



Le Journal de

Rétinostop

Compte rendu de l'Assemblée Générale du 17 janvier 2004

Mot d'accueil : M. NEUFVILLE, *directeur financier de l'hôpital de l'Institut Curie*

« Soyez les bienvenus, Mesdames, Messieurs, adhérents, amis de l'association Rétinostop, qui vous êtes rassemblés dans cet amphithéâtre pour présenter les travaux de votre assemblée générale, ce lieu se prêtant bien à ce genre d'évènement.

Permettez moi de voir dans votre présence ici une marque de confiance dans notre institution, confiance dans ceux qui y travaillent, médecins, soignants et les autres; confiance aussi dans la portée des recherches menées. Au nom de l'Institut Curie et de la direction de son hôpital (section médicale), permettez moi également de me réjouir d'accueillir l'assemblée de votre association au moment où elle entre dans sa dixième année, alors qu'elle est forte déjà de plusieurs centaines d'adhérents (qui ne sont peut être pas loin d'un millier...) et de saluer le dynamisme dont elle fait preuve dans la lutte contre le Rétinoblastome. Ce dynamisme s'exprime dans la part que vous prenez dans l'aide aux familles pour la prise en charge des examens et du handicap et s'exprime dans votre souci d'améliorer la qualité de l'accueil et de l'information apportés aux enfants et à leurs parents aux stades de la maladie.

Il s'exprime aussi dans les efforts que vous déployez pour nouer dans le pays une chaîne de solidarité avec ceux qui sont touchés par cette maladie et pour mieux faire connaître cette affection rare mais grave qui n'intéresse guère les pouvoirs publics ou les industriels du médicament.

Il s'exprime enfin dans l'effort financier que vous consacrez depuis plusieurs années maintenant pour aider les équipes de l'Institut Curie dans leurs projets de recherche sur le rétinoblastome, ce qui est un encouragement important pour nous aussi.

Je souhaite que les échanges que vous aurez cet après-midi entre vous, avec les médecins et les chercheurs soient fructueux et renforcent votre détermination à lutter contre cette maladie qui a affecté ou affecte vos enfants. Je souhaite beaucoup de richesses à vos travaux, de succès à vos initiatives, de réussite à vos projets. Pour ma part, je sais que vous pouvez compter sur les chercheurs de l'Institut Curie pour que les conditions de survenue de cette maladie soient mieux comprises et vous pouvez compter sur les médecins de la section médicale pour que les traitements qu'ils mettent en œuvre soient plus efficaces et toujours plus conservateurs de l'œil et de sa fonction.

Bon Anniversaire à Rétinostop !!

Et que l'injonction de son sigle en forme de programme « Stop au rétinoblastome », soit toujours plus forte, grâce aux efforts de tous »

Mot de la présidente : Martine LORRAIN

« Bonjour et bienvenue à tous...

Il y a 10 ans, en 1994, naissait Rétinostop. A l'origine, j'envisageais une simple chaîne de parents mais les médecins de l'Institut Curie ont ressenti la nécessité d'aller plus loin et de créer une association sur le rétinoblastome puisqu'il n'en existait aucune en France. Après plusieurs rencontres entre parents à l'Institut, il est devenu urgent de faire exister une association. Apprendre que son enfant est atteint de rétinoblastome n'est pas chose facile, je le reconnais, faire face aux différents traitements, aux séquelles possibles, l'est encore moins. Puis, il faut être présent dans le parcours scolaire, dans l'intégration du handicap, etc...Le nombre d'adhérents à l'association est toujours plus grand et, comme vous le dira Catherine dans le bilan des 10 ans de Rétinostop, l'association a permis de faire avancer la recherche sur le rétinoblastome en participant à divers financements, à notre échelle, bien sûr. Mais n'oublions pas aussi l'aide aux familles qui est une de nos priorités, tant financièrement que moralement.

Malgré tout, sachons appuyer à temps sur la sonnette d'alarme. Il faut que nous réagissions par rapport au peu de bénévoles qui réalisent des actions diverses ou tout simplement aux membres qui font vivre l'association. Une association telle que la nôtre reste très fragile. Des élections auront lieu bientôt, en 2005, et nous souhaitons avoir des candidatures.

Réfléchissez...C'est important que cette association continue à vivre.

J'espère ne pas avoir été trop alarmiste mais il faut être conscients de nos difficultés.

Je vous adresse mes meilleurs vœux pour cette année et une bonne assemblée à tous. Je voudrais juste ajouter un mot ... je suis contente de retrouver dans cette salle des personnes qui étaient là en 1994 à notre première assemblée. Merci à tous ceux qui sont encore là aujourd'hui »

Les membres du bureau se sont réunis 3 fois au cours de l'année, dont 1 fois en avril avec les autres membres du conseil d'administration. Lors de cette séance, nous avons procédé à une élection des membres du bureau : Mme BONNIN, démissionnaire au poste de secrétaire générale est désormais remplacée par Mme BOTHOREL. Melle C. THEROUIN est élue secrétaire adjointe et M. de MONCLIN, vice-président. Nous comptons à ce jour 872 membres.

3 projets avaient été proposés cette année et ont pu aboutir :

* 10 000 euros ont été versés au laboratoire de M. MAILLARD, chimiste à la faculté d'Orsay pour le projet « souris nude ». Mme POUPON, collaboratrice de M. COUTURIER travaille sur ce projet transgénique. Ce modèle préclinique, déjà testé in vitro permet une expérimentation des traitements photodynamiques du rétinoblastome. (cf exposé de M. MAILLARD au cours de l'assemblée)

* Le deuxième projet était de poursuivre notre participation au financement des vacances de Mme DELAGE, psychologue à l'Institut Curie, en association avec d'autres structures comme La Ligue, l'Apaesic, l'Institut Curie et la Fondation hospitalière de France . Ceci afin qu'elle puisse mener à terme son étude sur la prise en charge des familles d'enfants atteints de rétinoblastome. 10 000 euros ont été versé à M. MICHON et Mme DELAGE nous a transmis la deuxième partie de son travail. Une titularisation à plein temps de Mme DELAGE serait néanmoins souhaitable pour un suivi efficace des familles sur plusieurs années.

* Un troisième projet nous tenait à cœur depuis des années, celui d'élaborer un livret d'accueil à l'usage des familles. Voilà qui est fait et nous sommes très heureux de le présenter ce jour. Réalisé par quelques membres de l'association (Arnaud de MONCLIN, Françoise THEROUIN et Dominique VERRIEN) avec l'aide des médecins pour l'élaboration de son contenu et du service communication de l'Institut pour la maquette, cet outil d'information dont nous disposons dorénavant pourra, nous le souhaitons tous, répondre aux nombreuses attentes des familles. Le livret sera distribué lors des consultations pédiatriques ou ophtalmologiques. Une version Braille sera aussi éditée. Ce produit est co-financé par Rétinostop et l'Institut Curie. Autre projet mené à terme cette année : nous avons poursuivi l'aide financière allouée au service de Mme STOPPA-LYONNET pour ses travaux en génétique constitutionnelle à hauteur de 10 000euros.

Pour ce qui est de notre vie associative...

Rétinostop a participé au congrès international sur le rétinoblastome qui s'est tenu à Paris à l'Institut Curie en mai 2003 en présence de nombreux médecins. Mme CALBO, anglophone, y a représenté notre Association en servant d'interprète.

En juin, nous étions présents aux journées de la FMO (Fédération des Maladies Orphelines) à laquelle nous sommes adhérents. Des membres de Rétinostop ont tenu un stand d'information et de vente sur le parvis de l'hôtel de ville à Paris et à Metz lors des journées Nez Rouges.

Nous profitons de cette assemblée pour renouveler notre souhait de rejoindre bientôt la Fédération des Associations de Parents d'Enfants atteints de Cancers et de leucémie créée en

juin 2003 et nous remercions Mme MENDOZA de nous avoir comptés parmi ses membres potentiels.

Egalement, nous présentons nos remerciements à l'Institut Curie pour avoir permis à notre association d'être représentée lors de ses journées Portes Ouvertes les 12 et 13 octobre dernier. Plusieurs de nos membres se sont relayés pour tenir le stand.

En juin, Rétinostop a participé aux rencontres internationales de perspectives du Sénat sur le thème « Peut-on vaincre le Cancer ? ». Cette réflexion incluse dans le Plan Cancer du gouvernement mettait en avant les défis à surmonter. Les multiples facettes de la maladie posent en effet des problèmes fondamentaux mais les avancées de la recherche laissent entrevoir des succès significatifs dans le dépistage et la thérapie, mais aussi l'information, la prévention, le suivi médical et l'accompagnement psychologique. Tous ces thèmes nous concernent directement.

Notre association a aussi intégré des groupes de travail à l'Espace Ethique de Paris sur le thème « l'enfant atteint de cancer : enjeux éthiques »

Au cours de cette année 2003 et dans le cadre de la recherche clinique, un certain nombre de parents, réunis en comité, ont procédé à la demande de M. DOZ à la relecture de trois protocoles de chimiothérapie et notamment le protocole Curie O3. Les médecins soulignent le fait qu'il est désormais important d'impliquer les parents dans les protocoles de recherche clinique, afin d'en améliorer la lisibilité, en utilisant des termes moins médicaux et donc plus accessibles à tous. Il est attendu de ces nouveaux traitements une diminution de la toxicité, mais aussi moins d'infection et de transfusion. (cf intervention de M.DOZ)

Encore quelques manifestations qui ont ponctué 2003 :

Comme chaque année maintenant, notre présidente organise plusieurs cross dans des écoles à Metz, ne comptant pas son temps pour informer et motiver les jeunes à participer et le résultat est toujours aussi excellent puisque 1600 euros ont pu être versés à l'association. Egalement, elle a prodigué une information et une sensibilisation sur le rétinoblastome dans des écoles d'infirmières à Metz et des écoles préparant aux BTS (certains élèves eux-mêmes ont organisé une journée Prévention)

Il faut noter aussi le très gros succès de la vente des livres de recettes picardes dont M. de MONCLIN est à l'origine et qui se sont vendus comme des petits pains... (env. 32 000 euros) Vous les trouverez d'ailleurs en vente à l'issue de l'assemblée....

D'autres actions ont été entreprises :

Un tournoi de bridge dans la région d'Amiens, un concert dans une église bretonne.

En septembre, présence de Rétinostop à Viry Chatillon avec stand d'information et de vente, et aussi, un concert de Noël à l'église d'Ancy/Moselle.

Le CHR de Metz a également apporté son concours à l'association pour la création d'une affiche sur le Rétinoblastome.

Eric GRANJON vous donnera le détail de nos manifestations régionales.

Quelques rappels :

Le site Internet ne peut plus être consulté actuellement. Nous allons établir un cahier des charges afin qu'il puisse être opérationnel en 2004. Il s'agit d'un de nos projets pour l'année. Vous pouvez toujours nous contacter par l'intermédiaire de notre boîte aux lettres située en Pédiatrie ou en écrivant à Martine LORRAIN.

Les journaux en Braille sont également disponibles sur demande.

Je vous remercie de votre attention...

<p><u>Bilan des correspondants régionaux</u> : Eric GRANJON, <i>représentant des correspondants régionaux</i></p>
--

On peut noter quelques manifestations :

Basse Normandie :

Mme BOUCHAIN a organisé une conférence d'ophtalmologie à Caen le 21 novembre 2003, avec Mme DESJARDINS. Plus de 35 médecins, prothésistes y étaient présents.

Une vente d'objets a été faite au profit de l'association.

On peut saluer la nomination de Mme BOUCHAIN (correspondante en Basse Normandie) au conseil d'administration de l'hôpital Pasteur de Caen. Son rôle, en tant que membre de l'association Rétinostop sera de représenter et défendre les malades.

Bourgogne :

Notre correspondante, Mme RAY, poursuit son information sur le rétinoblastome dans les sections médicales post-universitaires et les formations médicales continues.

Suite à ces interventions, les Lyon's Clubs de Macon et de Tournus ont donné un concert qui a rapporté la somme de 2000 euros à Rétinostop.

Plusieurs articles sont également parus dans la presse.

On a aussi enregistré un don individuel de 410 euros ainsi qu'un don de 150 euros d'une association de médecins.

Midi-Pyrénées :

L'information des médecins se poursuit dans cette région grâce aux correspondants locaux.

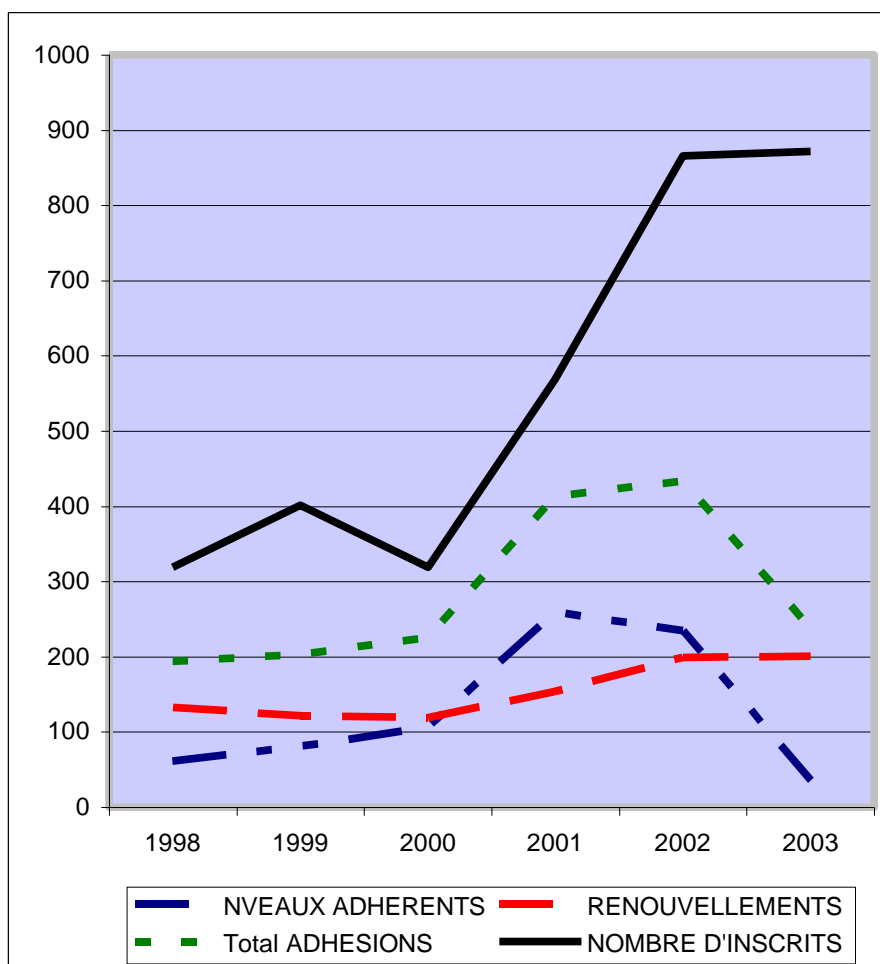
Il y a des contacts permanents avec les familles et notamment avec deux d'entre elles, nouvelles dans l'association.

M. GRANJON s'excuse du bilan un peu bref de cette année et compte relancer l'activité des correspondants pour 2004.

ADHESIONS

Dans un premier temps, en ce qui concerne l'évolution des adhésions au cours de ces cinq dernières années, nous observons deux fortes croissances : une en 2001 et la suivante en 2002 qui étaient le reflet des actions menées.

	1998	1999	2000	2001	2002	2003
NVEAUX ADHERENTS	61	81	106	259	235	36
RENOUVELLEMENTS	133	122	119	154	199	201
Total ADHESIONS	194	203	225	413	434	237
NOMBRE D'INSCRITS	319	401	319	569	866	872



COMPTES 2003

	2002		2003			2004/2003 Variation en % 2003/2002
	REALISE	En %	REALISE	PREVISIONNEL	En %	
RECETTES						
Dons	23 954 €	65 %	9 427 €	25 000 €	18 %	- 60,64 %
Nouvelles adhésions	4 700 €	13 %	720 €	4 900 €	1 %	- 84,68 %
Renouvelts adhésions	3 980 €	11 %	4 020 €	5 500 €	8 %	1,01 %
Manifestations	2 649 €	7 %	4 515 €	2 900 €	9 %	70,44 %
Ventes d'objets/autres	1 292 €	4 %	33 750 €	3 000 €	64 %	2512,23 %
Total recettes	36 575 €	100%	52 432 €	41 300 €	100%	
DEPENSES						
Fonctionnement	5 057 €	14 %	6 283 €	5 200 €	14 %	24,24 %
Achat pour revente		0 %	7 899 €		18 %	
DONS	31 869 €	86 %	30 320 €	35 000 €	68 %	- 4,86 %
Total dépenses	36 926,00 €	100%	44 502 €	40 200 €	100%	
SOLDE DE L'ANNEE	-351,30 €		7 930 €	1 100 €		

Du côté des recettes, nous constatons que les manifestations (tournoi de bridge, concerts dans les églises, cross...) ont rapporté une collecte plus importante que le montant total des cotisations. La grande satisfaction pour l'année 2003 est la vente des livres de cuisine qui a rapporté 32 022,53 €. Quant aux dépenses, votre générosité a été redistribuée ainsi : 10 000 € pour le travail de recherche de Mme DELAGE, psychologue à l'institut Curie, 10 000 € pour le laboratoire de recherche de M. MAILLARD, 10 000 € versés au laboratoire génétique de Mme STOPPA-LYONNET pour développer de nouvelles études moléculaires et enfin 320 € de participation pour une prothèse.

BUDGET 2004

	2003		2004	
	EN EURO		EN EURO	
	REALISE	En %	PREVISIONNEL	En %
RECETTES				
Dons	9 427,00 €	18 %	13 000 €	24 %
Nouvelles adhésions	720,00 €	1 %	2 000 €	4 %
Renouvelts adhésions	4 020,00 €	8 %	4 800 €	9 %
Manifestations	4 515,00 €	9 %	5 000 €	9 %
Ventes d'objets/autres	33 750,00 €	64 %	30 000 €	55 %
Total recettes	52 432,00 €	100 %	54 800 €	100 %
DEPENSES				
Fonctionnement	6 283,00 €	14 %	6 900 €	13 %
Achat pour revente	7 899,00 €	18 %	5 000 €	10 %
DONS	30 320,00 €	68 %	40 000 €	77 %
Total dépenses	44 502,00 €	100 %	51 900 €	100 %
SOLDE DE L'ANNEE	7 930,00 €		2 900 €	

1. Rétinostop a des projets dans le domaine de la ***génétique constitutionnelle***

« En effet, nous poursuivrons le travail clinique qui est de pouvoir informer le mieux possible les familles et patients concernés (Mme STOPPA-LYONNET) Nous devons arriver à déchiffrer éventuellement des nuances à cela : il y a une grande diversité de type de mutation du gène RB1 dans les formes héréditaires du rétinoblastome avec des conséquences différentes selon tel ou tel type de mutation. Il s'agit non seulement d'un travail qui accompagne celui d'information de génétique des familles mais aussi un travail de recherche pour mieux comprendre et donc mieux informer.

2. En ce qui concerne la ***génétique tumorale***, il y a environ 70 spécimens tumoraux étudiés en hybridation génomique comparative (série unique au monde) Nous avons le projet futur que les nouvelles technologies puissent être appliquées à ces échantillons recueillis dans des conditions optimales. Elles permettraient de faire tous ces travaux sur le rétinoblastome, d'avancer encore dans la compréhension et éventuellement dans l'identification de cibles thérapeutiques. Et ceci, grâce à Jérôme COUTURIER et à d'autres partenaires de la section de recherche.

3. Le projet de ***thérapeutique expérimentale photodynamique*** se poursuit et en ce moment a lieu l'étape « in vivo » sur la souris Nude (M. MAILLARD, Mme POUPON) et bien sûr, le projet se poursuivra au-delà.

4. ***Projet dépistage*** : très difficile à mettre en place. Il « piétine » depuis plusieurs années. L'espoir d'avoir une étude pilote du dépistage du rétinoblastome dans les PMI de la Seine St Denis est déçu malgré le travail effectué depuis longtemps. Les responsables du service de PMI et le conseil général ne donneront pas suite. Il n'y a pas de possibilité de faire davantage à ce niveau. L'association devrait prendre le relais pour tenter de mettre sur pied ce projet. On a de toute manière besoin de passer par une étude pilote et mettre en évidence son bénéfice pour prouver aux pouvoirs publics l'utilité d'un tel dépistage. Où et comment la mettre en œuvre ? Dans d'autres centres de PMI, peut-être hors Ile de France, régulièrement fréquentées par des enfants lors de visites systématiques pédiatriques. Nous devons tous y réfléchir...Il faudrait que ce soit une sorte de porte-drapeau pour notre association. Si des parents ou des adultes anciennement traités dans l'enfance se battent pour que cette étude aboutisse et que l'intérêt de ce dépistage soit enfin démontré, les chances que ce projet voit le jour seront augmentées.

Jusqu'à présent, Rétinostop a toujours voulu apporter son aide financière mais n'a jamais eu l'occasion de le faire. L'Institut Curie (et son service de Biostatistiques en particulier) est tout à fait prêt à apporter sa contribution dans l'analyse des bases de données très complexes (accord de M. ASSELIN). Nous ne manquons ni de moyens, ni de motivation mais il nous faut trouver maintenant une « terre d'accueil » pour que ce projet aboutisse.

Il faut élargir le thème du dépistage à l'ensemble des troubles visuels de la petite enfance (avec les plus fréquents tels que glaucome, cataracte congénitale, amblyopie...alors que le rétinoblastome est beaucoup plus rare)

5. *Information des anciens patients*

Le rôle de Rétinostop est de contribuer à l'information des risques, notamment chez les anciens patients.

Actuellement, les difficultés que connaissent les médecins au moment de l'annonce du diagnostic sont aussi dans la masse d'informations à faire passer aux parents. En particulier des informations sur le caractère «éventuellement transmissible de la maladie ou le risque qu'ont certains traitements de favoriser l'apparition d'un deuxième cancer ». Toutes ces informations sont données aujourd'hui très précocement dans l'histoire de la maladie d'un enfant, d'abord aux parents puis ensuite aux enfants lorsqu'ils sont assez grands pour comprendre.

Cette transparence sur le risque génétique n'a pas toujours été la pratique dans le passé et il existe aujourd'hui des gens qui apprennent ce risque à l'occasion du diagnostic de leur enfant. Ceci génère bien entendu un traumatisme et un diagnostic plus tardif (sans dépistage précoce, ni information) Parfois, l'information a été donnée dans le passé, mais non perçue ; parfois aussi, il s'agit d'un non dit familial. La diffusion du nouveau livret créé par Rétinostop va contribuer à cette information. Elle sera faite sur des sites comme celui de l'Institut Curie, de la Société Française des Cancers de l'Enfant, de la Société Française de Pédiatrie...

Egalement, nous devons faire connaître le livret dans les centres de cancérologies pédiatriques en France et le faire utiliser comme support d'informations par les adolescents qui ont été traités depuis une quinzaine d'année. Grâce à cet outil, nous passons une étape importante dans le domaine de l'information et cela correspond à un réel besoin. L'an dernier, j'avais suggéré l'objectif d'arriver à mener à terme un projet récurrent, celui d'éditer enfin le livret d'accueil dont nous parlions depuis longtemps et je remercie M. de MONCLIN et toute l'équipe qui a travaillé sur l'élaboration du livret en 2003, avec beaucoup d'énergie et d'efficacité, puisque nous en disposons aujourd'hui.

Dans le même cadre, il existe aussi des informations sur l'incidence des cancers de l'enfant qui commencent à être mieux connues en France après l'activation d'un registre des cancers.

En 2003, il y a eu une publication, par une équipe hollandaise, d'un risque apparemment plus élevé de développer un rétinoblastome chez des enfants nés après une fécondation in vitro.

Cette étude demande à être démontrée. Un projet épidémiologique se met en place avec l'Institut de veille sanitaire, l'Inserm et l'Agence française de sécurité sanitaire et des produits de santé, pour tenter de croiser les registres sur la fécondation in vitro et les registres d'enfants atteints de rétinoblastome de l'Institut Curie. Rétinostop sera peut être sollicité selon les résultats obtenus dans les prochains mois »

Mme DESJARDINS intervient pour faire une remarque :

Nous constatons une faible participation lors des conférences données en province ou en région parisienne. L'impact n'est pas très important car peu de médecins s'y déplacent. Nous pourrions faire passer des informations via un CDROM destiné aux médecins. Il faudrait évaluer le coût de sa réalisation, sa diffusion et son postage et réfléchir sur son contenu (informations sur le rétinoblastome, film sur la leucocorie, le strabisme etc...)

Autres projets :

Mme LORRAIN fait remarquer que Rétinostop participera également aux travaux d'aménagement d'une salle d'attente de l'Hôpital de Jour de l'Institut Curie (mobilier)

Concernant notre site Rétinostop, un cahier des charges sera établi afin de définir le coût d'une remise en route pour cette année.

Présentation du livret d'accueil Rétinostop par Arnaud de MONCLIN, *vice-président de l'association* et Mme GOUPILLON, *du département de la Communication et des Relations Extérieures de l'Institut Curie*

M. de MONCLIN :

« Il y a un an, nous avons retenu le projet de réaliser un livret d'information sur le rétinoblastome, projet sous-jacent depuis plusieurs années, et nous avons le plaisir de vous le présenter ce jour. Je voudrais remercier tous ceux qui y ont contribué : l'équipe de Rétinostop, qui était en quelque sorte le « chef d'orchestre » dont M. Dominique VERRIEN et Melle Françoise THEROUIN, et surtout tous les intervenants de l'Institut Curie, équipes médicales et équipes soignantes que nous avons beaucoup sollicitées.

Je voudrais tout particulièrement remercier M. DOZ, à la fois médecin et membre de Rétinostop qui a largement contribué à cette réalisation.

Je présente aussi tous mes remerciements à l'Institut Curie sans lequel nous n'aurions pas pu aller jusqu'au bout de notre projet et particulièrement Mme GOUPILLON, « artisan » de la conception, de la mise en page et du suivi du livret jusqu'à l'impression, et je sais que cela a nécessité beaucoup de travail »

Mme GOUPILLON :

« J'ai le plaisir de vous présenter ce livret que vous aurez entre les mains tout à l'heure. Il s'agit plus d'un livret d'information que d'un livret d'accueil, puisqu'il reprend toutes les données indispensables sur la pathologie, l'aspect clinique, thérapeutique, sur le diagnostic, les différents examens, les prédispositions génétiques, également tout ce qui concerne les prothèses oculaires, la malvoyance mais aussi le soutien psychologique, la vie quotidienne, la scolarité des enfants sans oublier la recherche clinique et fondamentale. Vous trouverez en fin de livret un glossaire détaillé sur les termes médicaux et quelques adresses utiles. Ce livret est un complément du livret d'accueil de pédiatrie actuellement en cours d'élaboration et prochainement disponible, qui sera, lui, plus axé sur des informations pratiques et concrètes comme la prise en charge au quotidien, les équipes soignantes...Il a été réalisé conjointement avec l'association Rétinostop et en particulier avec Monsieur de MONCLIN. Cela a nécessité beaucoup de participation de la part des équipes pluridisciplinaires de l'Institut Curie (pédiatrie, ophtalmologie, génétique, anesthésie, réanimation et douleur) Nous avons essayé de le faire dans un langage accessible au plus grand nombre et de réaliser une maquette agréable à regarder, gaie et facile à lire. Ce livret sera diffusé à toutes les familles qui viennent à l'Institut Curie mais aussi à toutes celles qui sont suivies ailleurs. Egalement, en bénéficieront les professionnels de la santé concernés et les sociétés de pédiatrie. J'espère qu'il sera prochainement disponible sur le site de l'Institut Curie et sur celui de Rétinostop dès que celui-ci sera opérationnel. Je souhaite que ce livret soit un outil d'information utile pour tous, pour toutes les familles touchées mais aussi pour sensibiliser le corps médical partout en France ainsi que les pouvoirs publics. Je présente tous mes vœux à l'association pour cette nouvelle année, un très bon anniversaire à Rétinostop et ce livret est en quelque sorte le cadeau de notre Institut »

1 Concernant les traitements conservateurs de l'œil comme le disque radioactif : a-t-on idée des problèmes éventuels que pourraient amener de tels traitements dans l'avenir du patient ?

Ces traitements ne sont pas récents. Depuis 1978, on utilise le cobalt, remplacé ensuite par l'iode vers 1989. Les traitements conservateurs utilisés dépendent de la taille de la tumeur, de sa localisation, du nombre d'interventions prévues... Avec l'iode 125, il n'y a pas d'irradiation de l'os car les rayonnements sont arrêtés par un disque en or. Les seules complications observées sont au niveau du globe oculaire. L'irradiation peut provoquer une cataracte en secteur périphérique, mais limitée, et nous constatons peu d'effets secondaires préjudiciables à la vision du patient.

Dans le cas d'un disque utilisé pour une tumeur volumineuse ou dans les cas où le traitement est répété, le risque de cataracte ou de rétinopathie radique est plus important.

2 L'irradiation externe est-elle amenée à disparaître dans l'avenir ?

Les indications de ce type de traitement ont nettement diminué. Avant, elles correspondaient à presque 100% des traitements conservateurs de l'œil, maintenant, seulement à 30%.

Des progrès sont envisagés dans les années à venir dans la diminution des doses grâce à des médicaments qui pourraient rendre la tumeur plus sensible à la radiothérapie. On pourra rendre aussi les techniques d'irradiation plus performantes avec une association de plusieurs faisceaux afin de réduire la dose portée à l'os.

L'Institut Curie est devenu depuis le 1^{er} Janvier 2004 responsable du centre de protonthérapie d'Orsay et ces techniques, en voie de développement, pourront un jour être appliquées aux patients de l'Institut.

La diminution des indications de l'irradiation externe va dépendre des progrès qui seront faits dans les autres thérapeutiques.

Pour l'instant, c'est encore trop prématuré surtout dans les cas d'envahissement diffus de corps vitré (situé à l'intérieur de l'œil, en avant de la rétine) où la pénétration des médicaments reste difficile, et seule l'irradiation est encore efficace.

On peut imaginer dans un futur proche des traitements photodynamiques (en cours d'expérimentation actuellement)

Consultation de génétique dédiée au rétinoblastome par le Dr Marion GAUTHIER-VILLARS du service de génétique oncologique

Le rétinoblastome est une tumeur maligne embryonnaire de l'enfant ; le nombre de nouveaux cas est de 1 pour 15 000 à 20 000 naissances par an.

Dans deux tiers des cas, l'atteinte est unilatérale et l'âge médian au diagnostic est de 2 ans.

Dans un tiers des cas, l'atteinte est bilatérale. Alors, le diagnostic est souvent plus précoce. L'âge médian au diagnostic est de 1 an. La plupart des cas de rétinoblastomes unilatéraux et bilatéraux sont isolés, sans antécédent familial. Cependant, dans 10% des cas, il existe une

histoire familiale de rétinoblastome. Le rétinoblastome est alors plutôt bilatéral avec un âge au diagnostic précoce. La distribution des cas dans une même branche familiale est compatible avec l'existence d'un facteur génétique transmis par un des parents.

Prédisposition génétique au rétinoblastome

C'est en 1971 que Knudson émit l'hypothèse selon laquelle deux mutations de gènes clés dans le contrôle de la division cellulaire survenant dans une cellule de la rétine étaient nécessaires (peut-être pas suffisantes) au développement d'un rétinoblastome. Dans les formes bilatérales, la première mutation est constitutionnelle, présente dans l'ensemble des cellules de l'organisme et *a fortiori* dans l'ensemble des cellules de la rétine. La seconde mutation ne survient que dans une cellule et est acquise pendant la vie fœtale ou dans les premiers mois de la vie. Comings, en 1973, compléta l'hypothèse de Knudson en postulant que les deux mutations nécessaires à l'apparition d'un rétinoblastome correspondaient à l'inactivation des deux exemplaires d'un même gène, alors inconnu. L'identification de ce gène, baptisé RB1, est venu confirmer les hypothèses complémentaires de Knudson et de Comings. Dans les cas familiaux, la mutation constitutionnelle a été transmise par l'un des parents. Dans les cas isolés, bilatéraux, la mutation constitutionnelle correspond le plus fréquemment à une mutation apparue dans les cellules germinales (spermatozoïdes et ovules) de l'un des parents ou à un stade précoce après fécondation. Il est à noter que le risque de rétinoblastome étant majeur, mais incomplet, il peut arriver qu'un parent soit porteur d'une mutation constitutionnelle et n'ait pas été atteint de rétinoblastome dans l'enfance ou qu'il ait été atteint d'un rétinoblastome qui a spontanément régressé. On peut retrouver dans ces cas au fond d'œil une cicatrice ou rétinoïde. Aussi, est-il important, de faire un examen du fond d'œil chez chaque parent à la recherche de rétinoïde dont la présence dévoilerait une histoire familiale méconnue. Ceci modifierait alors le conseil génétique.

Dans les cas unilatéraux, le plus souvent, il s'agit de deux altérations acquises au cours de la petite enfance dans une même cellule. On estime néanmoins que 10% des patients atteints d'un rétinoblastome unilatéral sont porteurs d'une mutation constitutionnelle.

Tout patient atteint d'un rétinoblastome et porteur d'une altération constitutionnelle du gène RB1 a un risque sur deux de transmettre cette altération à chacun de ces enfants .

Place de la génétique dans la prise en charge du rétinoblastome

Les apparentés d'un patient traité pour un rétinoblastome (enfant, fratrie, cousins) doivent avoir, devant la possibilité d'une prédisposition génétique, une surveillance ophtalmologique très contraignante. Néanmoins, la proposition d'une étude génétique à tout patient atteint de rétinoblastome unilatéral ou bilatéral puis à ses apparentés permet, en fonction des résultats, de lever la surveillance d'un certain nombre d'enfants.

Etude génétique

Une étude directe du gène RB1 qui correspond à la recherche d'une altération constitutionnelle peut-être aujourd'hui proposée à tout patient atteint d'un rétinoblastome. Cette étude est longue et nécessite en général plusieurs mois de travail (voir plus loin).

-Si une altération est mise en évidence, un test génétique, fondé sur la recherche de cette altération, est recommandé pour la fratrie. La surveillance ophtalmologiste pourra être levée si les enfants testés ne s'avèrent pas porteurs de l'altération identifiée dans la famille. La recherche de l'altération est également proposée aux parents. Si l'un des deux parents

s'avérait porteur, un diagnostic prénatal pourrait être discuté en cas de projet parental. Si les parents ne sont pas porteurs, cela permet de rassurer leur famille respective et d'éviter la surveillance ophtalmologique des cousins du patient. On proposerait tout de même pour chaque nouvelle naissance dans la fratrie du patient, un test génétique dans les premières semaines de vie.

-Si aucune mutation du gène RB1 n'a été mise en évidence et devant un cas de rétinoblastome bilatéral, il faut évoquer les limites des techniques utilisées qui peuvent ne pas mettre en évidence toutes les altérations existantes. Dans ce cas, il n'est pas possible de proposer un test génétique aux apparentés du patient et leur surveillance ophtalmologique ne peut être levée.

Devant un cas de rétinoblastome unilatéral, on peut se montrer plus rassurant, le risque qu'il existe une prédisposition génétique étant très faible. Cependant, on ne peut éliminer encore une fois les limites des techniques utilisées. Ainsi, il demeure recommandé, même dans ce cas, de poursuivre la surveillance ophtalmologique pour les apparentés du patient.

Lorsque aucune mutation n'a été détectée, ou encore en attendant le résultat de l'étude directe du gène RB1, il est possible de proposer une étude moléculaire indirecte. Il s'agit, sans caractériser la mutation, de repérer les 4 exemplaires du gène RB1 des parents et de déterminer les 2 exemplaires qu'ils ont transmis à leur enfant atteint d'un rétinoblastome. L'objectif alors est de lever la surveillance d'un enfant qui n'a hérité d'aucun exemplaire du gène RB1 en commun avec son frère ou sa sœur atteint d'un rétinoblastome (c'est à dire dans un cas sur quatre). Il faut souligner que, si l'enfant est porteur d'un allèle en commun avec le patient, la probabilité qu'il soit porteur d'une altération du gène RB1 reste très faible, mais, par prudence, la surveillance ophtalmologique sera poursuivie.

Conclusion

Le rétinoblastome est une tumeur maligne rare qui, dans 85 à 90% des cas, survient chez un enfant sans aucun antécédent familial. De ce fait, les signes d'appel visibles sont souvent négligés, conduisant à un diagnostic tardif.

Il est important à l'annonce du diagnostic de rétinoblastome, d'informer les parents du possible caractère héréditaire de l'affection et de proposer une consultation génétique avec pour objectif de guider la prise en charge de la fratrie de l'enfant atteint, de ses cousins, et plus tard de ses propres enfants.

Stratégies d'étude du gène RB1 : Catherine DEHAINAULT

L'identification des anomalies moléculaires constitutionnelles du gène RB1 est réalisée en routine à l'Institut Curie, dans le cadre de la prise en charge du rétinoblastome. La très grande complexité du spectre mutationnel du gène RB1 - près de 500 mutations différentes ont été rapportées - impose l'exploration de l'ensemble du gène lorsqu'il s'agit de la première étude familiale et ce par plusieurs techniques complémentaires. La plupart des techniques de recherches de mutations inconnues étant lourdes à mettre en œuvre ou de sensibilité insuffisante, nous avons choisi une stratégie associant chromatographie liquide haute performance en conditions dénaturantes (DHPLC) et PCR multiplex fluorescente semi quantitative (QMPSF).

L'approche semi-automatisée par DHPLC autorise l'identification des mutations ponctuelles tandis que la QMPSF permet l'identification de réarrangements de grande taille.

1/ DHPLC : La méthode DHPLC est une adaptation de la chromatographie liquide haute performance à l'application ADN pour la détection des mutations ponctuelles. Son principe est

basé sur la séparation physique, en condition dénaturante, de différents fragments d'ADN en phase mobile par rétention différentielle sur phase solide. Pour réaliser la détection de mutation ponctuelle, les ADN sont extraits du sang total, amplifiés par PCR puis analysés par DHPLC. L'éluion d'un ADN portant une modification nucléotidique présentera un profil DHPLC différent de celui d'un ADN sauvage. Ce fragment d'ADN est ensuite séquencé pour caractériser la modification détectée.

2/ QMPSF : la QMPSF est une technique combinant PCR et électrophorèse capillaire permettant l'amplification simultanée de plusieurs exons de façon semi-quantitative, c'est à dire que l'intensité du signal obtenu dépendra du nombre de copies du gène d'intérêt dans l'ADN matrice. Elle permet ainsi, de façon rapide, de mettre en évidence des délétions ou duplications d'un gène, ou de façon plus générale, des réarrangements de grande taille.

Perspectives : Claude HOUDAYER

1/ Progresser dans l'identification des anomalies de RB1. En effet, on estime que 20% des anomalies constitutionnelles de RB1 nous échappent encore. La recherche et l'identification des altérations RB1 d'abord au niveau tumoral puis ensuite au niveau constitutionnel devraient améliorer le conseil génétique.

2/ Nous allons également démarrer un projet collaboratif (biostatistiques, ophtalmologie, pédiatrie) visant à éclaircir les corrélations génotypes/phénotypes dans le rétinoblastome (variation du risque tumoral). Ce travail nécessitera possiblement des nouveaux prélèvements sanguins afin d'en extraire de l'ARN, « messenger » de l'information génétique ; Ce projet s'entend sur le long terme car il nécessite beaucoup de cas pour en tirer des enseignements valides.

Evaluation in vivo des propriétés photodynamiques anti-rétinoblastomes de colorants. Photothérapie Dynamique et Rétinoblastome. Evolution des recherches
par Philippe MAILLARD, *Chercheur au laboratoire R. Latarjet à ORSAY*

La photothérapie dynamique antitumorale est basée sur l'utilisation conjointe d'un médicament (colorant ou photosensibilisateur) totalement inoffensif à l'obscurité et d'un rayon lumineux nécessaire à l'activation du colorant. Ce protocole est actuellement en plein essor. Plusieurs molécules viennent d'obtenir une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de certains cancers.

Les développements thérapeutiques récents dans le traitement du rétinoblastome ont permis de diminuer le recours à l'irradiation externe dans le cas des traitements conservateurs. L'un des traitements actuels basé sur l'association cis-carboplatine-thermothérapie repose sur la synergie entre le carboplatine administré par voie intraveineuse et l'hyperthermie tumorale provoquée par une irradiation par une lumière rouge.

Cependant, ce traitement présente un risque mutagène dû à l'utilisation du carboplatine, qui prédispose au développement de seconds cancers. La photothérapie dynamique (PDT) présente une alternative particulièrement intéressante permettant la destruction de tissus pathologiques. Elle repose également sur une association "médicament-photosensibilisation"-irradiation lumineuse (vert).

Les photosensibilisateurs utilisables dans ce contexte présentent de plus l'avantage d'être ni mutagènes, ni cytotoxiques. Les résultats encourageants obtenus les années précédentes sur culture cellulaire de rétinoblastome *in vitro* nous ont permis d'identifier de nouveaux agents

photosensibilisateurs très efficaces. Ces résultats doivent être confirmés par des expériences *in vivo* sur un modèle animal spécifique du rétinoblastome. Il n'existait pas, à notre connaissance, de modèle animal pertinent de cette maladie en France. Une lignée de souris trans-génique a été développée aux Etats-Unis. Mais après plusieurs contacts avec le laboratoire développant ce modèle animal, ceux-ci ont été interrompus courant Avril 2003. Nous avons donc développé un nouveau modèle animal au sein de l'Institut Curie. Le protocole le plus classique utilisé à cette fin consiste en la greffe sous la peau de cellules d'une tumeur humaine, dans notre cas des cellules de rétinoblastome. En collaboration avec l'équipe du docteur Marie-France POUPON à l'Institut Curie, 14 lignées cellulaires de rétinoblastome ont été greffées sur souris "nude" immunodéficientes. 3 ont pu être établies de façon stable et reproductible (21 % de rendement). La tumeur greffée présente de fortes analogies avec la tumeur d'origine. Elle est remarquablement vascularisée et reproduit strictement la morphologie initiale des tumeurs des patients ce qui rend ce modèle particulièrement intéressant. Un premier test d'activité phototherapeutique sur ce modèle à l'aide d'une molécule témoin, utilisée classiquement en photothérapie clinique sur un cancer du colon, nous a permis de mettre en évidence une forte réduction de la taille des tumeurs après traitement. Ceci valide l'utilisation de la photothérapie dynamique comme traitement potentiel du rétinoblastome. Par ailleurs, nous avons développé de nouvelles molécules encore moins toxiques à l'obscurité et particulièrement actives sous lumière *in vitro*. Ces molécules sont en cours d'évaluation *in vivo*.

Une nouvelle stratégie de synthèse permettant de préparer le ou les composés les plus actifs à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes, voire plus, a été mise au point très récemment. Enfin, plusieurs actions ont été entreprises afin de subventionner ces travaux. Outre l'aide importante apportée par l'association Rétinostop, en partie utilisée pour le salaire d'un étudiant en stage post-doctorale (développement des modèles animaux et des tests *in vivo*), nous avons obtenu un financement de 30 000 euros de la "Fondation pour l'Avenir de la Recherche Appliquée" pour l'année 2004. Nous avons fait une demande de subvention de l'ARC de 38 000 Euros pour l'achat d'un laser dédié à la photothérapie *in vivo* et à la clinique.

oo0oo

Vous pourrez prendre connaissance de la suite du compte-rendu de l'Assemblée Générale de RETINOSTOP dans le bulletin à paraître au 3^{ème} trimestre de cette année. Nous y évoquerons les 10 ans de RETINOSTOP et les projets de votre association pour l'année 2004

Dès à présent, vous pouvez reprendre contact avec le site www.retinostop.org. Vous y trouverez les informations que vous cherchez sur l'association, la maladie, les traitements, N'hésitez pas à nous faire part de vos observations sur le site.

Comité de rédaction : C. BOTHOREL et G. LORRAIN

Comité de correction : C. BOTHOREL et A. de MONCLIN