



# Rétinostop

Cher adhérent,

Vous pourrez lire, dans ce journal, la deuxième partie du compte-rendu de notre assemblée générale du 24 janvier 2009. Nous avons souhaité y ajouter des articles sur des évènements notables de la vie de notre association en 2009.

Nous vous en souhaitons une bonne lecture.

*« Vers une analyse génomique à haute résolution des tumeurs du rétinoblastome » : M. Jérôme COUTURIER, service de génétique oncologique – Unité de cytogénétique Institut Curie- Hôpital*

Jérôme Couturier, service de Génétique oncologique  
François Radvanyi, Céline Brulard, Equipe d'Oncologie moléculaire  
Emmanuel Barillot, service de Bio informatique, Institut Curie

## *Synthèse de la présentation :*

« En plus de la perte du gène *RB*, des pertes et des gains récurrents dans d'autres segments chromosomiques que nous avons contribué à décrire ont été mis en évidence dans les tumeurs. Nous nous attachons à l'identification des gènes qui sont impliqués dans ces déséquilibres et à la découverte des conséquences en expression de l'inactivation du gène *RB* et du gain ou de la perte de ces autres gènes.

Nous disposons maintenant de méthodes (« puces » à ADN) permettant l'analyse en haute résolution de la structure de l'ensemble du génome (CGH-array) et de l'expression des gènes (analyse du transcriptome).

Ces puces permettent d'explorer plus de 300.000 points sur le génome, et génère de grandes quantités de données qui sont gérées grâce à la Bioinformatique. Le

programme soutenu par Rétinostop en 2008 nous a permis d'analyser 30 tumeurs sur puce CGH-array Illumina, élevant à 45 tumeurs l'effectif étudié. L'analyse est en cours, mais une visualisation des profils génomiques obtenus a déjà montré la précision de l'identification des gains et pertes de gènes permise par cette technique. La puce Illumina apporte une précision supplémentaire, le statut allélique, qui permet de repérer des pertes d'hétérozygotie de gènes, même si leur nombre de copies est normal. La progression des analyses d'expression a été moins satisfaisante, du fait de la difficulté à obtenir un ARN de qualité suffisante pour ces techniques. De ce fait, le soutien de Rétinostop pour l'analyse du transcriptome de 15 tumeurs a été reporté sur des analyses CGH-array.

L'année 2009 va être consacrée à l'analyse des données Illumina et à l'obtention de données d'expression sur un plus large échantillon. Les études seront concentrées sur l'identification des anomalies des voies de signalisation du gène RB et sur l'exploration d'autres voies altérées. Ceci devrait nous aider dans la compréhension des mécanismes de développement d'un rétinoblastome ».

***Témoignage - Mlle Linden SMITH de "Childhood Eye Cancer Trust" de Londres ( CHECT)***

Venue spécialement d'Angleterre, Linden Smith, Gestionnaire de fonds de l'organisation Childhood Eye Cancer Trust, équivalent en Angleterre de l'Association Rétinostop, nous a honoré de sa présence à notre Assemblée Générale cette année.

### ***Son Histoire :***

Linden nous en a fait part en toute simplicité :

Décelé à l'âge de 6 mois, le rétinoblastome a été un réel choc pour sa famille qui n'a reçu aucune aide ou soutien, il y a trente et un an auparavant, puisque qu'aucune association n'existait à cette époque que ce soit en France ou dans son pays. Elle doit subir alors une énucléation à Glasgow en Ecosse mais ne connaît toujours pas aujourd'hui ses résultats d'analyses génétiques.

Linden a fait des études de chimie à Montpellier, il y a dix ans, et a travaillé quelques années dans l'industrie pharmaceutique, mais sa vie prit un réel tournant lorsqu'elle vit une annonce pour un emploi chez « The Childhood Eye Cancer Trust » et un sens véritable depuis qu'elle y travaille.

## ***L'organisation :***

The Childhood Eye Cancer Trust a été fondée en 1987 par un groupe de parents et de professionnels. Elle dispose d'un site Internet très actif : [www.cheect.org.uk](http://www.cheect.org.uk)

L'organisation s'appelait au départ L'Association du Rétinoblastome mais a très vite été renommée The Childhood Eye Cancer Trust pour des raisons de compréhension et de reconnaissance du grand public.

Nos deux associations sont entrées en contact en 2003, lors du Congrès International sur le Rétinoblastome, organisé à l'Institut Curie, commencement de nos relations basées autour des mêmes objectifs, des mêmes valeurs.

## ***Les objectifs et les démarches :***

Linden s'occupe aujourd'hui de gérer et collecter les fonds de l'organisation en tant que salariée de l'organisation.

Quatre personnes travaillent à plein temps dans cette organisation. Elles ne reçoivent aucune aide de l'Etat et doivent donc également rechercher des idées, organiser et participer à des manifestations telles que des marathons, afin de pouvoir récolter des fonds.

Leur démarche consiste, tout comme Rétinostop, à apporter un soutien aux familles, à sensibiliser le grand public ainsi que les professionnels de la santé, et à collecter des fonds pour la recherche.

CHECT travaille beaucoup avec les médias en publiant des articles, organisant des conférences, créant des fiches de renseignements et de prévention sur la maladie à destination des familles.

CHECT finance cette année un Audit de génétique ainsi qu'une étude sur les risques d'autres cancers, qui va d'ailleurs bientôt être publiée.

Leur collaboration avec Rétinostop est très importante à leurs yeux car synonyme de partage de connaissances et d'informations ainsi que de soutien.

Il faut savoir qu'en 2007, Erika Leiman, notre traductrice et correspondante, leur a rendu visite et qu'en 2008, des membres de CHECT ont rencontré l'équipe de Rétinostop à Paris.

Le projet Tino est très très populaire au Royaume Uni et aide énormément parents, enfants et familles.

Nous la remercions du fond du cœur pour sa présence et sa faculté de s'être exprimée avec autant d'aisance en français.

**«PDT, nouveaux espoirs » : M. Philippe MAILLARD, docteur en chimie l'UMR 176 du CNRS/Institut Curie – Recherche « Conception, synthèse et vectorisation de biomolécules », et M. Olivier DURAND, responsable scientifique Université Montpellier II**

***Intervenants :***

\*Philippe Maillard (UMR 176 CNRS)

{Equipe : Mihélia Lupu, Carole Thomas, Joël Mispelter et Andréas Volk (U 759)}

\*Jean-Olivier Durand (Institut C.Gerhard, Montpellier)

***Deux voies très innovantes ont été explorées depuis quelques années.***

1 / Une nouvelle méthode d'imagerie permettant un suivi en direct de la tumeur sur une souris vivante (M. P.Maillard)

2/ Une nouvelle stratégie pour la photothérapie dynamique (PDT), grâce à l'utilisation de nanoparticules photosensibles (M. O.Durand)

**1 / Une nouvelle méthode d'imagerie permettant un suivi en direct de la tumeur sur une souris vivante (M. P. Maillard)**

***A - P. Maillard rappelle les résultats obtenus par I. Aerts :***

- Isabelle avait mis au point un modèle animal du rétinoblastome sur souris xénogreffées.

- Il avait été montré alors que la photothérapie dynamique était efficace sur ce modèle animal avec deux photosensibilisateurs déjà utilisés dans d'autres pathologies en clinique (Foscan pour traiter les tumeurs de l'œsophage et Visudyne pour traiter la DMLA)

- A contrario, il n'avait pas été noté d'activité PDT sur ce modèle animal, avec un composé très prometteur issu de la chimie.

***B - Pourquoi n'y a-t-il pas d'activité anti-tumorale par PDT avec ce composé ?***

***Hypothèses :***

Ce résultat peut-il provenir :

- d'un protocole PDT inadapté,
- d'une dose de photosensibilisateur trop faible,
- d'une durée entre l'administration du PS et l'illumination incorrecte,
- ou d'autres causes ?

Des études ont alors été faites sur les paramètres pharmacocinétiques sur souris xénogreffées par des cellules de rétinoblastome :

- Comparaison entre le Foscan et la Porphyrine d'intérêt

Il s'agit en fait des concentrations du composé que l'on veut étudier dans différents organes en fonction du temps.

*Conclusions :*

Après environ 20 minutes, le photosensibilisateur est principalement concentré dans la circulation sanguine,

Après 3 heures, le photosensibilisateur est concentré dans la tumeur.

Afin d'affiner le suivi dans le temps de la tumeur greffée sur la souris (plusieurs jours, voire plusieurs semaines), nous avons recherché une méthode d'imagerie non invasive en collaboration avec l'unité 759 de l'Inserm. Il s'agit d'une imagerie par résonance magnétique du sodium qui vient d'être mise au point à l'Institut Curie.

### ***C - Pourquoi le sodium ?***

Tous les tissus vivants contiennent du sodium avec une très forte différence de concentration entre l'intérieur et l'extérieur d'une cellule vivante (100 à 1000 fois supérieur). On peut alors suivre au cours du temps le devenir du sodium et sa réponse magnétique.

- Pour une région de faible densité cellulaire il y a beaucoup de place intercellulaire (sang et sérum riches en sodium) : le signal est intense.
- Pour une région hémorragique : le signal est intense
- Pour une région de forte concentration cellulaire, il n'y a pas beaucoup de place intercellulaire, donc concentration de sodium très faible : le signal est faible

A partir de ces propriétés, on peut réaliser une imagerie fonctionnelle, sans ajout de substances extérieures.

### ***D - Quels sont les protocoles de traitements qui ont été utilisés en fonction des paramètres pharmacocinétiques ?***

### *1/ Par effet vasculaire seul :*

On fait une illumination 20 minutes après une première dose intraveineuse de PS. On remarque que le composé photosensibilisateur se trouve essentiellement dans la circulation sanguine.

### *2/ Par double effet, vasculaire et cellulaire :*

On fait deux injections intraveineuses de PS à 3 heures d'intervalle (le photosensibilisateur se trouve essentiellement dans la tumeur) suivies de l'illumination 20 minutes après la seconde injection. Le composé sera alors repéré dans la tumeur et dans la circulation sanguine.

P. Maillard montre des images classiques d'IRM en eau et en sodium sur une tumeur supérieure à 10mm.

Observation des concentrations en eau et sodium :

-2 heures après traitement, on effectue un double ciblage vasculaire et cellulaire :

Il apparaît alors des dommages cellulaires dans la tumeur sur le trajet de la lumière incidente (augmentation de contraste correspondant à une destruction des vaisseaux de la tumeur et donc de celle progressive de la tumeur)

-13 jours après le traitement, le volume tumoral a beaucoup diminué et on observe 85,5% de nécrose dans la partie endommagée par PDT-DEG.

-24 heures après le traitement, toute la tumeur est endommagée.

L'imagerie sodium permet aussi de suivre l'évolution du volume tumoral au cours du temps avec les deux protocoles.

### ***E - Conclusion :***

- Il est possible d'éradiquer un rétinoblastome greffé sur une souris par PDT à condition de bien choisir le protocole de traitement.

- Celui-ci consiste en l'injection d'une demi-dose de photo sensibilisateur, une attente de 3 heures, puis l'injection d'une seconde demi-dose suivie d'une illumination après 20 minutes.

- Il reste à optimiser le traitement : recherche de la dose la plus efficace, renouvellement du traitement si besoin et toxicité de l'agent.

- A l'heure actuelle, sur une trentaine de souris traitées, aucune n'a été perdue. Le produit ne semble donc pas toxique pour l'animal. Cette technique sur la souris pourra permettre d'avoir une idée d'un protocole possible en clinique.

### **2/ Une nouvelle stratégie pour la photothérapie dynamique (PDT), grâce à l'utilisation de nanoparticules photosensibles (M. Durand)**

#### ***La thérapie photodynamique :***

« La thérapie photodynamique (PDT) est un traitement médical destiné à certains types de cancer. La PDT associe une lumière laser et une molécule sensible à cette lumière (« photo sensibilisateur ») afin de détruire les cellules cancéreuses. La molécule sensible à la lumière est injectée dans la circulation sanguine puis captée par les cellules de l'ensemble de l'organisme.

Elle demeure inactive jusqu'à ce qu'elle soit irradiée par une lumière laser de longueur d'onde bien choisie. Le photo sensibilisateur est alors activé et réagit avec l'oxygène pour former une espèce très réactive, l'oxygène singulet, qui va détruire les cellules autour d'elle. Il faut donc que l'irradiation soit sélective, c'est-à-dire qu'elle ne touche que les cellules tumorales et non les cellules saines, afin que celles-ci soient préservées.

### ***Notre projet :***

Notre projet propose d'améliorer en plusieurs points ce type de thérapie. Nous avons commencé par concentrer les photo sensibilisateurs. Au lieu d'injecter des molécules isolées, nous avons groupé plusieurs centaines de ces molécules dans des nanoparticules, c'est-à-dire des particules de très petite taille (environ 100 nm). Ces particules vont servir de véhicule permettant à la fois de grouper les molécules actives (et ainsi de décupler leur force de destruction) et de les envoyer spécifiquement vers les cellules tumorales.

En effet, ces véhicules peuvent être fonctionnalisés, c'est-à-dire liés à des molécules-clés qui vont reconnaître spécifiquement des récepteurs-serrures présents uniquement sur les cellules malades. L'irradiation permettra alors de ne tuer que les cellules tumorales puisque ce seront les seules qui auront captées les particules, donc les photo sensibilisateurs.

Enfin, un troisième avantage est que les photo sensibilisateurs que nous avons choisis permettront d'utiliser un laser à des longueurs d'ondes moins nocives que celles utilisées jusqu'à présent.

### ***L'avancement des travaux :***

Notre projet a déjà bien avancé depuis mars 2008 (date de début de financement d'une durée d'un an de David Brevet, chercheur postdoctoral). Les molécules photosensibles ont été synthétisées (composés élaborés dans le labo de P. Maillard), puis incorporées dans des nanoparticules.

Celles-ci ont été fonctionnalisées par des molécules clés. Les premiers tests in vitro (sur des cultures de cellules cancéreuses) se sont montrés très concluants.

## ***Demande de financement***

Notre objectif est donc maintenant d'utiliser ces particules sur des souris greffées par des cellules du rétinoblastome de manière à démontrer l'efficacité des particules in vivo, c'est-à-dire sur un être vivant.

## ***Détails des travaux***

Le travail que nous avons effectué découle des résultats obtenus par Philippe Maillard de l'Institut Curie sur le rétinoblastome. Il a été financé par l'ANR (Agence Nationale de la Recherche).

Philippe Maillard a montré que les porphyrines amphiphiles glycosylées par le mannose ou galactose (= sucres simples) étaient internalisées par les cellules du rétinoblastome probablement par un récepteur de type lectine (= protéine ayant la propriété de se lier avec des sucres) qui n'est pas caractérisé à ce jour. La thérapie photodynamique après endocytose (= mécanisme de transport de molécules voire de particules vers l'intérieur de la cellule) des porphyrines est alors efficace.

Pour accroître les performances thérapeutiques des porphyrines de Philippe Maillard, nous avons décidé de les encapsuler de manière covalente dans des nanoparticules de silice méso poreuses synthétisées à l'ICGM par Jean-Olivier Durand, Laurence Raehm et David Brevet.

En effet, la matrice siliciée (contenant du silicium) stabilise les porphyrines vis-à-vis des dégradations en les confinant dans la matrice. Une centaine de porphyrines par nanoparticule sont alors activées par la lumière pour la thérapie photodynamique, ce qui accroît l'efficacité du système.

De plus, les nanoparticules sont fonctionnalisées à leur surface par le mannose selon une méthode développée par Alain Morère à l'IBMM, de manière à vectoriser les nanoparticules à l'intérieur des cellules cancéreuses par endocytose active.

Le travail sur les cultures cellulaires est effectué par Magali Gary-Bobo et Marcel Garcia à l'IRCM. La mise au point des conditions d'internalisation et d'irradiation pour la PDT par l'équipe a permis de détruire très efficacement les cellules cancéreuses. De plus, l'internalisation des nanoparticules par les cellules a été démontrée comme mannose dépendante.

Parallèlement, nous travaillons à des nanoparticules incorporant des photo sensibilisateurs bi photoniques avec Mireille Blanchard-Desce et Olivier Mongin de l'université de Rennes 1. Ceci devrait permettre d'accroître encore les performances de la PDT.



Nous devons maintenant tester nos nanoparticules sur des modèles de souris greffées par les cellules du rétinoblastome de manière à démontrer l'efficacité des nanoparticules in vivo.

C'est pourquoi nous demandons à l'association Rétinostop un financement pour acheter un appareil de diffusion dynamique de la lumière (DLS) afin de mesurer très précisément la taille des nano-objets synthétisés. En effet, cet instrument est nécessaire pour les raisons suivantes :

Le passage aux tests in vivo nécessite de parfaitement maîtriser la taille des nanoparticules (trop grosses, elles risquent de provoquer des thromboses).

Le nouvel instrument envisagé permet d'effectuer une mesure rapide (en quelques minutes) et il est très simple d'emploi, beaucoup plus que la microscopie électronique par exemple.

Aujourd'hui, faire ce type de mesure oblige le chercheur à prendre rendez-vous pour utiliser un instrument de mesure dans un autre laboratoire avec comme conséquence une perte de temps (attente de disponibilité, déplacement 15 km) et une performance partielle et incomplète.

Enfin, l'appareil envisagé est peu onéreux comparé aux autres techniques qui permettent d'avoir accès à la taille des nano-objets (microscopie électronique).

L'achat de cet équipement n'avait pas été prévu dans le budget de l'ANR qui suffit tout juste à acquérir les produits chimiques nécessaires à la fabrication des nanoparticules. Pour compléter le budget, une autre équipe du laboratoire travaillant sur les nanoparticules pour l'imagerie par résonance magnétique pourrait apporter aussi sa contribution.

Sans cet appareil, le projet serait ralenti de façon importante.

**« Nouveau concept de traitement focal en chimiothérapie et en radiothérapie »**  
**Pr. Francis MUNIER**, responsable de l'unité d'Oncologie Oculaire Pédiatrique et de l'unité Oculogénétique de l'hôpital Jules Gonin de Lausanne.

Le Pr. Munier remercie Rétinostop pour son invitation et est ravi de retrouver cet auditoire pour la deuxième fois.

« Le rétinoblastome représente 11% de tous les cancers apparaissant pendant la première année de vie. Pour éviter les effets secondaires de la chimiothérapie systémique ou de la radiothérapie externe, de nouveaux médicaments et de nouvelles techniques de traitement focalisé ont été développés.

Des voies d'administration telle la voie péri oculaire (topotécan) ou la voie artérielle ophtalmique directe (melphalan) sont utilisées aujourd'hui dans certains cas résistants.

La radiothérapie actuelle, appliquée exclusivement en deuxième intention, fait appel également à des techniques ciblées, permettant d'éviter les tissus sains autour de l'œil et notamment l'os orbitaire, voire même d'irradier la tumeur intraoculaire en épargnant le reste de l'œil.

Ces approches ont été développées afin de réduire le risque de cancers radio-induits non oculaires, tout en diminuant les complications oculaires des radiations ionisantes lorsque celles peuvent être confinées à la seule tumeur. La radiothérapie stéréotaxique conformationnelle ou conformable et la proton-thérapie font ainsi partie du nouvel arsenal thérapeutique du rétinoblastome.

## **Chimiothérapie**

### *Nouvelles voies d'administration*

Délivrer sélectivement la dose optimale du bon médicament aux seules cellules tumorales est le principe de base de tout traitement oncologique. A cet égard, la chimiothérapie systémique est la pire mais souvent la seule alternative possible. D'où la nécessité d'explorer de nouvelles voies d'administration. Certaines sont déjà utilisées mais d'autres font encore l'objet de recherches :

L'administration péri oculaire d'agents chimiothérapeutiques est une des voies nouvelles adoptées aujourd'hui.

Le médicament est injecté sous la capsule de Ténon (espace péri-oculaire). La diffusion transclérale directe évite la barrière hémato-rétinienne de la paroi vasculaire et permet d'élever la concentration du produit dans l'espace vitréo-rétinien par rapport à la voie systémique. Cette voie est indiquée dans les disséminations tumorales intra vitréennes. Le carboplatine est le plus utilisé mais comporte une toxicité locale qui rend son usage parfois problématique.

L'administration directe de la chimiothérapie dans l'artère ophtalmique par cathétérisation de la carotide interne est pratiquée dans certains centres pour des rétinoblastomes intraoculaires avancés résistant à toute autre forme de traitement. Cette technique permet d'éviter des énucléations.

Divers systèmes d'implants ou de réservoirs rechargeables fixés sur la sclère ont également été mis au point. Ces systèmes, le plus souvent encore au stade de prototypes, sont appelés à se développer et constituent une alternative prometteuse à la chimiothérapie systémique.

## *Nouveaux agents chimio thérapeutiques*

Le topotécan a montré des propriétés anticancéreuses intéressantes dans le traitement de certains rétinoblastomes. Par voie systémique, il présente cependant une hémato toxicité importante. L'association topotécan-carboplatine s'est avérée particulièrement efficace. L'idéal serait de combiner les deux médicaments sous des formes d'administration différentes : la voie péri oculaire pour le topotécan et la voie systémique pour le carboplatine. Le topotécan semble bien toléré localement et le carboplatine est moins toxique par voie générale. Des études sont en cours sur l'administration péri oculaire du topotécan.

La chimiothérapie systémique seule est moins efficace dans le traitement des rétinoblastomes avec essaimage vitréen massif, probablement en raison de la mauvaise pénétration des médicaments dans cet espace dépourvu de vaisseaux sanguins.

Afin de mieux comprendre les défis auxquels nous sommes tous confrontés pour faire avancer la thérapie, je vous présente la nouvelle classification de cette maladie qui permet de comprendre l'histoire naturelle de cette croissance tumorale à l'intérieur de l'œil et les stades de la maladie :

**Groupe A** : Au tout début de la maladie, on observe de petites tumeurs qui se trouvent en dehors de la macula et du nerf optique, structures essentielles pour la vision.

**Groupe B** : les tumeurs sont de taille variable et de toutes localisations, confinées à la rétine, mais sans dissémination dans les autres compartiments oculaires,

**Groupe C** : la maladie progresse. On observe ici un début d'envahissement des autres compartiments que sont la loge vitréenne et le liquide sous-rétinien (décollement fréquent de rétine) mais qui reste localisé.

**Groupe D** : La maladie devient diffuse. Augmentation des éléments d'infiltration de la loge vitréenne et du liquide sous-rétinien.

Le fondement de notre approche thérapeutique ces dix/quinze dernières années a été la chimiothérapie.

La chimiothérapie intraveineuse se pratique selon les centres avec différents protocoles.

On répète à des intervalles de 3 à 4 semaines une chimiothérapie qui associe le carboplatine et le Vp16.

Cela suppose l'implantation d'une porte d'entrée (cathéter) en place et d'une réponse de la chimiothérapie.

Les réponses en termes de diminution des diamètres et de l'épaisseur tumorale ne s'effectuent que lors des 2 premières chimiothérapies. Au terme de la première, on observe l'essentiel de la réduction du volume tumoral. Lorsque l'on administre la deuxième cure, on observe encore une petite diminution du diamètre de la tumeur mais dans un moindre degré et à partir des suivantes, on n'observe plus d'effet notable ».

Le Pr. Munier montre les résultats d'une étude portant sur « 123 yeux » traités qui va être bientôt publiée :

« Après un succès de 100% dans les groupes A, un bon succès dans les groupes B et C, on a pu observer une « chute » importante et dramatique entre le groupe C et le groupe D. Cela correspond au défi du traitement actuel du rétinoblastome.

Les réponses négatives font l'objet soit d'un « rattrapage » par irradiation externe, soit d'une énucléation, soit dans certains cas, les deux.

La question est la suivante : Comment améliorer le taux de succès dans les groupes D sans augmenter le risque pour nos malades ? Quels traitements appliquer pour faire reculer les énucléations primaires et secondaires ?

En effet, dans le cas de patients se présentant avec une forme unilatérale groupe D : certains peuvent subir une énucléation secondaire après réponse négative de chimiothérapie ou d'autres subissent une énucléation de première intention (dès le départ) lorsque la maladie est trop évoluée pour envisager une chimiothérapie.

Nous développons deux protocoles de phase 2 avec plusieurs centres comme celui de Paris. Ils concernent de nouvelles voies de chimiothérapie, plus focale, comme le topotécan, cette molécule péri-oculaire et le melphalan intra-artérielle (et non intraveineuse), qui peuvent apporter dans certains cas une alternative à l'énucléation secondaire ».

(Le Pr. Munier montre des illustrations de cas pilotes)

### ***Concept de chimiothérapie intra-artérielle :***

« Il faut dire que ce concept date déjà de quelques années. Les japonais ont en effet développé cette technique pour le rétinoblastome depuis plus de 20 ans et ont l'expérience de centaines de malades. Malheureusement, peu de résultats ont été communiqués mais on peut dire malgré tout que cette technique est fiable.

Il s'agit de cathétériser l'artère carotide interne et d'opérer une injection sélective de l'artère ophtalmique (qui irrigue l'œil malade) Un ballonnet est inséré dans l'artère fémorale jusqu'en amont de l'artère ophtalmique. Puis on pratique une inflation du ballonnet pour boucher temporairement la carotide afin de diriger préférentiellement l'injection du produit chimio thérapeutique vers l'artère ophtalmique. Cette pratique n'est pas parfaite car d'autres artères sont aussi perfusées.

L'an passé, le Dr Abramson a fait une publication à New York d'une étude de phases 1 et 2 sur 10 patients du groupe D. Il a développé une approche super sélective puisqu'il est parvenu à canuler l'artère ophtalmique directement, ce qui évite des « turbulences » et l'irrigation d'un trop grand territoire en dehors de l'œil et de l'orbite.

Les différences entre une approche intra-artérielle et une approche intraveineuse devront être évaluées en phase 2 mais sont déjà perçues comme notables : On s'attend à avoir beaucoup moins d'effets de toxicité systémique en terme d'infection potentielle liée à une neutropénie, aux problèmes de transfusions répétées liées aux formes de thrombocytopenies, aux problèmes d'anémie, de perte de cheveux etc....Egalement, il n'y a pas besoin de conserver une porte d'entrée à demeure, ce qui limite les risques infectieux. Enfin on peut vraisemblablement s'attendre à un risque réduit pour les leucémies secondaires. Le but reste de réduire la tumeur au maximum en diminuant les effets secondaires ».

(Le Pr Munier montre des images pour illustrer son propos)

« Tout récemment, avec la collaboration de l'Institut Curie, nous avons eu un premier cas soigné par injection intra-artérielle effectué avec l'écran de contrôle pour suivre le parcours du produit.

La réduction a été très significative avec disparition de l'essaimage mais malheureusement suivie d'un décollement de rétine provoqué par la nécrose tumorale aigüe.

Il s'agit ici d'une situation délicate car le traitement d'un décollement de rétine, bien qu'assez fréquent, demeure cependant difficile à traiter. L'approche classique consistant à drainer le liquide sous-rétinien est interdite dans ce contexte car il y a un risque d'essaimage de cellules tumorales contenues dans ce liquide. Grâce à une approche modifiée, il a été possible de réappliquer la rétine et il n'y a pas de récurrence après 3 injections.

## **Radiothérapie**

Comment réduire les risques lorsqu'une radiothérapie est inéluctable ?

Plusieurs approches sont possibles :

- Avec une radiothérapie conformale, irradiant de manière plus focale la région désignée.
- Avec la proton-thérapie dans un avenir proche.

La radiothérapie externe conventionnelle n'est plus le traitement conservateur de première intention en raison de ses effets secondaires importants. Des techniques d'irradiation ciblée sont aujourd'hui utilisées lorsqu'une radiothérapie externe est devenue inévitable.

### ***Radiothérapie conformale***

La radiothérapie conformale permet précisément une irradiation ciblée conforme au volume tumoral. La technique fait appel à des appareils de radiothérapie à émission de photons de 6 MV, munis d'un collimateur micro-multi lames. Le système requiert un appareillage sophistiqué : un masque stéréotaxique rigide, une lentille de contact à ventouse pour l'immobilisation du globe et adapté au masque stéréotaxique, ainsi qu'un scanner dédié pour l'élaboration du plan de traitement.

Les tumeurs localisées dans la région de la macula et de la papille, comportant du tissu actif résiduel à la suite d'une chimio réduction, sont de bonnes indications au traitement de deuxième intention par la radiothérapie stéréotaxique ».

Le Pr. Munier explique qu'il s'agit d'utiliser quatre à cinq faisceaux statiques convergents sur le volume cible (dotés d'un système micro- multi lames) qui vont épouser les formes de la tumeur correspondant à l'angle d'attaque de chaque faisceau. Cette thérapie conformale permet de concentrer le rayonnement sur la partie à traiter tout en épargnant la croissance du cadre osseux et en réduisant les risques de tumeurs non oculaires.

### ***Proton-thérapie (faisceau de protons accélérés)***

« Le faisceau de protons accélérés représente l'autre forme de radiothérapie sélective disponible aujourd'hui. Les protons sont des particules chargées positivement constituant avec les neutrons les noyaux des atomes d'hydrogène. Une fois séparées des électrons, ces particules sont accélérées dans un cyclotron ou dans un synchrotron et constituées en faisceau disponible pour le traitement.

En Suisse, nous avons la chance de disposer du Cyclotron de l'Institut Paul Scherrer (PSI) à Villigen (AG). En collaboration avec la Clinique ophtalmologique universitaire de Lausanne, un dispositif complexe de radiothérapie a été développé pour les tumeurs intraoculaires, essentiellement les mélanomes, disponible

également depuis peu pour certains cas de rétinoblastome. Ce dispositif comprend un système de modulation et de collimation du faisceau et un fauteuil stéréotaxique, muni d'un masque individuel pour l'immobilisation de la tête du patient.

Les protons, en traversant une masse, perdent progressivement de l'énergie tout en produisant une faible ionisation. L'ionisation augmente et devient maximale à l'endroit où ces protons sont arrêtés. Il est ainsi possible de réaliser une irradiation sélective de la tumeur et de diminuer sensiblement les doses en dehors du volume cible. Le marquage du foyer tumoral à traiter se fait au moyen de quatre clips de tantale fixés sur la sclérotique en regard de la tumeur, permettant son repérage radiologique avant l'irradiation.

Ce type d'irradiation nécessite la compréhension et la collaboration du patient et concerne pour l'heure des enfants de plus de quatre ans. Le traitement est en effet appliqué sans anesthésie, par un plan fixe, chez un patient assis, fixant une source lumineuse, la tête immobilisée dans un masque rigide. Les indications sont dès lors encore limitées à des tumeurs circonscrites de la région papillo-maculaire et du pôle postérieur, résistant à la chimiothérapie et aux traitements complémentaires focalisés, ou aux récurrences avant de se résoudre à l'énucléation.

L'irradiation aux protons de la cavité orbitaire après une énucléation dans les cas d'infiltration tumorale de la tranche de section du nerf optique constitue une indication intéressante car elle permet la meilleure épargne de l'os et du cerveau.

Les indications de la proton-thérapie dans le rétinoblastome vont vraisemblablement s'étendre avec la mise en service à partir de 2010 d'un appareil gantry de seconde génération. Ce nouveau système rotatif d'irradiation permettra des traitements dans tous les plans, chez un patient anesthésié et couché sur une table orientable. Ainsi pourront être traitées des tumeurs de très petit volume comme des tumeurs étendues à toute la rétine et au corps vitré, chez des enfants de moins d'une année. A moyen terme et dans les centres disposant de cette lourde infrastructure, la proton-thérapie pourrait devenir une modalité courante du traitement du rétinoblastome ».

Le Pr. Munier insiste sur le fait que tout ce travail ne peut se faire qu'au sein d'un groupe, avec des collaborateurs motivés, et main dans la main avec d'autres centres dont l'Institut Curie de Paris. Il en profite pour remercier toute l'équipe de Lausanne et notamment sa collaboratrice le Dr Maya Beck-Popovic. Sont également remerciés les équipes de radiologie interventionnelle, de radio oncologie, d'anesthésie, de génétique, l'ensemble des soignants et toute l'équipe paramédicale.

#### Rétinostop en images

► **16/06/2009 : L'association « F comme Femmes » soutient Rétinostop**

Après des mois d'entraînement, ils sont enfin partis d'Hagondange en Moselle. Trois Cyclistes : un vélo et un tandem vont parcourir 610 km sur 10 jours, traverser la Moselle, la Meuse, la Champagne, l'Yonne, le Berry, et enfin le Poitou pour arriver à Montmorillon (Vienne). Départ le 18 juin à 8h45. Leur but est de faire connaître le rétinoblastome en distribuer des plaquettes, des affiches et en parlant de notre chat « Tino ». Merci à ces valeureux retraités !

Le 16 juin 2009, à Hagondange. Plus de cent personnes étaient là, dont Martine Lorrain, présidente de Rétinostop.

L'accueil et l'intérêt de la population pour la maladie leur a donné le courage de ne pas s'arrêter. Pour la dernière étape, trente cyclistes du club de Montmorillon les ont rejoints sur les lieux de leur dernier gîte et les ont accompagnés pour les soixante derniers kilomètres. Une banderole "arrivée", un chapiteau géant, la population de Montmorillon et un couscous géant les attendaient.

Un grand merci à Martine et Jean-Marie Hellmer (sur le tandem) et à Jean-Claude Renard (vélo) sans oublier tout le staff technique : Monique, Marie-Claude et François et tous les autres soutiens pour avoir relevé ce défi !

Pour plus de détails sur cette manifestation, allez sur le site de Rétinostop, rubrique « news »

Le 7 novembre 2009, la ville d'Hagondange va mettre à l'honneur cette action Retinostop en projetant le film de leur voyage.

### ► *1er juillet 2009 : Wettolsheimer*

L'association « Sophie le Rétino et les autres » a décidé de mettre fin à ses activités, des larmes et des rires ont ponctué la soirée. Après avoir retracé les débuts de Rétinostop, puis l'avancée des recherches sur la maladie, un chèque de 15 486,73 euros a été remis à Martine Lorrain. Ces fonds ont été obtenus par des actions faites en Alsace.

Nous les remercions vivement pour leur chaleureux accueil !

### ► *04/07/09 : « Les ailes de Gwénaëlle »*

Gwénaëlle Derrien Michaud a réalisé un défi : courir les 1500 kms du GR 34 le long des côtes bretonnes ralliant Cancale à Vannes en 42 jours, sans assistance avec pour seuls compagnons un Carrix pour ses bagages et une volonté de fer. Institutrice dans l'Oise, et originaire de Bretagne, elle s'est laissée au fil des jours, pousser des ailes bravant la météo, le danger, la fatigue, la solitude... pour enfin atteindre Vannes où elle s'est posée le 14 août dernier en toute sérénité.



Gwénaëlle a voulu associer son projet à une action et a choisi Rétinostop. Nous avons été très fiers de la voir s'élancer avec Tino sur le cœur sur la ligne de départ à Cancale le 4 juillet dernier. Aujourd'hui l'association lui tire son chapeau pour son magnifique exploit sportif et surtout la remercie du fond du cœur d'avoir porté si haut les couleurs de Rétinostop.

Au nom de tous les enfants atteints du rétinoblastome, des plus grands guéris, de leur famille, des équipes de l'Institut Curie, des médecins et des chercheurs qui œuvrent à chaque instant pour lutter contre ce cancer rare de la rétine : Merci Gwénaëlle !

Rétinostop tient aussi à remercier toutes celles et ceux, élus locaux, journalistes, promeneurs, campeurs, responsables de camping, automobilistes ... qui ont croisé son chemin, d'avoir soutenu, aidé, parlé, souri, conduit, accueilli, interviewé ..., Gwénaëlle sur le parcours du GR 34 reliant Cancale à Vannes.

Vous pouvez lire le périple de Gwénaëlle sur le site internet de Rétinostop [www.retinostop.org](http://www.retinostop.org), rubrique « news », semaine après semaine, ainsi que les articles de presse et le reportage de FR3.

***Extrait de son dernier récit :*** « Envisagé comme une grande promenade sportive, un de mes dimanches de course, multiplié par 45 en quelque sorte, ce périple s'est petit à petit, pas à pas, transformé en épopée spirituelle.

Je n'ai aucune idée des conséquences de ce périple. J'avais, ou je croyais avoir, des questions à résoudre. Elles n'ont pas de réponses. Quand je dis que c'était reposant, ce n'est pas de la provocation. (...) J'ai donc arrêté de me poser des questions. C'est peut-être ça que je cherchais au fond ?

Pour l'association, les petites graines que j'ai essayé de semer dans l'esprit des gens, comme j'essaie de le faire avec mes élèves, (...) pousseront, pousseront pas ? J'espère que cette maladie est moins anonyme ou inconnue aujourd'hui. Il est intolérable qu'elle le soit. Comme les autres bien sûr, mais celle-là, je l'ai effleurée, je l'ai sentie avec Nathalie, Anne, Renan (si, si) Corentin, Bernard, Maryvonne, Devya, Sylvain et Martine et leurs trois jolis enfants, et ce sont eux que je veux remercier, avec bien sûr aussi tout ceux dont j'ai croisé la route : les « gens », connus ou moins ... , les auto-stoppeurs, les élus, les coureurs (Marie et Gérard) les journalistes de la presse écrite ou télé (hein Stéphane et Gilles...), mes amis pour leurs SMS d'encouragement, et bien sûr les 4 piliers de ma folie douce qui se

reconnaîtront s'ils lisent ces lignes (...) Merci de m'avoir permis de vivre tout cela et plus encore. »

### ► *04/07/09 : Les Matelots de la Vie*

L'Association "Matelots de la Vie", parrainée cette année par Loïc Peyron et soutenue depuis quelques années par Rétinostop, propose une aventure maritime dédiée aux enfants hospitalisés pour de longs séjours. Elle embarque des jeunes qui ont été confrontés eux aussi à des maladies ou accidents graves. Cette **aventure partagée** grâce à des films et à un lien Internet avec les enfants hospitalisés a pour but de les **stimuler** pour favoriser leur **guérison** et de créer au sein même du service, une **émulation** qui va mobiliser également **les équipes soignantes et les familles**.

Maxime, adhérent de **Rétinostop**, a embarqué le 4 juillet dernier sur un voilier, le Patriac'h où il a rejoint les autres « Matelots » de l'expédition pour une aventure autour des côtes de la Corse, de la Sardaigne ainsi que des îles éoliennes. Deux jeunes adolescentes de Rétinostop avaient déjà participé à cette aventure en 2006.

Retrouvez le détail du projet et toutes les aventures des Matelots sur le site des [Matelots de la vie](#)

### ► « *Les Don Quichotte* » au service de notre cause....

Le saviez vous ? La Loire compte une tribu d'« amis totalement déjantés », qui produisent tous les deux ans un véritable spectacle de cabaret. Ce sont Les Don Quichotte.

En haut de la colline de Saint Bonnet les Oules, ce mignon petit village de la Loire, la troupe des Don Quichotte a mis deux ans à concocter les 7 représentations d'un spectacle de 3 heures donné en début d'année.

Festival de sketches et de chants, en appelant à notre imaginaire, c'est à une belle ballade au pays des contes de notre enfance, revisitée avec humour et fantaisie, que nous ont conviés ces troubadours bénévoles.

Cette année, sensible au travail de RETINOSTOP, l'association a décidé de lui verser la moitié des bénéfices, et c'est ainsi qu'au printemps dernier, Isabelle la correspondante Rhône-Alpes s'est vue remettre la somme de 7000 euros et les encouragements des joyeux lurons.

Les 7 soirées ont été chacune précédées d'une présentation de RETINOSTOP, ce qui aura permis au total de faire connaître son action auprès d'un millier de personnes.

### ► *Le Bonheur est dans le chant*

Chaque année depuis 20 ans, la chorale 1000 coups de cœur de Veauche (Loire) produit un spectacle de très grande qualité, dont 1 euro par entrée est reversé à une association.

En mai dernier, le spectacle « *Le bonheur est dans le chant* » a été joué 3 soirs consécutifs devant 500 personnes, et l'association a versé 1500 € à Rétinostop.

Le concert, ponctué de danses et de théâtre, agrémenté de solos et animé par 80 choristes de 7 à 70 ans et d'une dizaine de musiciens, a tenu ses promesses : salle comble, ambiance festive et musique pour tous.

Chacune des représentations a été précédée par une présentation de RETINOSTOP et une sensibilisation sur le Rétinoblastome.

Les choristes parmi lesquels figure Bertille 8 ans, atteinte d'un Rétinoblastome, ont remonté l'échelle musicale du temps, affichant un répertoire qui allait d'Edith Piaf à Grégoire, et obligeant les plus réservés à se lever pour entrer dans la danse.

Ponctué de scénettes appelant le public à réfléchir sur le sens de la vie, le spectacle se voulait avant tout être une ode à la vie et une sensibilisation au fait que bien souvent, l'extraordinaire que nous nous évertuons à chercher est tout simplement dans l'ordinaire que nous avons.

## **Manifestations à venir**

### ► *Vente à Amiens les 7 et 8 novembre 2009 au bénéfice de Rétinostop :*

Aude et Arnaud de Monclin vous convient à la vente qu'ils organisent Samedi 7 et dimanche 8 novembre 2009 de 10 h 00 à 19 h 00, Salle paroissiale de l'Eglise Ste Jeanne d'Arc au 240 route de Rouen à Amiens.

### ► *Concert d'automne le 18 novembre 2009 à Montpellier :*

C'est l'histoire de la rencontre de la Science et de la Musique, au profit de **Rétinostop** : **Dans le rôle de la science: Jean-Olivier Durand**, responsable de recherche à l'Institut Charles Gerhardt de l'Université Montpellier II et mélomane

averti. **Dans le rôle de la musique: Pascal Herpin**, facteur de pianos à Montpellier et président de l'association Prélude, à vocation musicale et culturelle.

Leur projet: organiser un concert à Montpellier, pendant la fête de la Science, **le 18 novembre 2009, à 20h00, salle Molière, à l'Opéra Comédie.**

Prix des places: 15 euros, plus libre participation aux frais d'organisation.

Marc Furnon, trésorier de Rétinostop, participe à l'organisation de cette manifestation. Pour plus de détails : <http://concertdautomne.blogspot.com>

► ***Prochaine Assemblée Générale le samedi 23 janvier 2010***

<p><b>Comité de rédaction</b> : C. Bothorel, - <b>Mise en page</b> : G. Lorrain A. Bailleul– <b>Correction</b> : C. Bothorel M. Lorrain</p>
---