

2024-2025

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en DERMATOLOGIE

The First Year of Treatment with Selumetinib for NF1-Related Plexiform Neurofibroma is Medically Challenging in Real-Life Settings

La première année de traitement par Selumetinib des
neurofibromes plexiformes chez des enfants atteints de NF1
est médicalement complexe en conditions réelles

BOITEZ Pauline

Née le 30/03/1999 à ARRAS

Sous la direction du Pr. MARTIN Ludovic

Membres du jury

Monsieur le Pr BARBAROT Sébastien	Président
Monsieur le Pr MARTIN Ludovic	Directeur
Madame la Pr COLIN Estelle	Membre
Monsieur le Dr FARGES Denis	Membre
Monsieur le Dr MAILLARD Hervé	Membre

Soutenue publiquement le :
22 août 2025



**FACULTÉ
DE SANTÉ**

UNIVERSITÉ D'ANGERS

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée BOITEZ Pauline
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **18/06/2025**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie :
Pr Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIQUE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine

DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine

PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIOSTATISTIQUE	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine

BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoît	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIostatistiques, Informatique Médicale	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie

PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUNVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine
POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine

SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Au Professeur Sébastien BARBAROT,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Votre expertise en dermatologie pédiatrique, et tout particulièrement dans la neurofibromatose de type 1, est précieuse dans l'évaluation de ce travail.

Au Professeur Ludovic MARTIN,

Merci pour votre accompagnement tout au long de ce travail, pour votre écoute, votre patience et votre soutien constant. Merci de m'avoir (aisément) convaincue que devenir dermatologue à Angers était un choix judicieux. Les sessions de simulation m'ont aidée à gagner en confiance et en compétence. Et votre influence musicale m'a même menée, contre toute attente, de l'autre côté du Styx...

À la Professeure Estelle COLIN,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Votre regard de généticienne apporte une richesse complémentaire à ce travail.

Au Docteur Denis FARGES,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Merci pour votre accompagnement dans la prise en charge de nos patients, et pour le partage de votre expertise précieuse sur la neurofibromatose. La gentillesse, et l'humour, dont vous faites preuve lors des consultations sont particulièrement appréciés.

Au Docteur Hervé MAILLARD,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. Le semestre passé dans votre service m'a beaucoup marquée et a renforcé ma passion pour cette spécialité. La bienveillance dont vous faites preuve, tant envers vos patients que vos internes, est profondément touchante et inspirante.

À mes parents,

Merci pour votre amour immense.

Papa, j'ai hérité de ton goût pour le sport et de ta combativité.

Maman, de ta patience et de ta sensibilité.

Merci pour les voyages, et pour la curiosité que vous m'avez aidée à cultiver.

Merci pour votre soutien sans faille, qui a rendu tout cela possible.

Vos encouragements ont rendu ces longues études infiniment plus douces.

J'ai une chance inestimable de vous avoir.

À mon frère Corentin, et sa femme Clara,

Mes précieux alliés dans cette course hors norme, comparable à un marathon semé d'obstacles, avec quelques sprints intermédiaires. Je n'oublierai jamais cette première année validée ensemble, et toutes celles qui ont suivi. Merci pour votre présence rassurante et vos mots justes dans les moments de doute. C'est promis, vous aurez les avis dermato les plus rapides de France.

À toute l'équipe de dermatologie d'Angers,

Yannick, Nina, Alice, Edmond, Clémence, Diane, Samuel, Louis et Tanya : merci pour le partage de votre savoir, chacun dans votre domaine d'expertise. Travailler dans une équipe comme la vôtre est une chance. Yannick, merci pour cette énergie quotidienne contagieuse. Nina, merci pour les avis pédiatriques toujours précieux. Alice, merci d'avoir démystifié la prescription de biothérapies. Edmond, merci pour ton écoute et ta sincérité, et merci de me permettre de contribuer à Dermathèque. Clémence, merci pour les matinées de chirurgie, et tes quizz photos incroyables. Diane et Samuel, merci pour votre accompagnement si rassurant lors de mon premier semestre en dermatologie.

À toute l'équipe de dermatologie du Mans,

Monsieur Maillard, Corina, Nathalie, Mathilde, Élise, Laurie et Chloé: merci pour ce semestre très enrichissant, et tout ce que vous avez pu me transmettre, dans une ambiance toujours chaleureuse. Vous m'avez accompagnée de la meilleure des façons lors de mes premières chirurgies et consultations.

À l'équipe de chirurgie plastique,

Merci pour les opportunités d'opérer encore et encore, les astuces chirurgicales que je n'oublierai jamais. Je penserai à vous quand je « jardinerai ». Sans vous je n'aurais peut-être jamais été initiée à la « Boule de fort ». Merci Pascal, Kévin, Tristan, Maxence, Simon, Maelle, et Paul.

Aux dermatologues libérales,

Carole, Caroline, Élodie et Morgane. Merci de m'avoir permis de découvrir une autre facette de notre métier. Merci pour votre confiance.

À toute l'équipe de médecine interne,

Monsieur Lavigne, Anne-Bérangère, Carole, Estelle, Juliette, Robin, Camille, Arthur, Stacy et Sami. Merci pour l'ouverture d'esprit, j'ai grâce à vous acquis une certaine acceptation de l'incertitude diagnostique.

À mes co-internes dermatologues :

Antoine, Marie, Charlotte, Clara, Briec, Juliette, Rose-Anne, Sara, Lorène, Audrey, Aymeric, Jeanne et Gaspard. Je suis fière de faire partie d'une équipe comme la nôtre. Antoine, merci de m'avoir passé le relai en tant que référente. Briec, merci pour cet accueil dans ta ville de cœur, et pour ta présence constante (qu'il s'agisse de m'emmener danser, d'écouter mes potins ou goûter mes banana breads). Rose-Anne, merci d'avoir rejoint notre promo, un jour on partira surfer en Bretagne. Sara, merci pour ces semaines de colocations, ces discussions interminables et ces fous-rires.

À tous les internes qui ont partagé un bout de mon chemin,

À Samir, Héloïse, Antoine. À Maëlle, mon pilier depuis le premier jour de l'internat. Merci pour les quelques larmes et les rires nombreux, et pour cette amitié solide qui continue à vivre au-delà de l'hôpital. À Chloé, Sophie, Éléonore et Juliette P, Nastia, Constance, Edgard-Pierre, Alizée, Maia, Quentin, Volodia, Alexie et Juliette C. Si les jours, les semaines, les mois et les semestres passent si vite, c'est grâce à vous.

À mes amies de toujours,

À Colyne, merci pour ton écoute précieuse, tes conseils justes, ton franc-parler et ta bonne humeur. Pardon pour les magnifiques photos dermatologiques que j'ai pu te montrer. À Clem, mon binôme de révisions et d'escapades. À tes astuces de génie, nos séances de sport, nos sorties « en bombe » ou nos soirs de flemme, à nos fous rires nombreux et nos regards complices. Merci pour tout. À Alizé, Laurie, et Alice : depuis Paris, Lille ou Ajaccio, rien ne change. Vous m'avez vue évoluer et soutenue à chaque étape.

Aux amis rencontrés à Angers,

À Soizic et Antoine, acolytes de footing, de brunchs, et d'aquarelles. Merci pour votre authenticité et vos sourires communicatifs. Vous rayonnez si fort. À Jehanne, athlète et confidente. Ton regard juste sur le monde m'aide à avancer. À Marie-Pascaline, Philippine, Bertille, merci d'avoir ramené un bout de Lille ici. Merci pour ces soirées crêpes, et ces footings, aussi bénéfiques en bord de mer qu'en bord de Maine. À Agathe, Océane, Clarisse, Julie, et tous les autres, qui m'ont prouvé que je pouvais finalement apprécier un semestre à l'internat du Mans.

À mes voisins, premiers repères angevins,

À Florence, capable de ressentir l'invisible et d'apaiser l'indicible. À Lisa et Seb, pour votre présence discrète et bienveillante. À Lory, pour ta douceur et ton écoute. Merci d'avoir été là pendant ma convalescence. Il ne fait aucun doute que les crêpes, les tisanes et les toasts à l'avocat ont autant participé à l'avancement de ce travail qu'à la cicatrisation de mon genou.

À Lorène et Alix,

Pour votre accueil chaleureux à la Gibaudière, foyer apaisant et plein de charme, à votre image. C'est d'ailleurs ici que j'écris les dernières lignes de ce travail. Merci pour les footings, les balades à vélo, les lectures au coin du feu, les dîners en terrasse et les baignades au coucher de soleil. Je n'oublierai jamais les poursuites nocturnes des poneys égarés, ni les cache-cache improvisés avec les poules farceuses. Grâce à vous, j'ai retrouvé la sérénité à la campagne, je ne vous en remercierai jamais assez.

Aux FDFVs,

À Kim, Albertine, Mariam, Lisa, Coline, Manon, Antoine, Camille, Axelle, Claire, Jad, Clément et Harold. Vous m'avez fait grandir et évoluer. À Angèle, pour avoir été là quand j'en avais le plus besoin. Merci d'avoir élargi ma culture littéraire, musicale et cinématographique (je compte sur toi encore longtemps). À Camille, tu as conquis ma ville de cœur en me laissant la tienne. Nos week-ends passés ensemble aux quatre coins de la France sont toujours thérapeutiques. À Olivier, sans qui je ne serais peut-être pas devenue dermatologue. J'avais besoin de conseils, et j'ai gagné un ami. Merci de m'avoir aidée à trouver ma voie.

Aux patients, car sans eux, rien n'aurait de sens.

Enfin, à **toutes celles et ceux** dont le nom n'apparaît pas ici, mais qui ont, par un geste, un mot, un sourire, contribué à faire de ces années un parcours riche et profondément humain : merci.

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

INTRODUCTION

PATIENTS AND METHODS

RESULTS

- 1. Patients**
- 2. Efficacy on tumor volume: clinical and radiological assessment**
- 3. Safety and tolerance**

DISCUSSION

BIBLIOGRAPHIE

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

DISCUSSION POST HOC

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

LISTE DES TABLEAUX COMPLEMENTAIRES

TABLE DES MATIERES

ANNEXE

Liste des abréviations

[illegible]

INTRODUCTION

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique autosomique dominante affectant environ 1 personne sur 3000 à 6000 dans le monde. Elle est causée par des mutations du gène *NF1* codant pour la neurofibromine, une protéine impliquée dans la régulation négative de la voie Ras/MAPK. Cette altération moléculaire conduit à une prolifération cellulaire incontrôlée et à la formation de tumeurs bénignes et malignes. Les manifestations cliniques sont diverses et l'expression clinique est hétérogène d'un individu à un autre. On retrouve chez ces patients des gliomes des voies optiques, des nodules de Lisch, des troubles neuro-cognitifs, des lésions osseuses (dysplasie du sphénoïde, courbure antérolatérale du tibia, pseudarthrose d'un os long), et un risque augmenté de cancer du sein. Les manifestations dermatologiques comprennent tâches café au lait, xanthogranulomes, hamartomes anémiques, neurofibromes sous cutanés et cutanés, lentigines des plis et neurofibromes plexiformes (NFP). Les NFP sont des tumeurs bénignes des nerfs périphériques qui affectent 20 à 50% des patients atteints de NF1. Ils s'accompagnent de modifications cutanées en regard telles qu'une hyperpigmentation, une hypertrichose, une modification de la texture cutanée. Ils envahissent les structures adjacentes telles que les muscles et les os, entraînant leur destruction. Ils connaissent une croissance rapide durant l'enfance, avec une augmentation de volume pouvant atteindre 20 % par an avant l'âge de 10 ans et représentent une cause majeure de morbidité, en raison des troubles moteurs ou sensitifs qu'ils peuvent provoquer, de leur impact esthétique parfois défigurant, ou des douleurs qu'ils engendrent. Dans de rares cas, ces tumeurs connaissent une transformation maligne entraînant une croissance encore plus rapide, une douleur persistante nouvelle ou aggravée, une atteinte neurologique déficitaire et des modifications radiologiques. Ces tumeurs sont de mauvais pronostic.

Les options thérapeutiques pour les NFP ont longtemps été limitées. La chirurgie restait le traitement de choix, mais l'exérèse complète des lésions n'est réalisable que dans un nombre limité de cas (15%). De plus, elle expose à un risque élevé de récurrence, inversement proportionnel à l'étendue de la résection.

Les NFP sont dus à une prolifération et une survie cellulaire excessive, induites par une activation anormale de la voie Ras-Raf-MEK-ERK. Le sélumétinib est un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK1/2, qui bloque ainsi la voie de signalisation. Cette molécule a obtenu l'AMM en juin 2021 dans le traitement des neurofibromes plexiformes symptomatiques et inopérables chez les enfants de plus de 3 ans. Les études de phase II-III suggèrent un taux de réponse de 66% avec une réduction partielle du volume tumoral.

À Angers, une centaine d'enfants atteints de NF1 sont suivis par différents spécialistes, notamment des dermatologues. Dans notre centre, associé au centre de référence NF1 (CRMR CERENEF), la prescription du sélumétinib a débuté en juin 2022, plus tôt que dans la majorité des autres sites du CRMR. À cette date, les données de suivi disponibles dans la littérature n'étaient que de trois ans. Ces constats nous ont permis d'envisager de partager notre expérience thérapeutique et pratique dans la manipulation du sélumétinib. L'objectif principal de ce suivi prospectif monocentrique était donc de rapporter l'efficacité clinique et radiologique du Selumetinib en traitement des enfants de plus de 3 ans ayant un ou plusieurs neurofibromes plexiformes dans le cadre d'une NF1. Les objectifs secondaires incluaient l'évaluation de l'efficacité de la molécule sur les morbidités associées et ses effets indésirables.

Ce travail a été **accepté pour publication dans les Annales de Dermatologie et de Vénéréologie**, comme en atteste cette lettre du 27 mars 2025 :

"Manuscript Number: ANNDER-D-24-00182R1

The First Year of Treatment with Selumetinib for NF1-Related Plexiform Neurofibroma is Medically Challenging in a Real-Life Setting

Dear Mme Boitez,

Thank you for submitting your manuscript to Annales de Dermatologie et de Vénéréologie.

I am pleased to inform you that your manuscript has been accepted for publication.

My comments, and any reviewer comments, are below. Your accepted manuscript will now be transferred to our production department. We will create a proof which you will be asked to check, and you will also be asked to complete a number of online forms required for publication. If we need additional information from you during the production process, we will contact you directly.

We appreciate and value your contribution to Annales de Dermatologie et de Vénéréologie. We regularly invite authors of recently published articles to participate in the peer review process. You are now part of the Annales de Dermatologie et de Vénéréologie reviewer pool. We look forward to your continued participation in our journal, and we hope you will consider us again for future submissions.

Kind regards,

Bernard Cribier, MD PhD Rédacteur en chef

Annales de Dermatologie et de Vénéréologie"

The First Year of Treatment with Selumetinib for NF1-Related Plexiform Neurofibroma is Medically Challenging in Real-Life Setting

Pauline Boitez, MD,¹ Denis Farges, MD,^{1,2,3} Magali Descamps, MD,⁴ Vincent Bournazel, MD,⁵ Ludovic Martin, MD, PhD,^{1,3}

1 Department of Dermatology and Reference Center for Rare Skin Diseases (MAGEC Nord), Angers University Hospital, Angers, France

2 Department of Neuropediatrics, Angers University Hospital, Angers, France

3 MAGEC-Nord Reference Center for Rare Skin Diseases, Angers University Hospital, Angers, France

4 Department of Pediatrics, Angers University Hospital, Angers, France

5 Private Practice in Cardiology, Angers, France

Correspondence:

Prof. Ludovic Martin, MD PhD

Department of Dermatology and Reference Center for Rare Diseases (MAGEC Nord), Angers University Hospital,

4 rue Larrey, 49100 Angers, France

E-mail: lumartin@chu-angers.fr

Tel.: 02 41 35 34 19

ABSTRACT

Background

Plexiform neurofibromas (PNFs) occur in 20-50% of NF1 patients. PNFs can alter skin appearance and/or invade adjacent structures. These tumors grow rapidly in childhood, leading to significant morbidity. Surgical treatment is recommended as first-line therapy, but complete resection is not always possible, and the risk of recurrence is high.

Selumetinib is a selective inhibitor of MEK protein kinases that has been shown to reduce PNF tumor volume. It has been approved as monotherapy for the treatment of symptomatic inoperable PNF in children over 3 years. The aim of our study was to investigate the real-life efficacy and safety profile of selumetinib in a single-center cohort of NF1 patients with one or more symptomatic inoperable PNFs.

Patients & methods

Prior to treatment, patients underwent cardiac ultrasound, ophthalmological examination, biological tests and baseline magnetic resonance imaging (MRI).

Specific patient follow-up included a quarterly consultation (with comparative pictures) and a monthly teleconsultation for the first 4 months to discuss any adverse effects, give advice, and support patients and their families. Monitoring included biological, ophthalmological, cardiological and radiological assessment.

Results

From a pediatric NF1 cohort of over one hundred children, we included 10 patients during a 18 months period (median age 14 years - range 5 to 17 years). Morbidities engendered by PNFs were disfigurement (50%), pain (30%), visual impairment (20%) (mainly amblyopia), hearing impairment (10%), and balance disorders (10%). Selumetinib was administered at a dose of 25mg/m²/day.

After a median follow-up period of 19.5 months (+/- 6.6 months), tumor volume shrinkage was observed clinically in 6 cases, stability in 2 cases and volume growth in 2 cases.

Adverse events were mainly cutaneous (70%), with acneiform rashes (60%), xerosis cutis (20%), alopecia (20%), paronychia (10%) and eczematous rash (10%). Four patients (40%) presented gastrointestinal disorders at the start of treatment. All of these effects corresponded to CTCAE grade 1 toxicity. No ocular or cardiac toxicity was detected.

Discussion

Our efficacy results at 19.5 months for selumetinib show a genuine but modest reduction in PNF volume. The treatment has a good safety profile. While it is very common for adverse events to be reported at the start of treatment, they are a moderate severity and are managed by a dose reduction or simple symptomatic treatment. Starting treatment early in life appears to lead to a more favorable outcome and should be considered.

INTRODUCTION

Neurofibromatosis type 1 (NF1) is one of the most frequent genetic disorders that involves cutaneous manifestations. NF1 affects 1 in 3000 to 6000 individuals worldwide. Inheritance of this condition is autosomal dominant, but around half of NF1 cases are caused by a *de novo* *NF1* gene mutation (1,2). *NF1* codes for neurofibromin, a ubiquitous protein that inhibits the Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) cell growth pathway. *NF1* gene pathogenic variants prevent the production of a functional protein, leading to uncontrolled cell proliferation and the formation of tumors characteristic of NF1(1). Manifestations of NF1 include café-au-lait macules, cutaneous neurofibromas, plexiform neurofibromas, bone dysplasia, ophthalmological changes such as Lisch nodules and optic gliomas, and other complications associated with abnormal cell proliferation (2). Plexiform neurofibromas (PNF) are benign peripheral nerve tumors. In NF1, PNFs occur in 20-50% of patients (3). These tumors may be associated with skin abnormalities such as brown pigmentation, hypertrichosis or a soft texture. They can grow in any part of the body and invade adjacent structures, including muscles and bones, thereby causing their destruction. PNF growth rates are highest in young children. There is an annual increase in volume of approximately 20% in children aged under 10 years (4). These lesions therefore cause significant morbidity, inducing disfigurement, pain, motor disorders and sensory problems (5). This has major psychosocial and functional consequences. PNFs are a major source of concern for patients and their parents on account of their conspicuous manifestations and the unpredictability of their complications. The recommended first-line treatment for PNF is surgery (6). However, complete resection is technically feasible in a mere 15% of cases and has been associated with recurrence, and the rate of recurrence is in fact inversely related to the extent of resection performed. Factors associated with postoperative tumor recurrence are partial resection, tumor depth and volume, surgery before adulthood, and involvement of the

craniofacial sphere or trunk. Therapeutic options have been limited so far for the 85% of cases where complete resection is not possible. (7,8).

From a molecular perspective, PNF formation is driven by excessive cell proliferation and survival, induced by activation of the Ras-Raf-MEK-ERK pathway. As a selective inhibitor of MEK1/2 protein kinases, selumetinib blocks tumor cell proliferation and survival. It is the only drug currently approved as monotherapy for the treatment of symptomatic, inoperable NF1-related PNF in children aged 3 years and over. Based on the results of a non-comparative phase II study suggesting an objective response rate of 66% (9), it offers an interesting therapeutic option for the management of patients with inoperable symptomatic PNF. However, data supporting its efficacy and long-term follow-up are still limited, with only 5-year data available (10).

Our report documents the single-center real-life experience of treating NF1-related PNF with selumetinib. The primary aim of the present study was to evaluate the clinical and/or radiological response to this MEK inhibitor in NF1 children over 3 years with inoperable symptomatic plexiform neurofibromas. The secondary aims were assessment of efficacy on associated morbidities and adverse effects.

PATIENTS AND METHODS

This prospective study was conducted at the Dermatology Department of Angers University Hospital (France), in collaboration with the Ophthalmology and Cardiology Departments.

1. Patients

Patients were recruited on referral to Angers Tertiary Hospital from a pediatric cohort of NF1 patients. Eligibility criteria included NF1 diagnosis, age of between 3 and 18 years, ability to swallow capsules, and onset of one or more inoperable symptomatic PNF. PNF-induced morbidity was checked before treatment. Pictures were taken prior to treatment. Informed written consent was obtained from the patients' legal representative for use of all photographs.

2. Treatment administration and monitoring protocol

Selumetinib was administered at the recommended dosage of 25mg/m²/d administered in one or two doses. The initial recommendations were as follows: selumetinib should be taken on an empty stomach, without consuming food or drink 2 hours before and 1 hour after each dose, or with a meal containing less than 400 kcal. Patients and their parents then received dietary advice at the time of prescription and were provided with a nutrition guide on preparing a light breakfast. During follow-up, the recommendations were altered in line with the company providing the drug, allowing patients to take the treatment with a standard meal.

Prior to treatment initiation patients, underwent cardiac ultrasound, ophthalmological examination, biological assessment, and baseline magnetic resonance imaging (MRI).

Specific patient follow-up included quarterly consultations (with comparative photos) and monthly teleconsultations or phone calls for the first 4 months for the purposes of providing patients and their families with advice, support, and information on side effects. The patients were monitored by means of laboratory tests (monthly for the first 6 months, then quarterly thereafter), and ophthalmological, cardiac (quarterly echocardiography), and radiological (half-yearly MRI) examination. Toxicities secondary to MEK inhibitor treatment were coded and graded according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

3. Assessment of efficacy and safety

Radiological assessment was conducted using MRI prior to treatment initiation, and every 5 to 10 months thereafter. Sizes were compared by measuring the length, width, and height. The PNFs were then classified into three categories: partial response, where measurements indicated a decrease in volume; stable disease, where no change was observed; and progressive disease where tumor growth was detected. The median time to initial partial response was determined. A clinical review was carried out during a specialized consultation every quarter, with specific physical examination, collection of information on efficacy, morbidity such as disfigurement, motor dysfunction, pain, vision, and hearing, and using comparative images. Adverse events as perceived by patients were collected using a dedicated questionnaire. Laboratory tests included blood cell count, serum electrolytes, liver function (AST, ALT), CPK, and albumin.

RESULTS

1. Patients

Selumetinib treatment was initiated in 10 children with PNF from a pediatric cohort of over one hundred NF1 children between June 1, 2022, and October 1, 2023. Data collection for this analysis continued until March 31, 2024. Patient characteristics are summarized in **Table 1**. The median age of the children was 12.5 years (range: 5 years - 16 years).

Three patients had more than one PNF. Eight PNFs were located on the head, one in the popliteal fossa, one on the arm, one in the mammary area, and one on the back. Four patients had undergone partial surgical resection, two of whom underwent multiple resections. PNF-related morbidities were disfigurement, pain, visual impairment (mainly amblyopia), hearing impairment, and balance impairment. None of the patients had previously been prescribed other MEK inhibitor agents. Four patients eventually took selumetinib only once daily.

2. Efficacy on tumor volume: clinical and radiological assessment

After a median follow-up of 19.5 months (standard deviation 6.6 months), corresponding to 20 cycles of 28-days, 20-30% tumor volume shrinkage was observed clinically in 6/10 cases, stability in 2 cases and volume growth in 2 cases. One child had to stop taking the drug for 2 months on account of renal artery surgery, another for 4 months due to a road traffic accident requiring admission to intensive care, and a third child stopped taking the drug after 12 months owing to lack of visible efficacy (self-assessed). Tumor regrowth was noted as

early as three months after interruption for one child, but PNF remained stable in the other two children.

The median time to initial partial response was 12.5 months. In 6 patients, volume shrinkage was observed after 15 months of treatment. **Figures 1A and 1B.** In the 2 youngest children, aged 5 and 9 years, it was achieved within the first 2 months. **Figures 2A and 2B.** Moreover, the volumetric response to treatment in both children appeared to be associated with a reduction in skin pigmentation around the PNFs, a reduction in pilosity, and a less spiny surface appearance. No complete response was achieved. In those patients in whom volume shrinkage was observed, pain resolved within the first 2 weeks of treatment intake. PNF remained painful in those patients who sustained volume growth.

3. Safety and tolerance

Adverse events were recorded in all cases. They were mainly cutaneous (70%), and included acneiform rashes (60%) **Figure 3**, skin dryness (20%), alopecia (20%), paronychia (10%) and eczematous rash (10%). Gastrointestinal disorders (abdominal pain, nausea, vomiting, diarrhea) affected 4 patients at the start of treatment (40%) and caused 1 patient to discontinue treatment for 8 days. One case of leg cramps and impatience was also observed, and there was one case of psychomotor agitation. Each of these effects corresponded to CTCAE grade 1 toxicity. No ocular or cardiac toxicity was detected. These effects disappeared within a few weeks, either spontaneously or after dose reduction over 8 days. All patient outcomes are summarized in **Table II.**

DISCUSSION

In our single-center cohort, selumetinib resulted in significant PNF volume shrinkage after 19.5 months follow up in 60% of the patients. Although efficacy findings may seem modest, selumetinib is the first available treatment and the only alternative to surgery. It therefore represents a major advance in the treatment of these benign tumors which result in impaired quality of life in young patients and possess the potential for malignant transformation.

In our study, time to PNF volume shrinkage is longer than that observed in the literature, but the reasons are unclear. In an American phase II study, the median time to initial response was 8 cycles of 28 days, and 16 cycles to optimal response (9) . The median age of the children of interest was 10.2 years. In another Italian cohort, the median time to the start of volume shrinkage was 12 cycles (11). The median age of the children in this cohort was 3 years. In a Japanese phase I study, 12 patients with a median age of 13.3 years exhibited a treatment response rate of 33.3% after the 13th cycle (11.5 months) (12). Another cohort (median age: 10.9 years) reached maximal response at 20 cycles (13). The shortest time to response was 60-90 days in a Portuguese study (median age: 13 years) (14).

Treatment appears to be more effective when initiated in younger children. It has been shown that the majority of PNFs progress before the age of 5 years and rarely develop beyond adolescence (5). Data analysis from the SPRINT trial showed that the children who achieved a partial response were slightly younger (median age 9.5 years) than those who did not respond (median age 13.3 years). However, age did not correlate with maximal PNF shrinkage in patients who achieved a partial response (15). In our cohort, selumetinib was introduced at a late stage in the clinical history of plexiform neurofibromas, with 8 of 10 patients aged over 11 years. The two youngest patients (aged 4 and 9 years) responded much faster to treatment, and tumor volume shrinkage occurred within 2 months. Moreover,

the treatment was better tolerated and produced no adverse effects, apart from red hair discoloration. This could be a key factor in therapeutic decision-making. However, there remains a lack of long-term data on the effects of MEK inhibition on growth, neurocognitive development, and the natural progression of plexiform neurofibromas. Early prescription of treatment in very young children must be discussed bearing in mind this benefit/risk balance. The adverse effects we observed are consistent with those reported in the literature (digestive disorders, acneiform and eczematous rashes, and changes in hair color or texture). Digestive disorders and rashes can be effectively managed by temporarily lowering the dosage of selumetinib. There was no evidence of cardiac or ocular dysfunction. The first year of treatment nevertheless presents a significant challenge for patients and healthcare providers alike. Strong support is essential as side effects are almost constant, and it takes time for the benefits of treatment to be felt. This prompted us to set up monthly teleconsultations or phone calls for the first 4 months to improve treatment adherence (*e.g.*, allowing selumetinib intake with a low-calorie breakfast) and provide patients and their families with support. Information given to families must be accurate and appropriate, not only prior to treatment initiation but throughout treatment. As the first months of treatment are the most challenging and the most likely to lead to treatment discontinuation, the physician must strive to adapt to the child's age and psychological profile. By addressing their concerns and worries, the physician will be better able to provide support. These findings prompted the development of a therapeutic education program. This program focuses on improving patients' understanding of their condition, managing treatment-related side effects, and enhancing their overall quality of life. By empowering patients and their families through knowledge and practical skills, the program may be expected to reduce treatment discontinuation and improve long-term outcomes. While we now have almost two years of experience, numerous questions remain as to the next stages of treatment. A long-

term analysis of SPRINT showed that the partial response noted in 70% of 74 children was maintained after 57.5 cycles (10). The response was also durable in terms of pain reduction. However, the authors observed the occurrence of adverse effects several years after treatment was initiated. Further studies are warranted to determine the optimal age for treatment initiation and the optimal duration. A parallel phase II study was conducted to determine response rates to selumetinib in children with NF1-PNF displaying no clinically significant morbidities. Selumetinib led to PNF shrinkage in 72% of the subjects. No new PNF-related symptoms developed under selumetinib, and findings indicated a decline in tumor-related pain intensity. This supports the notion that selumetinib treatment may prevent the development of PNF-related morbidities [16]. In addition to PNF, there are ongoing studies to further investigate the efficacy of MEK inhibitors on other NF1-related tumors, including cutaneous neurofibromas and low-grade glioma [15].

Neoadjuvant administration may facilitate surgical treatment, while adjuvant administration could enable complementary post-surgical treatment. In a case report from Germany, an 11-year-old patient presented substantial PNF of the neck that extended into the spine and determined myelopathy [17]. Treatment with trametinib led to 22% tumor shrinkage after 6 months and ultimately enabled surgery. This illustrates the fact that while MEK inhibition may not suppress tumors, it could constitute an essential step in a multimodal therapeutic approach to such growths.

Disclosure of interest: LM and DF have received remuneration from Alexion Pharma France SAS for their consultancy activities and subsidized for their participation in congresses and meetings concerning rare diseases, including neurofibromatosis type 1.

The other authors have no conflict of interest.

Ethical approval and consent: All children and/or parents provided written informed consent for participation in the trial and publication of relevant clinical images. All signed consent forms are available upon request (in French). The trial did not require local ethics committee approval since the treatment had already been approved.

BIBLIOGRAPHIE

1. Hirbe AC, Gutmann DH. Neurofibromatosis type 1: a multidisciplinary approach to care. *Lancet Neurol*. 2014;13:834–43.
2. Legius E, Messiaen L, Wolkenstein P, et al. Revised diagnostic criteria for neurofibromatosis type 1 and Legius syndrome: an international consensus recommendation. *Genet Med*. 2021;23:1506–13.
3. Iheanacho I, Yoo HK, Yang X, et al. Epidemiological and clinical burden associated with plexiform neurofibromas in pediatric neurofibromatosis type-1 (NF-1): a systematic literature review. *Neurol Sci*. 2022;43:1281–93.
4. Tucker T, Friedman JM, Friedrich RE, et al. Longitudinal study of neurofibromatosis 1 associated plexiform neurofibromas. *Journal of Medical Genetics*. 2009;46:81–5.
5. Gross AM, Singh G, Akshintala S, et al. Association of plexiform neurofibroma volume changes and development of clinical morbidities in neurofibromatosis 1. *Neuro Oncol*. 2018;20:1643–51.
6. Wise JB, Cryer JE, Belasco JB, et al. Management of head and neck plexiform neurofibromas in pediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;131:712–8.
7. Prada CE, Rangwala FA, Martin LJ, et al. Pediatric Plexiform Neurofibromas: Impact on Morbidity and Mortality in Neurofibromatosis Type 1. *J Pediatr*. 2012;160:461–7.
8. Fisher MJ, Blakeley JO, Weiss BD, et al. Management of neurofibromatosis type 1-associated plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol*. 2022;24:1827–44.
9. Gross AM, Wolters PL, Dombi E, et al. Selumetinib in Children with Inoperable Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med*. 2020;382:1430–42.

10. Gross AM, Dombi E, Wolters PL, et al. Long-term safety and efficacy of selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 on a phase 1/2 trial for inoperable plexiform neurofibromas. *Neuro Oncol.* 2023;25:1883–94.
11. Cacchione A, Fabozzi F, Carai A, et al. Safety and Efficacy of Mek Inhibitors in the Treatment of Plexiform Neurofibromas: A Retrospective Study. *Cancer Control.* 2023;30:10732748221144930.
12. Suenobu S, Terashima K, Akiyama M, et al. Selumetinib in Japanese pediatric patients with neurofibromatosis type 1 and symptomatic, inoperable plexiform neurofibromas: An open-label, phase I study. *Neurooncol Adv.* 2023;5:vdad054.
13. Dombi E, Baldwin A, Marcus LJ, et al. Activity of Selumetinib in Neurofibromatosis Type 1-Related Plexiform Neurofibromas. *N Engl J Med.* 2016;375:2550–60.
14. Espírito Santo V, Passos J, Nzwalo H, et al. Selumetinib for plexiform neurofibromas in neurofibromatosis type 1: a single-institution experience. *J Neurooncol.* 2020;147:459–63.
15. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, et al. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer.* 2023;23:553.
16. Gross AM, Glassberg B, Wolters PL, et al. Selumetinib in children with neurofibromatosis type 1 and asymptomatic inoperable plexiform neurofibroma at risk for developing tumor-related morbidity. *Neuro Oncol.* 2022;24:1978–88.
17. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, et al. Trametinib Induces Neurofibroma Shrinkage and Enables Surgery. *Neuropediatrics.* 2019;50: 300–3.

LISTE DES FIGURES

Figure 1A: Hemifacial plexiform neurofibroma before treatment by Selumetinib	20
Figure 1B: After 20 months of treatment: volume reduction, hemifacial ptosis, skin fading.....	20
Figure 2A : Plexiform neurofibroma, located in the cheek, with left external ear, parotid, submandibular, mental and submental extension. Picture taken prior to Selumetinib initiation.	21
Figure 2 B: Plexiform neurofibroma after 3 months of treatment: volume decrease, reopening of the external ear canal.....	21
Figure 3: Acneiform rash induced by Selumetinib	22

FIGURES



Figure 1A: Hemifacial PNF before treatment by Selumetinib.



Figure 1B : After 20 months of treatment: volume reduction with hemifacial ptosis, skin fading.



FIGURE 2A : Plexiform neurofibroma, located in the cheek, with left external ear, parotid, submandibular, mental and submental extension. Picture taken prior to Selumetinib initiation.



FIGURE 2B : Plexiform neurofibroma after 3 months of treatment: volume decrease, reopening of the external ear canal.



FIGURE 3: Acneiform rash induced by Selumetinib

LISTE DES TABLEAUX

Table I: Characteristics of patients and target plexiform neurofibromas at baseline 24

Table II: Summary of patients outcomes 25

Table I. Patients characteristics and target plexiform neurofibromas at baseline

Patients enrolled (n)	10
Median age at enrollment – years (range)	12.5 (4-16)
Male (n)	8
Female (n)	2
Site of target neurofibroma (n)	
<i>face</i>	6
<i>neck</i>	1
<i>torso</i>	1
<i>limbs</i>	2
Type of neurofibroma-related complication - n (%)	
<i>disfigurement</i>	5
<i>motor dysfunction</i>	0
<i>pain</i>	3
<i>visual impairment</i>	2
<i>other (hearing loss, balance disorders)</i>	2
Previous surgery (partial resection)	3

Table II : Patient outcomes

Patient	PNF location	Indication for treatment	Age at treatment initiation*	Dose		Total cycles (months)	Radiological response (time)	Clinical outcomes (time)	Adverse events
1	Behind ear	Disfigurement Pain (headaches) Hearing impairment	13	35mg 2	x	22	Progressive disease (7 months)	Volume shrinkage (15 months) Pain relief (2 weeks) Return to normal hearing	Acneiform rash Paronychia Agitation (initial weeks)
2	Upper eyelid Neck Breast	Pain Visual impairment (ptosis)	13	35mg 2	x	23	Not available	Volume growth (paused for 2 months for renal surgery) Persistent pain	Abdominal pain, vomiting Dry skin; Red hair coloring Acneiform rash; Eczematous rash Leg cramps
3	Zygomatic arch	Disfigurement Pain (headaches) Visual impairment (exophthalmos and ptosis)	11	30mg 2 then 60mg	x	22	Not available	Volume shrinkage (22 months - irregular intake) Pain relief (2 weeks)	Diarrhea Acneiform rash Fatigue
4	Upper lip	Disfigurement	12	35mg 2 then 70mg	x	12	Partial response (16 months)	Stable (definitive discontinuation after 12 months)	Acneiform rash Dry skin, pruritus Red hair coloring
5	Hemiface	Disfigurement Visual impairment (ptosis). Hearing impairment Balance disorders	15	45mg 2	x	21	Partial response (22 months)	Volume shrinkage (17 months)	Alopecia Acneiform rash Eczematous rash Dry skin
6	Hemiface	Disfigurement Visual impairment (ptosis)	16	50mg 2 then 100mg	x	23	Stable disease (6 months)	Stable (4 months -discontinuation due to hospitalization)	Diarrhea Anxiousness, agitation Acneiform rash Fatigue
7	Popliteal fossa	Pain	14	35mg 2	x	20	Progressive disease (6, 12 and 18 months)	Volume growth and pain	Nausea, vomiting Acneiform rash; Dry skin Purple spots Red hair coloring; Fatigue
8	Arm and forearm	Pain	11	25mg 2	x	9	Partial response (5 months)	Stable Skin discoloration	Nausea Acneiform rash
9	Neck	Disfigurement	9	25mg 2	x	7	Not available	Volume shrinkage (2 months) Skin discoloration	Red hair color

10	Ear	Disfigurement Hearing impairment (external auditory canal stenosis)	5	30mg	6	Stable disease (7 months)	Volume shrinkage (2 months) External auditory canal enlargement	Diarrhea Dry skin
----	-----	--	---	------	---	------------------------------	---	----------------------

*year

DISCUSSION POST-HOC

Actualisation des données du suivi de la cohorte, au 30 juin 2025 :

Au fil des mois, l'effectif de notre cohorte s'est élargi à 18 enfants traités par sélumétinib pour un ou plusieurs neurofibromes plexiformes (PNF) inopérables et symptomatiques. Le traitement par sélumétinib a été initié entre juin 2022 et février 2025.

La durée médiane de suivi s'élève désormais à 20 mois, et la durée médiane de prise de traitement est de 19,8 cycles de 28 jours. L'âge médian à l'introduction du traitement est de 12 ans (4 à 17 ans). Les caractéristiques actualisées des patients sont décrites dans le **Tableau III.**

Une réduction clinique visible et/ou radiologique du volume tumoral (estimée entre 20 et 30 %) a été observée chez 12 patients sur 18 (66,7 %), une stabilisation chez 2 patients (11,1%), et une progression chez 4 patients (22,2 %). La durée médiane pour obtenir une réponse partielle était de 10 mois.

Deux patients traités par Sélumétinib ont pu bénéficier d'une chirurgie adjuvante, auparavant jugée inenvisageable. Ces observations originales ont été soumises pour présentation aux Journées Dermatologiques de Paris. Le médicament semble avoir modifié la texture tumorale, facilitant la dissection et réduisant le saignement per-opératoire. Cela suggère une possible utilisation néoadjuvante du traitement dans certains cas ciblés. Cette utilisation est uniquement rapportée dans la littérature avec un autre anti-MEK, le Tramétinib. (17]

D'autres effets indésirables ont été observés :

- Un cas de décollement de rétine asymptomatique, ayant régressé sans interruption ni modification du traitement, mais ayant récidivé à distance à deux reprises.
- Un patient a présenté une diminution transitoire de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), ayant nécessité une diminution temporaire de la posologie. La fonction cardiaque s'est normalisée dans un délai de deux mois.
- Une neutropénie modérée, spontanément résolutive, a également été rapportée.
- Deux cas d'éosinophilie ont été notés (1,02 G/L et 1,41G/L).

Les toxicités oculaire et cardiaque sont bien connues pour cette classe médicamenteuse ; des cas de neutropénie sont rapportés également dans la littérature. L'éosinophilie n'est pas mentionnée dans les effets indésirables des différentes études, excepté dans deux cas de DRESS syndrome (18). Cette anomalie biologique s'est accompagnée d'une poussée de dermatite atopique chez nos deux patients, elle était résolutive en trois mois avec le traitement de cette dermatose.

L'ensemble des résultats actualisés est décrit dans le **Tableau IV**.

Ces données confirment le profil de tolérance globalement favorable du Sélumétinib, avec des effets indésirables majoritairement transitoires et peu sévères. Toutefois, elles soulignent l'importance d'une surveillance régulière multidisciplinaire, notamment ophtalmologique, cardiaque, hépatique et hématologique.

Perspectives

La constance des effets indésirables du Sélumétinib et le caractère tardif de la réponse méritent un intérêt particulier du médecin prescripteur, afin d'agir pour soutenir les enfants traités et leurs proches. Dans notre centre, un travail est en cours pour élaborer un

programme d'éducation thérapeutique. Il vise à renforcer les compétences nécessaires à la prise adéquate du traitement et à la gestion des effets indésirables, à travers des ateliers et des scénarios concrets. L'apport de la simulation haute-fidélité dans cet accompagnement sera *a priori* précieux, comme nous avons pu le vérifier dans le cadre de l'ETP proposée pour d'autres maladies rares (angioedèmes héréditaires, pseudoxanthome élastique) (19, 20). Par exemple, un scénario demandera à un enfant de réagir face aux questions posées sur un effet secondaire visible, comme une modification de la couleur des cheveux. Un autre atelier demandera à un adolescent de préparer un voyage, et de gérer ainsi son traitement en dehors du cadre familial.

Le maniement du Sélumétinib est délicat car son efficacité est tardive : un an de traitement est nécessaire en moyenne chez le grand enfant pour observer le début de la réduction tumorale. Cette période est marquée par des effets secondaires cutanés et digestifs quasi constants. En outre, la réduction est incomplète, le plus souvent limitée à 25% du volume tumoral initial.

Néanmoins, nous avons observé une **efficacité beaucoup plus rapide chez les deux plus jeunes patients** de notre cohorte initiale de 10 patients traités par Sélumétinib. Le premier patient de 9 ans souffrait d'un NFP cervical droit douloureux et le traitement par Selumetinib permettait une disparition des douleurs en moins de deux semaines, ainsi qu'une diminution de volume de la lésion. Le second patient âgé de 5 ans avait un NFP jugal gauche associé à une baisse auditive. La diminution de volume sous traitement était visible en moins de deux mois, associée à une normalisation de l'audition. Ces deux enfants ne souffraient d'aucun effet indésirable, excepté une modification de la couleur des cheveux pour le second. Cette observation concorde avec une analyse des données de l'étude SPRINT qui montrait que les enfants ayant une réponse partielle au traitement étaient plus jeunes (âge médian 9,5) que

ceux qui ne répondaient pas (âge médian 13,3 ans) (21). Cependant, l'âge n'était pas corrélé à l'importance de la réponse partielle chez les patients répondeurs. Cela peut s'expliquer par la croissance rapide des tumeurs dans l'enfance, beaucoup moins fréquente après l'adolescence.

Par ailleurs, notre expérience clinique montre que **les plus jeunes tolèrent mieux le traitement** et ont une meilleure observance. Cependant, la précocité de la mise en route du traitement est déterminée par la capacité de l'enfant à avaler des gélules. Ces observations ont été présentées aux dernières Journées Dermatologiques de Paris (Paris 2024). **Annexe 1.**

Même si la satisfaction des patients est souvent marquée après un an de traitement, disposer d'un **marqueur biologique de réponse au traitement** pourrait être une aide pour les patients et pour les cliniciens. La genèse des NFP est incomplètement connue. La présence à l'état hétérozygote d'une variation de séquence constitutionnelle du gène *NF1* est le plus souvent associée à une perte d'hétérozygotie sur l'allèle sain de ce gène et à une activation permanente de la voie RAS/MEK/ERK au sein des cellules de Schwann tumorales (22). Il a été montré dans un modèle murin de NF1 et en culture de cellules de Schwann humaines dérivées de NFP qu'il existait une activation de gènes régulant l'homéostasie du pyrophosphate inorganique (PPi), un puissant anticalcifant physiologique, en particulier ANKH et ENPP1 (22). Les auteurs de ce travail ont également montré que le traitement par Sélumétinib réduisait la génération de PPi. Cet anion apparaît donc être un bon candidat au statut de marqueur biologique de réponse au traitement. Nous allons débiter un travail de recherche pour monitorer le taux plasmatique de PPi chez les patients ayant une NF1 et traités par Sélumétinib pour un NFP. L'objectif est de rechercher une corrélation éventuelle entre la diminution de ce taux et la réduction du volume tumoral.

Les données récentes de la littérature élargissent les perspectives d'utilisation du Sélumétinib au-delà de la seule réduction des neurofibromes plexiformes. Des cas de diminution de taille, voire de disparition, de neurofibromes cutanés ont été rapportés (23). La régression de certaines taches café-au-lait chez les jeunes patients traités a été également documentée (23). Enfin, plusieurs études (23, 24, 25) ont mis en évidence une amélioration des fonctions exécutives, de la mémoire de travail et de la concentration chez les patients sous traitement par inhibiteurs de MEK, ce qui ouvre de nouvelles perspectives dans la prise en charge globale de la NF1. Malgré tout, plusieurs questions restent en suspens et constituent une priorité de recherche. Même si l'efficacité du Selumetinib semble majorée chez l'enfant plus jeune, nous ne savons pas quel est le meilleur moment pour débiter le traitement, et ceci notamment avant trois ans. La sécurité d'une prise aussi précoce est à ce jour inconnue. La molécule a désormais l'AMM depuis 3 ans. Il est à l'heure actuelle impossible de connaître l'effet de l'inhibition prolongée de MEK sur la cognition, ni sur le risque de développer d'autres complications oncologiques (telles que les gliomes des voies optiques, les tumeurs malignes des gaines nerveuses périphériques ou les néoplasies mammaires).

BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE

17. Vaassen P, Dürr N, Röhrig A, et al. Trametinib Induces Neurofibroma Shrinkage and Enables Surgery. *Neuropediatrics*. 2019;50: 300–3
18. Gross AM, Reid OH, Baldwin LA, Cannon A, Choo-Wosoba H, Steinberg SM, et al. Treatment of Cutaneous Neurofibromas in Neurofibromatosis Type 1 With MEK Inhibitor Selumetinib: A Nonrandomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2025 Feb 26;161(5):533–7.
19. Méchineaud M, Berton J, Barbarot S, Humeau H, Reliat C, Granry JC, et al. [Use of simulation in healthcare for therapeutic training of the parents of children with hereditary angioedema]. *Ann Dermatol Venereol*. 2020 May;147(5):340–9.
20. E.P. LIBERT, C. AUTHIER, H. HUMEAU, M. JEGU, I. CHARGE, J. PREMEL, S. DUBOIS, L. MARTIN. Assessment of Simulation-Based Therapeutic Education in Pseudoxanthoma Elasticum Patients. (soumis pour publication à *Ann Dermatol Venereol*)
21. Armstrong AE, Belzberg AJ, Crawford JR, Hirbe AC, Wang ZJ. Treatment decisions and the use of MEK inhibitors for children with neurofibromatosis type 1-related plexiform neurofibromas. *BMC Cancer*. 2023 Jun 16;23(1):553.
22. Ma Y, Gross AM, Dombi E, Pemov A, Choi K, Chaney K, et al. A molecular basis for neurofibroma-associated skeletal manifestations in NF1. *Genet Med*. 2020 Nov;22(11):1786–
23. Kim H et al. (2024). Safety and efficacy of selumetinib in pediatric and adult patients with neurofibromatosis type 1 and plexiform neurofibroma. *Neuro Oncol*.
24. Walsh KS et al. (2021). Impact of MEK Inhibitor Therapy on Neurocognitive Functioning in NF1. *Neurol Genet*.
25. Lalancette E et al. (2024). Impact of trametinib on the neuropsychological profile of NF1 patients. *J Neurooncol*.

TABLEAUX COMPLEMENTAIRES

Table III: Characteristics of patients and target plexiform neurofibromas
(update as of June 30, 2025)34

Table IV: Patients outcome (updated data at three years of follow up)35

Tableau III : Characteristics of patients and target plexiform neurofibromas
(update as of June 30, 2025)

Patients enrolled (n)	18
Median age at enrollment – years (range)	12 (4-17)
Male (n)	12
Female (n)	6
Site of target neurofibroma (n)	
<i>face</i>	9
<i>neck</i>	1
<i>torso</i>	3
<i>limbs</i>	5
Type of neurofibroma-related complication - n (%)	
<i>disfigurement</i>	9
<i>motor dysfunction</i>	0
<i>pain</i>	8
<i>visual impairment</i>	2
<i>other (hearing loss, balance disorders)</i>	2
Previous surgery (partial resection)	3

Tableau IV : Patients outcome (updated data at three years of follow up)

Patient	PNF location	Indication to treatment	Age at introduction (year)	Dose	Total cycles (months)	Radiological response (time)	Clinical outcomes	Adverse events
1	Behind ear	Disfigurement Pain (headaches) Hearing impairment	13	35mg x 2 then 45mg x 2	37	PD (7 months) PR (23 months) SD (36 months)	PR (15 months) Pain relief (2 weeks) Return to normal hearing Onset of a cutaneous neurofibroma	Acneiform rash Paronychia Agitation (initial weeks) Red hair coloring
2	Upper eyelid Neck Breast	Pain Visual impairment (ptosis)	13	35mg x 2 then 40mg x 2	30 (8 months discontinuation for surgery)	SD (28 months)	Volume increase and pain after 3 months of discontinuation Then pain relief after 1 month of intake Volume shrinkage of one PNF of the neck, and of one cutaneous neurofibroma	Abdominal pain, vomiting Dry skin, pruritus Red hair coloring Acneiform rash Eczematous rash Leg cramps Perionyxis Asymptomatic retinal detachment
3	Zygomatic arch	Disfigurement Pain (headaches) Visual impairment (exophthalmos and ptosis)	11	30mg x 2 then 75 mg then 50mg x 2	38	Not available	PR (22 months) but irregular intakes Pain relief (2 weeks)	Diarrhea Acneiform rash Fatigue
4	Upper lip	Disfigurement	12	35mg x 2 then 70mg	12 (then definitive discontinuation)	PR (16 months) SD 15 months after discontinuation	SD	Acneiform rash Dry skin, pruritus Red hair coloring
5	Hemiface	Disfigurement Visual impairment (ptosis) Hearing impairment Balance disorders	15	45mg x 2	37	PR (10 months) PR (29 months)	PR (17 months) Reopening of the palpebral fissure Skin fading Reduction in seizure frequency	Alopecia Acneiform rash Eczematous rash Dry skin

6	Hemiface	Disfigurement Visual impairment (ptosis)	16	50mg x 2 then 100mg	39 (2 months discontinuation)	SD (6 months)	SD (4 months discontinuation due to hospitalisation)	Diarrhea Anxiousness, agitation Acneiform rash Fatigue Red hair color
7	Popliteal fossa	Pain	14	35mg x 2	35	PD (6 months, 12 months, 18 months)	Volume growth and pain (18 months) Biopsy and surgical excision at 26 months: right popliteal region	Nausea, vomiting Acneiform rash Dry skin Purple spots Red hair coloring Fatigue
8	Arm and forearm	Pain	11	25mg x 2	25	PR (5 months)	Skin fading Surgical excision (arm) at 20 months	Nausea Acneiform rash Prurigo (on the PNF)
9	Neck	Disfigurement	9	25mg x 2	22	SD (9 months) PD: 10,3cm³ vs 6,6cm³ (21 months)	PR (2 months) Skin discoloration Pain relief (2 weeks)	Changing in hair color (lightening)
10	Ear	Disfigurement Hearing impairment (external auditory canal stenosis)	5	30mg	21	SD (7 months) PD (14 months) SD (18 months)	PR (2 months) External auditory canal enlargement (2 months)	Diarrhea Dry skin
11	Hemiface	Disfigurement Pain	4	40 mg	18	PR (8 months) SD (15 months)	PR (9 months) Pain relief (2 weeks)	Alopecia (discontinuation 1,5 months) Perionyxis
12	Forearm	Disfigurement	7	40mg	18	SD (12 months)	PR (13 months) Skin discoloration Reduction in hair growth	Eosinophilia at 1,02 G/L Excoriated prurigo
13	Paravertebral region	Pain	4	30mg	16	PD (7 months)	SD (3 months) PR (15 months)	Decrease in left ventricular ejection fraction (LVEF)

14	Hemiface	Disfigurement Pain	14	50 + 25mg	15	PR (10 months)	SD	Acneiform rash Perionyxis Alopecia and red hair coloring Neutropenia (resolutive)
15	Forearm	Pain	5	20mg x 2	5	Not available	Paleness and sagging PR (3 months)	Changing in hair color (lightening) Agitation Eosinophilia 1,41G/L
16	Leg	Motor impairment	18	25 + 50mg	9	SD (8 months) with resolution of adjacent tibial bone edema	PR (6 months)	Changing in hair color (lightening) Acneiform rash Slow nail growth
17	Axillairy and thoracic	Pain	12	25 mg x 2	7	PD 117 vs 91cm3 (at 6 months)	Pain relief, loss of vermiform aspect Reduction in thoracic extension	Pharyngitis
18	Hemiface	Disfigurement Pain	17	45mg x 2 then 35mg x 2 because (acneiform rash)	4	Not available	PR (3 months) Pain relief (two weeks)	Liver cytolysis (2N) Acneiform rash Diarrhea at initiation (one time) Red hair coloring

PD: Progressive Disease ; **PR: Partial Response**; SD: Stable Disease

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE
INTRODUCTION 1
PATIENTS AND METHODS 9
RÉSULTS 11
1. Patients.....11
2. Efficacy on tumor volume: clinical and radiological assessment.....11
3. Safety and tolerance.....12
DISCUSSION 13
BIBLIOGRAPHIE 17
LISTE DES FIGURES 19
LISTE DES TABLEAUX..... 23
DISCUSSION POST HOC 27
BIBLIOGRAPHIE COMPLEMENTAIRE 32
LISTE DES TABLEAUX COMPLEMENTAIRES..... 33
TABLE DES MATIERES 38
ANNEXE I

ANNEXE

Annexe 1 : Poster présenté aux JDP 2024 (Journées Dermatologiques de Paris)



Thérapie ciblée par Selumétinib pour le traitement des neurofibromes plexiformes de la NF1 : une meilleure efficacité et une meilleure tolérance chez les jeunes patients ?

P. Boitez¹, D. Farges¹, M. Descamps², V. Bournazel³, L. Martin¹
Service de ¹Dermatologie et ²Ophthalmologie, CHU Angers, ³Cabinet de Cardiologie, Angers



Introduction :

Les **neurofibromes plexiformes (NFP)** concernent 20 à 50% des patients atteints de neurofibromatose de type 1 (NF1). Ces NFP peuvent modifier l'aspect de la peau (pigmentation brune, hypertrichose, texture molle, aspect fripé) et envahir les structures adjacentes dont les muscles et les os. La croissance des NFP est très rapide dans l'enfance, entraînant ainsi, parfois, une morbidité importante. Le traitement chirurgical est recommandé en première intention, mais la résection complète n'est pas toujours possible et le risque de récurrence est important.

Le **Selumétinib (S)** est un inhibiteur sélectif des protéines kinases MEK ayant montré une réduction du volume tumoral des NFP. Il a l'AMM en monothérapie dans le traitement des NFP symptomatiques et inopérables chez les enfants de plus de 3 ans, mais l'âge optimal du début du traitement n'est pas connu. L'âge moyen de l'introduction du traitement est de 11,2 ans dans la littérature.

Les données de la littérature montrent une efficacité retardée (en moyenne de 12 mois), au prix d'effets indésirables, notamment digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements), quasi systématiques en début de traitement. Nous rapportons une réponse clinique rapide et une très bonne tolérance du S chez deux enfants chez qui le traitement a été introduit précocement dans la vie.

Observations :

Le premier patient (figure 1), âgé de 9 ans, souffrait d'un **NFP cervical droit** ayant une composante intra et périparotidienne, une extension aux muscles masseter et sterno-cleido-mastoidien. Le NFP était responsable de **douleurs** et causait un préjudice esthétique, avec une **hyperpigmentation** en regard. Le S était introduit à la posologie de 50 mg/j. L'enfant rapportait une **disparition des douleurs en moins de deux semaines**, et on observait une **diminution de volume de la lésion**, associée à une **diminution de l'hyperpigmentation** en regard. Il n'avait pas de troubles digestifs, pas de rash acnéiforme, mais seulement une coloration rousse des cheveux.

Le second patient (Figure 2), âgé de 5 ans, avait un **NFP jugal gauche**, avec une extension vers l'oreille externe, la parotide, et la région sous mandibulaire. Ce NFP entraînait une sténose du conduit auditif externe et une baisse de l'audition. Le S était introduit à 30 mg/j et on observait une efficacité très rapide, avec une **diminution de volume visible en moins de 2 mois**, qui permettait une **réouverture du conduit auditif** et une **normalisation de l'audition**. L'enfant ne souffrait d'aucun effet indésirable hormis une modification de la couleur de ses cheveux.



Figure 1: Dépigmentation et diminution de volume du NFP après 2 mois de traitement par Selumétinib.



Figure 2: Réduction de volume du NFP jugal et réouverture du conduit auditif externe après 3 mois de traitement par Selumétinib.

Les enfants et les parents ont donné leur consentement pour l'utilisation des photos

Discussion :

Nous avons observé une efficacité du S sur la **diminution du volume des neurofibromes plexiformes beaucoup plus rapide chez les deux plus jeunes patients** de notre cohorte de 10 patients NF1 traités par S (JDP 2023). Cette observation concorde avec une analyse des données de l'étude SPRINT qui montrait que les enfants ayant une réponse partielle au traitement étaient plus jeunes (âge médian 9,5) que ceux qui ne répondaient pas (âge médian 13,3 ans). Cependant, l'âge n'était pas corrélé à l'importance de la réponse partielle chez les patients répondeurs. Cela peut s'expliquer par la croissance rapide des tumeurs dans l'enfance, beaucoup moins fréquente après l'adolescence.

Par ailleurs, notre expérience clinique montre que **les plus jeunes tolèrent mieux le traitement et ont une meilleure observance**. Cependant, la précocité de la mise en route du traitement est déterminée par la **capacité de l'enfant à avaler des gélules**.

Conclusion

Ces observations doivent motiver le prescripteur à **poser l'indication du Selumétinib précocement**.

Liens d'intérêt : D. Farges et L. Martin ont été orateurs pour le laboratoire Alexion qui commercialise le Selumétinib (KOSELUGO®)

La première année de traitement par Selumetinib des neurofibromes plexiformes chez des enfants atteints de NF1 est médicalement complexe en conditions réelles.

RÉSUMÉ

Introduction :

Les neurofibromes plexiformes (NFP) surviennent chez 20 à 50 % des patients atteints de NF1. Les NFP peuvent modifier l'apparence cutanée et/ou envahir les structures adjacentes, avec une croissance rapide pendant l'enfance entraînant une morbidité significative. Le traitement chirurgical est recommandé en première intention, mais la résection complète n'est pas toujours possible, et les récurrences sont fréquentes. Le sélumétinib, inhibiteur sélectif des kinases MEK, a montré une réduction du volume tumoral des NFP. Il est approuvé en monothérapie pour le traitement des NFP symptomatiques, inopérables chez les enfants de plus de 3 ans. Le but de notre étude était d'évaluer l'efficacité et le profil de tolérance du sélumétinib en conditions réelles, dans une cohorte monocentrique de patients atteints de NF1 avec un NFP symptomatique inopérable.

Matériels et méthodes :

Avant le traitement, les patients ont bénéficié d'un bilan incluant échographie cardiaque, examen ophtalmologique, analyses biologiques et IRM de référence. Le suivi comprenait une consultation trimestrielle (avec photographies comparatives) et une téléconsultation mensuelle pendant les 4 premiers mois afin de discuter des effets secondaires, et soutenir les patients et leurs familles. La surveillance comprenait une évaluation biologique, ophtalmologique, cardiologique et radiologique.

Résultats :

Parmi une cohorte pédiatrique NF1 de plus d'une centaine d'enfants, nous avons inclus 10 patients sur 18 mois (âge médian : 14 ans - 5 à 17 ans). Les morbidités engendrées par les NFP étaient : défiguration (50 %), douleur (30 %), troubles visuels (20 %) principalement amblyopie, troubles auditifs (10 %) et troubles de l'équilibre (10 %). Le sélumétinib a été administré à 25 mg/m²/j. Après un suivi médian de 19,5 mois (écart-type : 6,6 mois), une réduction du volume tumoral a été observée cliniquement dans 6 cas, une stabilité dans 2 cas et une augmentation du volume dans 2 cas. Les effets indésirables, tous de grade 1 (CTCAE), étaient principalement cutanés (70 %) et gastro-intestinaux (40%). Aucune toxicité oculaire ou cardiaque n'a été détectée.

Discussion :

Nos résultats à 19,5 mois concernant l'efficacité du sélumétinib montrent une réduction réelle mais modeste du volume des NFP. Le traitement présente un bon profil de tolérance. Il est très fréquent que des effets indésirables apparaissent au début du traitement, mais ils sont de gravité modérée et sont pris en charge par une réduction de la dose ou un traitement symptomatique simple. Un traitement initié précocement dans la vie semble conduire à une issue plus favorable et devrait être envisagé.

Mots-clés : neurofibromatose, neurofibrome plexiforme, anti-MEK, selumetinib, thérapie ciblée

The First Year of Treatment with Selumetinib for NF1-Related Plexiform Neurofibroma is Medically Challenging in Real-Life Settings

ABSTRACT

Introduction:

Plexiform neurofibromas (PNFs) occur in 20 to 50% of patients with NF1. These tumors may alter skin appearance and/or infiltrate adjacent structures. They grow rapidly during childhood and cause significant morbidity. Surgery is recommended as a first-line treatment, but complete resection is often not feasible, and recurrence is common. Selumetinib, a selective MEK inhibitor, has shown a reduction in tumor volume. It is approved as monotherapy for symptomatic, inoperable PNFs in children over 3 years of age. This study aimed to evaluate the real-world effectiveness and safety of selumetinib in a single-center cohort of NF1 patients with symptomatic, inoperable PNFs.

Materials and Methods:

Before treatment, patients underwent cardiac ultrasound, ophthalmologic exam, blood tests, and baseline MRI. Follow-up included quarterly consultations with comparative photographs and monthly teleconsultations during the first four months to discuss adverse effects and support patients and their families. Monitoring involved biological, ophthalmological, cardiac, and radiological assessments.

Results:

Ten patients (median age: 14 years; 5 to 17) were included over an 18-month period from a pediatric NF1 cohort of over 100 children. PNF-related morbidities included disfigurement (50%), pain (30%), visual impairment (20%, mainly amblyopia), hearing loss (10%), and balance disorders (10%). Selumetinib was administered at 25 mg/m²/day. After a median follow-up of 19.5 months, clinical tumor volume reduction was observed in 6 patients, stability in 2, and progression in 2. Adverse effects, all grade 1 (CTCAE), were mostly cutaneous (70%): acneiform rash (60%), xerosis (20%), alopecia (20%), paronychia (10%), and eczematous rash (10%). Four patients (40%) experienced gastrointestinal symptoms at treatment initiation. No ocular or cardiac toxicity was observed.

Discussion:

Selumetinib demonstrated a moderate but real reduction in PNF volume with a good safety profile. Early adverse effects were common but mild and manageable through dose adjustment or simple symptomatic treatment. Early initiation of therapy appears to lead to more favorable outcomes and should be considered.

Keywords : neurofibromatosis, plexiform neurofibroma, MEK-inhibitor, selumetinib, targeted therapy

