autorisation de mise sur le marché est attendue avec impatience.

L'enregistrement de la phase 2 s'est fait sous la dénomination SPRINT (Selumetinib in Pediatric Neurofibroma Study). Dr. Gross, MD, du National Cancer Institut (NCI) a expliqué qu'au-delà de la mesure du volume tumoral des patients en réponse aux traitements, ils ont donné une grande part au cours de cette étude à la sécurité et la « tolérabilité » de la molécule, mais également à son effet sur les fonction motrice, la force musculaire, la douleur, et l'expérience générale des patients pendant le traitement.

Les données ont montré que 74 % des patients participants à l'essai ont eu une réduction tumorale de plus de 20 % (le minimum pour classer l'intervention en tant que "réponse partielle" et considérée comme une "réponse partielle" efficace). Certains patients avaient plus de 50% de réduction, mais les chercheurs ont montré que même avec une réduction 'modeste' de la tumeur de 27 % ou moins, un jeune patient a maintenant une meilleure mobilité dans les bras, est plus actif, marche avec un niveau d'activité physique normal et se voit, mieux dormir, et

même se bagarrer un peu avec sa sœur ! Le résultat global de l'essai SPRINT était encore meilleur que les résultats présentés dans l'essai de phase 1 (71 %).

En conclusion, le Dr Gross a déclaré que les résultats étaient durables, le médicament a été bien toléré, et les effets indésirables étaient réversibles par l'arrêt du traitement pendant quelques semaines.

EPIGENETIQUE:

La session plénière sur l'épigénétique a présenté les différents aspects et les connaissances actuelles sur l'implication de l'épigénétique dans la NF et la schwannomatose. Thomas De Raedt, PhD, du Children's Hospital of Philadelphia, a commencé par présenter la recherche sur les caractéristiques épigénétiques des MPNSTs dans la souris et les tissus humains et comment la transcription, (synthèse des protéines), de la voie de signalisation cellulaire de RAS est altérée par le gène BRD4. Les découvertes récentes de Synodos pour la schwannomatose ont été rapportés par Sheila Mansouri, M.D., de l'Université Health Network à Toronto. Ce synodos, financé par CTF à hauteur de 1 million de dollars pour une durée de deux ans, vise à mettre au point des traitements efficaces contre la schwannomatose. Le groupe a trouvé que les schwannomatosis schwannomas sont épigénétiquement distinct des schwannomas solitaires.

Le profilage épigénétique pourrait être utile comme critère diagnostique pour distinguer la schwannomatose du schwannome solitaire. Matt Steensma, M.D., de l'Institut Van Andel, Michigan, a rapporté des profils de méthylation uniques dans les neurofibromes cutanés comparés à ceux des neurofibromes plexiformes. On peut donc en déduire que les corrélations pourraient être utilisées comme de potentiels biomarqueurs ; de plus, de nouvelles cibles médicamenteuses pourraient être identifiées.

L'épigénétique signifie "au-dessus" de la génétique. Il s'agit de modifications externes de l'ADN qui activent ou désactivent les gènes. Ces modifications ne modifient pas la séquence d'ADN, mais au contraire, elles affectent la façon dont les cellules "lisent" les gènes. L'épigénétique est la raison pour laquelle une cellule de la peau a un aspect différent de celui de la peau, une cellule du cerveau, ou une cellule musculaire. Les trois cellules contiennent le même ADN, mais leurs gènes sont exprimés différemment (allumé ou éteint), ce qui crée les différents types de cellules. - livescience.com

PRESENTATION PLENIERE 1:

Danny Reinberg, PhD

"Epigénétique : Un génome, plusieurs phénotypes"

Danny Reinberg, PhD, est professeur de biochimie et de pharmacologie moléculaire à NYU Langone School of Medicine, et Howard Hughes Institute. Il est considéré comme l'une des meilleures personnes travaillant dans le domaine de la chromatine et transcription (structure de l'ADN et sa transformation en ARN messenger).

Dr. Reinberg a présenté ses derniers travaux sur les modifications post-traductionnelles des histones (bloques protéiques autour des quels s'entoure l'ADN) et de leur caractère épigénétique potentiel (voir encadré).

PRESENTATION PLENIERE 2:

Kristjen Jessen, PhD, University College London, Royaume-Uni

"Biologie des cellules de Schwann"

Dr Jessen, professeur de Biologie Développementale, a présenté ses travaux de recherche sur les premiers stades de développement des cellules de Schwann et la biologie des cellules précurseurs des cellules de Schwann, le control moléculaire des myélinisation, ainsi que les réponses des cellules de Schwann face aux lésions et maladies génétiques.

Séance sur les Neurofibromes et Cellules de Schwann:

a permis de présenter les dernières découvertes sur le développement et la fonction, des cellules de Schwann normales; mais aussi comment la perte de NF1 conduit à une croissance aberrante des cellules de Schwann et modifie leur interaction avec le microenvironnement

La Chirurgie en NF1:

L'objectif principal de cette session était d'avoir des experts dans ce domaine présenter les dernières avancées en chirurgie, en particulier sur les neurofibromes plexiformes localisés avec un risque élevé de morbidité. La séance comprenait également une discussion sur les résultats esthétiques dans les cas d'une atteinte faciale ou d'une greffe.

Atelier de psychologie

Cet atelier “ sur invitation “ a été créé pour fournir une plate-forme de discussion des questions cruciales dans le cadre du processus de traitement des patients atteints de FN.

L'impact Psychosocial de la Neurofibromatoses

Ana-Maria Vranceanu, PhD, directeur de l'Integrated Programme de santé du cerveau au Massachusetts General Hospital a signalé que le Programme psychosocial “Relaxation Response Resiliency” intervenant par Skype peut améliorer la qualité de vie quelque soit la forme de NF dont le patient est atteint.

Dr. Vranceanu a également indiqué que la Thérapie par Acceptation et Engagement (ACT) est bénéfique pour les personnes avec des plexiformes NF1, pour diminuer la perception qu'ils ont de la douleur, la dépression et l'anxiété, et l'amélioration de leur qualité de vie.

Pamela Wolters, PhD, de l'oncologie pédiatrique du NIH, a montré que l'utilisation des données déclarées par les patients sur le registre des patients ont été utiles pour documenter les résultats cliniques d'un essai sur le sélumétinib dans le traitement des plexiformes. L'intégration de ces données dans les programmes cliniques a le potentiel d'accélérer les essais cliniques et donc l'approbation des médicaments. Dr Belinda Barton, PhD, de l'Université de Sydney, a parlé des perspectives internationales pour soutenir les besoins psychosociaux. Elle a noté que les préoccupations varient parmi les différents types de NF, mais au sein du même type sont assez uniformes d'un groupe d'âge à l'autre et des régions géographiques.

Réunion satellite d'AstraZeneca

AstraZeneca, l'entreprise pharmaceutique qui a mis au point le sélumétinib, a montré une forte présence à la conférence. L'équipe d'AstraZeneca a organisé des rencontres avec des associations de patients, des chercheurs, et les cliniciens pour les informer sur le médicament et discuter des options qui s'offrent aux patients concernant les traitements actuels et émergents.

Un atelier intitulée “NF1-PN : a été présidé par Roger Packer, MD, avec la participation de Gareth Evans, MD, Brigitte Widemann, MD, et David Mowatt, MD. La séance a permis d'analyser divers cas individuels de NF1 et a mis en évidence les options que la chirurgie ou d'autres interventions chirurgicales (en cours d'élaboration) pourraient offrir. Dans les cas où la chirurgie serait plus risquée un médicament est absolument nécessaire. Plus il y aura de médicaments disponibles, ciblant différents aspects de la tumeur, moins nous aurons besoin de chirurgie et de traitements invasifs. Enfin, à partir de la dernière mise à jour que nous avons reçu d'AstraZeneca, leur plan est de soumettre à la FDA au cours du premier semestre 2019, portant l'espoir d'une autorisation sur le marché pour le début de 2020.



Réunion satellite du Réseau des cliniques de la NF : Remédier à la pénurie de médecins spécialistes d'NF

Chaque année, la Fondation CTF organise une séance satellite pour les cliniciens en NF. Cette année l'accent a été mis sur la pénurie de médecins spécialistes d'NF et sur la nécessité d'améliorer l'accès à l'information.

Quatre exposés ont été présentés sur les façons d'améliorer les soins. La valeur de la télésanté et la nécessité d'encourager les jeunes de se former dans les spécialités pertinentes.

David Stevenson, M.D., administrateur de la clinique de NF de l'université de Stanford, a constaté que les programmes de résidence en génétique médicale, spécialité commune à la NF ne sont pas comblés, entraînant une pénurie dans le domaine de la génétique médicale. Il en va de même pour les neurologues pédiatriques, la plus grande cohorte nécessaire à la NF.

Stevenson demande d'encourager les étudiants en médecine dans ces domaines dès le début de leur développement. La formation est essentielle pour attirer et fidéliser les jeunes, les retenir dans les spécialités requises de la NF.

Justin Jordan, MD, MPH, neuro-oncologue au Massachusetts.

Hôpital général (HGM), a présenté l'utilisation de la télésanté pour accroître l'efficacité de l'accès aux soins de la NF. Il a noté que la télésanté allège le fardeau des déplacements des patients, l'ordonnancement et l'espace pour les cliniciens, et évite les visites aux urgences.

Sally Trump, une infirmière au Guy's and St. Thomas Trust au Royaume-Uni, a montré des résultats des cliniques téléphoniques existantes dirigées par une infirmière pour NF1. Pour les patients non complexes, les appels de télésanté remplacent les rendez-vous annuels et sont utilisés afin de surveiller, de trier et de donner des conseils sur l'autogestion.

3ème JOUR

Session plénière #3 :

Paolo G. Casali, MD

“Tumeur maligne de la gaine nerveuse : Améliorer le pronostic”

Paolo G. Casali, MD, est professeur agrégé de médecine Oncologie à l'Université de Milan, en Italie, et a parlé des sarcomes tissulaires et tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST) de l'adulte. Il est secrétaire de l'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du Cancer Soft Tissue & Bone Sarcoma Group.

Séance sur les mutations dans d'autres cancer:

Présence de mutations somatiques (se développant dans les cellules du corps) chez les patients NF1 dans les tumeurs qui ne sont pas nécessairement considérées comme associées au gène NF1. Ces mutations somatiques dans de nombreux gènes peuvent être les facteurs critiques de la progression des cancers associés à NF1. Ils devraient fournir des informations sur la physiopathologie des cancers et identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

État des avancées en NF2 et Schwannomatose

La session a été ouverte par les mots poignants de McKinnon Galloway, l'ambassadrice 2019 de CTF et patiente NF2. Dans son discours, Mlle Galloway a expliqué comment le NF2 est entré dans sa vie, l'impact de centaines de rendez-vous chez le médecin et des innombrables heures passées à l'IRM, et en chirurgies. NF a fait payer un lourd tribut à son corps et sa vie. Pourtant, grâce à sa force d'esprit, couplé de l'espoir dans la médecine et la science, elle se défend et ne se laisse pas décourager, et est déterminée à vivre pleinement sa vie. Son appel à l'assemblée d'experts en NF réunis à la conférence a encouragé à continuer à chercher des moyens de stabiliser ou rétrécir les tumeurs et permettre aux patients de vivre une vie normale.

La séance sur l'état des avancées en NF2 s'est poursuivie par une présentation par Gareth Evans, M.D., M.D., de l'université de Manchester, Royaume-Uni, sur les progrès réalisés dans les domaines de l'utilisation de tests génétiques pour identifier les variantes pathogènes de NF2. Une approche combinée avec un séquençage MLPA (un test pour l'identification des réaménagements géniques importants) et d'autres techniques très sensibles permet d'identifier les patients atteints de NF2 en mosaïque (dont la mutation est souvent détectée seulement dans la matière tumorale et non dans le sang). En effet, 25 à 30 % des nouveaux cas de NF2 sont mosaïques et donc difficiles à diagnostiquer. Cette nouvelle offre un avantage majeur dans l'identification des mosaïques NF2 et peut fournir des estimations du risque de transmission de parent à enfant.

Scott Plotkin, M.D., Ph.D., de l'Hôpital général du Massachusetts, fait le point sur la situation actuelle et future des nouvelles options de traitement médicamenteux pour NF2. Après des années d'investissement dans la compréhension de NF2 et les essais cliniques, il existe aujourd'hui un panel de médicaments et de cibles thérapeutiques adaptés aux nombreux aspects de NF2, comme Lapatinib, Evérolimus, Vistusertib, et Crizotinib (qui fonctionnent en inhibant les voies utilisées par les tumeurs pour survivre), ou bien Bevacizumab et Axitinib (qui s'attaquent au micro-environnement tumoral), ou encore des médicaments émergents comme le Brigatinib, TAK228 et Dasatinib, qui ont été récemment identifiés dans le projet Synodos pour NF2 organisé et financé par la fondation CTF.

Dr. Plotkin a également fait remarquer que de nombreux autres traitements se profilent à l'horizon tels que l'immunothérapie ou la thérapie génique, financé par la fondation CTF qui pourrait obtenir bientôt un résultat dans NF2.

Le mini-symposium -section clinique de la NF2- a mis l'accent sur la gestion et le traitement des différents types de tumeurs, y compris les schwannomas vestibulaires (VS), méningiomes, la réadaptation de l'audition, les tumeurs de la colonne vertébrale, et les schwannomas du nerf périphérique.

Michael Link, MD, de Mayo Clinique a présenté des données sur le VS associés aux NF2 qui nécessite une stratégie de traitement individualisé. Les principaux objectifs demeurent le contrôle des tumeurs pour éviter de mettre la vie des patients en danger et les complications dues à l'effet de masse progressif, à l'entretien ou à la restauration de la fonction des nerfs crâniens. De la même façon, John Golfinos, MD, de l'Université de New York, a présenté de nombreux cas de patients atteints de méningiomes NF2. Chirurgien expert, il a expliqué que NF2, comme NF1, nécessite un centre NF avec une approche d'équipe avec de multiples expertises.

Pour la schwannomatose, Allan Belzberg, MD, FRCSC, de Johns Hopkins, a fait le point sur les avancées dans le traitement et la chirurgie de la schwannomatose. Aujourd'hui, la chirurgie demeure l'option numéro 1 pour les patients, avec la radiochirurgie et les médicaments (douleur/chimio) qui suivent. De plus, la schwannomatose nécessite une approche multidisciplinaire pour sa gestion, y compris l'évaluation neurologique, l'imagerie et les tests génétiques, le diagnostic tissulaire et la douleur.



Un point de vue intéressant sur la prise en charge de NF2 en Chine a été fourni par le Dr Hao Wu, de l'Université Jiaotong de Shanghai, où le centre offre une formation pluridisciplinaire aux patients.

Avec une estimation de 35 000 patients NF2 en Chine, seulement 60 patients sont référés au centre chaque année. Les chercheurs chinois sont impatients d'obtenir plus d'informations sur le sujet à l'échelle internationale et d'accroître l'engagement de la qualité de vie de nombreux patients qui restent non traitées ou non diagnostiquées.

Matthias Karajannis, MS, MD, de Memorial Sloan Kettering Cancer Center a expliqué les résultats d'une étude de phase 0 sur le médicament Everolimus chez des patients ayant des VS et méningiome.

il suggère que l'exploitation de cette thérapie en combinaison pourraient être un moyen plus efficace pour cibler les tumeurs NF2.

À la suite de découvertes prometteuses obtenues dans les Synodos NF2 de CTF, la Fondation collabore dans le développement d'un nouvel essai clinique pour les patients atteints de NF2, qui sera lancé plus tard cette année.



Dr. Long-Sheng Chang, PhD, de l'Ohio State University, a présenté les résultats du consortium Synodos NF2 (financé et coordonné par la fondation CTF) sur l'identification du médicament Brigatinib.

Le projet a fait appel à la collaboration de 12 laboratoires différents avec des expertises différentes et 3 ans de recherche.

Les 3,3 millions de dollars investis par CTF dans Synodos NF2 ont porté leurs fruits, avec des résultats à la fois en VS et la création de modèles animaux de méningiomes montrant un rétrécissement tumoral.

Après avoir évalué les résultats du Synodos, la compagnie pharmaceutique Takeda a accepté d'entreprendre un essai clinique NF2 en collaboration avec la fondation CTF. L'essai débutera en 2019.

Gliome et NF

Cette séance a porté sur la classification des gliomes chez les patients NF1 en comparaison aux altérations génétiques et épigénétiques des patients atteints d'un gliome sporadique (les patients qui ne sont pas atteints d'un gliome diagnostiqué avec la NF). Cette information permettra de comprendre si la formation de gliomes en NF1 possède des processus spécifiques en corrélation avec les gliomes sporadiques. Ceci permettra une réévaluation des lignes directrices pour la classification des gliomes sporadiques et permettra d'élucider de nouveaux points d'intérêt thérapeutiques pour ces tumeurs.

Antonio Iavarone, M.D., de l'Université Columbia, et David Jones, PhD, ont présenté les résultats des projets de Synodos NF1 Glioma financés par la fondation CTF. Ils ont collecté plus de 100 échantillons de gliome et ont procédé à des analyses approfondies pour identifier les altérations génétiques, épigénétiques et métaboliques conduisant à ces tumeurs. Ces analyses ont révélé plusieurs nouvelles perspectives, qui auront d'importantes implications pour améliorer le diagnostic et le traitement des gliomes NF1.

L'un des défis posés par les gliomes NF1 est de déterminer si la tumeur reste asymptomatique ou si elle nécessite une intervention thérapeutique. Robert Avery, du Children's Hospital of Philadelphia a présenté ses travaux sur les corrélations entre les dimensions des gliomes des voies optiques, l'étendue des lésions nerveuses, et la perte de vision. Il a présenté les données d'une étude menée auprès de 26 enfants NF1 ayant des gliomes des voies optiques, révélant que les plus grandes tailles de la tumeur mesurées par IRM étaient associées aux lésions nerveuses les plus graves et à une perte accrue de vision.

La séance s'est terminée avec le Dr Amedeo Azizi, de l'Institut de la santé publique et des populations de l'Université de médecine de Vienne, qui a fait une présentation soulignant l'importance des critères de sélection pour les l'identification opportune et précise des patients NF1 avec des gliomes des voies optiques. Il a présenté des données d'un essai clinique montrant que même si les médicaments comme la vincristine et le carboplatine ont été efficaces dans de nombreux cas de gliomes des voies optiques NF1, il n'est pas facile de prédire quels patients bénéficieraient d'une telle thérapie.

Une observation médicale rapprochée pour suivre la progression naturelle du gliome est essentielle pour déterminer le meilleur moment pour amorcer le traitement.

Aspects Neurocognitifs et Difficultés d'Apprentissage

Les troubles du spectre autistique affectent de 10 à 40 % des enfants atteints de NF1, et l'incidence de l'ADHD est estimée à 40-60%.

Shruti Garg, PhD, de l'Université de Manchester, au Royaume-Uni, a fait état de résultats préliminaires mesurant l'effet de la simvastatine chez les enfants autistes NF1. Les résultats ont montré la validité de la technique d'imagerie cérébrale paramétrique chez les enfants non sédatisés pour évaluer les changements liés au traitement.

Hilda Brems, PhD, de la KU Leuven, Belgique, a présenté un modèle de souris représentant les déficits d'interactions sociales dans le syndrome de Legius, et les résultats très prometteurs montrant que l'inhibition de MEK (mécanisme du Selumetinib) peut inverser ces déficits.

André Rietman, PhD, d'Erasmus Medical Centre, Pays-Bas, a présentée des résultats sur le liens entre génotype et phénotype comportemental de NF1.

Les mutations non tronquées ont été associées avec plus de traits autistiques que les mutations tronquées; Alors que un lien avec les problèmes d'attention ou comportementaux plus général n'a pas été démontré pour les mutations tronquées versus non tronquées.



Peter de Blank, MD, de l'hôpital pour enfants de Cincinnati, a partagé une étude selon laquelle les survivants de cancers NF1 peuvent se trouver à risque accru de maladies chroniques et de déficiences cognitives ou psychosociales.

Les survivants de cancers NF1 ont un taux de survie plus faible que les autres survivants de cancers 20 ans après le diagnostic.

SESSION GÉNOTYPE - PHÉNOTYPE

On demande souvent aux patients et aux familles atteints de NF1 de "surveiller et d'attendre", car il n'est pas possible de prévoir avec précision quels symptômes de NF1 se développeront, ni la gravité de ces manifestations.

La séance sur le génotype/phénotype s'est concentrée sur les progrès récents dans la compréhension des corrélations génotype-phénotype, notamment les phénotypes cliniquement pertinents associés à des mutations récurrentes spécifiques de la NF1, l'impact de la mosaïque sur le phénotype, le moment et la cellule d'origine des seconds impacts ainsi que l'influence des gènes modificateurs.

Ludwine Messiaen, PhD, dirige le laboratoire de génomique médicale de l'Université de l'Alabama à Birmingham, et est un chef de file reconnu dans le domaine des tests génétiques. Elle s'intéresse depuis longtemps à la recherche sur la relation potentielle entre les mutations ou les variantes NF1 spécifiques (génotype) et les manifestations NF1 (phénotype).

Ces recherches sont compliquées par la grande taille du gène NF1 et les milliers de variantes différentes signalées.

Le Dr Messiaen, cependant, a identifié des variantes de NF1 et des caractéristiques associées chez plus de 8100 individus NF1 non apparentés. Les travaux très prometteurs du Dr Messiaen ont été financés par la Children's Tumor Foundation et l'Isaac et Sadie Fuchs financement afin de faciliter la découverte d'autres corrélations génotype-phénotype NF1.

Dans le cadre de l'analyse génétique NF1, les médecins référents à l'Université de l'Alabama à Birmingham qui soumettent un échantillon à un test remplissent également une liste de contrôle phénotypique, documentant les caractéristiques du patient et ses manifestations de NF. Cela permet de mieux comprendre la complexité et la variabilité des signes associés à la NF1, d'en prendre conscience et d'identifier les corrélations génotype-phénotype potentielles.

Qu'est ce qu'un génotype?

Le génotype est l'ensemble des gènes de notre ADN qui est responsable d'un caractère particulier (alors que le phénotype est l'expression physique, ou les caractéristiques, de ce trait). Par exemple, deux organismes qui ont même la plus petite différence dans leurs gènes auront différents génotypes.

4ème JOUR

Exposé liminaire 4 : Pier Paolo Pandolfi, MD, PhD Des modèles génétiques de la souris aux essais cliniques conjoints pour la compréhension et le traitement du cancer.

Pier Paolo Pandolfi, MD, PhD, est directeur du Cancer Center & Cancer Research Institute, Beth Israel Deaconess Medical Center à la faculté de médecine de Harvard. Ses recherches ont été révolutionnaires, avec le développement de l'approche "Co-Clinical" de la plateforme d'essais cliniques pour l'optimisation des thérapies contre le cancer. Avec cette approche, les modèles murins de cancer, représentatifs de la diversité des cancers humains, sont traités avec le même médicament et suivent le même protocole clinique que celui proposé aux patients humains participant aux essais cliniques expérimentaux. Ce modèle de "souris à humains à souris" permet la validation croisée de la réponse et de la résistance à des modalités de traitement spécifiques, ainsi que l'identification de thérapies efficaces permettant de surmonter cette résistance. Le Dr Pandolfi a expliqué l'histoire de la façon dont la leucémie promyélocytaire aiguë (LAP) a été guérie grâce à une thérapie ciblée développée à l'aide de modèles de souris spécifiques. Il est intéressant de noter que le milieu de la recherche de la NF a mis au point des modèles de souris qui pourraient être utilisés dans un contexte semblable et qui pourraient s'avérer très efficaces dans l'identification de traitements spécifiques pour les tumeurs malignes MPNST.

Séance sur le microenvironnement

Les conférenciers ont parlé de la présence de mutations somatiques de la NF1 dans des tumeurs qui ne sont pas nécessairement considérées comme des tumeurs associées à la NF1. De plus, les mutations somatiques dans de nombreux gènes peuvent être des facteurs critiques dans les cancers associés à la NF1. Le paysage des mutations somatiques devrait nous permettre de mieux comprendre la physiopathologie du cancer et d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques.

Douleur et prurit dans la neurofibromatose

La douleur et le prurit (démangeaisons) sont un des principaux symptômes dans les neurofibromatoses. Les dommages aux nerfs et aux tissus, ainsi que l'inflammation causent la douleur et des démangeaisons, qui sont associées à une détresse importante et à une détérioration de la qualité de vie. Les mécanismes moléculaires et cellulaires qui sous-tendent notre perception de la douleur et des démangeaisons ont été discutés, ainsi que les traitements et de la prise en charge actuelle de ces symptômes.

PLATEFORME DE LA SCIENCE FONDAMENTALE

Cette session, présidée par Yuan Zhu, PhD, du Children's National Medical Center, et Conxi Lazaro PhD, de l'Institut Catala d'Oncologia, a été ouverte par German Luis Velez Reyes, étudiant en doctorat de l'Université du Minnesota, qui a donné un aperçu des gènes récemment identifiés comme impliqués dans la transformation en tumeurs malignes MPNST.

Anna Kolesnik, doctorante de l'Université Birbeck de Londres, a présenté les symptômes des troubles du spectre autistique chez les nourrissons NF1, montrant que des signes de difficultés sociales et de communication peuvent apparaître très tôt chez les enfants atteints de NF1.

Michael Daniel, PhD, de l'Université de l'Alabama à Birmingham, a ensuite présenté les travaux en cours sur le saut d'exon dans NF1, une technique de thérapie génique par laquelle le fragment du gène NF1 (exon) qui contient la mutation est "sauté" lorsque le gène est traduit en protéine NF1, afin de produire une protéine qui ne contient pas la portion défectueuse, même si elle n'est pas la protéine NF1 complète. Ces travaux pourraient permettre d'identifier les exons qui peuvent être sautés et en même temps produire une protéine NF1 tronquée mais fonctionnelle.

Dans le même domaine de thérapie génique, Verena Staedtke, MD, PhD de l'Université Johns Hopkins a ensuite présenté des travaux in vitro montrant que la partie du gène NF1 responsable de la répression de la voie de signalisation RAS qui se lie aux GAP dans la cellule, peut être utilisé en thérapie génique: cette

partie peut être administrée à des cellules à l'aide d'un virus, inhibant ainsi la prolifération des cellules malignes MPNST. En ce qui concerne la NF2, Cristina Fernandez Valle, PhD, de l'Université central Florida, a présenté des travaux in vitro et in vivo montrant que les inhibiteurs de la MEK ont également un potentiel de traitement des Schwannomes de la NF2, et que dans le contexte de la NF2, différents inhibiteurs de MEK n'agissent pas nécessairement de la même manière. La séance s'est terminée par une présentation de Long Cheng, Ph. D., au nom du Consortium Synodos NF2 de la Children's Tumor Foundation, soulignant comment les efforts déployés par le consortium pendant quatre ans ont permis d'identifier le médicament briatinib, seul ou en association avec un inhibiteur d'AKT, comme un nouveau candidat clinique prometteur pour le traitement des tumeurs NF2.

En plus d'avoir identifié ces candidats cliniques, le consortium a généré une très grande quantité de données, maintenant accessibles au public par l'entremise du Portail de données sur la NF financé par la Children's Tumor Foundation, qui peuvent être utilisées par les chercheurs du monde entier pour explorer d'autres possibilités que le Brigatinib, qui avait émergé comme le meilleur candidat possible, mais non l'unique. De plus, le fait que toutes les données produites soient maintenant accessibles au grand public permettra aux chercheurs du monde entier d'éviter de se concentrer sur des composés que le consortium a jugés inefficaces.

Exposé liminaire 5 :

Caroline Robert, M.D., Ph.D.

"Thérapie ciblée du mélanome"

Le professeur Robert est chef de l'unité de dermatologie de l'Institut Gustave-Roussy à Paris.

Environ la moitié de tous les mélanomes ont des changements (mutations) dans le gène BRAF. Les cellules de mélanome avec ces changements produisent une protéine BRAF qui les aide à grandir. Le traitement du mélanome a été révolutionné par deux stratégies au cours des dernières années : le traitement ciblé du mélanome à mutation BRAF et l'immunothérapie reposant sur les inhibiteurs des points de contrôle, indépendamment de la mutation BRAF. Les traitements ciblant les protéines BRAF et MEK se sont révélés les plus efficaces - environ 70 % - chez les patients atteints d'un mélanome métastatique à mutation BRAF ; cependant, les résistances sont fréquentes. Après un an de traitement, la moitié des patients montrent des signes de résistance au médicament. Une grande variété de mécanismes de résistance a été identifiée et plusieurs stratégies de traitement sont en cours d'évaluation afin de retarder l'apparition de la résistance.

Soins médicaux et chirurgicaux : approche multidisciplinaire de NF

Une approche multidisciplinaire est la règle pour la prise en charge de la neurofibromatose 1 et 2. Un équilibre dans l'action combinée du médecin et du chirurgien est fondamentale. Cette session a fourni aux participants l'état de l'art de cette approche, en tenant compte du grand nombre de complications de la NF à traiter, des neurofibromes plexiformes aux schwannomes vestibulaires.

Biologie de la NF2 et de la Schwannomatose:

Un groupe de chercheurs sur les cellules de Schwann a discuté et échangé des données sur les mécanismes de signalisation intrinsèques et extrinsèques des cellules clés importants pour l'entretien et la réparation des nerfs périphériques, et a discuté de la façon dont le merlin fonctionne comme suppresseur de tumeur.

Un rapport d'étude préparé par Rosalie Ferner, MD, du Guy's and St. Thomas's Hospital, Royaume-Uni, rapporte qu'un taux de survie à cinq ans de 59 %, beaucoup plus élevé que la moyenne générale signalée pour le MPNST, a été trouvée dans une série de 83 cas de MPNST suivis dans son établissement.

Un diagnostic précoce et/ou une prise en charge améliorée dans des centres nationaux cohésifs au Royaume-Uni peuvent expliquer l'amélioration de la survie. David Miller, M.D., Ph.D., Boston Children's Hospital, a rendu compte de l'organisation du Consortium sur la génomique des tumeurs malignes MPNST (GEM), une collaboration axée sur la définition des caractéristiques génomiques et cliniques d'un ensemble de plus de 100 échantillons MPNST. Son but est de servir de source de données pour la recherche préclinique.

Dorothy Halliday, des hôpitaux universitaires d'Oxford, au Royaume-Uni, a fait état des avantages de l'intégration de l'information génotypique dans les soins routiniers de la NF2.

Son groupe utilise une mesure qui combine le type de mutation NF2 (faux-sens, troncation, délétion de gènes entiers, etc.) avec le statut de mosaïc afin d'obtenir un score de gravité génétique pour chaque patient. La validité du score de gravité génétique a été examinée et jugée pertinente pour l'histoire naturelle de la maladie, y compris le taux de progression de la perte auditive, la maladie oculaire et l'âge à la première manifestation. Elle s'est révélée utile dans les discussions sur le pronostic et la prise en charge individuel.

Michael Fisher, M.D., du Children's Hospital of Philadelphia, a présenté un exposé sur le risque de néoplasmes subséquents (SN) après une tumeur primaire de la NF1, basé sur une collaboration DHART SPORE. Ils ont constaté un risque 3,1 fois plus élevé pour les patients atteints de NF1 avec une tumeur primaire de développer plus tard

un SN, par rapport aux patients cancéreux non-NF1, surtout s'ils sont exposés à la radiothérapie. Cependant, le traitement de tumeurs primaires NF1 par chimiothérapie alkylante n'a pas été associé à une augmentation du risque de SN par rapport au risque associé à leur statut NF1. Le Dr Fisher a également fait état des résultats d'une étude du NF Clinical Trial Consortium sur le cabozantinib (XL184) pour le traitement des neurofibromes plexiformes. Le cabozantinib cible le microenvironnement tumoral et l'angiogenèse et réduit la taille et le nombre de neurofibromes plexiformes dans un modèle murin. Dans l'essai clinique, une réponse partielle, définie comme une réduction de 20 % du volume tumoral, a été obtenue chez 8 des 19 sujets (42 %). Dans ce groupe de répondants, on a observé une diminution significative de l'intensité de la douleur déclarée par les patients.

Gareth Evans, M.D., de l'hôpital St. Mary's de Manchester, au Royaume-Uni, a présenté les résultats d'une étude multicentrique sur le risque de cancer du sein controlatéral. Il a souvent été rapporté que les femmes atteintes de NF1 courent un risque plus élevé de cancer du sein, de l'ordre de 6 fois chez les femmes âgées de 30 à 39 ans, et ont des taux de survie plus faibles. Grâce aux données provenant du registre du cancer de Turku, Manchester, Paris, Hambourg et Padoue, on a évalué l'incidence des deuxièmes cancers du sein chez les femmes atteintes d'un cancer du sein de type NF1 et non-NF1. Ensemble, les sites de l'étude ont fourni des données sur 146 femmes NF1 et 335 controls. Parmi les femmes atteintes de NF1, 13 ont développé un deuxième cancer du sein controlatéral à un âge médian de 53 ans. Des recommandations de dépistage pour la mammographie annuelle à partir de 30 ou 35 ans, plus l'IRM si possible, ont été proposées.

NF : Présent, passé et futur

Cette session était une rétrospective et prospective du domaine de la recherche et des soins cliniques en NF, dispensés par les “ NFologistes “ les plus expérimentés et les plus respectés au monde. La session a débuté par des présentations des Drs Vincent Riccardi, Susan Huson et Arvid Heiberg, qui sont trois des “ précurseurs “ dans le domaine de la NF. Chacun a livré une perspective personnelle et unique de la “ voie à suivre “, suivie de présentations de Luis Parada et Gareth Evans sur “ la direction que nous prenons “. Le Dr Luis Prada, du Centre de cancérologie Sloan Kettering, a présenté une vue d'ensemble de l'initiative de l'interaction complexe de divers facteurs moléculaires dans le développement de la NF1. Bien que la NF1 soit provoquée par une mutation du gène suppresseur de tumeur NF1, la nature de la mutation n'explique pas à elle seule la grande variabilité des manifestations de la NF1. Le Dr Parada a expliqué comment l'identité de la cellule à l'origine de la tumeur, le facteur génétique NF1 et les facteurs du microenvironnement tumoral jouent tous un rôle essentiel pour influencer et moduler le développement de la maladie. Il a également présenté des données de son laboratoire sur la démographie de l'apparition de cellules cancéreuses tumorales semblables à des cellules souches cancéreuses dans les MPNST qui jouent un rôle dans la formation, la progression et la repousse des tumeurs malignes MPNST après chimiothérapie.

Le Dr Gareth Evans de l'Université de Manchester a présenté un aperçu de la NF2 et de la schwannomatose, en insistant sur l'amélioration des possibilités de traitement et des orientations futures des deux maladies. Il a résumé les données de plusieurs études qui ont montré comment le traitement par bevacizumab a réduit les taux de croissance des schwannomes vestibulaires et le besoin de chirurgies, ainsi que l'amélioration de l'audition et de la qualité de vie générale des patients atteints de NF2. Il a également souligné le potentiel de nouvelles stratégies, telles que les oligonucléotides antisens et le saut d'exon comme options thérapeutiques pour le NF2. Le Dr Evans a également décrit la complexité de la douleur chez les patients atteints de schwannomatose et s'est dit optimiste que des initiatives telles que le Synodos de la Children's Tumor Foundation permettent de mieux comprendre la maladie.



Des réunions des associations de patients de la NF se sont tenues parallèlement à la conférence médicale et scientifique.

Echange mondial de défense des droits des patients NF1

Le premier échange mondial de défense des droits des patients NF1 entre AstraZeneca, les États-Unis et les associations de patients de l'UE, s'est tenu en marge de la conférence scientifique NF1 à Paris. Les intervenants étaient des représentants d'organisations clés, dont des associations basées aux États-Unis, comme la Children's Tumor Foundation, la Texas NF et la Littlest Tumor Foundation, et des organisations européennes, comme la Patients United et Les Neurofibromatoses.

L'objectif de la réunion était de permettre à AstraZeneca d'établir des relations solides avec les groupes de défense des droits des patients et de comprendre comment soutenir les patients et les médecins dans le traitement des neurofibromes plexiformes NF1.

Les discussions de la réunion ont été très instructives et ont ouvert des perspectives tant pour les groupes de patients que pour AstraZeneca. Les discussions ont porté sur la clarification des objectifs des groupes de patients afin de favoriser une meilleure collaboration avec le secteur pharmaceutique et de solliciter des commentaires sur l'accès aux traitements et le soutien aux patients. Les groupes de patients ont donné leur avis sur les matériaux et activités qui apporteraient le plus de bénéfice pour s'assurer que les patients restent sous traitement continu et comprennent la valeur d'un traitement continu, ainsi que sur le soutien non lié au

traitement qu'AstraZeneca pourrait envisager d'apporter aux patients, sans faire double emploi avec les efforts des groupes de défense des patients NF1. La séance s'est terminée sur un sentiment d'espoir que travailler ensemble peut assurer l'accès au traitement par le sélumetinib pour les patients au bon moment.



La réunion mondiale des représentants des patients était un rassemblement de groupes de défense des droits des patients du monde entier, avec de nombreux représentants de l'UE et des États-Unis, ainsi que de nouveaux venus tels que la Russie. La réunion était dirigée par la nouvelle association de patients Patients United et le défenseur des patients Claas Röhl. Au cours de la journée et demie du congrès, des groupes de patients ont échangé des idées et en ont appris davantage sur les modes de fonctionnement dans leurs organisations et pays respectifs. L'enthousiasme et l'énergie au sein du groupe étaient contagieux. Il est évident qu'il se passe beaucoup de bonnes initiatives dans le monde pour soutenir les patients atteints de NF. Tout au long de la journée, des experts en NF comme le Dr Gareth Evans ont présenté les travaux d'ERN GENTURIS (European Reference Network) et l'intégration de la neurofibromatose dans ce réseau. ERN est un réseau reliant les prestataires de soins de santé et les centres d'expertise de soins de santé hautement spécialisés, dans le but d'améliorer l'accès au diagnostic, au traitement et à la fourniture de soins de santé de qualité pour les patients atteints de maladies rares, où qu'ils soient en Europe. Les représentants des patients participent à la gouvernance des ERN.

Annette Bakker, présidente de la Children's Tumor Foundation, a débattu de la vision, de la mission, de la stratégie et de l'adéquation stratégique de l'organisation actuelle et des plans futurs de la Children's Tumor Foundation (CTF). Il y a eu un excellent débat interactif sur le fait que les patients étaient des partenaires plutôt que des victimes. Traceann Rose, directrice de l'éducation des patients de CTF, a parlé du programme de formation des représentants des patients comme moyen de renforcer la capacité des patients promouvoir les patients à devenir des porte-parole NF et renforcer leur autonomie. Nicole Martin, patiente NF1 du Royaume-Uni, a raconté l'histoire de jeunes motivés et inspirés par la création d'un programme de camp d'été au Royaume-Uni. Claas Röhl (stagiaire Eupati) a parlé de son parcours en tant qu'étudiant et défenseur d'NF et de la manière dont il l'a inspiré à lancer sa fondation NF (NF Kinder) en Autriche. Onno Faber, patient NF2, a également donné son point de vue sur la valeur et l'importance de soutenir la recherche et la solution qu'il a choisie en raison de son parcours. La nouvelle entreprise d'Onno, RDMD, rationalise les déplacements des patients grâce à deux outils : un moteur d'aiguillage pour les spécialistes des maladies rares, et une application de l'histoire médicale du patient qui est une version plus organisée, élégante et portable de ce classeur encombrant.

Simon Vukelj, directeur du marketing de la Children's Tumor Foundation, a présenté l'initiative "Shine a Light on NF", mettre NF en Lumière, lancée en 2014 par CTF. Dans le cadre de cette campagne annuelle, des centaines d'édifices, de ponts, de monuments et de points d'intérêt à travers le monde manifestent leur soutien dans la lutte contre NF en s'illuminant chaque année en bleu et vert, les couleurs officielles de la NF. La campagne "mettre NF en Lumière" a atteint 205 lieux à travers le monde en 2018 et comprenait des endroits bien connus les chutes du Niagara, et bien d'autres au Royaume-Uni, au Canada, en Italie, en Autriche et en Nouvelle-Zélande. Le programme a donné lieu à de nombreuses occasions de discussions ouvertes et à une séance de questions-réponses qui ont suscité beaucoup d'idées et de discussions sur ce que d'autres groupes avaient fait pour sensibiliser les gens et recueillir des fonds pour la NF, soutenir les patients, faciliter l'accès à de meilleurs soins et créer un système permettant de partager idées et ressources.



LA CHILDREN'S TUMOR FOUNDATION EUROPE a été lancée le 7 novembre, 2018.
ctf.org/europe

L'objectif de CTF Europe est de **d'établir de nouvelles relations avec les agences et partenaires européens tout en maintenant notre engagement au financement de la recherche innovatrice dans le monde entier, afin d'aboutir à des traitements pour NF. Pour en savoir plus sur la formation de la CTF Europe, et regarder les vidéos du lancement à Bruxelles, veuillez vous rendre sur : ctf.org/europe**

NO FRONTIERS



Lauréat du Prix Friedrich von Recklinghausen 2018

Le Prix Friedrich von Recklinghausen de la Children's Tumor Foundation est décerné à des personnes du milieu professionnel de la neurofibromatose qui ont apporté une contribution importante à la recherche sur la neurofibromatose ou aux soins cliniques. Elle porte le nom de Friedrich von Recklinghausen (1833 - 1910), le médecin allemand qui a décrit pour la première fois la "maladie de von Recklinghausen" - ce que nous appelons aujourd'hui la neurofibromatose de type 1.



Ludwine Messiaen, PhD, récipiendaire du prix von Recklinghausen, et Annette Bakker, PhD, présidente de la CTF.

La Children's Tumor Foundation est ravie d'annoncer le lauréat du prix Recklinghausen 2018 ; Ludwine M. Messiaen, PhD, professeur de génétique et directeur du Medical Genomics Laboratory de l'Université de l'Alabama à Birmingham, professeur de génétique et directeur du laboratoire de génomique médicale de l'Université de l'Alabama à Birmingham.

La formation et l'expérience approfondies du Dr Messiaen dans le domaine de la génétique moléculaire et des tests génétiques lui ont valu, ainsi qu'à son laboratoire, une reconnaissance internationale pour ses nombreuses réalisations dans le diagnostic moléculaire de toutes les neurofibromatoses.

Elle a mis au point la technique de dépistage la meilleure et la plus complète au monde de la mutation NF1, et a fourni un service de diagnostic aux patients aux États-Unis et à l'étranger. Elle s'est également investie dans l'analyse des mutations sur les mélanocytes des taches de café au lait et sur les cellules de Schwann des neurofibromes. Elle a également été la première à enquêter sur un tissu de pseudarthrose pour une deuxième atteinte du gène NF1.

Dr Messiaen a collaboré avec le Dr Eric Legius à l'identification et à la caractérisation des mutations SPRED1 dans le syndrome de Legius et a publié dans JAMA sur le spectre clinique et moléculaire des mutations SPRED1.

Le Dr Messiaen a également créé une énorme base de données contenant les données moléculaires et cliniques des patients atteints de NF1. Elle utilise cette ressource impressionnante avec succès pour découvrir de nouvelles corrélations génotype-phénotype et pour élucider différents types de mécanismes de mutation. Elle a aussi proposé des tests de diagnostic du NF2 et de la schwannomatose, tant sur l'ADN extrait du sang que sur l'ADN extrait des tissus tumoraux.

“S'il existe une corrélation génotype-phénotype pour une mutation particulière, elle permettra d'aider les familles à avoir un aperçu de ce que l'avenir leur réserve et de les aider à faire face à la maladie.”

—LUDWINE MESSIAEN,
PhD

Cela l'a amenée à identifier un ensemble de familles atteintes de schwannomatose mais sans mutation SMARCB1 sur le chromosome 22. Dr Messiaen a prouvé que les Schwannomes provenant de ses patients ont une perte d'un des chromosomes 22 et d'une mutation NF2 spécifique de les schwannomes semblable au mécanisme observé dans les familles SMARCB1. Cela l'a dirigée vers le chromosome 22 et d'autres de ses travaux l'ont amenée à la conclusion que LZTR1 est un deuxième gène impliqué dans la schwannomatose. Ses découvertes et conclusions ont été publiées dans la revue Nature Genetics en 2014. Elle a étudié la fonction de LZTR1, et en 2018, elle a été co-auteur d'un article scientifique montrant que le complexe LZTR1-CUL3 peuvent ubiquitiner toutes les isoformes de RAS.

Ludwine est également membre du comité d'évaluation et de révision des critères de diagnostic de la FN1, de la NF2, de la schwannomatose et son expertise dans les aspects moléculaires de ces troubles est extrêmement utile à la formulation de nouveaux critères par le comité.

Veuillez vous joindre à nous pour féliciter Dr Messiaen pour ce prix bien mérité.