



Le Journal de

Rétinostop

Cher adhérent,

Ce journal de novembre rend compte de la suite et fin des interventions de notre Assemblée Générale de janvier dernier.

Nous profitons de cette occasion pour faire un appel à bénévoles : l'association a besoin de vous pour continuer à exister que ce soit par les dons ou les actions en régions.

Nous vous souhaitons une bonne lecture.

Mme LORRAIN et les membres du bureau.

2^{ème} partie du compte-rendu de l'Assemblée Générale du 28 janvier 2012

■ **Compte-rendu du voyage et développement de centres de traitements du rétinoblastome en Afrique subsaharienne** : Pr Pierre BEY, Chargé de mission à la présidence de Curie, Président de l'Alliance Mondiale Contre le Cancer (AMCC) et Pascal SIRIGNANO, oculariste chez Prothélem Paris

Martine LORRAIN accueille le Pr BEY et le félicite au nom de Rétinostop pour son action tournée vers l'Afrique. En effet, après une carrière accomplie et notamment après avoir occupé des fonctions de direction au sein de l'Institut Curie, il est à présent engagé au sein de l'AMCC (Alliance Mondiale Contre le Cancer) pour développer les traitements du Rétinoblastome sur le continent africain.

M. BEY

« Bonjour à tous,

Avant toute chose, je tiens à vous remercier de cet accueil qui me gêne quelque peu.

L'an passé, j'étais venu vous présenter un projet de soutien à des équipes d'Afrique subsaharienne qui visait à favoriser un diagnostic plus précoce du Rétinoblastome.

Ce projet est motivé par un constat alarmant : en France, le taux de guérison est de plus de 95%, ce qui constitue une évolution remarquable depuis une trentaine d'années, tandis qu'en Afrique ce taux est très largement inférieur à 50% notamment à cause des diagnostics tardifs, ce qui est une situation inacceptable.

A la suite de cette présentation, vous m'aviez engagé à soumettre une demande de soutien à votre Conseil d'Administration, ce que j'ai fait. Vous avez décidé de soutenir ce projet à hauteur de 10 000 € par an pendant 3 ans, ce qui est très significatif, et je vous en remercie très chaleureusement.

Nous avons décidé d'apporter notre soutien à des équipes existantes pour des raisons évidentes : nous ne pouvons pas aller faire en Afrique un certain nombre de choses s'il n'existe pas au préalable une structure à qui nous pouvons apporter notre aide.

Nous avons donc choisi de soutenir une équipe à Bamako au Mali car deux éléments importants y sont réunis :

- un Institut d'Ophtalmologie Tropical de l'Afrique (IOTA) qui existe depuis 50 ans. Cet Institut joue un rôle important notamment en termes de formation des ophtalmologistes et des techniciens en ophtalmologie mais aussi en termes de prise en charge des enfants atteints de Rétinoblastome avec le Dr Fatoumata SYLLA qui traite quasiment tous les Rétinoblastomes du Mali.

- une unité du Groupe Franco-Africain d'Oncologie Pédiatrique (GFAOP) qui se trouve au sein du CHU voisin de l'IOTA. Cette unité existe depuis 5-6 ans avec notamment le Dr Fousseyni TRAORÉ qui traite des Rétinoblastomes et coordonne le programme Rétinoblastome au sein du GFAOP.

Ces deux structures constituent une bonne base et regroupent des gens très motivés.

Notre action se fait dans le cadre d'un partenariat entre :

- l'AMCC (Alliance Mondiale Contre le Cancer) qui est une petite ONG qui a pour vocation l'aide pour la lutte contre les cancers en Afrique sub-saharienne, notamment les cancers de la femme et de l'enfant

- le GFAOP qui a été créé par le Pr Jean LEMAIRE de l'Institut Gustave Roussy il y a 10 ans

- le CHU Gabriel Touré de Bamako

- l'IOTA, l'institut d'ophtalmologie de Bamako

- l'Institut Curie

- la SFO

Et avec les soutiens financiers de :

- la Fondation Sanofi Espoir

- l'Association Rétinostop

- la Direction Générale de l'Organisation des Soins et du Ministère de la Santé français qui a lancé pour la première fois en 2011 un appel d'offre international de partenariat entre établissements pour lequel nous avons soumis un dossier qui a été accepté. Ce partenariat lie l'Institut Curie et l'IOTA de Bamako.

Une demande va être faite en 2012 à l'Agence Française de Développement pour acquérir du matériel chirurgical.

Un partenariat sera également noué avec l'Association marocaine Lalla Salma de lutte contre le cancer qui aide souvent le Mali.

Après un travail de préparation qui a duré plus d'un an, nous avons défini les objectifs. En voici les principaux :

- réduire la mortalité par Rétinoblastome au Mali. Elle est actuellement de plus de 50%, notre but est de la ramener à moins de 20% en améliorant le diagnostic précoce. Il faut également savoir que le Mali reçoit des enfants venant des pays limitrophes.
- implanter la réhabilitation oculaire. Pascal SIRIGNANO de la société Prothélem viendra me rejoindre pour vous parler de ce qu'il a vu et fait lors de notre voyage à Bamako en novembre 2011. La réhabilitation oculaire par le port d'une prothèse était jusqu'à présent totalement absente au Mali, ce qui était une des causes principales de refus de l'énucléation par les parents dans les cas où la tumeur avait été diagnostiquée assez précocement, sachant que dans les cas où la tumeur est très volumineuse, l'opération est mieux acceptée.
- développer les traitements conservateurs. Initialement, nous pensions qu'il faudrait attendre un peu pour les traitements conservateurs, mais après réflexion nous pensons qu'il faut le proposer rapidement car c'est une bonne incitation pour que les parents acceptent le diagnostic précoce.

L'idée est donc de conforter le développement d'un centre dont les bases existent, un centre de référence pour la prise en charge du Rétinoblastome, le diagnostic précoce, l'enseignement, la formation... non seulement pour le Mali mais aussi pour les pays voisins.

Après cette phase de préparation, nous nous sommes rendus à Bamako du 1er au 6 novembre 2011 pour un lancement officiel du programme. Le groupe était composé du Dr Laurence DESJARDINS (chef du service ophtalmologie de l'Institut Curie), du Dr Nicolas ANDRÉ (onco-pédiatre à Marseille), de Mr Pascal SIRIGNANO (oculariste chez Prothélem) et moi-même.

Nous avons débuté ce programme qui comprend :

- l'information et la formation des médecins et des personnels de santé. Un lancement officiel a eu lieu en présence de la télévision et de la presse, avec des affiches très largement adaptées de celles de Rétinostop.
- l'information des parents et du public.
- la facilitation de l'accès dans des délais courts aux examens, diagnostics et traitements, ce qui est un vrai problème car il y a non seulement des considérations de coûts mais aussi d'accès.



Il faut savoir que la prise en charge complète d'un enfant atteint de Rétinoblastome au Mali revient à 600 €, ce qui comprend l'ensemble des examens de diagnostic et les traitements, en dehors des produits de chimiothérapie qui sont pris en charge par le GFAOP. 600 €, cela nous paraît dérisoire, mais il ne faut pas oublier que plus de la moitié des Maliens vivent avec moins de 1 dollar par jour. Cette somme est donc considérable pour une famille.

Avec 20 000 €, il nous est possible de prendre en charge les 30 patients maliens qui se présentent tous les ans. Ce ne sont pas des sommes considérables de notre point de vue, mais pour eux c'est tout à fait considérable et nous avons prévu que les parents paient une petite partie selon leurs moyens.

- chaque fois que c'est possible, le développement de l'évaluation et la recherche. Le but est notamment d'avoir une meilleure connaissance de l'incidence du Rétinoblastome. En effet on trouve beaucoup de publications selon lesquelles l'incidence serait plus élevée dans les pays très pauvres que dans les autres pays, ce qui peut déboucher sur des pistes très intéressantes de recherche.

- Dès l'entrée au CHU Gabriel Touré, on se trouve dans des conditions de travail qui sont assez loin des nôtres en France. Les enfants viennent d'un peu partout puisque la plupart des possibilités médicales sont concentrées à Bamako. Le Mali étant un très grand pays, lorsque l'enfant est hospitalisé, la famille vient avec lui et habite dans la cour de l'hôpital durant le temps de la prise en charge de l'enfant. On peut voir les familles qui vivent là, font à manger, s'organisent, dorment sur place...



Il y a un projet de maisons des parents qui est maintenant bien avancé. Il sera financé conjointement par une association française qui recherche des fonds et l'association Lala Salma du Maroc. Cette maison des parents est très attendue. Les deux associations vont également aider à l'amélioration des conditions d'hospitalisation des enfants en créant une dizaine de chambres supplémentaires.

- les urgences pédiatriques du CHU de Bamako : vous pouvez voir qu'il y a souvent 3 ou 4 enfants par lit, ce qui est pour nous impressionnant.

Sachez que la prise en charge médicale par le personnel soignant est néanmoins de qualité et très humaine malgré les conditions très difficiles.

- des enfants présentant des tumeurs extrêmement volumineuses (2/3 des enfants arrivent avec ce type de tumeur, mais je ne m'étendrai pas à ce sujet) : quand nous étions à Bamako, nous avons vu dans le couloir l'un en face de l'autre, un enfant avec une tumeur de plus de 10 cm et un enfant avec une tumeur encore petite à qui nous avons pu faire une prothèse pendant notre voyage. C'était très frappant de constater d'une part la situation actuelle et d'autre part ce vers quoi nous pouvons aller. Nous pensons que nous pouvons y arriver relativement facilement car les moyens à mobiliser ne sont pas considérables.

- la salle de préparation des chimiothérapies avec la partie d'onco-pédiatrie qui est relativement bien équipée par rapport au reste de l'hôpital. Les conditions sont difficiles mais un travail important y est fait.

L'IOTA est une structure tout à fait unique et performante, c'est une chance que nous l'ayons et c'est pourquoi ce programme a de bonnes chances de fonctionner au Mali, pour ensuite être décliné dans 2 ou 3 pays d'Afrique francophone.

- la journée de lancement du programme d'aide au diagnostic précoce qui s'est déroulée en présence d'un certain nombre d'officiels et d'une vingtaine d'organes de presse : nous avons découvert à cette occasion certaines particularités africaines telles que la nécessité de payer la presse si l'on veut qu'elle se déplace et une fois sur place, la réalisation de l'article est conditionnée par le paiement effectif. C'est ainsi, nous avons dû nous y faire. Même si au départ nous étions retissant, nous avons négocié et payé.

Les affiches utilisées sont adaptées au contexte. Il en existe deux :

- la première est destinée aux parents : elle est un peu «hard» et a été conçue pour frapper les esprits, sachant qu'il y a un taux d'analphabétisme de plus de 60%. Elle a pour but de dire aux parents que leurs enfants peuvent guérir s'ils sont soignés précocement.

- la seconde est destinée aux personnels des centres de santé car ce sont eux qui voient les enfants en premier et c'est donc là que tout se joue. Il y a en effet peu d'ophtalmologistes dans le pays, ils sont concentrés dans la capitale, mais il y a beaucoup de techniciens en ophtalmologie qui sont en général très bien formés, c'est donc sur eux que tout va reposer.

Il va y avoir des formations dans chacune des régions du Mali pour expliquer. Le Rétinoblastome étant une tumeur rare, cela sera fait à l'occasion d'autres actions en ophtalmologie (il y a beaucoup de pathologies oculaires autres et donc beaucoup de programmes sont en cours) ou pendant des actions de pédiatrie. Tout cela dans le but de ne pas faire déplacer des médecins uniquement pour notre formation.

Juste un mot concernant la radiothérapie : jusqu'à présent il n'y a pas de radiothérapie au Mali. Nous vous avons dit qu'il fallait tout faire pour éviter de recourir à ce traitement, mais dans l'évolution des traitements il y a une phase où nous en avons besoin. Or, le Mali semble en être à ce stade. Le programme n'y est pour rien, mais il y a un service en construction au sein d'un hôpital payé par des Chinois. La radiothérapie sera donc disponible dans environ un an.

Nous avons terminé notre séjour par une formation, un enseignement sur le Rétinoblastome. J'invite Pascal à venir me rejoindre pour qu'il vous parle de ce qui nous est apparu comme tout à fait capital, à savoir la préparation des prothèses. En quelques jours sur place, les premières prothèses «made in Mali» ont pu être réalisées. »

Mr Pascal SIRIGNANO, oculariste chez Prothélem.



« Bonjour à tous,

Je pense que Pierre BEY a résumé ce que nous avons fait ensemble pendant notre séjour. Avant celui-ci, j'avais des a priori concernant la culture et la motivation africaine. Je dois dire que j'ai été surpris de constater la motivation effective et le degré d'implication des gens sur le terrain, notamment du personnel technique. J'ai rencontré un confrère malien qui est à la fois infirmier, technicien, réparateur de lunettes... et assume plein de petites

tâches au sein du service d'ophtalmologie.

Il est également très motivé pour réaliser les prothèses sur place. Nous avons maintenant une correspondance téléphonique assez régulière au cours de laquelle il me demande des conseils lorsqu'il se trouve bloqué sur une étape de travail.

Au cours du séjour, nous avons réalisé ensemble la première prothèse malienne et avons pu appareiller quelques enfants.

Pour ma part, je suis très surpris, très heureux et cette première expérience donne envie de poursuivre l'aventure qui est surtout humaine et qui mobilise des gens qui ont envie que les choses avancent. Je n'oublierai d'ailleurs jamais le visage de ces mères qui ont parfois attendu des heures sachant que je devais venir. L'une d'elles a attendu 13h avec un enfant dans le dos, un autre qu'elle nourrissait au sein, pour que je réalise la prothèse de l'un de ses enfants. Je n'oublierai jamais le visage de cette femme quand elle a quitté l'hôpital et rien que pour cela, ça vaut le coup de repartir ! »

Pr Pierre BEY :

« Pascal est parti avec beaucoup de matériel. Il a notamment emporté de la poudre blanche, même si j'ai tenté de l'en dissuader en lui disant que cela pouvait être compliqué d'expliquer que ça servirait à fabriquer des prothèses oculaires en passant la douane !

Deux enfants ont pu être appareillés avec des premières prothèses maliennes : l'une venait du Libéria et l'autre de Guinée. Ils ont attendu des heures.

Nous allons compléter la formation de cet homme en essayant de le faire venir une semaine pour travailler avec Pascal SIRIGNANO. Nous allons également lui fournir le matériel nécessaire car il dispose d'un petit local. Il y a donc toutes les conditions pour que cela se fasse.

Pour la suite, un programme d'information va passer à la télévision. Nous sommes en train de négocier les tarifs qui sont parfois un peu prohibitifs. Nous procédons aussi à l'enregistrement des enfants qui est un élément très important afin d'avoir un suivi et une meilleure connaissance de l'incidence réelle de la maladie.

Cette première expérience est très positive. Le Dr Laurence DESJARDINS et moi-même auront maintenant une réunion téléphonique mensuelle avec les Drs Fousseyni TRAORÉ et Fatoumata SYLLA pour suivre l'avancement du projet et l'enregistrement des cas. Cela en parallèle du programme GFAOP.



Le dernier jour était un jour de fête au Mali : les enfants étaient habillés de façon superbe. La petite fille que vous voyez (photo ci-contre) est tout à fait adorable et représentative de ce pays attachant.

Merci à tous. »

Martine LORRAIN interroge l'assemblée quant aux questions éventuelles :

- Tout d'abord bravo pour ce que vous faites. Pour nous qui connaissons un peu la problématique c'est vraiment remarquable. Je me pose la question du suivi après les interventions et du dépistage car il me semble difficile de réaliser des fonds d'œil dans les centres de santé. Envisagez-vous des actions simples telles que les photographies au flash ou avez-vous d'autres alternatives ?

Il y a un ophtalmologiste dans chaque centre régional, bien sûr pas dans chaque centre communautaire. Par contre, il y a des techniciens en ophtalmologie dans les centres communautaires car il y a beaucoup de pathologies infectieuses et il y a eu beaucoup de choses effectuées particulièrement au Mali avec notamment l'IOTA. C'est sur ce fait que nous nous basons et ensuite il faudra accéder au fond d'œil. La photographie au flash n'a pas été retenue au Mali, je sais qu'elle l'a été au Brésil dans le cadre des actions pour le dépistage précoce.

- Est-ce que vous intervenez dans la formation du personnel médical ?

Nous intervenons en soutien de l'IOTA qui a une grande expérience en matière d'enseignement. Lorsque nous nous y sommes rendus, nous avons dispensé un enseignement avec une partie malienne et ça pourra être reconduit. Mais, ce sont eux qui doivent le faire car nous n'avons pas vocation à nous substituer à eux. Nous sommes là pour les aider, amorcer les choses et nous n'avons pas pour but que dans 10 ans les traitements des enfants soient toujours pris en charge de l'extérieur. Nous voulons aussi sensibiliser les pouvoirs publics et le Ministère car les sommes n'ont rien de considérable. Nous sommes là pour amorcer et montrer qu'avec des moyens abordables il est possible de faire bouger les choses rapidement.

Le Rétinoblastome est à ce titre, un exemple tout à fait frappant. S'il y a besoin de formation, nous organiserons des séances, en sachant qu'il y a 25 ophtalmologistes au Mali dont 20 à Bamako et la moitié dans le privé pour traiter beaucoup de pathologies oculaires.

- Est-ce que le taux d'apparition de la maladie est le même qu'en France ?

Il y a de grandes incertitudes, on dit qu'il est plus élevé mais il y a des biais considérables. L'unité d'oncologie pédiatrique de Bamako est la seule qui prenne en charge les patients atteints de cancer actuellement. Ils ont vu l'année dernière 130 enfants. Or, on peut estimer que sur une population de 15 millions d'habitants, dont près de 50% de personnes de moins de 15 ans, qu'il y aurait 1 000 nouveaux cas de cancer chaque année. Seuls 130 ont consulté dont 25% de Rétinoblastome, mais ce n'est pas étonnant car les signes permettant le diagnostic sont visibles alors que pour beaucoup de tumeurs profondes le diagnostic n'est jamais fait. Nous ne savons pas quelle est la part du biais due à l'absence d'accès aux soins de la majorité des enfants atteints de cancer, ce qui est probablement le phénomène le plus important. Mais, dans les pays où existent des registres, des pays très pauvres, il semblerait qu'il y ait plus de Rétinoblastome que chez nous. Notre programme pourrait être une bonne occasion d'essayer de vérifier cela. »

Martine LORRAIN remercie le Pr BEY et Mr SIRIGNANO.

« Bonjour à tous,

Étant donné que vous ne me connaissez pas, je vais tout d'abord me présenter. Je suis ophtalmologiste et j'ai auparavant exercé au sein des hôpitaux de l'Assistance Publique.

Je suis à temps plein à l'Institut Curie depuis le 1er janvier 2012, date à laquelle j'ai rejoint l'équipe des Drs DESJARDINS, LUMBROSO et LÉVY pour travailler d'une part sur les tumeurs oculaires dans le Rétinoblastome et d'autre part sur des recherches concernant des modèles de souris xénogreffées, dont je vais vous parler aujourd'hui.

Pour commencer, je vais revenir sur l'intérêt des xénogreffes. Il me semble d'ailleurs que vous êtes un public averti vu que le Dr AERTS travaille également sur ce sujet. Elle vous a donc certainement déjà présenté ses travaux.

► **Pourquoi utiliser des modèles animaux ?**

C'est une étape fondamentale car il est difficile de commencer à utiliser un nouveau traitement, une nouvelle « drogue », une nouvelle voie d'administration, etc... chez l'Homme sans l'avoir testé au préalable chez l'animal.

► **Il y a plusieurs types de modèles animaux :**

A - Des modèles qui développent la tumeur spontanément :

Ce sont soit des souris transgéniques, c'est-à-dire des souris dont on a modifié le gène et qui vont ainsi développer spontanément une tumeur (la souris nouveau-née développe une tumeur rétinienne), soit des souris dont on irradie un organe ou à qui on injecte un agent mutagène ou des rétrovirus qui s'intègrent à l'ADN cellulaire.

Les avantages de ces modèles :

- * la tumeur apparaît et se développe dans l'organe cible, ici l'œil
- * bien qu'étant transgéniques, ces souris ont un système immunitaire qui est conservé, ce qui nous permet d'étudier l'immunité anti-tumorale et la physiopathologie de la tumeur.

Mais il y a aussi des inconvénients :

- * ces souris sont très chères car cela demande une ingénierie très lourde,
- * les tumeurs qui se développent sont spécifiques à la souris, donc présentent des caractéristiques autres que celles des tumeurs humaines.

B -Des modèles qui ont subi des xénogreffes :

Cela consiste à greffer aux souris des cellules tumorales humaines.

En ophtalmologie, il existe un modèle de xénogreffe ortho topique (souris greffées au niveau de l'organe cible) réalisé à partir de deux lignées de souris : une intitulée Y79 et l'autre [WERY IRB].

L'inconvénient de ces lignées est qu'elles existent chez la souris depuis les années 1970 et qu'elles « tournent » de souris en souris. On peut donc longuement discuter de la stabilité génétique de ces cellules.

Il y a par ailleurs de nouvelles lignées qui ont été développées par le Dr AERTS en xénogreffes sous-cutanées avec des cellules qui proviennent de patients traités plus récemment. Ce travail très important mené par le Dr AERTS doit être complété car les tumeurs sous-cutanées sont différentes des tumeurs intraoculaires.

► **L'œil est un organe très particulier qui bénéficie :**

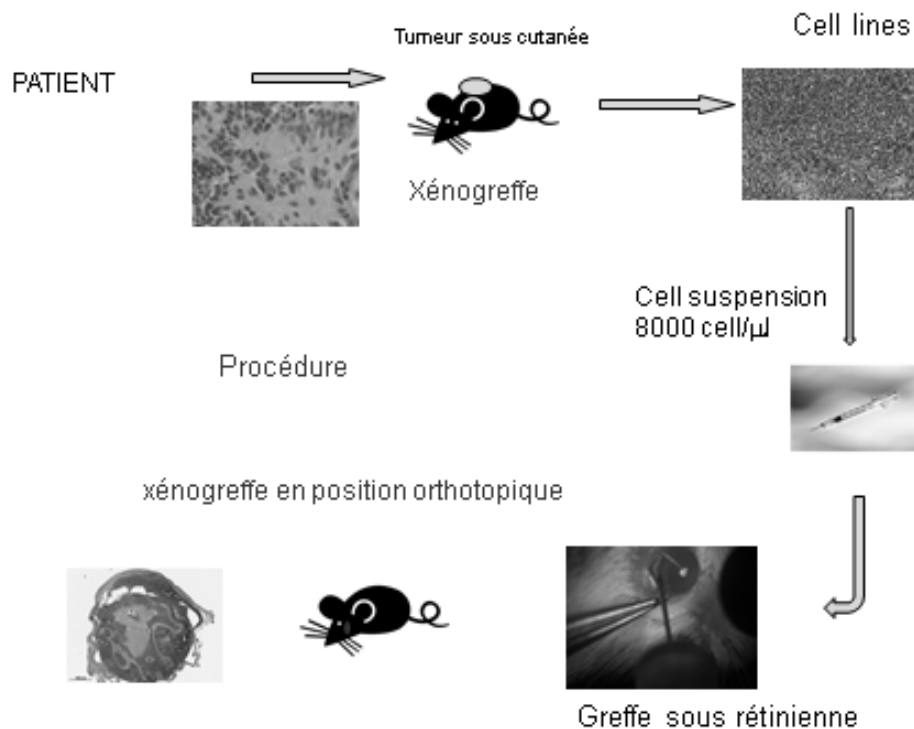
* d'un privilège immunitaire c'est-à-dire que l'immunité à l'intérieur de l'œil est déprimée par rapport à l'immunité générale de l'organisme

* d'une barrière hémato-rétinienne c'est-à-dire que les vaisseaux sanguins de la rétine et de la choroïde sont fermés, ce qui laisse passer peu de molécules. Donc, lorsque nous administrons une chimiothérapie systémique, la pénétration intraoculaire dépend de la molécule utilisée mais aussi souvent de l'immunité.

► **Si nous voulons nous rapprocher le plus possible de la pathologie humaine, il faut :**

- utiliser des cellules tumorales humaines,
- les greffer dans l'organe cible, à savoir l'œil,
- obtenir une maladie qui se rapproche de la forme humaine.

Il faut donc réussir à développer une tumeur rétinienne, qui grossit et envahit le vitrée et se comporte comme la maladie humaine. C'est un objectif qui est par définition impossible à obtenir puisque nous n'obtiendrons jamais chez des modèles de souris une maladie qui soit strictement identique à la maladie humaine, mais nous essayons de nous en rapprocher le plus possible.



► Comment procède-t-on pour réaliser une xénogreffe dans l'œil ?

Nous utilisons le travail réalisé par le Dr AERTS qui a greffé en sous-cutané des fragments de tumeurs prélevés chez des patients atteints de Rétinoblastome. Des fragments tumoraux peuvent également être placés en culture cellulaire ou congelés pour être utilisés ultérieurement.

À partir des tumeurs sous-cutanées, nous « sacrifions » l'animal et récupérons le matériel tumoral pour le disséquer et le mettre en suspension. Lorsque nous obtenons une suspension cellulaire convenable, nous procédons à la greffe. Pour cela, nous utilisons une seringue particulière équipée d'une aiguille extrêmement fine. Nous injectons les cellules dans l'espace sous-rétinien où la tumeur se développera.

Le Dr CASSOUX montre quelques exemples de souris après xénogreffe. On peut ainsi observer :

- une souris présentant une leucocorie c'est-à-dire un reflet pupillaire blanc lié au développement d'une volumineuse tumeur rétinienne derrière le cristallin.
- la même tumeur montrée de plus près
- une invasion du vitrée représentée par des flocons blancs qui sont en fait des cellules tumorales en suspension dans la cavité vitréenne.

Au final, nous obtenons donc un modèle animal satisfaisant car après la greffe en sous-rétinien, nous voyons apparaître une tumeur rétinienne, qui grossit puis envahit le vitrée. Et, si nous laissons le processus continuer, elle envahirait le reste de l'œil, notamment la chambre antérieure.

Le Dr CASSOUX poursuit avec 2 autres photos montrant deux autres exemples de développement tumoral :

- chez la lignée RB 102 : vous pouvez ici observer une cavité vitréenne totalement envahie par les cellules tumorales ainsi qu'une chambre antérieure écrasée. L'œil est en « buphtalmie » c'est-à-dire que la chambre antérieure est effacée, la tension intraoculaire est élevée et des cellules tumorales caractéristiques du Rétinoblastome humain sont visibles.
- chez la lignée RB 200 GS : vous pouvez observer que la tumeur a envahi et décollé la rétine et occupe le vitrée et la chambre antérieure.

► Quelles sont les utilisations possibles de ces modèles animaux ?

- Comme vous l'a dit le Dr AERTS, nous avons pour but de **poursuivre le projet photothérapie dynamique (PDT)** dirigé par le Dr MAILLARD. En effet, les Drs AERTS et MAILLARD ont montré sur les modèles sous-cutanés l'intérêt de ce type de traitement.

Avant une application clinique, il faudrait démontrer d'une part, l'efficacité de la PDT sur la tumeur située au niveau de la rétine et si possible au niveau du vitrée, et d'autre part, l'absence de toxicité au niveau de la rétine. Ce travail sera très long mais nous y travaillons.

- Nous pouvons également utiliser ces modèles pour **élaborer de nouveaux protocoles de traitement**. Nous pouvons par exemple œuvrer sur de nouvelles voies d'administration de la chimiothérapie. Le Dr LUMBROSO travaille sur les administrations intra-artérielles. Pour ma part, je travaille sur les administrations intraoculaires et péri-oculaires.

Nous avons d'ailleurs commencé à faire quelques injections intra-vitréennes de Melphalan mais nous pourrions également utiliser d'autres produits (Carboplatine, Topotécan...).

Nous avons fait un essai sur 4 groupes de souris qui ont respectivement reçu des injections de Melphalan, de Carboplatine, de facteurs anti-VEGF et de sérum physiologique (groupe témoin). Chaque groupe comportait 6 souris provenant de la lignée RB 200 GS. Les souris ont reçu une injection intra-vitréenne par semaine pendant 4 semaines. Nous avons ensuite procédé à un « sacrifice » et avons réalisé une étude anatomo-pathologique.

► **Les résultats ont montré que :**

* le groupe témoin présentait une prolifération tumorale massive.

* le groupe ayant reçu des anti-VEGF présentait le même développement que le groupe témoin : nous avons conclu à l'inefficacité des anti-VEGF.

* le groupe ayant reçu du Carboplatine témoignait d'une disparition totale des cellules tumorales dans le vitré et d'une régression et disparition de la tumeur rétinienne.

* le groupe ayant reçu du Melphalan témoignait lui d'une régression tumorale d'environ 50% avec un « nettoyage » du vitré.

Par conséquent, le Carboplatine semble plus efficace que le Melphalan mais il faudra étudier la toxicité des produits.

Le Dr CASSOUX présente des photos sur lesquelles on peut observer :

- une souris après 4 injections d'anti-VEGF, ici de l'Avastin : la tumeur a envahi tout l'œil.

- une souris traitée par Carboplatine qui ne témoigne d'aucune cellule tumorale dans le vitré et dans la rétine, la rétine a un bel aspect anatomo-pathologique.

► **Les projets que j'aimerais réaliser concernant les injections intra-vitréennes sont les suivants :**

- **définition d'un effet dose pour le Carboplatine** car des publications montrent que l'injection de cette drogue à certaines doses est toxique tandis qu'à des doses moindres il est efficace et non toxique. Nous devons donc essayer de connaître la dose optimale où le produit est efficace sans être toxique.

- **tests d'autres « drogues »** : par exemple, le Méthotrexate est un produit couramment injecté dans l'œil pour traiter les lymphomes intraoculaires. Nous savons donc que cette drogue n'est pas toxique et fonctionne pour les lymphomes, nous pouvons nous poser la question en ce qui concerne le Rétinoblastome. Nous pouvons également envisager d'utiliser du Topotécan qui a déjà été injecté chez l'Homme sans preuve de réelle toxicité.

- **comparaison de deux voies d'administration possibles** : l'administration intra-vitréenne qui paraît plus dangereuse que l'administration sous-conjonctivale plus facile à réaliser.

- **réalisation d'études de toxicité** concernant les injections intra-vitréennes de ces différents produits avec l'anapath de la rétine et du globe oculaire et l'électrorétinogramme (ERG). Cette phase étant un préalable avant tout essai clinique.

Nous pourrions également réaliser des collaborations avec d'autres équipes qui développent de nouvelles molécules. Nous avons donc de nombreuses possibilités liées à ce type de modèles animaux.

Je vous remercie de votre attention. »

Martine LORRAIN remercie le Dr CASSOUX et interroge l'Assemblée concernant d'éventuelles questions :

- Etant donné que les anti-VEGF ne fonctionnent pas, l'angiogénèse semble être différente pour le Rétinoblastome. Est-ce exact ?

Je ne peux pas répondre à cette question car nous n'avons pas étudié la raison pour laquelle les anti-VEGF ont été inefficaces. Nous les avons peut-être injectés à un moment où les tumeurs étaient trop développées. Nous réutiliserons certainement l'Avastin, mais en combinaison avec d'autres produits.

- Concernant le risque de second cancer, envisagez-vous de « prolonger » les souris ayant reçu du Melphalan ou du Carboplatine afin d'étudier la survenue d'un second cancer ? Ou bien pensez-vous que cela n'a pas d'intérêt ?

Cela a évidemment un intérêt mais cela pose deux soucis. D'une part, ce sont des souris que nous ne pouvons pas maintenir longtemps en vie étant donné qu'elles sont immunodéprimées et d'autre part, elles n'ont par nature pas une grande durée de vie. Peut-être que les souris transgéniques seraient mieux adaptées à cette problématique que ces souris immunodéprimées.

- Le risque sur les produits eux-mêmes a-t-il été étudié ? Il me semble que le Melphalan est moins risqué que le Carboplatine ?

Je pense qu'il est probable que le Melphalan soit moins toxique, mais nous avons l'impression que le Carboplatine est plus efficace. Il faut donc déterminer la solution la plus adéquate : faut-il utiliser le Melphalan vu qu'il est moins toxique ou le Carboplatine qui est plus efficace ? Cela sera déterminé dans le futur.

<p>■ Projet IRM dans le cadre du rétinoblastome : Dr Hervé BRISSE, Médecin Radiologue à l'Institut Curie, responsable de l'imagerie pédiatrique et ophtalmologique</p>

Bonjour,

Merci de me donner la parole. Je suis très honoré de participer pour la première fois à cette assemblée.

Médecin Radiologue à l'Institut Curie, je suis responsable de l'imagerie pédiatrique et notamment de l'imagerie ophtalmologique.

Notre département a publié en 2007 une première étude rétrospective sur l'apport de l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) dans le bilan d'extension du Rétinoblastome.

Nous avons actuellement la possibilité d'effectuer des examens IRM en haute résolution chez ces enfants, technique permettant d'analyser l'extension locale des tumeurs avec une grande précision. Ces examens sont essentiels pour décider des traitements à employer et notamment des techniques chirurgicales.

Nous les pratiquons avec succès à l'Institut Curie depuis 2006, sous anesthésie générale pour le confort des enfants, et pour assurer une parfaite qualité d'image.

En 2009, un groupe international de radiologues s'est constitué, à l'initiative de l'Université VU d'Amsterdam, dont l'objectif est de mener des travaux de recherche en imagerie du Rétinoblastome. J'ai récemment proposé à ce groupe de mener une étude prospective multicentrique sur l'IRM en haute résolution. L'objectif général est d'améliorer la technique d'IRM et la méthode d'analyse des images pour diagnostiquer avec précision les éventuelles extensions tumorales au nerf optique.

Il s'agit d'une étude sur l'imagerie préopératoire (IRM) des enfants atteints de rétinoblastome. J'en profite pour remercier Rétinostop de l'aide qui sera apportée cette année à cette étude pour financer le coût des analyses statistiques.

Je voudrais vous parler également d'un autre projet intitulé "DepiSCARRH" pour Dépistage par IRM des Seconds Cancers Après Radiothérapie pour Rétinoblastome Héritaire.

Cette étude de dépistage des tumeurs secondaires en est encore à ses débuts. Elle n'est pas bien définie dans ses détails mais il m'a semblé important d'en parler à cette assemblée, sans attendre sa complète élaboration. Tout d'abord, parce que cela vous concerne en premier lieu mais aussi parce qu'il n'est pas impossible que l'on ait besoin de votre aide pour la faire fonctionner.

Son principe est le suivant : comme vous le savez déjà, cette mutation génétique que nous mettons en évidence chez un peu moins de la moitié des enfants atteints de rétinoblastome est un facteur de risque. Il l'est non seulement pour le rétinoblastome mais aussi pour d'autres cancers comme les sarcomes. En effet, il existe une proportion de patients qui vont avoir un rétinoblastome mais qui seront aussi atteints de sarcomes secondaires. On s'aperçoit, après analyse épidémiologique de ces tumeurs, que 80% d'entre elles surviennent chez des patients traités pour leur maladie par de la radiothérapie externe. On le sait depuis quelques années suite au travail effectué par notre service et publié par Isabelle AERTS.

Ces sarcomes secondaires se situent dans les champs d'irradiation ou en bordure de ceux-ci. Cette constatation est importante. Elle a amené à prendre en compte le risque de la radiation externe afin de diminuer au fil des années les indications de ce traitement pour d'autres méthodes de soin.

Mais il faut savoir que dans les années 70/80, on ne disposait pas d'alternatives à la radiothérapie. Environ 20 à 25 patients étaient traités par an, contre 1 actuellement. Aujourd'hui, avec le choix possible de nouveaux traitements, nous avons pu prendre du recul sur les conséquences de la radiothérapie externe. Nous avons observé que les sarcomes secondaires apparaissent souvent une quinzaine d'années après l'irradiation.

Nous avons aussi davantage d'informations sur l'apparition des tumeurs secondaires et sur la survie des patients atteints de ces sarcomes.

Dans le cadre de ce groupe européen, sur une vingtaine de patients observés, nous avons constaté que ces tumeurs avaient un pronostic différent selon qu'elles étaient opérables en totalité ou pas.

En effet, le pronostic vital de ces patients reste bien meilleur lorsqu'on arrive à pratiquer une exérèse totale de la tumeur, associée à une chimiothérapie.

L'idée serait de pouvoir dépister ces tumeurs le plus précocement, à un stade de volume très petit pour être facilement opérables.

Comment s'y prendre pour les dépister ? Quelles sont les différentes techniques possibles ?

2 hypothèses :

-L'examen clinique des patients, même régulier et bien pratiqué par des ophtalmologistes serait peu rentable. En effet, il s'agit souvent de tumeurs profondes touchant soit l'os, soit les tissus mous et donc difficilement détectables.

-La technique la plus logique est celle de l'imagerie magnétique (IRM). Elle est très sensible, donnant un excellent contraste des images et permettant à la fois d'analyser les tissus mous et l'os. Elle a l'avantage de ne pas délivrer des radiations ionisantes comme c'est le cas avec le scanner.

L'idée est de proposer à des patients ayant un risque élevé de survenue de sarcome secondaire (ayant une mutation génétique et traités par radiothérapie externe) de participer à cette étude de dépistage par IRM régulière.

Le but est de mettre en évidence ces tumeurs à un stade infra-clinique (avant l'arrivée de symptômes apparents).

Cette étude comporte des contraintes administratives importantes. Une des premières étapes est d'obtenir la liste des patients traités par radiothérapie externe. Sur les 15 dernières années, l'accès à l'information médicale est assez simple. Mais ce n'est pas le cas pour des patients « plus anciens », faute de données informatiques.

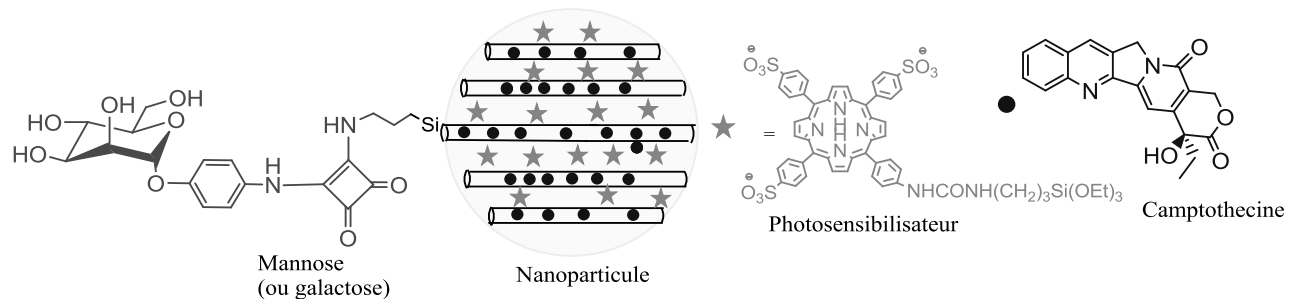
Nous espérons cependant obtenir toutes ces informations afin de pouvoir connaître les patients traités dans les années 70/80. Nous aurons certainement besoin de Rétinostop pour porter cette information auprès d'anciens malades et leur proposer de prendre contact avec nous s'ils souhaitent entrer dans ce programme de dépistage.

■ **Thérapie photo dynamique par des nanoparticules de silice méso poreuse : application aux rétinoblastomes** : Dr Jean-Olivier DURAND au CNRS Institut Charles Gerhardt, Université Montpellier 2 ; Dr Marcel GARCIA INSERM à l'Institut des Biomolécules Max Mousseron, Université Montpellier 1

Nanoparticules pour la thérapie photodynamique

Notre équipe de recherche : David Brevet, Magali Gary-Bobo, Marie Maynadier, Laurence Raehm, Sébastien Richeter, Ouahiba Hocine, Bernard Loock, Pierre Couleaud, Céline Frochot, Alain Morère, Philippe Maillard, Marcel Garcia, Jean-Olivier Durand, Youssef Mir, Marina Charlot, Cédric Rouxel, Olivier Mongin, Mireille Blanchard-Desce. (Montpellier, Rennes, Orsay, Nancy).

« Le projet consiste à développer des nanovecteurs permettant de réaliser simultanément le ciblage de tumeurs cancéreuses, leur imagerie par fluorescence et le traitement par thérapie photodynamique (PDT) et la délivrance de médicaments *in vitro et in vivo* (souris).



Les vecteurs sont constitués de nanoparticules mésoporeuses à base silice (MSN) encapsulant des photosensibilisateurs fluorescents dans les murs et un médicament anti-cancéreux dans les pores, la camptothécine. Ceci permet d'avoir accès à une bi-thérapie (chimiothérapie et thérapie photodynamique) à l'aide d'un seul système. Le confinement du photosensibilisateur et de la camptothécine dans une matrice solide permet une meilleure solubilité et ainsi leur utilisation en milieu biologique. La délivrance de la camptothécine est effectuée en 24 h sur les lignées cellulaires, puis la production d'oxygène singulet à l'intérieur des tumeurs, et donc la destruction de celles-ci, est induite par excitation du photosensibilisateur à l'aide d'un laser rouge (650 nm). Les deux traitements conduisent à une efficacité accrue par rapport aux traitements pris séparément. Un ciblage spécifique des tissus néoplasiques est assuré par l'ancrage sur la surface des nanoparticules d'une biomolécule (mannose, galactose) dont les récepteurs sont surexprimés dans certaines cellules cancéreuses telles que celles des tumeurs du rétinoblastome. La surexpression des récepteurs au mannose dans la lignée cellulaire Y-79 du rétinoblastome a été démontrée par l'équipe du Dr Marcel Garcia. Notre travail sur ce sujet a pu être initié grâce à l'ANR « Glyconanovecteur » (financement de l'Agence Nationale de la Recherche) ainsi que par le financement de l'association Rétinostop.

Nous avons alors démontré que les nanoparticules mésoporeuses à base silice préparées par notre consortium et fonctionnalisées par le mannose étaient très efficaces sur les cellules du cancer du sein et du rétinoblastome.

Parallèlement, nous avons travaillé sur des MSN qui possèdent la propriété d'être biphotoniques. Elles absorbent le rayonnement dans le proche infrarouge ce qui permet une meilleure pénétration de la lumière dans les tissus et donc de traiter plus profondément les tumeurs et avec une meilleure précision. Ces MSN biphotoniques fonctionnalisées par le mannose ont montré une excellente efficacité sur les cellules du cancer du sein (deux lignées), du rétinoblastome et du colon. Ces nanoparticules ont alors été injectées par voie intraveineuse dans des souris porteuses d'une tumeur du cancer du colon. Après que les nanoparticules ont diffusé dans la tumeur, celle-ci a été irradiée par un laser biphotonique. Une réduction de la masse des tumeurs de 70% a été observée par rapport aux souris contrôles. »

■ *Témoignage de Mlle Claire GUILLOT, soignée dans l'enfance d'un rétinoblastome bilatéral et malvoyante.*

« Bonsoir à tous,

Je remercie tout d'abord le Dr DESJARDINS d'avoir pensé à moi pour ce témoignage.

Je m'appelle Claire GUILLOT et j'ai 21 ans. Actuellement, je suis en 1^{ère} année de Master en Lettres Classiques à l'Université de la Sorbonne Paris IV et je suis parallèlement des cours à l'Ecole Normale Supérieure de la rue d'Ulm.

Pendant mon temps libre, je suis pianiste, même si je ne me suis pas beaucoup adonnée à cet instrument depuis ma Terminale et pendant mes années de Classes Prépa. Quoi qu'il en soit, cela fait toujours plaisir de jouer une fois par semaine en cours de musique. Comme autre loisir, je fais aussi de l'athlétisme.

Vous me demanderez sûrement par quelles étapes je suis passée pour en arriver là aujourd'hui.

Je suis originaire de Tours. Il y a eu la Maternelle, puis les années à l'Institut Montclair d'Angers, jusqu'au CE2 pour une formation au niveau du Braille et de la locomotion ainsi que l'apprentissage à la vie journalière.

Ensuite, s'est posée la question de la réintégration en structure "ordinaire", avec un retour sur Tours à partir du CM1 et une réadaptation avec l'ensemble des élèves.

A ce propos, je me retrouve dans les points évoqués par Mme DELAGE (psychologue clinicienne) et M. SEIGNEUR (pédopsychiatre) lors de la table ronde de ce matin, et ce, surtout concernant le regard des autres. Outre l'attitude de mes camarades, il y avait aussi ma façon à moi de m'intégrer aux autres, et je ne devais pas toujours être facile.

J'ai étudié sur Tours jusqu'en Terminale, avant d'intégrer une Classe Préparatoire sur Orléans. J'ai tenté le concours deux fois et l'ai obtenu à la deuxième tentative, cette année, en juin 2012.

Pour y arriver, je pense avoir fait preuve d'une certaine persévérance. Suite à ma maladie, j'ai en effet développé une envie de réussir, de me surpasser. Mais je le dois aussi beaucoup à mes parents, à mon frère et à ma sœur. Ils étaient toujours là pour me soutenir, notamment lorsque les structures n'étaient pas appropriées. Ils essayaient de les mettre en place comme il convenait, de combler les manques autant que possible. Ils ont tout fait pour m'aider.

Cependant, nous avons réalisé qu'au fur et à mesure que « la route » s'aplanissait, le travail était à recommencer, dès l'instant où je changeais de ville ou de structure (par exemple, lors de mon entrée au collège puis au lycée). Un autre problème était celui des professeurs qui devaient nous considérer comme des élèves « normaux », sans connaissance de nos besoins et sans y avoir été préparés. Je devais leur expliquer quelle aide devait être mise en place dès le début de l'année en fonction de mes besoins.

Avoir des Auxiliaires de Vie Scolaire (AVS) jusqu'en deuxième année de classe prépa m'a souvent aidé. Ensemble, nous avons essayé de pallier le problème d'autonomie.

C'est surtout à partir de cette année là que j'ai été bien obligée de progresser. Sur Tours, la locomotion a été longue à mettre en place. Par exemple, de mon CE2 à ma première année post-BAC, j'ai dû attendre pour accéder à une structure adaptée. J'avais déjà effectué quelques stages sur Angers pour acquérir des techniques de locomotion et davantage de confiance en moi afin de pouvoir me déplacer seule.

Si je prends l'exemple des transports parisiens, je me disais que j'étais obligée d'y arriver ou bien je ne m'en sortais pas. J'ai même été surprise moi-même de me retrouver à apprendre 3 trajets de bus en à peine 4 mois. Il y a encore 2 ou 3 ans, je ne m'en serais pas sentie capable, sans l'aide des Auxiliaires de Vie Scolaire.

Lorsqu'on dispose des AVS et des services régionaux au niveau des études secondaires, on se pose bien sûr des questions, mais ce sont certainement davantage les membres de ces structures qui s'en posent. Lorsque l'on n'en a plus, c'est nous qui nous posons des questions d'ordre pratique. Je vous donne un exemple : lorsque j'ai voulu apprendre le grec, je me suis sentie confrontée à des problèmes pour « récupérer » des textes sur Internet, compatibles avec des ordinateurs Braille. Sans aide, ce sont alors mes parents qui ont pris le relais pour me scanner les documents recherchés. Ne pourrait-on pas mettre en place des aides pour pallier ce problème et aider les étudiants ?

J'espère avoir dit ce que vous attendiez de mon témoignage. Merci à tous. »

Martine LORRAIN souligne les difficultés rencontrées par Claire sans aide AVS. Elle la félicite et l'encourage à continuer le combat, moyen nécessaire pour y arriver. Elle insiste sur le fait qu'il faudrait que les pouvoirs publics prennent en compte ce problème et proposent des structures pour accueillir les étudiants et les soutenir au cours de leurs études supérieures.

Deux tables rondes auront lieu le matin de la prochaine Assemblée Générale:

Suite au succès de la table ronde des adolescents de notre dernière Assemblée Générale, Mme DELAGE, psychologue clinicienne, et le Dr Etienne Seigneur, pédopsychiatre, dans le service de Pédiatrie de l'Institut Curie, se proposent de renouveler l'opération lors de la journée du **19 janvier 2013** 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. Parlez-en à vos adolescents.

Aussi, une seconde table ronde sera organisée pour les adultes qui ont été soignés pendant leur enfance.

Ces tables rondes auront lieu à **l'Institut Curie Amphithéâtre Constant Burg – 12 rue Lhomond – 75005 de 10 h à 12h.**

Il est prévu une synthèse des différents thèmes abordés durant ces deux tables rondes au cours de l'Assemblée Générale de l'après-midi. Ceci ne pourra évidemment se faire qu'avec l'accord des adolescents et adultes participants et dans le respect des règles de confidentialité.

Merci pour votre participation.

Inscription : Pour les personnes intéressées, contactez Mme LORRAIN rapidement pour une bonne organisation de ces réunions au 03 87 36 49 97 ou envoyer un message à retinostop57@yahoo.fr. Les participants sont conviés au déjeuner avant l'Assemblée Générale.

■ **INFORMATIONS DIVERSES**

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.

Notre réseau de correspondants :

Cette année encore, les correspondants régionaux ont représenté Rétinostop : information concernant la maladie et l'association, écoute attentive des familles, organisation de manifestations...

Ils se sont réunis 2 fois et ont communiqué pendant l'année. A ces occasions, ils ont échangé de façon constructive et ils terminent l'année avec plusieurs projets.

Vous pouvez retrouver les actualités de ce réseau dynamique sur notre site ou sur notre page Facebook !

Deux exemples de manifestations ayant eu lieu dans l'année :



Stand RETINOSTOP, colloque sur la déficience visuelle au mois de Juin à Saint Etienne

Stand RETINOSTOP, 2ème trophée des Greens de l'avenir, 13 mai 2012, Chalon sur Saône



*La prochaine
Assemblée Générale
de Rétinostop se
déroulera
Samedi 19 janvier
2013 à 14h00, à
l'Institut Curie
Amphithéâtre C.
Burg
12 rue Lhomond -
75005 Paris*

Comité de rédaction : Catherine BOTHOREL, Marine LORRAIN

Mise en page : Gaëlle BAILLEUL

Correction : France GUYENET, Annie et Laurent VIGUIER, Martine LORRAIN