



Le Journal de

Rétinostop

Cher adhérent,

Ce journal de novembre rend compte de la suite des interventions à notre Assemblée Générale de janvier dernier. Trois projets médicaux soutenus par Rétinostop y sont détaillés ainsi qu'une présentation sur la cataracte et la pose d'un implant artificiel.

Nous vous remercions de votre soutien et vous souhaitons une bonne lecture.

Mme LORRAIN et les membres du bureau.

2^{ème} partie du compte-rendu de l'Assemblée Générale du 22 janvier 2011.

■ **« *Projet de développement de centres de traitement du rétinoblastome en Afrique* » :**
Pr Pierre BEY, Chargé de mission à la présidence de Curie, Président de l'AMCC (l'Alliance Mondiale Contre le Cancer) et Dr Laurence DESJARDINS, Chef du service du département ophtalmologique de l'Institut Curie.

Programme d'aide au développement de centres de traitement du rétinoblastome en Afrique

Le Professeur Pierre BEY est chargé de mission à la présidence de l'Institut Curie et Président de l'AMCC (l'Alliance Mondiale Contre le Cancer). Il s'agit d'une branche française de l'INCTR (International Network of Cancer Treatment and Research) basée à Bruxelles et incluse dans un réseau de recherches et traitements en cancérologie de la femme et de l'enfant, dans des pays à faible revenu.

Le Professeur BEY est mandaté par l'Institut pour structurer les relations avec les pays en voie de développement dans le domaine de la cancérologie et s'exprime au nom de l'Alliance Mondiale contre le Cancer (S. PERRIER-BONNET), au nom des équipes compétentes en Afrique et des équipes de l'Institut Curie (L. DESJARDINS, F. DOZ, I. AERTS). M. BEY insiste sur le fait que les équipes françaises sont là pour aider les équipes africaines mais non pour se substituer à elles.

Le rétinoblastome est **une tumeur rare touchant 1 cas pour 16000 naissances.**

- On compte 50 cas par an en France et **plus de 2 200 cas/an en Afrique où la population est nombreuse et très jeune** (1 milliard d'individus dont 450 millions d'enfants de moins de 14 ans)

- Plus de 95% de cas de guérison en France et **moins de 40% en Afrique**, dues à un diagnostic tardif, mais aussi à un accès limité aux moyens diagnostiques et thérapeutiques. On constate que 70% des enfants ont une forme extra oculaire, surtout en Afrique subsaharienne, avec une évolution de plusieurs années avant d'atteindre l'hôpital, lorsque toutefois ils l'atteignent.

Constat : plus le diagnostic est précoce, plus le traitement est simple, plus les chances de guérison sont élevées, moins les séquelles et le coût sont importants. Ces pays dépensent beaucoup d'argent pour traiter des tumeurs très évoluées et pour des résultats médiocres.

Programme rétinoblastome :

Ce programme général d'aide au diagnostic, au traitement et à la réhabilitation des enfants atteints de rétinoblastome est mis en place conjointement avec l'AMCC/INCTR, le GFAOP (Groupe Franco Africain d'Oncologie Pédiatrique développé par le Pr Jean LEMERLE de l'Institut Gustave Roussy), et l'Institut Curie.

1ère phase: déclinaison de ce programme au Mali, au Soudan, puis au Congo, en République démocratique du Congo et au Maroc.

- **Améliorer le diagnostic précoce** par l'information et la formation. Certains documents français de l'Institut Curie et de Rétinostop pourront être utilisés mais devront être transposés et adaptés aux conditions locales (par des personnes sur place)
- **Faciliter l'accès au traitement de base et son acceptation.** Il faut comprendre les raisons du refus des parents pour les contourner. Appel à la médecine traditionnelle. Une des raisons est le manque de prothèse après énucléation.
- **Aider au diagnostic précis de l'extension** (imagerie et pathologie)
- **Faciliter l'accès aux traitements ophtalmologiques conservateurs, au traitement médical et à la radiothérapie.** Dans les 53 pays africains, 23 n'ont pas de radiothérapie. L'accès à la chimiothérapie est variable selon les pays.
- **Aider au diagnostic génétique** et à l'identification des familles à risque
- **Rendre accessibles les traitements très spécialisés**
- **Aider à la réhabilitation des enfants guéris**

– Promouvoir la recherche

- **Objectif :** améliorer le diagnostic précoce en faisant en sorte d'être capable de répondre de façon efficace à la prise en charge de patients plus nombreux, dans des délais courts et avec des moyens adéquats. Il ne faut pas donner de l'espoir à des parents si on ne peut pas aider les unités locales à résoudre l'ensemble de ces problèmes.
- **Méthode :** soutenir la création de centres de référence africains régionaux en appuyant des équipes existantes motivées et en adaptant les moyens aux situations locales.
L'idée est de créer des centres de référence en Afrique avec une optique régionale.

Le programme démarre avec Bamako (Mali) déjà bien équipé et Wad Madani (Nord-Soudan)

- A Bamako se trouvent le IOTA (Institut Ophtalmologique Tropical de l'Afrique) ainsi qu'une unité pilote du GFAOP (Groupe Franco Africain d'Oncologie Pédiatrique) et les autorités travaillant sur un plan d'actions 2011-2013.

La pauvreté est très importante au Mali puisque la plupart des familles ont moins de 1 euro par jour pour vivre.

- A Wad Madani se trouve une unité de pédiatrie de l'Institut universitaire de cancérologie. Des échanges sont mis en place avec l'Institut Curie (voyages prévus)

- **Impact :** à terme, 5 pays seront concernés avec 330 cas par an traités.
On peut attendre une guérison pour 100 enfants de plus par an et 30 cas de cécité évités.
- **Coût :** environ 500 € pour traiter un enfant (totalité de la prise en charge médicale)

Information :

Lors de son Conseil d'Administration d'Avril 2011, l'association Rétinostop s'est engagée à soutenir cette action financièrement sur plusieurs années mais aussi à apporter sa contribution dans l'élaboration de documents adaptés à l'Afrique (livrets, affiches...)

Dans le cadre de ce projet, le Professeur BEY a eu l'occasion de partager les difficultés rencontrées en Afrique avec l'Association « Signe de Vue », qui œuvre en France pour lutter contre le rétinoblastome en Afrique noire.

■ « **Dosimétrie instantanée pour traitements par voie intra-artérielle du rétinoblastome** » :
Raphaël BLANC, équipe de neuroradiologie interventionnelle à la Fondation Rothschild

Dr Raphaël BLANC :

« Je vous remercie pour votre invitation et votre présence.

Je vais vous présenter brièvement une technique qui s'est développée récemment et qui a pour but de favoriser la conservation du globe oculaire dans la prise en charge du rétinoblastome. Il s'agit d'un procédé de cathétérisme hyper sélectif de l'artère ophtalmique qui est responsable de la vascularisation de la rétine. Cela nous permet de délivrer directement in situ, au niveau du croissant choroïdien, les chimiothérapies visant à réduire les tumeurs et aider au traitement du rétinoblastome ».

Pourquoi un nouveau traitement ?

Nous en avons déjà parlé ensemble : il s'agit essentiellement d'éviter l'énucléation. C'est également nécessaire pour essayer de diminuer la toxicité des chimiothérapies en les délivrant à des doses moins importantes, directement in situ.

Cette idée est déjà ancienne (années 1950) avec à l'époque une injection des chimiothérapies dans la carotide interne d'où débouche l'artère ophtalmique. Cette idée avait été proposée notamment pour les cas dépassés (cf. classifications REESE ou ABC).

Une grande expérience s'est déroulée au Japon où l'énucléation est traditionnellement mal acceptée. La majorité des traitements y a été réalisée.

Explication du processus à l'aide de photos :

Cliché 1 : nous introduisons un cathéter au niveau de la carotide interne du cou et injectons le médicament à ce niveau. Nous constatons alors qu'une partie seulement du produit se trouve dans l'artère ophtalmique. Afin de palier cet inconvénient, nous pouvons effectuer une occlusion temporaire de la carotide.

L'idée qui se développe aujourd'hui, notamment grâce à la fabrication de micro cathéters, est de rentrer directement dans l'artère ophtalmique, que l'on peut cathétériser de manière hyper sélective, afin d'injecter le médicament, le Melphalan.

Cette nouvelle expérience a été récemment rapportée par des équipes américaines. C'est à partir de celle-ci que le Dr LUMBROSO et notre équipe, avons commencé à prendre des contacts pour essayer de développer cette technique. En effet, l'équipe de neuro-radiologie interventionnelle de la Fondation Rothschild est historiquement en avance et très développée en ce qui concerne les techniques de cathétérisme intra crâniens pour les traitements des anévrysmes et des malformations, mais également pour des désobstructions de l'artère ophtalmique par voie endo-vasculaire.

Cliché 2 : nous pouvons observer un micro cathéter qui est pré formé (moins de 0,5 mm de diamètre) pour rentrer à l'intérieur de l'artère ophtalmique et l'emboliser (provoquer l'embolie) afin de réaliser le traitement.

Cela se déroule dans une salle en condition de bloc opératoire. Nous observons les différents appareils de radiologie que nous utilisons. Ils nous permettent de cathétériser les artères par voie endo vasculaire. La technique est de suivre la progression du cathéter sous rayons X afin d'arriver jusqu'à l'artère ophtalmique. Nous procédons à une anesthésie générale au niveau de l'artère fémorale. Dans un premier temps, nous montons un premier cathéter, « le cathéter porteur », jusque dans le cou (carotide interne). A travers ce premier cathéter, nous en insérons un second, « un micro cathéter », qui rentre au niveau de l'artère ophtalmique et qui nous permet de délivrer la chimiothérapie.

Comment procède-t-on ?

Cela se déroule sous anesthésie générale et l'hospitalisation est actuellement de deux nuits. Ce traitement se fera bientôt avec une seule nuit d'hospitalisation. Nous voyons l'enfant et ses parents. Tous les patients sont généralement envoyés par l'Institut Curie. Nous leur expliquons la technique et les possibilités qui s'offrent à nous. Nous nous engageons en général pour une série de trois séances espacées d'un mois chacune.

Le médicament est délivré à une dose standard (5 mg), correspondant à un tiers de la dose qu'un enfant de 2 ans reçoit par chimiothérapie classique. En effet, notre objectif est d'arriver à diminuer la dose, car celle-ci est donnée plus localement, avec une concentration plus importante.

Un exemple de traitement : C'est un patient récemment traité pour un Rétinoblastome unilatéral non familial avec un grade assez sévère. Il présentait une «masse» unique et n'avait pas eu de traitement précédemment. Nous avons proposé une cure de chimiothérapie, répétée à 3 reprises, l'objectif étant de réduire la taille de la tumeur afin qu'elle soit accessible aux autres traitements complémentaires. Cela ne se veut pas être un traitement unique, mais il est mis en œuvre dans le cadre d'une coopération avec toutes les autres possibilités thérapeutiques.

Pour le moment, nous réalisons une **étude sur un an**, qui va certainement se poursuivre avec le protocole de recherche clinique dont ont parlé le Dr Livia LUMBROSO et le Dr Isabelle AERTS. Le cathétérisme a été possible dans chaque cas alors que c'est une procédure relativement difficile.

En effet, le cathétérisme jusqu'au cou est assez facile chez les enfants, mais la carotide est encore tortueuse. Arriver à rentrer dans l'origine l'artère ophtalmique peut être assez délicat. Nous aboutissons actuellement à une conservation du globe oculaire dans 50 %, mais ceci n'est qu'un résultat préliminaire car nous avons encore beaucoup de choses à discuter et à développer. Nous souhaitons particulièrement essayer de réduire la dose de rayons X délivrée aux patients pendant l'acte chirurgical. Nous menons une politique de restriction de cette dose de rayons. Pour se faire, nous disposons d'un ensemble de moyens techniques, mais le fait pour l'opérateur d'être au courant de ceci lui permet d'être particulièrement vigilant. Nous avons eu une réunion ici il y a un an, et ce point apparaît comme important pour la communauté médicale de Curie qui m'avait alerté. Nous avons donc pris réellement conscience de cela et avons diminué les doses de rayons.

En effet, nous savons que cela peut avoir une incidence sur le cristallin mais également à terme sur les tumeurs radio induites. Les chimiothérapies administrées aux patients constituent aussi un des risques de tumeurs secondaires.

Le Dr BLANC présente à l'assemblée un graphique des résultats et du temps de traitement.

L'Association Rétinostop nous aide également dans notre démarche. Nous venons grâce à vous d'acquérir un matériel qui nous permet de mesurer en temps réel la dose de rayons délivrée au patient. C'est un petit appareil munis de capteurs placés à différents endroits qui nous permet d'affiner davantage notre radio protection. Même si les temps de scopie restent encore longs pour certaines séances, nous avons déjà beaucoup progressé dans ce domaine.

Nous sommes engagés pour un protocole de recherche clinique et espérons avoir de bons résultats.

Je vous remercie pour votre attention ».

QUESTIONS/REPONSES :

Martine LORRAIN interroge l'Assemblée concernant d'éventuelles questions, auxquelles le Dr BLANC répond.

- Question : « Pourquoi utiliser l'artère fémorale pour effectuer le cathétérisme ? »

- Dr BLANC : « Il y a plusieurs raisons : d'une part, piquer directement dans la carotide est plus difficile et il y a moins de complications possibles avec l'artère fémorale. En effet, l'artère carotide vascularise le cerveau. D'autre part, cela est moins dangereux pour l'opérateur qui répète beaucoup de gestes : situé près de la jambe, il est plus éloigné de la source de rayons que s'il travaille directement sur la carotide. C'est une radio protection plus grande pour l'opérateur ».

- Question du Pr BEY : « Merci pour votre exposé. Vous avez dit que c'est un moyen nouveau de traitement, ce qui est vrai dans la mesure où il est à présent développé avec des moyens technologiques fins. Vous avez également cité les travaux japonais. Je rappelle que la technique avait également été utilisée à l'Institut Curie dans les années 1950-1960. Est-ce qu'en termes de dose et de résultats vous avez pu vous resservir de ces travaux, ou tout était-il à refaire ? »

- Dr BLANC : « Je vais avoir du mal à répondre à cette question. En effet, pour le moment nous avons adopté le protocole développé à New-York, sans l'avoir du tout modifié. Il existe d'autres médicaments qui sont utilisés, mais pour le moment, nous nous sommes focalisés sur l'utilisation du Melphalan ».

- Pr BEY : « C'était également du Melphalan qui était utilisé à Curie ».

- Pr DOZ : « Je crois que la réelle nouveauté n'est pas le Melphalan mais le cathétérisme de l'artère ophtalmique ».

- Dr BLANC : « Les Japonais ont raffiné leur technique en bouchant temporairement la carotide au-dessus de l'artère ophtalmique, ce qui permet de délivrer la majorité du produit dans celle-ci et non dans la circulation cérébrale. Il existe également de nombreuses branches de la carotide au niveau du siphon qui peuvent s'ouvrir, ce qui rend encore plus précis le cathétérisme hyper sélectif de l'artère ophtalmique ».

- Question : « Est-ce que cette technique peut fonctionner lorsque les tumeurs ont envahi le vitré ? »

- Dr DESJARDINS : « Non, cela ne fonctionne pas très bien dans le vitré. Cette technique agit beaucoup mieux dans la zone du décollement de rétine. Pour le moment, nous ne l'utilisons pas pour tous les enfants. Nous sélectionnons les cas pour lesquels nous pensons que cela sera particulièrement utile ».

- Dr BLANC : « Notre équipe de radiologie n'intervient pas du tout dans la sélection des patients (ce qui sera peut-être le cas dans le futur PHRC). Ce sont les équipes de Curie qui nous réfèrent les patients ».

- Question : « Comment réagit l'artère ophtalmique à ces divers traumatismes ? »

- Dr BLANC : « Nous constatons que l'artère ophtalmique a tendance à se « spasmer » (= se resserrer autour du cathéter), comme la plupart des artères intra crâniennes, lorsque nous insérons un cathéter. Elles peuvent même se thromboser (= s'obturer du fait d'une thrombose). Ce qu'il faut savoir, c'est que l'artère ophtalmique peut être sacrifiée à son origine. En effet, il y a toujours une suppléance par la carotide externe. C'est d'ailleurs une voie que nous avons utilisé pour cathétériser l'artère ophtalmique lorsque celle-ci était bouchée à son origine. En résumé, l'artère ophtalmique réagit souvent «mal» car elle se spasme. Nous devons donc parfois attendre avant d'injecter le produit, mais nous n'avons jamais eu de complication sur la vision, ni de problème de toxicité générale, ni de thrombose des artères fémorales ».

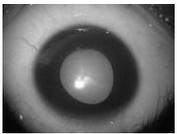
- Pr DOZ : « Je trouve cela impressionnant que nous ayons parlé successivement du rétinoblastome en Afrique et de cette technique. En Afrique, nous faisons tout ce que l'on peut pour que l'énucléation soit possible à un stade suffisamment précoce afin de sauver la vie de l'enfant. Lorsque nous rencontrons, Laurence DESJARDINS, Pierre BEY et moi-même, nos collègues de Bamako, ils nous précisaient que 70% des enfants qu'ils voyaient présentaient une atteinte extra oculaire orbitaire ou métastatique. Par conséquent, dans certains cas, l'énucléation est un privilège pour sauver la vie. Dans d'autres cas, il est possible en France de mettre en œuvre ce protocole hyper sophistiqué. C'est un contraste très saisissant, sachant qu'il y a beaucoup plus d'enfants dans le monde atteints de rétinoblastome avec formes évoluées, que d'enfant ayant accès aux traitements sophistiqués ».

■ « *Cataracte et pose d'implant artificiel* » : Dr Georges CAPUTO, Chef de service du département ophtalmologique de la Fondation Rothschild

Le Dr DESJARDINS présente le Dr CAPUTO à l'Assemblée et précise que le service où il intervient prend en charge les patients atteints de rétinoblastome et développant des complications suite aux traitements (cataracte, décollement de rétine...).

Docteur CAPUTO :

« Je remercie Madame LORRAIN, Madame BOTHOREL et vous pour votre invitation et votre présence.



Je vais vous parler de la cataracte qui touche le cristallin, et plus spécifiquement de celle développée chez des personnes atteintes de rétinoblastome ».

Qu'est-ce que le cristallin ?

Le cristallin est une loupe située dans la partie antérieure de l'œil dont le rôle est de focaliser les images sur la rétine, de près comme de loin, l'ensemble étant ce que l'on appelle l'accommodation. Cette fonction se perd lorsque l'on vieillit et que l'on devient presbyte, c'est-à-dire que les fibres qui soutiennent le cristallin, qui se contractent et se relâchent en fonction de la distance à focaliser, deviennent défailtantes.

Le cristallin est constitué d'une partie se présentant comme un sac rempli d'un contenu, d'une partie antérieure (la capsule antérieure) et d'une partie postérieure (la capsule postérieure) située du côté du vitré et de la rétine. Il y a également un centre que l'on appelle le noyau. Les fibres qui suspendent le cristallin au corps ciliaire constituent la zonule. Le muscle ciliaire ainsi relié au cristallin se contracte ou se relâche en fonction de l'accommodation nécessaire.

Qu'est-ce que la cataracte ?

La cataracte correspond à une opacification de cette loupe que représente le cristallin. Ce phénomène peut toucher le cristallin à différents niveaux :

- Soit la partie postérieure, ce qui occasionne généralement une gêne importante, notamment en termes d'éblouissement.
- Soit la partie centrale que l'on appelle la partie nucléaire.
- Soit l'intégralité de la lentille.

3 formes sont observées chez l'enfant :

- *Cataracte postérieure en atteinte limitée. La lueur est par ailleurs bien orangée.*
- *Cataracte nucléaire qui est plus développée.*
- *Cataracte plus diffuse. Le fond d'œil est difficilement visible, la lueur est altérée.*

Quelle est la cause de la cataracte ?

Dans le cas du rétinoblastome, c'est en général la radiothérapie. En effet, le cristallin est une des structures les plus radio sensibles du corps humain. La radiothérapie peut être délivrée soit par voie externe, soit par contact d'une plaque. Au cours du traitement, si le faisceau d'irradiation passe par le cristallin ou si une dose lui est délivrée, une cataracte se développe souvent plusieurs années après. Il y a également des cataractes liées à une prise de cortisone générale ou locale prolongée, ce qui donne plutôt des formes localisées postérieures.

D'autres cataractes sont secondaires à une chirurgie (opération suite à un décollement de rétine qui a entraîné une vitrectomie ou ablation du vitré).

Quels sont les signes de la cataracte ?

Le signe le plus évident est la baisse de la vision. Il n'y a pas d'autres troubles pour le patient.

Des difficultés sont également rencontrées lors de l'examen du fond d'œil :

- Dans le cas d'une cataracte localisée (formes postérieures), le patient va avoir un éblouissement.
- Lorsque la cataracte est diffuse, une leucocorie (reflet pupillaire blanchâtre) peut être observée (pupille blanche au lieu d'être noire).
- Enfin, si la cataracte évolue depuis un certain temps, on voit apparaître un strabisme engendré par la perte de vision.

Pourquoi opère-t-on la cataracte ?

Il y a différentes raisons :

- Pour améliorer la vision, mais ce n'est pas toujours possible notamment lorsque la rétine centrale a été lésée par la tumeur ou le traitement de celle-ci. Dans ces cas, il est possible d'obtenir une amélioration des contrastes ou de la perception des couleurs.
- Pour surveiller la tumeur et éventuellement mettre en place un nouveau traitement.
- Pour effectuer une autre chirurgie lorsque la cataracte était gênante en cas de pathologie rétinienne associée (problème rétinien ou vitréen).

Quand faut-il opérer la cataracte ?

Le cas se pose régulièrement pour les patients atteints d'un rétinoblastome lorsque nous voulons que la tumeur soit bien contrôlée avant le traitement ou avant d'effectuer un acte chirurgical sur l'œil. En effet, nous risquerions de disséminer d'éventuelles cellules si la tumeur était encore active, la dissémination pouvant être dans la partie antérieure ou dans l'orbite. Il est important d'avoir à l'esprit la notion de contrôle du traitement de la tumeur.

Ceci est permis par l'échographie ou l'IRM quand la cataracte est trop évoluée et empêche une

bonne évaluation de la partie postérieure de l'œil.

L'échographie est certainement l'élément le plus sensible dans la surveillance de l'efficacité du traitement en cas d'opacité liée au cristallin.

L'opération est une décision multidisciplinaire, prise par toutes les équipes qui travaillent ensemble. Elle est souvent réalisée plusieurs mois après la fin du traitement (en moyenne 1 an après).

Comment opère-t-on la cataracte ?

Chez l'enfant, l'opération se fait sous anesthésie générale. Chez l'adulte, elle peut se faire sous anesthésie locale en faisant des piqûres ou tout simplement en mettant des gouttes. Elle ne nécessite pas d'hospitalisation (ambulatoire).

L'intervention consiste à ouvrir la cornée, puis la capsule antérieure du cristallin et à vider le sac cristallinien. Chez l'enfant, le contenu du sac est mou et peut donc être aspiré. Par contre, chez l'adulte ou la personne âgée, le cristallin a durci, nous obligeant à le fragmenter au moyen d'ultrasons. Nous nettoyons ensuite le sac cristallinien afin de mettre en place un implant.

La particularité chez l'enfant est que nous ouvrons également la partie postérieure du cristallin car sinon elle risque de s'opacifier au fil du temps et de gêner le passage de la lumière au travers de la pupille.

Dans certains cas, il est impossible de poser un implant, notamment quand l'œil est trop profondément atteint (atteinte rétinienne nécessitant d'enlever l'intégralité du sac cristallinien). La priorité est alors la prise en charge de la pathologie rétinienne par rapport au problème cristallinien qui est un problème optique.

Au cours de l'intervention, nous remplaçons cette loupe (le cristallin) par un implant (morceau de plastique placé dans le sac cristallinien). Nous devons calculer la puissance de l'implant à poser dans l'œil, celle-ci étant fonction de la longueur de l'œil.

Ce paramètre est évalué soit par échographie, soit au moyen de laser quand les milieux ne sont pas totalement opaques. Nous mesurons également la courbure de la cornée qui agit elle aussi comme une loupe (la partie convexe à l'arrière de la cornée est une partie importante dans le processus de focalisation des images).

Si l'enfant est jeune, en général âgé de moins de 6 ans (âge où la plus grande partie de la croissance oculaire est intervenue), nous mettons l'implant qui correspond à la puissance du cristallin à l'âge adulte. Cet implant peut être mono focal, ce qui est le problème lorsque nous opérons le cristallin et notamment la cataracte chez de jeunes enfants. En effet, ils perdent l'accommodation (capacité à voir à la fois de près et de loin) et seule une distance sera nette sur la rétine. Dans certaines conditions, quand la rétine est parfaitement saine et quand l'enfant est plus âgé, nous pouvons envisager de poser un implant multi focal. Ces implants sont plus récents, mais ils impliquent des compromis : leurs petits disques partagent la quantité de lumière reçue par l'œil en une partie focalisée pour les images de près, et une autre pour les images de loin.

Comme il existe un certain degré d'imprécision dans le calcul de l'implant, il est difficile de

mettre un implant multi focal chez l'enfant trop jeune. En effet, si le calcul est trop imprécis, nous obtenons une double imprécision qui gênera le résultat final.

Types d'implants :



Intervention de la cataracte – Le Dr CAPUTO montre une vidéo :

Nous incisons la cornée avec un couteau calibré. Chez l'enfant, nous parlons de technique bi manuelle, c'est-à-dire que nous utilisons les deux mains (une main apporte du sérum dans le sac cristallinien et l'autre nettoie le sac). Avec une pince, nous ouvrons la capsule antérieure de l'œil (ouverture circulaire), puis nous aspirons le contenu du sac cristallinien qui est tout mou chez l'enfant et s'évacue donc facilement. Il reste des petites opacités sur la partie antérieure et la partie postérieure. Chez l'enfant, nous ouvrons à l'aide de la pince et de l'aiguille la partie postérieure afin de retirer l'opacité centrale. Un autre instrument permettant de couper et d'aspirer nous aide à régulariser les bords et à retirer le vitré. Le vitré est le gel situé dans la partie postérieure de l'œil. Il est constitué à 99% d'eau mais aussi de fibres. Enfin, nous mettons en place l'implant. Aujourd'hui ce sont des implants pliables, ce qui nous permet de les injecter dans l'œil par une petite incision au lieu de réaliser une incision de la taille de l'optique (6 mm). Nous déposons délicatement l'implant dans le sac cristallinien et nous insérons des petites « pattes » entre les deux capsules.

Au bout du compte, l'œil opéré ressemble anatomiquement à un «œil normal», sauf qu'il comporte une lentille en plastique à la place du sac cristallinien.

Quel suivi après l'opération ?

Le patient gardera un pansement jusqu'au lendemain et des gouttes lui seront ensuite administrées. Des contrôles vont intervenir le lendemain, puis une semaine après l'intervention et un mois après.

Il est alors possible de retirer les points sous anesthésie, éventuellement de surveiller la tension oculaire et prévoir les lunettes nécessaires à la correction suite à l'opération.

Quelles sont les complications possibles après la chirurgie ?

C'est une opération pendant laquelle nous ouvrons l'œil. Celui-ci se défend mal contre les infections. Pour les opérations de la cataracte, nous avons en général un taux d'infection de l'ordre de 1 à 3 pour 1000. Chez l'enfant ce taux est même très proche de 1 pour 1000.

Des hémorragies peuvent également être observées, notamment chez les patients ayant des yeux

fragilisés par une radiothérapie (apparition de petits vaisseaux qui saignent anormalement). Des problèmes de tension peuvent apparaître, c'est ce que l'on appelle un glaucome. Des décollements de rétine peuvent apparaître beaucoup plus tardivement.

Quand l'enfant est tout petit, on peut observer une récurrence de l'opacité au niveau de la capsule postérieure. Cela est dû à des résidus de cellules qui vont avoir tendance à proliférer et à vouloir reconstituer un cristallin. Dans ces cas, nous pouvons être amenés à réopérer pour nettoyer ces cellules et dégager l'axe optique.

Chez l'adulte, une nouvelle prolifération de cellules et une opacification de la partie postérieure du cristallin est appelée cataracte secondaire. Nous traitons ce phénomène au moyen d'un laser en externe.

Quels sont les résultats ?

En l'absence d'atteinte de la rétine centrale ou d'atteinte majeure, on note la récupération d'une bonne acuité visuelle avec toujours l'accommodation. Le champ visuel se trouve également agrandi, ce qui permet d'améliorer les déplacements et la sensibilité aux contrastes. On peut aussi apprécier de façon beaucoup plus précise l'efficacité du traitement au niveau de la tumeur.

Cette opération est un travail d'équipe que je tiens d'ailleurs à remercier.

-Dr PIOTIN, Dr PISTOCCHI, Dr BARTOLINI (Neuroradiologie Fondation Rothschild)

-Dr LUMBROSO-LE ROUIC, Dr DESJARDINS, Dr LEVY, Dr AERTS (Oncologie ophtalmologique Institut Curie)

Martine LORRAIN interroge l'Assemblée concernant d'éventuelles questions.

QUESTIONS/REponses au Dr CAPUTO :

- **Question : « Si j'ai bien compris, chez les enfants, vous procédez à une ablation du sac cristallinien. Peut-on espérer qu'un jour on fabriquera, de manière synthétique, un sac cristallinien entier, ce qui permettrait l'accommodation ? »**

- Dr CAPUTO : « Tout à fait, beaucoup d'équipes y travaillent car la cataracte est un problème de santé publique (700.000 opérations par an en France, soit la première intervention chirurgicale). Des voies de recherche : Faire simplement un petit trou, vider le contenu du sac cristallinien et le remplacer par un contenu équivalent transparent.

Il y a également un travail sur les implants accommodatifs, ceci est plus complexe. En effet, nous supposons que chez les patients âgés, le muscle ciliaire continue de fonctionner, ce qui n'est pas encore réglé. Dans ces cas nous posons un implant qui a la capacité de se déformer et se déplacer en fonction de la contraction du muscle ciliaire qui joue sur les fibres maintenant le cristallin ».

- **Question : Pourquoi le cristallin s'opacifie sous radiothérapie ?**

- Dr CAPUTO : « Ce sont des lésions cellulaires retardées. En effet, il y a des modifications du collagène à l'intérieur du cristallin ».

- **Question** : « **Existe-t-il une division cellulaire à l'intérieur du cristallin ?** »

- Dr CAPUTO : « Il n'y a pas de division cellulaire à l'intérieur du cristallin, excepté lorsque l'on vide le sac cristallinien. A ce moment les cellules de la capsule antérieure continuent de proliférer ».

« *Identification de nouvelles cibles thérapeutiques dans le rétinoblastome* » : François Radvanyi, Equipe Oncologie Moléculaire UMR144 CNRS – Institut Curie

Les progrès techniques spectaculaires de ces dernières années permettent de décrire de plus en plus précisément tous les changements se produisant dans une tumeur, changements au niveau de l'ADN*, de l'ARN* et des protéines* (Figure 1). Il est maintenant possible de connaître la séquence* complète de l'ADN dans une tumeur et la comparer avec celle de l'ADN des cellules* normales, il est également possible de connaître les parties de l'ADN qui sont exprimées (recopiées en ARN puis en protéines) et quelles sont les parties de l'ADN qui sont amplifiées ou perdues (des fragments d'ADN peuvent dans une tumeur se retrouver en un grand nombre de copies ou être éliminés). Ces nouvelles connaissances commencent par se traduire par de nouvelles thérapies encore plus efficaces. Ces thérapies sont appelées thérapies ciblées car le médicament est développé contre une protéine connue. Cette protéine est choisie parmi les protéines surexprimées et/ou est indispensables à la tumeur pour se développer. Dans certaines pathologies, il a déjà été possible de développer des thérapies ciblées efficaces. Par exemple dans les cancers du sein, un médicament, l'herceptine, cible les tumeurs qui surexpriment (expriment beaucoup plus que le tissu normal) une protéine appelée ERBB2 que la tumeur utilise pour proliférer. Cette surexpression est due au fait qu'il existe dans certaines tumeurs du sein (environ 20%) de très nombreuses copies du gène* permettant de fabriquer cette protéine (le gène est dit « amplifié ») (voir Figure 2A).

Il est important de souligner qu'il existe toujours un temps difficilement compressible (de 10 à 15 ans) entre le moment où une cible thérapeutique est identifiée et le moment où un médicament testé et validé est disponible contre cette cible (il faut synthétiser un médicament efficace, effectuer des expériences dans des cellules en culture, puis dans des modèles animaux pour vérifier l'efficacité et la non toxicité du médicament et enfin des essais cliniques comparant ce nouveau médicament avec les traitements existants).

Le but du travail que nous avons entrepris et qui a été financé en partie par l'association Retinostop est d'identifier de nouvelles cibles thérapeutiques dans le rétinoblastome.

Les expériences accumulées depuis le début des années 2000 montrent que très souvent un médicament ciblant une protéine de la tumeur est particulièrement efficace quand il y a soit

une amplification du gène qui permet la fabrication de cette protéine (le gène existe en un grand nombre de copies) soit quand il y a une modification de la séquence de ce gène (une mutation) rendant la protéine plus active (voir Figure 2B). Pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques, nous utiliserons donc deux stratégies.

Dans la première stratégie, nous déterminons les protéines qui sont surexprimées dans le rétinoblastome à cause d'une amplification de l'ADN. Dans la deuxième stratégie, nous rechercherons les protéines pour lesquelles les gènes permettant de fabriquer ces protéines ont leur séquence modifiée.

Une fois ces protéines identifiées, nous rechercherons grâce à des expériences sur des cellules de rétinoblastome en culture si ces protéines sont nécessaires à la survie des cellules tumorales.

Nous nous focaliserons plus particulièrement sur les protéines qui peuvent être la cible de médicaments. Il est par exemple possible de fabriquer des médicaments contre les enzymes se trouvant dans les cellules tumorales et les protéines des cellules tumorales ayant une partie à l'extérieur de la cellule (Figure 3). Ce travail sera effectué en collaboration entre plusieurs équipes de l'Institut Curie déjà regroupées au sein d'un projet appelé PIC (programme incitatif et collaboratif) consacré au rétinoblastome. Les travaux de recherche requièrent des compétences multiples et donc nécessitent des collaborations pour être efficace. Par exemple, les nouvelles technologies mises en œuvre permettent de caractériser une tumeur par des milliers de paramètres différents qui ne peuvent être analysés que par l'informatique. Les travaux de recherche nécessitent donc des collaborations étroites entre non seulement les médecins et les biologistes mais également les informaticiens.

Lexique

ADN : acide désoxyribonucléique, molécule stockant l'information génétique. L'ADN de toutes les cellules est pratiquement identique. L'ADN est modifié dans les cellules tumorales.

ARN : acide ribonucléique, est fabriqué à partir de l'ADN. Les protéines sont fabriquées à partir de l'ARN.

Protéine : les protéines assurent beaucoup de fonctions très différentes dans la cellule : attachement des cellules les unes aux autres, transport de molécules de l'extérieur à l'intérieur de la cellule, communication entre les cellules etc...

Gène : un gène est une partie de l'ADN qui permet de fabriquer un ARN. Cet ARN a soit lui-même une fonction dans la cellule, soit il sert à fabriquer une protéine.

Séquence de l'ADN : l'ADN est un enchaînement de quatre molécules : l'adénine, la guanine, la thymine et la cytosine. On utilise les abréviations suivantes : A (adénine), G (ganine), T (thymine), C (cytosine). On utilise souvent l'analogie entre ces molécules (A, T, G, C) et les lettres de l'alphabet : en effet, comme les lettre de l'alphabet peuvent donner des milliers de mots différents, l'enchaînement de A,G,T ou C peuvent donner des milliers de gènes différents.

Cellule : la cellule est la base de la vie. Tout organisme vivant est composé de cellules. L'organisme le plus simple est composé d'une seule cellule.

Les organismes pluricellulaires sont constitués de milliers voire de milliards de cellules qui vivent en harmonie et qui communiquent entre elles. Dans le cancer, cette harmonie est perdue et les cellules tumorales se développent au dépens des autres cellules.

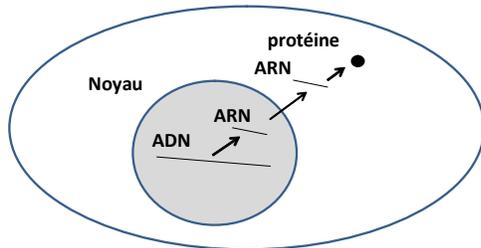


Figure 1 : ADN, ARN, protéines

L'information nécessaire à la fabrication de tous les constituants d'une cellule, que ce soit une cellule normale ou cancéreuse est contenue dans le noyau (représenté en gris sur la figure). Cet ADN est recopié en ARN qui peut lui-même être recopié en protéine lorsqu'il sort du noyau de la cellule. Les protéines assurent beaucoup de fonctions différentes dans une cellule: communication avec les autres cellules, division cellulaire etc... Dans les cellules tumorales, des modifications apparaissent au niveau de l'ADN et donc au niveau de l'ARN et des protéines.

Figure 2 : Amplification et mutation dans une tumeur

A: dans l'ADN normal, un gène est présent sur un chromosome en un seul exemplaire. Dans une tumeur le gène peut être amplifié. Il y a alors de multiples copies de ce gène et la protéine fabriquée à partir de ce gène est produite en très grande quantité.

B: dans une tumeur, outre des amplifications, on observe souvent des mutations de l'ADN, une ou plusieurs bases (voir explications) peuvent être modifiées à un endroit donné. Ces modifications peuvent conduire à la fabrication d'une protéine qui a des propriétés modifiées et entraîner une prolifération de la cellule plus importante.

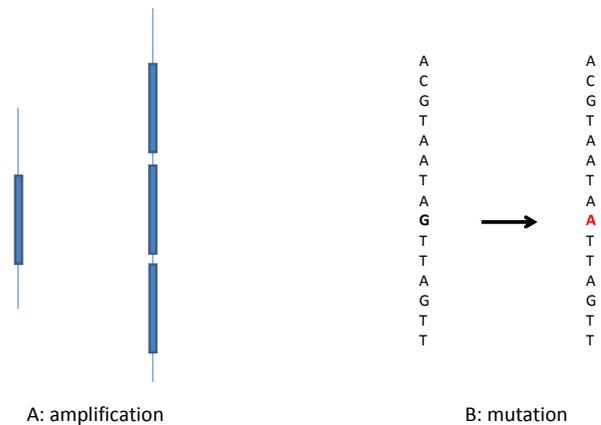
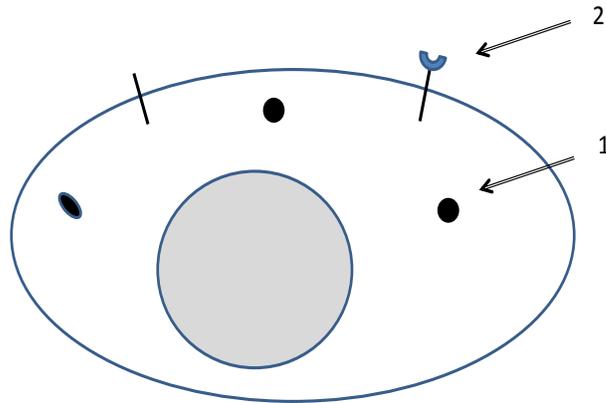


Figure 3 : Exemples de cibles thérapeutiques dans les cellules tumorales

Deux types de cibles thérapeutiques sont souvent utilisés pour les thérapies ciblées contre les cellules tumorales: les enzymes (1) et les protéines avec une partie qui dépasse à l'extérieur de la cellule (2). Les enzymes peuvent être inactivées par de petits médicaments qui rentrent à l'intérieur de la cellule tumorale. Ces médicaments sont fabriqués par synthèse chimique. Les protéines avec une partie qui dépasse à l'extérieur de la cellule (appelée partie extracellulaire) peuvent être ciblées par des médicaments reconnaissant cette partie extracellulaire. Ces médicaments sont fabriqués par des méthodes faisant appel à la biologie.



*La prochaine Assemblée Générale
de Rétinostop se déroulera
Samedi 28 janvier 2012 à
14h00, à l'Institut Curie
Amphithéâtre P. Burg
12 rue Lhomond - 75005 Paris*

👏 Une table ronde aura lieu le matin de l'Assemblée pour les adolescents :

A la demande de l'association Rétinostop, Mme DELAGE, psychologue clinicienne, et le Dr Etienne Seigneur, pédopsychiatre, dans le service de Pédiatrie de l'Institut Curie, se proposent d'animer une table ronde lors de la journée du **28 janvier 2012** avec des adolescents âgés de 12 à 18 ans pour échanger sur les difficultés éventuelles qu'ils rencontrent en rapport avec le rétinoblastome qu'ils ont eu dans l'enfance.

Cette table ronde aura lieu à **l'Institut Curie Amphithéâtre Constant Burg – 12 rue Lhomond – 75005 de 10 h à 12h.**

Il est prévu que, au cours de l'Assemblée Générale de l'après-midi, soit retransmise une synthèse des différents thèmes abordés durant cette table ronde. Ceci ne pourra évidemment se faire qu'avec l'accord des adolescents participants et dans le respect des règles de confidentialité.

Merci pour votre participation.

Inscription : Parlez-en à vos adolescents et contactez Mme LORRAIN rapidement pour une bonne organisation de la table ronde au 03 87 36 49 97 ou envoyer un message à retinostop57@yahoo.fr. Les participants sont conviés au déjeuner avant l'Assemblée Générale.

X-X-X-X-X-X-X-X

Nous vous rappelons qu'un des buts essentiels de l'Association Rétinostop est l'aide aux familles.

Nous vous invitons donc à nous faire part de vos besoins qui seront tous examinés. Les aides peuvent concerner du petit matériel scolaire ou de la vie journalière (loupes, matériels parlants ou en braille...) mais également des équipements informatiques plus conséquents (pour ce type de dotations, le montant du financement serait limité à 25 % du devis présenté).

Veillez nous transmettre vos demandes par mail à : retinostop57@yahoo.fr ou par courrier postal à l'adresse de la Présidente.

Comité de rédaction : Catherine BOTHOREL, Marine LORRAIN

Mise en page : Gaëlle BAILLEUL –

Correction : Catherine BOTHOREL, Marine LORRAIN, Mireille KISSEL, Annie VIGUIER, Laurent VIGUIER, Martine LORRAIN