



Le Journal de

# Rétinostop

**Madame Michèle DELAGE, psychologue Institut Curie**

## Mot d'accueil

Mme Delage remercie tout d'abord Madame La Présidente, Madame LORRAIN, de lui avoir demandé d'être parmi nous aujourd'hui.

« Nous sommes le 27 janvier 2001 et, si je me reporte à l'année 1987 lorsque je suis arrivée dans le service de pédiatrie dirigé par le Pr ZUCKER, il y avait alors 21 nouveaux petits patients pour un Rétinoblastome.

Au cours de l'année qui vient de s'écouler, il y en a eu 56. Cela fait de l'Institut Curie l'un des centres de référence les plus importants au monde pour la prise en charge du Rétinoblastome

Au cours de toutes ces années, de nouveaux traitements conservateurs sont apparus et le niveau d'information a évolué.

La complexité de cette pathologie, la brutalité du diagnostic, la rapidité avec laquelle les informations, les décisions, les gestes médicaux et les examens s'enchaînent, la multiplicité des intervenants qui plonge les parents dans un grand désarroi, **tous ces éléments** ont amené chacun, dans l'équipe médicale et soignante, à réfléchir à la **qualité de l'accueil et de l'information** qui sont apportés à l'enfant et à sa famille.

Ce souci d'offrir l'aide la meilleure aux familles ne date évidemment pas d'aujourd'hui - chacun de sa place fait son travail le mieux possible - mais il est **toujours possible** de faire mieux.

C'est pourquoi nous avons répondu à un appel d'offres de la Ligue nationale contre le cancer et de la Fondation hospitalière de France en proposant **un projet d'étude**.

Ce projet soumis sous la responsabilité du Pr Jean-Michel ZUCKER, chef du département de pédiatrie, qui a été rédigé par le Dr François DOZ pour la partie médicale et par moi-même pour la partie psychologique, et dans lequel sont impliqués le Dr Laurence DESJARDINS et l'équipe d'ophtalmologie, le Dr Bernard ASSELIN, chef du service de biostatistique et le Dr Jean MICHON pédiatre, chef de service délégué, **a été accepté**.

L'objectif de cette étude, qui a été mise en route en septembre dernier, et dont je suis chargée, **est d'évaluer le degré de satisfaction des parents de l'enfant traité pour un rétinoblastome en ce qui concerne l'accueil global du petit patient et de ses parents, ainsi que la qualité des informations qui leur sont transmises**.

Cette étude nous permettra de mieux comprendre ce que **vivent** les parents et leur enfant, et de mieux les aider à surmonter leurs difficultés.

Je tiens en cette occasion à remercier l'association Rétinostop qui, en partenariat avec L'APAESIC et l'Institut Curie, finance aussi notre étude qui devrait s'étendre sur deux ans.

Depuis 1987, parmi les changements et les progrès évoqués tout à l'heure, il y a eu bien sûr la **création de Rétinostop** et, au sein de cette association, la mise en place d'un réseau d'entraide constitué de **Correspondants régionaux**. J'ai assez souvent l'occasion de les entendre au téléphone et je peux témoigner de leur dynamisme, de leur enthousiasme et de leur grande disponibilité ».

Je vous remercie

**Madame Martine LORRAIN, Présidente de RETINOSTOP**

### Mot de la Présidente

Je vous remercie tous de votre présence et d'être aussi nombreux. En effet, 96 personnes sont présentes à cette assemblée. Aujourd'hui, pas de discours de ma part mais nous tenons à mettre à l'honneur deux équipes: lorsque l'on arrive à l'institut Curie, nous rencontrons les médecins, pédiatres et ophtalmologistes et tout de suite après nous sommes pris en charge par le personnel du service de pédiatrie au complet et il ne faut oublier personne: le secrétariat, la surveillante, Michèle DELAGE la psychologue, les infirmières, les auxiliaires et aide-soignantes et les intervenants bénévoles à l'hôpital de jour. D'autre part, lorsqu'il y a un hébergement à faire pour un traitement, la maison des parents Irène Joliot-Curie est d'une précieuse aide et je tiens à remercier Madame BOHET Odile, la directrice et toute son équipe.

Bonne assemblée à tous!

<b>Madame Laurence BONNIN, Secrétaire de RETINOSTOP</b>
---

### Bilan d'activité

Nous voilà réunis pour notre assemblée générale 2001 avec toujours plus d'adhérents qui s'impliquent au sein de notre association.

Comme chaque année nous avons un projet bien précis celui d'aider au dépistage et à la poursuite de la recherche sur les anomalies en génétique tumorale. Mr Couturier vous en parlera tout à l'heure.

Pour ce qui est de la vie du bureau celui-ci s'est réuni 3 fois cette année dont une fois avec le CA.

A ce propos la prochaine réunion du Bureau et du conseil d'Administration se déroulera le samedi 31 mars 2001

Cette année Mme BARRAL trésorière était démissionnaire ainsi que Mme Charpentier trésorière adjointe, toutes les deux étant parties à l'étranger.

Merci à Mr Adam comptable d'avoir soutenu le travail de Mme Lorrain nommée trésorière par intérim et d'avoir repris les comptes de l'association.

Cette année nous allons procéder au renouvellement d'1 tiers du bureau et du CA.

Rappel du rôle au sein du CA. C'est un rôle qui consiste à vérifier et à discuter sur les projets proposés.

Nous avons 3 places à pourvoir au sein du CA .

Cette année nous avons reçu plusieurs appels téléphoniques et ainsi soutenir moralement plusieurs familles.

Une aide matérielle a été apportée à une adhérente pour l'achat de son équipement informatique

Une aide ponctuelle a été également apportée à une famille dans le besoin.

2 cross ont été organisés à Metz le 23 octobre 2000 et le 7 novembre 2000

1 loto a été organisé en Normandie en septembre 2000.

Merci à la Mutuelle de l'Anjou d'avoir réédité des cartes postales.

Le rétinoblastome a été choisi comme sujet au cours du jubilé catholique 2000 par les écoles de Cherbourg.

Cette action a été génératrice de fonds pour Rétinostop

Notre association a adhéré à l'AFRG fédération des maladies orphelines et a participé à plusieurs rencontres dont un colloque au Sénat le 16 janvier 01

Une journée nez rouge a été également organisée.

Mme PLAIS-RICHARD vous en parlera plus tard.

Notre réseau Internet est maintenant opérationnel.

Les journaux en braille et disquettes sont disponibles sur demande .

Nous rappelons aux nouveaux adhérents que nous avons une boîte aux lettres en pédiatrie.

Rétinostop souhaiterait acquérir la reconnaissance d'intérêt public ces statuts et objectifs le lui permettant

Toutefois, l'accession à ce label devient de plus en plus difficile à obtenir compte tenu de certains précédents dans le domaine associatif et comporte aussi des contraintes

Nous serons donc obligés d'en décider lors de notre prochain CA.

### **Notre projet 2001**

Nous avons plusieurs possibilités :

En génétique tumorale

En génétique constitutionnelle

Thérapeutique expérimentale

Dépistage.

Le dossier du 4<sup>ème</sup> trimestre 2000 du bulletin de liaison des amis de l'Institut Curie a été consacré au Rétinoblastome

Notre réseau de correspondants s'agrandit

3 nouveaux membres nous ont rejoints, nous leur souhaitons la bienvenue.

Je laisse maintenant la parole à Eric Granjon afin qu'il vous expose le bilan d'activité des correspondants régionaux.

**Monsieur ERIC GRANJON, Vice-Président de RETINOSTOP et responsable des correspondants régionaux**

### Bilan des correspondants régionaux

- Poursuite de l'information des professionnels de la santé, services ophtalmo, médecins, crèches,....
- Forum optique à Tours, MEDEC 2000 à Paris, conférence sur le rétinoblastome avec le Dr DESJARDINS à Angers.
- Contacts avec KIWANI, la Ligue ...
- Manifestations: Loto, opération jubilé catholique an 2000, ventes de cartes (plus de 18.000Frs).
- Action en cours : Elaboration d'un guide du correspondant.  
Contacts et suivi de familles.
- Adhésion de nouveaux membres à l'association.
- Projet de mise au point d'un protocole pour le Rb de diagnostic pré implantatoire (DPI).
- Mariage de notre correspondant de Languedoc-Roussillon
- Arrivée de trois nouveaux correspondants régionaux.

### **Election des membres du C.A, il y a 3 postes à pourvoir:**

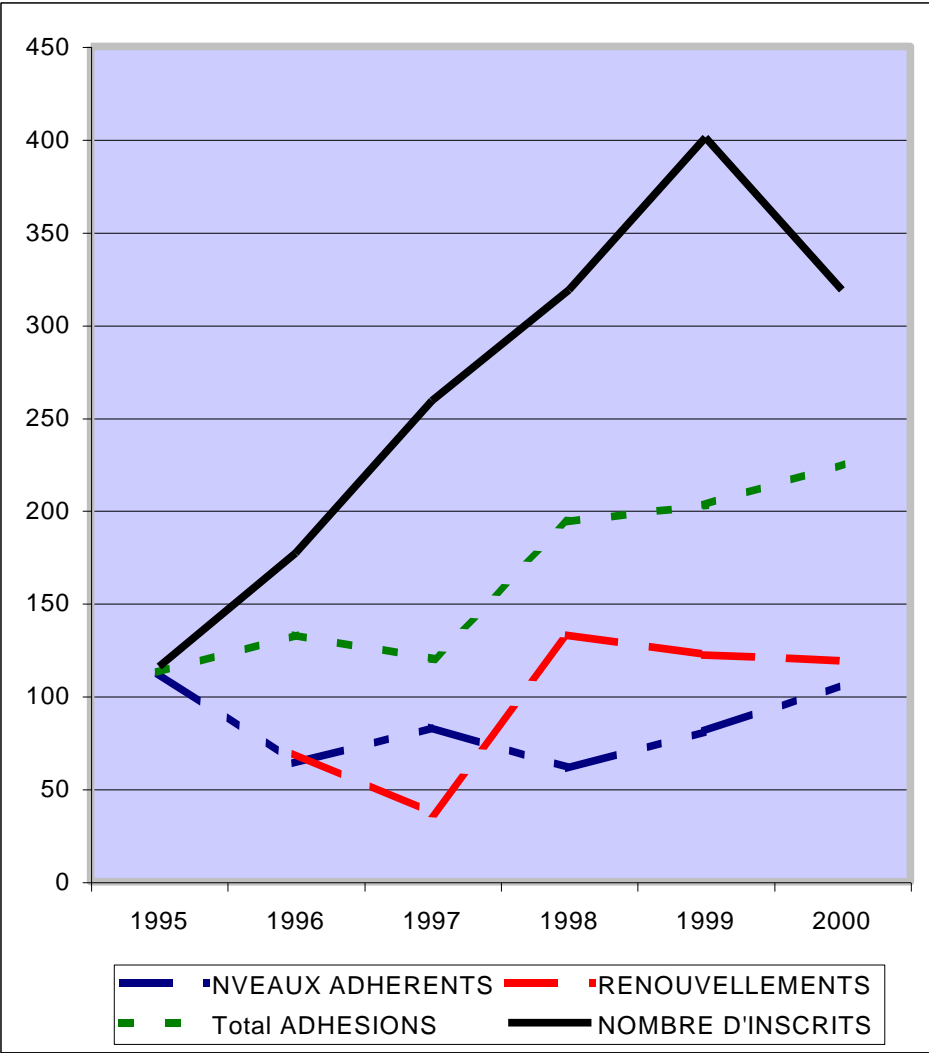
Sont élus:

- **Mr ADAM Denis** qui accepte d'être trésorier au sein du bureau
- Mr de MONCLIN Arnaud
- Mme RAY Marie-Françoise

Bilan financier

ADHESIONS

	1995	1996	1997	1998	1999	2000
NVEAUX ADHERENTS	113	64	83	61	81	106
RENOUVELLEMENTS		69	37	133	122	119
Total ADHESIONS	113	133	120	194	203	225
NOMBRE D'INSCRITS	116	177	259	319	401	319



## COMPTES 2000

	1 999		2 000				2000	
	REALISE		PREVISIONNEL		REALISE			REAL / PREV en %
	En Francs	En %	En Francs	En %	En Francs	En %		
<b>RECETTES</b>								
Dons	56 746,00 F	63%	65 000 F	58%	47 642,00 F	52%	-27%	
Nouvelles adhésions	8 100,00 F	9%	8 000 F	7%	10 600,00 F	12%	33%	
Renouvelts adhésions	12 200,00 F	14%	15 000 F	13%	11 900,00 F	13%	-21%	
Manifestations	9 918,50 F	11%	20 000 F	18%	20 129,00 F	22%	1%	
Ventes d'objets	3 000,00 F	3%	5 000 F	4%	1 470,00 F	2%	-71%	
<b>Total recettes</b>	<b>89 964,50 F</b>	<b>100%</b>	<b>113 000 F</b>	<b>100%</b>	<b>91 741,00 F</b>	<b>100%</b>	<b>-19%</b>	
<b>DEPENSES</b>								
Fonctionnement	11 583,16 F	18%	16 000 F	13%	15 137,10 F	16%	-5%	
Achat pour revente	-			0%		0%	-100%	
Divers	51 130,66 F	82%	110 000 F	87%	81 826,12 F	84%	-35%	
<b>Total dépenses</b>	<b>62 713,82 F</b>	<b>100%</b>	<b>126 000 F</b>	<b>100%</b>	<b>96 963,22 F</b>	<b>100%</b>	<b>-23%</b>	
<b>SOLDE DE L'ANNEE</b>	<b>27 250,68 F</b>		<b>-13 000 F</b>		<b>-5 222,22 F</b>			
<b>SOLDE CUMULE</b>	<b>83 107,44 F</b>		<b>70 107 F</b>		<b>77 885,22 F</b>		<b>11%</b>	

## BUDGET 2001

	2000		2001	
	REALISE		PREVISIONNEL	
	En Francs	En %	En Francs	En %
<b>RECETTES</b>				
Dons	47 642,00 F	52%	55 000 F	51%
Nouvelles adhésions	10 600,00 F	12%	11 000 F	10%
Renouvelts adhésions	11 900,00 F	13%	14 000 F	13%
Manifestations	20 129,00 F	22%	25 000 F	23%
Ventes d'objets	1 470,00 F	2%	2 000 F	2%
<b>Total recettes</b>	<b>91 741,00 F</b>	<b>100%</b>	<b>107 000 F</b>	<b>100%</b>
<b>DEPENSES</b>				
Fonctionnement	15 137,17 F	16%	20 000 F	17%
Achat pour revente		0%		0%
Divers	81 826,12 F	84%	100 000 F	83%
<b>Total dépenses</b>	<b>96 963,29 F</b>	<b>100%</b>	<b>120 000 F</b>	<b>100%</b>
<b>SOLDE DE L'ANNEE</b>	<b>-5 222,29 F</b>		<b>-13 000 F</b>	
<b>SOLDE CUMULE</b>	<b>77 885,15 F</b>		<b>64 885 F</b>	



Je vais vous rappeler le principe du travail que nous avons voulu développer et pour lequel vous nous avez généreusement aidés en début de l'année passée.

Nous cherchons à avoir une carte d'identité de la tumeur et applique les traitements qui seront les plus adaptés. Il nous faut donc caractériser le plus possible ces tumeurs.

Il y a une caractérisation qui est assez opérationnelle dans un certain nombre de type de tumeurs, c'est les marqueurs génétiques de ces tumeurs c'est ce qu'on essaie de faire avec le Rétinoblastome.

L'étude chromosomique nous montre que beaucoup d'anomalies sont des anomalies quantitatives du matériel chromosomique et qui caractérisent ces tumeurs il faut essayer de caractériser sur un grand nombre de tumeurs les déséquilibres ainsi observés.

Pour cela on utilise une technique qui consiste à extraire de l'ADN des cellules tumorales qui va être coloré en vert pour pouvoir le repérer ensuite.

Cet ADN tumoral va être mis en présence de chromosomes normaux. On observera que l'ADN tumoral ira s'accrocher sur les régions homologues qui sont présentes dans les chromosomes normaux. Tous les gènes vont aller se replacer sur les chromosomes normaux et comme nous aurons marqué l'ADN tumoral avec un produit fluorescent nous pourrons savoir automatiquement où il est allé s'accrocher sur les chromosomes normaux.

Il est possible de parcourir le long d'un chromosome tout son axe et de mesurer l'intensité de la fluorescence verte présente au niveau de ce chromosome. Nous repérons donc les régions chromosomiques qui sont déséquilibrées dans l'ADN tumoral. Après avoir fait l'étude des marqueurs nous rechercherons s'ils correspondaient à une tumeur particulièrement agressive ou bien qui avait résisté à une première chimiothérapie, nous ferons des corrélations avec des données cliniques et des suivis thérapeutiques.

L'année dernière, je vous avais parlé d'une étude préliminaire de ces déséquilibres qui avait porté sur une vingtaine de cas, nous en sommes maintenant à 60 cas grâce à l'aide de Rétinostop. Grâce à cette large étude, nous pourrons arriver à bien caractériser ces tumeurs et ce qu'il nous reste à faire c'est de pointer des régions qui peuvent avoir un intérêt clinique.

Pendant l'année qui vient nous allons poursuivre cette étude, nous espérons arriver au tour d'une centaine de cas et puis à partir de ce moment là nous ferons ces corrélations cliniques et je souhaite pouvoir vous présenter l'an prochain les premières conclusions de cette étude.

Questions posées :

**1 - Qu'est ce que vous entendez par corrélations cliniques ?**

Essayer de corrélérer la présence d'une anomalie génétique caractéristique et voir si ceci correspond à des tumeurs particulièrement agressives.

**2 - Cela peut avoir un lien avec un traitement ?**

Non pas encore, nous ne savons pas si cela pourra avoir un lien avec un traitement, c'est ce qui oriente notre étude.

**3 - Le matériel utilisé pour vos études vient toujours après une énucléation lorsqu'il n'y a pas un traitement conservateur de l'œil ?**

Oui bien sûr c'est pourquoi nous avons beaucoup de mal à montrer une corrélation entre un facteur biologique nouveau et le pronostic parce que heureusement l'immense majorité des enfants guérit et ne rechute pas et actuellement les décisions de traitement après l'énucléation sont basées non pas sur des critères biologiques mais sur des critères d'analyses microscopiques de l'œil. (Si la tumeur envahit au delà de la rétine le long du nerf ou dans l'épaisseur de l'œil), nous faisons des traitements post opératoires qui permettent dans l'immense majorité des cas d'éviter que cette maladie revienne.

Nos études permettront de mieux comprendre comment cette tumeur arrive. Un 2<sup>ème</sup> axe de ces études c'est l'orientation vers des thérapeutiques ciblées sur un gène particulier caractérisé.

<b>Mme STOPPA LYONNET, chef d'unité de cytogénétique = génétique constitutionnelle</b>
--

Mme Stoppa -Lyonnet exprime son émotion d'être à l'assemblée parmi des parents, des patients qui s'investissent au sein d'une association. Elle est donc responsable du service de génétique médicale de l'Institut Curie, un tout jeune service qui correspond néanmoins à une activité assez ancienne à l'Institut puisqu'elle a commencé depuis une dizaine d'années mais la reconnaissance de ce service dans son activité médicale ne date que janvier 99.

Elle nous présente la structure de ce service pour en comprendre le fonctionnement.

Ce service a 3 parties:

- 1) la génétique somatique, l'étude de toutes les altérations génétiques acquises au cours de processus tumoral, donc approche très génétique moléculaire
- 2) l'unité de cytogénétique qui a pour vocation d'avoir une approche chromosomique
- 3) l'unité de génétique constitutionnelle où est étudié tout ce qui est facteur de prédisposition génétique aux maladies tumorales.

La consultation génétique a lieu le vendredi matin et est réalisée en alternance par le docteur Gauthier-Villars et par Mme Stoppa-Lyonnet.

Cette consultation a pour vocation d'estimer le risque de récurrence de la maladie dans la famille et répondre aux questions posées par les parents ou les patients. L'objectif est donc dans un premier temps à partir de l'histoire personnelle du consultant et aussi de l'histoire familiale d'essayer d'examiner ces risques de récurrence de la maladie. De plus la génétique moléculaire et la cytogénétique viennent compléter cette étude pour tenter de repérer ces facteurs de prédisposition donc d'analyser le gène RB qui lorsqu'il est altéré constitue le facteur de risque.

L'analyse de laboratoire du gène RB est donc faite également à Curie.

A l'heure actuelle il est possible de repérer 2/3 des altérations constitutionnelles du gène RB quand elles existent.

#### Questions posées :

##### ***1- Qu'en est-il des études qui ont été faites du temps de vos prédécesseurs en relation avec Mme JUNIEN?***

Toute notre activité se fait en étroite corrélation avec le professeur JUNIEN et de principe avant toute consultation de génétique puisque nous voyons des patients qui ont déjà eu une consultation que ce soit à l'Hôpital des Enfants Malades ou ailleurs, nous nous préoccupons toujours de savoir ce qui a été fait auparavant donc soyez sans crainte si des résultats antérieurs et si des prélèvements anciens sont disponibles nous en avons connaissance.

Les 2/3 des altérations constitutionnelles du gène RB sont connues cela représente une très grande avancée médicale.

En effet, la génétique moléculaire ne cesse de faire de grands progrès tant dans ses connaissances que dans ses capacités d'examen.

L'analyse des gènes devient de plus en plus importante. Nous pouvons utiliser une technique de recherche d'altérations de gène déjà utilisée pour d'autres gènes, notamment les gènes de prédisposition au cancer du sein. C'est une technique quasi automatisée, l'exploration du gène est donc plus complète et plus rapide.

***2- Est ce-que la création d'un service comme le nôtre pourra permettre que les délais d'attente pour avoir les résultats d'une étude génétique soient écourtés ?***

C'est une de nos principales préoccupations. Je crois que le fait d'avoir à la fois l'activité de consultation et de laboratoire sera pour les personnes qui travaillent au laboratoire une motivation supplémentaire.

Toutes les études sont faites au cas par cas parce qu'à un cas peut correspondre une anomalie, une modification du gène RB différente.

L'organisation au sein de notre laboratoire nous permettra de communiquer les résultats entre 3 et 6 mois. Nous faisons des séries de 27 patients non apparentés entre eux, notre objectif étant de pouvoir faire 3 voire 4 séries d'analyses par an. Nous mettons en route une étude du gène RB tous les 3 à 4 mois.

<b>Mr DOZ, Pédiatre à Curie</b>
---------------------------------

### Les projets 2001

Mme Delage nous a fait part du projet auquel Rétinostop contribue et qui permet en fait de financer un mi-temps de psychologue. Ce projet associe Rétinostop à d'autres structures comme La Ligue Contre Le Cancer, la Fédération Hospitalière de France, l'Association des Parents et Amis des Enfants Soignés à Curie l'APAESIC et puis l'Institut Curie qui contribue pour moitié à ce salaire de mi-temps.

Il y a des projets de recherche génétique pour lesquels Rétinostop peut et souhaite continuer de contribuer afin d'aider le laboratoire de Mme Stoppa-Lyonnet pour l'étude de l'ADN constitutionnel c'est à dire essentiellement à partir de prise de sang du sujet et des membres de sa famille et là aussi il y a des questions de l'ordre de la recherche : ce fameux tiers de mutation non identifiées du gène RB, c'est un projet qui mérite d'être soutenu.

Il y a également un projet thérapeutique expérimental. Actuellement des chercheurs de l'Institut Curie qui travaillent à la faculté d'Orsay étudient des nouvelles modalités thérapeutiques pour mettre au point des composés chimiques qui sont très réactif lorsqu'on les stimule par un rayon laser c'est ce qu'on appelle les traitements photodynamiques Il y a une réaction chimique entre la molécule et le rayon laser qui fait que la cellule où est stocké le composant est détruite. Si on arrivait à mettre au point cette combinaison cela donnerait l'espoir de diminuer le recours à la chimiothérapie.

Le projet d'étude pilote du dépistage du Rétinoblastome par photographie au flash chez les petits enfants dans les visites systématiques du 9<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> mois est entrain de se bâtir.

L'incidence du Rétinoblastome est probablement de l'ordre de 1 sur 15000 à 20000 naissances avant de rendre systématique un tel dépistage il est apparemment indispensable d'en démontrer l'utilité lors d'une étude pilote .

Cette étude pilote aura peut-être lieu grâce à la collaboration du service de Protection Maternelle et Infantile de la Seine St Denis.

Ce département est un département où il y a beaucoup d'enfants et parmi ces enfants 65% consultent en PMI ce qui fait 14000 enfants chaque année.

L'intérêt direct du dépistage sera difficile à démontrer mais si on a une assiduité accrue dans l'attention portée à la leucocorie ou au strabisme, on pourra peut-être démontrer que le dépistage est important (durée minimale de l'étude : 3 ans).

### Questions posées :

***1- Question concernant l'analyse microscopique de l'œil lorsque malheureusement il y a eu énucléation.***

***Est ce que les moyens dont on dispose à l'heure actuelle sont satisfaisants ?***

***Cette analyse est ce qui est le mieux connu dans le domaine des décisions de traitement après énucléation?***

Les décisions ne sont jamais faciles à prendre et ne sont pas incontestables dans le monde entier...les enfants ne sont pas soignés de la même façon partout.

Il y a des critères classiques de cancérologie.

On parle d'une exérèse microscopique complète ou incomplète.

Dans le cas d' exérèse microscopique incomplète les marges de résection de ce qu'a enlevé le chirurgien ne sont pas saines, il y en a à la marge de ce que le pathologiste regarde au microscope cela veut dire que l'autre côté de la marge qui est restée dans l'individu malheureusement il y a encore des cellules cancéreuses.

On peut très bien voir au microscope si le nerf optique a été touché ou si la tumeur a franchi la coque de l'œil pour ces deux cas il faudra pratiquer une chimiothérapie et une radiothérapie post opératoire.

Quand l'examen microscopique révèle que seule la rétine et l'intérieur de l'œil ont été atteints il n'y aura pas besoin de traitement après énucléation.

Les enfants qui n'ont pas besoin de chimio représentent maintenant la majorité des patients du fait du diagnostic de plus en plus précoce.

***2- Ne pourrait-on pas faire connaître l'histoire de la photo flash dans des revues médicales montrant ce reflet blanc dans l'œil ?***

Cela a déjà été publié dans des revues ophtalmologiques et pédiatriques. Il y a eu aussi des journaux destinés aux parents. C'est même écrit très clairement maintenant dans les carnets de santé.

Cela n'empêche pas encore les diagnostics tardifs.

**Mr MUNIER, Ophtalmologiste et généticien, service universitaire d'ophtalmologie à Lausanne**

Exposé:

Traitements du Rétinoblastome dans le monde « à sa façon ».

Merci tout d'abord à tous de l'occasion qui m'est donnée aujourd'hui d'être parmi vous. Pour moi c'est une expérience un peu nouvelle, je m'occupe de cas de Rétinoblastome depuis 15ans, je côtoie les parents chaque semaine, pouvoir m'adresser à vous parents d'une association est nouveau et émouvant pour moi.

Merci à Mme Lorrain, à Mr Doz à Mme Desjardins.

Aujourd'hui, je vous parlerai en tant qu'ophtalmologue. Je voudrai associer mes collègues car la prise en charge du Rétinoblastome est une affaire d'équipe. Plutôt que de parler du Rétinoblastome géographiquement, je me propose de vous emmener dans un petit voyage dans l'histoire pour prendre une perspective historique parce que finalement le traitement du Rétinoblastome peut être répertorié en 3 grandes classes selon les pays.

Dans les pays en voie de développement où il n'y a pas de traitement, tout juste l'énucléation quand elle peut encore être tentée.

A l'opposé, il y a les pays développés où les traitements sont optimisés et toujours améliorés.

Entre les deux il y a les pays comme le bloc de l'Est qui ont accès à la médecine occidentale mais qui n'ont pas les moyens financiers car le traitement du Rétinoblastome est très onéreux.

Les pays sous-développés sont restés à un système de médecine du siècle passé où il n'y avait pas de traitement et où le Rétinoblastome était invariablement une maladie létale.

Dans la littérature médicale le Rétinoblastome n'est pas apparu historiquement sous la description de leucocorie, bien qu'au Xe siècle déjà les arabes avaient fait ce genre d'observation. En effet Razes, médecin arabe, avait décrit le reflet pupillaire on savait donc observer ce reflet, mais dans les annales historiques de la médecine nous n'avons aucune trace d'un Rétinoblastome, tumeur chez un enfant qui serait décrite sous la forme d'une leucocorie.

C'est un médecin hollandais Peter Pavius, anatomiste qui a décrit pour la première fois le Rétinoblastome après un rapport d'autopsie chez un enfant de 3 ans. La description qu'il nous a transmise parle de Rétinoblastome végétant ce que nous ne voyons plus sous nos latitudes mais qui est encore vrai dans les pays en voie de développement. Le Rétinoblastome n'est pas caractérisé par la leucocorie mais par des tumeurs végétantes qui sortent de l'orbite et envahissent les os du crâne.

L'énucléation était déjà proposée à cette époque fin XVIIe siècle, début XVIIIe siècle.

Les médecins de l'époque s'expliquaient le Rétinoblastome comme un conflit humoral qui entraînait un trop plein de bile noire et ils pensaient que ce trop plein était transféré au cerveau d'où il finissait par s'écouler dans l'œil produisant le Rétinoblastome. Le traitement n'était pas d'ôter l'œil mais il fallait extraire cette matière péçante soit par purge, soit par saignée, soit par cataplasme. Le traitement par énucléation qui était le geste qui sauve n'a été reconnu qu'à la fin du XIXe siècle.

Le Rétinoblastome était donc jusqu'à la fin du XIXe siècle une maladie systématiquement létale avec 0% de survie, c'est grâce aux traitements comme l'énucléation, les rayons externes puis par plaques, disques d'iodes, la chimiothérapie pour les formes extra oculaires que nous avons plus de 90% de survie à 5 ans de traitement.

Une grande avancée résulte aussi d'un protocole commun, en effet les spécialistes parlent maintenant le même langage par un système de classification des tumeurs selon leur grosseur et leur situation.

#### Questions aux Drs MUNIER, DOZ et LUMBROSO

***1- Aujourd'hui, dans la détection et la prise en charge du Rétinoblastome, bénéficie-t-on des mêmes chances partout en France ? Le réseau est-il assez étoffé en terme médical pour pouvoir reconcentrer ensuite les traitements ?***

*M. MUNIER :* " La situation doit être la même en France et en Suisse. Le réseau est suffisamment dense et comparable entre province et grands centres. Par contre, on se heurte fréquemment à des aberrations de traitements en Europe de l'Est et dans les pays du Maghreb, qui ne sont pas dus à notre système de santé mais que rencontrent des pays qui n'ont pas accès aux soins ». M. Doz complète la réponse :

« Une grande majorité des patients ayant un Rétinoblastome bilatéral est adressée à l'Institut Curie.

Les grands centres d'onco-ophtalmologie ( Lausanne, Essen, Londres, Paris) sont capables de proposer toute une panoplie de traitements conservateurs. D'autres centres en France permettent d'avoir accès localement à un certain nombre de ces techniques de traitement conservateur et d'effectuer les traitements sur place mais les indications spécialisées nécessitent une grande expérience onco-ophtalmologique. Les Rétinoblastomes unilatéraux étendus, souvent diagnostiqués chez des enfants plus âgés, sont souvent adressés en priorité pour la France à l'Institut Curie mais peuvent être également pris en charge dans d'autres villes ( pour l'énucléation) avec des résultats tous aussi bons. On a cherché à homogénéiser les critères de traitements post-opératoires dans l'étude de la Société Française d'Oncologie Pédiatrique citée ci-dessus."

***2 - Quel est le meilleur centre de soins pour notre enfant ? Nous n'avons pas un état des lieux des centres traitants la maladie. Nous sommes pris en charge par un centre et nous suivons ce qui nous est proposé. C'est alors que nous nous apercevons qu'il existe d'autres centres en Europe pouvant apporter des traitements plus pointus et plus précis.***

*M. MUNIER :* « Concernant l'énucléation , geste trivial pour un ophtalmologiste, il reste délicat chez un enfant car il s'agit d'ôter non seulement l'œil mais aussi le nerf optique et de faire une substitution du volume perdu par une prothèse orbitaire. Ce qui est régulièrement observé, c'est, dans certains cas, le manque de prothèse dans l'orbite et le fait d'avoir à ré-intervenir secondairement ( car il y va de la croissance osseuse orbitaire de l'enfant ), ce qui est fort détestable.

Les cas bilatéraux sont en effet adressés dans les centres mais pour les cas unilatéraux, il y a encore des tentations de traitements sur place, et c'est extrêmement dommage, car ils ne donnent pas toujours de bons résultats, les médecins n'ayant vu parfois qu'un cas dans leur vie. Il reste beaucoup de progrès à faire dans ce domaine ».

*M. DOZ* précise qu'il a rencontré, avec Mme DESJARDINS le médecin adjoint au médecin chef de la CNAM et a obtenu une lettre de sa part destinée à tous les médecins de CRAM, stipulant que, pour cette maladie-là , il ne devait y avoir aucun obstacle au transfert de l'enfant vers l'Institut Curie. Les décisions de transferts très fréquentes dans le cas du rétinoblastome, dépendent des constatations du médecin faisant le diagnostic. Il y a quelques enfants pris en charge dans d'autres centres. Rappel : Sur 800 000 naissances par an, l'incidence est de 1 /15 000 par an, soit environ 60 cas par an, d'enfants majoritairement français traités à l'Institut Curie. Ceux qui ne sont pas suivis à Curie peuvent très bien être soignés dans des centres régionaux.



**3 - Chaque parent devrait avoir le choix du centre de soin de son enfant en terme de décision.**

*M. MUNIER* : « L'information devrait être de plus en plus accessible à tous maintenant grâce au site Internet , outil très important dans ce domaine».

**4 - Avec le site Internet, nous commençons à être connus et contactés de plus en plus par des personnes étrangères. certaines sont confrontées à des délais de soins, parfois décisifs sur la santé de l'enfant (vu le développement rapide de la maladie ), dus notamment à des démarches administratives difficiles (obtention de visas par exemple...). Que peut faire l'association ?**

*M. DOZ* : Le mieux serait que des moyens humains et techniques soient disponibles dans l'avenir dans beaucoup de pays en renforçant les liens de formation des médecins étrangers (comme cela s'est fait au Maroc). Malheureusement, l'association ne peut pas résoudre à elle seule les problèmes administratifs propres à chaque pays. L'autre danger d'arrivée tardive dans les centres est la prise en charge où la place de la chimiothérapie deviendrait systématiquement trop grande car les pédiatres spécialisés dans les cancers de l'enfant sont habitués à la chimiothérapie. Lorsqu'ils ne travaillent pas de façon bien coordonnée avec un ophtalmologue spécialisé dans le domaine des tumeurs de l'œil, ils peuvent avoir tendance à prolonger inutilement une chimiothérapie initiale.

*M. MUNIER* ajoute: « certains patients ont eu parfois 12 voire 15 cycles de chimio sans contrôle alors qu'on sait que 3 ou 4 cycles sont suffisants ».

Suite aux projets de nouveaux traitements développés précédemment, *M. MUNIER* ajoute qu'il y a une autre perspective (à part la photo dynamique) assez prometteuse : la chimiothérapie focale. « Il s'agit d'une injection sous ténonienne souvent utilisée comme adjuvant à la chimiothérapie systémique dans les cas qui le nécessite. Mais il y a à l'étude des protocoles de chimiothérapie focale par ionthoforèse, procédé permettant de faire pénétrer à l'intérieur de l'œil des chimios avec des avantages évidents et efficaces, par exemple la répétition de ces cycles ( on n'a pas besoin d'attendre que l'enfant récupère de ces effets secondaires systémiques). Ce sont des perspectives actuellement à l'évaluation sur des modèles animaux, en particulier aux USA. Mais au cours de ces prochaines années, ces méthodes seront certainement introduites en clinique ».

« Quels sont les progrès que l'on peut attendre de la radiothérapie ? poursuit *M. MUNIER*. Il y a des perspectives avec la Stéréotaxie aux protons. On pourra sous peu faire des plans de traitements aux protons : dose distribuée d'entrée de telle manière que l'on touche le moins possible les structures osseuses, qui doivent être épargnées pour limiter le risque de deuxième tumeur. On délimite alors un volume d'irradiation extrêmement précis (d' $\frac{1}{2}$  mm à 1 mm) pour permettre des indications très spécifiques ».

*Implants et rejets* : « dans les années 90, on a introduit des implants intégrables en corail ( avec colonisation des tissus et intégration à l'organisme) enrobés dans de la sclère de donneurs, obtenue de banques d'organes liées aux hôpitaux ophtalmologiques et qui donnaient d'excellents résultats. En 94/95, l'utilisation de ces sclères a été suspendue à cause de la maladie de Creutzfeld-Jacob et nous avons eu des difficultés d'enrobage pendant deux années. Par manque de matériel, il a fallu trouver de nouvelles solutions : faire une autogreffe d'Aponérose temporale ou faciolata ou autre, ce qui donnait de très bons résultats . Il faut savoir que toute sphère en corail doit être enrobée pour éviter des risques d'expulsion et d'exposition ». « Le vicryl aussi est utilisé de façon très satisfaisante » souligne *Mme LUMBROSO*. *M. MUNIER* précise qu'il l'apprécie aussi et qu'il offre une bonne sécurité ( pas de rejet). Egalement, certains risques sont plus importants qu'avec l'Aponérose de l'enfant.

L'oculariste doit prendre des précautions ( faire une empreinte, par exemple) afin d'éviter tout appui sur l'Apex et donc toute exposition. Dans le cas contraire, cela nécessite une ré-intervention sur l'orbite non souhaitable et détestable pour tous.

***5 - Peut-on préconiser très tôt chez des enfants des greffes dermo-graisseuses plutôt que des implants plus intéressants dans le futur ?***

*M. MUNIER* : « ces indications existent mais sont réservées à des complications de l'implantation de matériel classique »

***6 - Pour certains cas, des greffes de rétine sont-elles possibles à l'avenir ? (transplantation)***

*M. MUNIER* : « Ce serait imprudent de répondre par la négative. Cependant, si l'énucléation est intervenue tôt chez l'enfant, il n'y a plus eu de développement du cerveau visuel correspondant et toute chance de récupération semble totalement aléatoire.

Pour une énucléation tardive sur un oeil ayant déjà développé une acuité visuelle, on pourrait imaginer (étant donné que le cerveau correspondant a un potentiel qui permet de traiter les images venant de ce côté) une prothèse d'un type ou d'un autre, mais avec une qualité de vision que l'on ne peut actuellement pas déterminer. Cela semble très problématique voire non réaliste ».

« Même pour un enfant ayant conservé son oeil, souligne *Mme LUMBROSO*, il reste l'acquisition de l'apprentissage de la vue. Il est difficile d'imaginer que l'on puisse secondairement induire un développement nerveux correspondant à une zone de rétine même implantée ». « Indépendamment de la réponse donnée en terme secondaire, il est aujourd'hui inenvisageable d'ouvrir l'œil et d'enlever la tumeur de la rétine pour mettre une greffe rétinienne normale. On risquerait, d'un point de vue cancérologique, une dissémination de la maladie dans l'orbite et cela deviendrait beaucoup plus grave sur le plan vital ».

### **7 - Information souhaitée sur la protonthérapie d'Orsay :**

*Mme LUMBROSO* : « Il s'agit d'un accélérateur de particules utilisé aujourd'hui de façon médicale pour irradier de façon élective des tumeurs malignes intraoculaires chez l'adulte. Pour l'instant, il y a des problèmes techniques pour une utilisation chez l'enfant (fixation de l'appareillage, anesthésie...) ». *M. MUNIER* : « C'est une caractéristique de tous les centres.

Ayant développés une protonthérapie à visée oncologique oculaire utilisant en fait des centres de physique nucléaire à faisceau horizontal, non médicalisés. Il faudrait pouvoir créer un appareil désigné à un usage ophtalmologique pédiatrique avec un faisceau vertical, dans une unité médicale, d'où les problèmes actuels de technique et de sécurité. Le projet d'avoir à disposition un cyclotron stéréotaxique de 30 tonnes à Lausanne est en voie de réalisation. Il pourra être dirigé au millimètre dans tous les axes de l'espace, mais pour des indications très précises et rares ».

### **8 - Utilisation séquentielle de chimiothérapie et de radiothérapie :**

*M. MUNIER* : « Problème des doses devant être délivrées à la tumeur souvent difficile à déterminer. L'Intervention se fait avec des rayons après la chimiothérapie. Son utilisation est fréquente. Principe : si la tumeur peut-être réduite à un volume qui la rende accessible à une plaque, l'utilisation est possible. Si, au contraire, la tumeur reste trop importante après la chimio réduction pour être traitée de manière focale, on irradie totalement l'œil. Les protons pourraient amener une indication intermédiaire entre l'irradiation totale et la plaque.

L'association des deux ne donneraient pas plus de résultats que la radiothérapie externe seule.

Son utilisation est donc prévue dans certains cas bien précis. Les traitements commencent souvent par une chimio même si elle est jugée insuffisante car on est réticent à appliquer une radiothérapie chez un très jeune enfant ( problème de croissance osseuse) ».

### ***9 - La radiothérapie induit-elle des tumeurs secondaires ?***

*M. MUNIER* : « Oui, cela semble vrai surtout chez des patients de moins de 12 mois, d'où le bénéfice que l'on a à retarder le plus possible la radiothérapie. *M. DOZ* a la même expérience que *M. MUNIER* : « Les indications d'irradiation externe d'emblée sont devenues plus rares. Elles sont souvent précédées d'une phase de chimiothérapie réduisant le volume tumoral. L'association séquentielle des deux est très souvent indiquée ».

### ***10 - Une transplantation complète de l'œil est-elle possible ?***

*Mme LUMBROSO* : « Pour l'instant, cela reste un problème majeur. L'œil et la rétine sont des structures nerveuses qui se détruisent rapidement et il n'est pas possible actuellement de rétablir la fonction du nerf optique. Le problème n'est pas de remettre un globe à la place d'un autre mais que la connexion nerveuse s'effectue. De plus, la nécrose rétinienne se fait en quelques heures ».

### ***11 - Concernant le risque de seconde tumeur, de sarcome osseux, peut-il y avoir, en pré-adolescence, une possibilité de dépistage précoce par des marqueurs tumoraux, avant l'apparition symptomatique ?***

*M. DOZ* : « Les marqueurs tumoraux, lorsqu'ils existent, sont spécifiques des types de tumeurs qu'ils sont supposés marquer. Dans les tumeurs secondaires auxquelles la prédisposition héréditaire du Rétinoblastome expose, ce sont essentiellement des sarcomes osseux ou des parties molles qui n'ont pas de marqueurs. Les autres tumeurs auxquelles le sujet peut être rarement exposé n'ont pas de marqueurs non plus. L'attention portée aux symptômes apparemment banals chez un sujet est le premier "marqueur" important dont on dispose. Chez un sujet à risque qui décrit des symptômes compatibles avec l'hypothèse d'une deuxième tumeur, on fait des examens performants beaucoup plus rapidement que chez n'importe quel sujet. C'est ce qui justifie qu'il y ait un suivi cancérologique régulier car c'est de l'ordre de l'information progressive de l'enfant, de l'ado, puis du sujet adulte.

Il faut avoir une vigilance extrême entre deux consultations et faire examiner l'enfant si une douleur osseuse persiste. On fait par exemple très rapidement une scintigraphie chez un sujet à risque »

## ***12 - Qu'est-ce qui amplifie le risque de deuxième tumeur ?***

*M. DOZ*: « Tous les sujets qui ont un Rétinoblastome avec prédisposition génétique, donc une anomalie constitutionnelle du gène du Rétinoblastome qui expose par nature à un risque de cancer, sont concernés. Le gène RB code pour une protéine qui a un rôle très important dans la régulation du cycle cellulaire dans toutes les cellules de l'organisme. Dans les premiers mois et années de vie, ces sujets font une tumeur rétinienne avec une pénétrance très élevée, c'est à dire que l'on considère que 90% des gens porteurs d'une anomalie constitutionnelle du gène RB font un Rétinoblastome. Parmi ceux là, certains font un deuxième cancer qui est souvent un sarcome, parfois complètement indépendant des traitements et notamment de l'irradiation. On a pu en effet parfois constater la survenue d'un sarcome du fémur qui n'est pourtant pas du tout dans le champ de l'irradiation. Mais comme les traitements étant eux-mêmes des modalités qui interagissent avec les gènes des cellules ( y compris la chimio), ils peuvent majorer le risque dû à la prédisposition génétique. La proportion de sarcomes qui sont dans le champ d'irradiation est élevée. Plus on évite l'irradiation, mieux on pense pouvoir diminuer le risque de cancer secondaire.

Cependant, on ne peut pas toujours l'éviter, ni supprimer l'emploi de médicaments eux-mêmes mutagènes et en plus on est face à un syndrome de prédisposition au cancer. Des statistiques ont été publiées, parfois alarmistes, notant une prédisposition accrue chez 50% de malades très anciens (années 40) Les traitements actuels (chimio, carbolaser...) sont récents (env.6 ans) et permettent peu de recul. Mais l'utilisation de la chimiothérapie dans le Rétinoblastome a 25 ans et tous les efforts actuels dans le monde tendent à diminuer l'indication de la radiothérapie externe. On n'efface jamais tous les risques. On essaie de développer l'utilisation des chimio intraoculaires ou des traitements photodynamiques qui auraient moins de risque théorique de favoriser la survenue de deuxième cancer.

**Mr et Madame CALBO Philippe et Erika et Mr GRAISSET Benoît**

Mr et Madame CALBO Philippe et Erika et Mr GRAISSET Benoît nous ont présenté le nouveau site INTERNET. Cet exposé sera dans le journal d'octobre.

**Mr VERRIEN Dominique, correspondant régional de l'Ile de France**

Mr VERRIEN Dominique nous a parlé de son expérience et son témoignage sera dans le prochain journal.

**Madame PLAIS-RICHARD, représentante de la F.M.O ( fédération des maladies orphelines - A.F.R.G) et coordinatrice de l'opération Nez Rouge**

Son exposé sur la F.M.O (Fédération des Maladies Orphelines) fera également partie du journal d'octobre. Vincent LAGAF' est à nouveau le parrain des Jours du NEZ ROUGE.

*Martine LORRAIN rappelle aux adhérents que chacun peut organiser une journée Nez Rouges dans sa région en la contactant et en se mettant en rapport avec Mme PLAIS-RICHARD au 01.43.25.98.00*

*Pour information : Journée Nez Rouge organisée à Metz les 15 et 16 Juin.*