

HAS / selumetinib / septembre 2021

Le selumetinib a fait naître un espoir certain chez les patients atteints d'une neurofibromatose 1 car il s'agit d'un premier traitement applicable (même s'ils s'agit de cas limités) et tous se disent que son administration plus large sera suivie de résultats analysables et permettant de progresser dans la prise en charge thérapeutique.

L'espoir de traitements n'est plus vain, au-delà de soins possibles et les familles ressentent une vraie différence morale, psychologique, entre l'amélioration possible des soins et un traitement.

La mise à jour du PNDS montre que la connaissance et le diagnostic progressent chez les médecins en charge de la NF1 et nous nous en réjouissons mais nous attendons mieux depuis très longtemps et la validation du selumetinib comme traitement ouvre de réelles perspectives.

Un Nf plexiforme est, le plus souvent inopérable chez l'enfant et le risque de transformation maligne n'est pas exclu. La prise d'un médicament pour une NF est une étape importante et comble donc un besoin non satisfait à ce jour même si nous savons pertinemment que des effets secondaires sont possibles, très probables et que la prise d'un traitement au long cours peut être lourd de conséquences.

Une maladie qui ne se traite pas n'est pas moins traumatisante pour le patient et la famille que ces supposés effets secondaires ou à long terme.

Il est parfois difficile pour les parents d'analyser la situation de leur enfant.

Je vous fais part d'un retour assez précis, celui de Cécile, maman d'un garçon est né en 2009. Elle assure le suivi médical de son fils qui a un jeune frère non atteint.

Comment la maladie pour laquelle le médicament (selumetinib) est évalué affecte-t-elle la qualité de vie des patients (court terme, long terme) ?

Il a un neurofibrome plexiforme s'étendant depuis les orteils du pied gauche jusqu'au sacrum inclus. Nous avons découvert sa maladie et le début de cette atteinte alors qu'il avait 8 mois. Il a toujours été douloureux, nous le savons depuis qu'il sait s'exprimer, et sa jambe malade a grandi plus vite que l'autre (jusqu'à 18 cm d'écart), elle est plus fragile (2 fractures) et tellement lourde qu'il est difficile de la déplacer. Il est aussi très fatigable.

Quels aspects posent le plus de difficultés ?

La douleur et l'aspect fonctionnel du membre inférieur gauche.

Comment la maladie affecte-t-elle l'entourage (famille, proches, aidants...) ?

Il est en fauteuil électrique. Il ne supporte pas les secousses (promenades restreintes) et de nombreuses activités ne lui sont pas permises sans compter celles qui ne sont pas possibles ou pas confortables.

Il ne supporte ni les fortes ni les faibles températures, encore moins en contact avec sa jambe. Pas de piscine.

Il nous faut donc penser à faire en famille des activités adaptées, ou organiser sa garde ou une autre activité quand l'un des autres membres de la famille souhaite faire une activité qu'il ne supporte pas.

Nous avons déménagé pour une maison adaptée et avons encore des travaux à faire.

Nous, ses parents et son petit frère, passons une partie de notre temps à l'aider dans ses activités et je passe beaucoup de temps pour ses soins et ses consultations.

Selon vous, quelles sont actuellement les thérapeutiques les plus adaptées ? Leurs avantages et inconvénients ? Par thérapeutique, il faut entendre toute forme d'intervention (utilisation d'un médicament, dispositif médical, rééducation, suivi psychologique, prises en charge hospitalières, médecine alternative ou complémentaire...) Si aucune thérapeutique n'est disponible, ceci doit être mentionné. Si l'indication du médicament concerne une phase particulière de la maladie, les enjeux décrits devront en tenir compte. Par exemple, lister les principales thérapeutiques utilisées et décrire leur impact en termes -d'administration, prise du traitement (fréquence, rythme, à domicile/à l'hôpital, facilité d'accès...) -de consultations, d'examens complémentaires (bilan et surveillance), de prise en charge associée (kiné, psy...) -d'efficacité sur le contrôle ou la réduction des aspects les plus difficiles de la maladie -d'effets indésirables en précisant les plus difficiles à tolérer et ceux qui sont acceptables -de répercussion sur la vie quotidienne, impact scolaire ou professionnel, impact physique, financier, sur l'entourage.

Kinésithérapie dès 2010, 3 séances par semaine environ

Buts : travailler la souplesse du MIG, puis éviter un flessum trop important.

Favoriser la mobilité.

Reprendre la marche après la 1^{ère} fracture (2018)

Il est sous **Gabapentine** depuis qu'il a 5 ans environ (2014) pour tenter de réguler ses douleurs (amélioration mais pas régulation ni annihilation des douleurs).

Effet secondaire : fatigue, pas réellement perçue car il était déjà fatigable.

- **Laroxyl** en 2016 -2017

- **Versatis** sur les zones douloureuses

Inconvénient : Emplâtres à enlever dans le bain pour minimiser les tiraillements de la peau

- **Propanolol** de juillet 2018 à janvier 2019

Effet anti-douleur surtout perceptible à l'arrêt du médicament.

En complément, à la demande :

- **Topalgic** de 2014 à 2018

Médicament efficace mais qui donne des vertiges et nausées. Mon fils a finalement refusé de le prendre à cause des effets secondaires.

- **Oramorph** 2,5 mg par prise depuis 2019

- **Actiskenan** 5 mg depuis 2016 environ en cas de douleurs importantes et persistantes

Effet secondaire : envie de dormir

- **Melatonine** 2mg le soir depuis 2016

(L'endormissement était difficile et le vide faisait ressurgir la douleur, le rendant plus difficile encore)

- **Techniques de relaxation et de distraction**, avec un succès variable

Pas de réponse réelle en 2017

Il est demandeur de séances avec l'infirmier hypnothérapeute de 2018 à 2020 puis la psychomotricienne en 2021

- **Applications de froid**, régulières de 2016 à 2018

Quasi arrêt après la 1^{ère} fracture : douleur au froid

Certaines douleurs sont liées à son système veineux anarchique dans le neurofibrome de la jambe gauche.

- **Caleçon compressif** de 2012 à 2014

Mal supporté à cause du gonflement imprévisible du neurofibrome à des endroits toujours différents.

- **Bande de contention** de 2014 à aujourd'hui.

Bien supportée, malgré des zones de frottement, diminuées par la pause de compresses depuis 2020 et des morceaux de Mepilex depuis 2021.

- **Aspirine** 50 mg chaque soir de 2014 à 2015

Il a fait une thrombose veineuse profonde en octobre 2014, puis une 2^e en février 2015.

Lovenox d'oct. 2014 à décembre, puis épisodiquement.

Coumadine depuis décembre 2014.

Augmentation de l'INR-cible entre 3 et 4 lors de la 2^e thrombose.

Effets secondaires : risque hémorragique, géré sans problème sauf lors de la 1^{ère} fracture.

Fragilité osseuse : mon fils a fait une 1^{ère} fracture en juillet 2018 (il a fait une hémorragie et a été hospitalisé en soins continus puis en cardiologie ; reprise de la marche en octobre 2018) et une 2^e fracture en avril 2020 (pas de complication, mais pas de reprise de la marche car la fragilité osseuse ne le permet pas ; nous sommes en attente d'un éventuel traitement par biphosphonates)

- **Zyma D** à dose pédiatrique normale jusque 2019 puis doses revues en fonction des prises de sang

- **Calcium** en cas d'apport alimentaire non suffisant depuis 2018

Fauteuil roulant manuel dès 2013

- Assise adaptée dès 2012

- Fauteuil roulant électrique en février 2020

Arrêt complet de la croissance de 2017 à 2020 (stagnation poids et taille)

Surveillé mais non traité en tant que tel.

La croissance a repris avec le traitement par Selumetinib (prise de poids de 8 kg entre février 2020 et juillet 2021).

Certains médicaments ont été tentés par l'oncologue :

- **Rapamune** de 2016 à 2018

Inconvénients : prise contraignante (médicament à mélanger pendant 30 secondes et à conserver au frais), suivi biologique assez lourd (prise de sang mensuelle pour vérifier la toxicité sur le foie)

Effet antidouleur jusque 2018 (c'est la reprise des douleurs qui a amené à l'arrêt du médicament)

Pas d'efficacité sur la régulation de la température de la jambe et discutable sur le volume du neurofibrome.

- **Selumetinib** de février 2020 à aujourd'hui

D'abord 2 fois 25 mg puis diminution des doses : 25mg matin, 10 mg soir en juillet ; 25 mg matin en octobre 2020.

Inconvénients :

suivi hospitalier très lourd surtout à la mise en place du traitement (une visite par semaine le 1^{er} mois, puis tous les 15 jours, puis tous les mois) ; médicament à la prise contraignante (être à jeun 2 heures avant et une heure après conduit à réveiller l'enfant « la nuit » pour le médicament, pour pouvoir prendre un petit déjeuner avant d'aller à l'école, ou à oublier le petit déjeuner, et à fixer des règles pas faciles pour les repas : pas de goûter après 17h pour pouvoir prendre le médicament à 19h00 et dîner à 20h)

Suivi des effets secondaires réels ou prévisibles lourd : ophtalmo et examen cardiaque 1 fois par trimestre, dermato ou orthopédiste une fois par quinzaine ou par mois.

Bénéfices :

tumeur stable, effet antidouleur notable ayant permis une diminution de la Gabapentine (quoique ne résistant pas aux températures estivales), reprise de la croissance.

Effets secondaires difficiles à vivre :

Il a eu des plaies à apparence d'ongles incarnés avec collection de pus dès mai 2020 (arrêt momentané du traitement en juin pour cicatrisation et traitement par acide trichloracétique), le tour des ongles des gros orteils des 2 pieds s'est mis à saigner en septembre 2020 et l'oncologue de notre nouveau domicile a préféré poursuivre le traitement mais les plaies se sont mises à bourgeonner.

Un traitement par **Betneval** entrepris en novembre 2020 a jugulé les bourgeons mais pas les plaies ni l'apparence des orteils.

Le **crayon au nitrate d'argent** ne permet pas d'effacer le bourgeon installé. Aujourd'hui encore une infirmière passe tous les 2 jours pour m'aider à gratter les peaux mortes et vérifier s'il n'y a pas trop de pus, faire des soins antiseptiques (bains de pieds à la **Bétadine**, et **Bétadine Gel**) et des pansements protecteurs. (Soins de 40 minutes à 1h30)

Actuellement la dermatologue envisage une opération des ongles alors que l'orthopédiste craint des complications de cicatrisation.

Quel traitement peut être envisagé ?

Ces plaies sont-elles réversibles à l'arrêt total du traitement ?

Combien de temps le traitement doit-il être poursuivi pour espérer une stabilisation de la tumeur ?