



Cher adhérent,

Le journal d'octobre vous présente la suite du compte-rendu de notre assemblée générale du samedi 19 janvier 2008.

Nous vous en souhaitons une bonne lecture.

Avant-propos :

***« Chef du Service d'oncologie ophtalmologique de l'Institut Curie, le Dr Laurence DESJARDINS a été promue au grade de chevalier de la Légion d'honneur le 14 juillet dernier.../...***

*Membre actif de la Société Française d'Ophtalmologie (SFO), du Groupe Européen d'Oncologie Oculaire, et de l'association Retinostop , elle est particulièrement investie dans les groupes internationaux de travail sur le rétinoblastome et le mélanome malin oculaire. » (cf. Article sur le site de Curie)*

Nous adressons nos plus vives et sincères félicitations à Mme DESJARDINS, Présidente d'Honneur de notre association, à nos côtés depuis la création de Rétinostop en 1994.

« À nos côtés » n'est pas un vain mot puisqu'elle nous fait l'honneur de participer à toutes nos rencontres de travail, de s'investir dans chaque projet important, de nous apporter son soutien et son expérience chaque fois que cela est nécessaire malgré de lourdes contraintes de travail.

Nous profitons de cette très belle occasion pour lui renouveler toute notre admiration pour son investissement sans faille dans le combat contre la maladie.

***Rétinostop renforce ses contacts avec ses homologues étrangers :***

**Erika LEIMAN**, *notre traductrice*, rencontre des membres de CHECT lors de la semaine internationale sur le rétinoblastome (« International Rétinoblastoma Awareness Week ») à Londres en mars 2008 :

« J'ai été contactée par l'association anglaise Childhood Eye Cancer Trust (CHECT), anciennement Rétinoblastoma Society qui est l'équivalent de Rétinostop. J'ai pu participer à une journée inter associative dans le cadre d'une semaine de sensibilisation autour du rétinoblastome. J'ai été choisie par Rétinostop en tant que membre du conseil d'administration mais surtout en ma qualité de traductrice anglophone.

On m'a proposé de rencontrer cette équipe anglaise et j'ai été très bien accueillie. J'ai compris à la fin de cette journée que les Anglais ont beaucoup de respect pour le travail qui est effectué au sein de l'Institut Curie. Ils ont été également très touchés par le livret TINO qui sera bientôt traduit en anglais par mes soins et attendent avec impatience et sans aucun ressentiment la sortie de la peluche Tino. En effet cette dernière est inspirée du modèle anglais Dino, représentant un dinosaure à œil amovible utilisé depuis de nombreuses années dans les services de soin, mais dont le stock est épuisé.

J'ai passé une journée très sympathique et informelle avec l'équipe, comparant nos différentes approches, visitant le service pédiatrie du Royal London Hospital Whitechapel. J'ai pu rencontrer les parents dans la salle d'attente, les personnes travaillant exclusivement autour des enfants atteints de rétinoblastome. Deux personnes sont employées à plein temps pour contacter les familles et les soutenir psychologiquement, pour jouer avec les enfants en attente de fond d'œil, parler avec les parents inquiets.

L'association a été créée il y a 20 ans à l'initiative de parents et du corps médical avec les mêmes objectifs, les mêmes valeurs que Rétinostop. Une nuance cependant concernant leur système de financement. Hormis les dons, l'association reçoit des dons émanant de la Loterie Nationale. Pour exemple, une importante somme d'argent du loto a permis d'embaucher 3 personnes à plein temps et 1 personne à mi-temps. Grâce à cela, l'association dispose de locaux et reste en contact avec le corps médical. Egalement, elle s'occupe d'œuvres caritatives pour collecter des fonds pour la recherche et aider les familles.

Parmi les événements associatifs : une journée en septembre où sont accueillis les adhérents avec activités prévues pour les enfants. L'association compte environ 900 membres qui ne cotisent pas pour devenir membre mais qui envoient des dons, souvent importants essentiellement via le site Internet. Des revues et informations peuvent être envoyées à ceux qui en font la demande. »

Erika diffuse ensuite un DVD réalisé par l'association Childhood Eye Cancer Trust il y a quelques années.

« En conclusion, je dirais que nous avons tissé un très bon lien avec cette association qui partage nos valeurs malgré des moyens d'action supérieurs aux nôtres. L'équipe rencontrée est très motivée et cette première journée est le début d'une belle collaboration »

**NB : depuis cet été, le livret Tino a été édité en anglais. Des traductions dans d'autres langues sont en projet.**

***Recherche génétique : altérations chromosomiques et cancer.***

***Résultats du projet génétique sur la « caractérisation des tumeurs radio-induites après radiothérapie » : M. Bernard MALFOY, chef de l'équipe instabilité génomique et cancer au sein de l'UMR 7147, Institut Curie-CNRS-UPMC.***

*Ce projet sur les effets secondaires de la radiothérapie dans le traitement du rétinoblastome avait été soutenu par Rétinostop au cours de l'année 2007.*

- **La radiothérapie est une méthode utilisée depuis longtemps pour tuer les cellules tumorales.**

Elle utilise des rayonnements ionisants et demeure très efficace pour le traitement des tumeurs. Cependant, dans un petit nombre de cas, on constate des effets négatifs avec l'apparition de cancers secondaires.

Pour 1000 radiothérapies, 1 à 3 cancers radio-induits peuvent apparaître après de nombreuses années. Ce n'est pas spécifique de l'effet des rayonnements ionisants mais lié à l'agressivité de ce type de traitement. Ce problème existe également en chimiothérapie.

- **Mécanisme de formation d'un cancer radio-induit**

L'introduction d'un défaut dans le génome d'une cellule de l'organisme peut conduire à l'inactivation d'un gène de la cellule amenant une dérégulation de la vie de celle-ci. La multiplication cellulaire se trouve alors incontrôlée. Ce phénomène peut engendrer la formation d'un cancer.

- **La cellule subit en permanence des agressions « naturelles » sur son génome :**

Elles peuvent être externes comme la lumière solaire, les polluants, etc...ou bien internes au cours de l'utilisation de l'oxygène et des aliments. Ces agressions ont pour origine la formation de radicaux libres, réactifs chimiques très puissants dont l'interaction avec le génome peut être à l'origine de cancers.

Plusieurs systèmes de surveillance et de réparation du génome sont alors déclenchés par la cellule : détection de l'agression, puis mise en place des systèmes de réparation entraînant une mise en attente de la cellule et enfin surveillance de la réparation et de la remise en route éventuelle de la cellule.

Les gènes intervenants dans cette surveillance et ce contrôle de la remise en route cellulaire se nomment « gènes gardiens » du génome ou « gènes suppresseurs » de tumeurs (ex : gène RB1, premier gène analysé, intervenant dans le développement du rétinoblastome)

- **Dans le cas d'une cellule normale, les gènes suppresseurs de tumeurs fonctionnent bien.**

Si une agression a lieu, le système de surveillance cellulaire se met en place et très souvent la réparation du génome est correcte. La cellule redevient alors « normale » avec reprise de la vie « normale ».

Dans certains cas, il est impossible de réparer ou bien la réparation est défectueuse, introduisant une erreur dans le génome. Le système de surveillance va détecter ces problèmes et provoquer le « suicide » de la cellule. Il n'y aura donc pas de risque de développement de cancer.

- **Dans le cas d'une cellule ayant des gènes suppresseurs de tumeurs défectueux :**

Le système de surveillance cellulaire ne se mettra pas en place lors d'une agression du génome. En cas de non réparation ou de réparation défectueuse, la cellule ne sera pas éliminée. Des cellules vivantes avec des défauts vont donc pouvoir subsister, se développer et entraîner un risque de formation ou de développement de cancers.

**Le travail du laboratoire consiste à « savoir pourquoi les gènes suppresseurs de tumeurs ne fonctionnent pas bien ». Les recherches portent principalement sur les gènes RB1 (gène impliqué dans le rétinoblastome) et TP53 (gène important intervenant dans de nombreux cancers)**

- **RB1 et TP53 forment un carrefour ("nœud") important contrôlant la vie de la cellule normale**

Ils sont eux-mêmes contrôlés par un couple de gènes ARF (qui contrôle TP53) et INK (qui contrôle RB1)

Ils doivent être tous deux opérationnels pour que la régulation ait lieu et que le réseau de contrôle reste équilibré.

Lorsqu'une agression a lieu, il y a activation du système de contrôle, entraînant réparation ou suicide cellulaire.

- **Dans de nombreuses tumeurs, RB1 et TP53 ne sont pas opérationnels et plusieurs mécanismes sont possibles.**

#### ***Dans les rétinoblastomes :***

On sait que RB1 est inactivé. Cela entraîne une dérégulation au niveau de ARF entraînant elle-même une inactivation de TP53 (bloqué mais pas forcément détruit et pouvant être parfois réactivé) Ces 2 gènes étant inactifs, il n'y aura pas de surveillance et un développement de cancer est alors possible.

#### ***Dans les tumeurs radio-induites :***

On observe le même type de dysfonctionnement que dans les rétinoblastomes avec inactivation du gène RB1.

Mais dans ce cas, il a été montré par l'équipe de B. MALFOY que le système ne passe pas par ARF et INK mais que TP53 a été inactivé après avoir été détruit par les radiations. Ce qui est très différent du cas précédent de rétinoblastome.

#### ***Conclusion :***

Ces différences entre types de tumeurs montrent qu'il est important de bien connaître les gènes impliqués dans chaque cas et le mécanisme de leur inactivation.

Cependant, il existe de nombreux « nœuds » similaires à RB1-TP53 qui interagissent pour contrôler la vie de la cellule et les analyser individuellement nécessiterait beaucoup de temps. C'est pourquoi, l'équipe de recherche de M. MALFOY développe maintenant des approches globales de l'analyse du génome dans le but de trouver des « cibles » thérapeutiques spécifiques permettant de contrôler efficacement le développement de chaque type de cellule cancéreuse.

Afin de mener à bien ses travaux longs et coûteux, M MALFOY a sollicité l'aide financière de Rétinostop en 2007. Il remercie l'association pour son soutien à l'occasion de l'assemblée générale.

***Recherche génétique : Détails du projet Puces ADN***

**« Programme de caractérisation génomique en haute résolution des tumeurs de rétinoblastome », par M. François RADVANYI, chercheur en oncologie moléculaire à l'Institut Curie – UMR 144 – CNRS**

*Jérôme COUTURIER, responsable de l'unité de cytogénétique de l'Institut Curie, travaille depuis plusieurs années sur l'oncogenèse du rétinoblastome (les anomalies génétiques et biologiques à l'intérieur des spécimens tumoraux de rétinoblastome) et a déjà fait des publications sur ce sujet.*

*Pour des raisons techniques liées à leur projet de recherches au PIC (programme incitatif et coopératif), M. J. COUTURIER et son coéquipier F. RADVANYI ont besoin de subventions supplémentaires pour l'année 2008.*

*Une aide a été octroyée par le conseil d'administration de Rétinostop pour mener à bien ces travaux et leur permettre d'étendre l'effectif de tumeurs analysées en haute résolution.*

**Contexte :**

« Le rétinoblastome est, depuis l'hypothèse proposée par KNUDSON il y a plus de 30 ans, le modèle de tumorigenèse par inactivation bi-allélique d'un gène suppresseur de tumeur, en l'occurrence, le gène *RB1*, localisé sur le chromosome 13, en 13q14.2. Toutefois, depuis ces dernières années, un faisceau d'arguments (existence de l'inactivation de *RB1* dans d'autres types tumoraux, données de modèles animaux...) évoquent que des événements additionnels à l'inactivation de *RB1* sont impliqués dans le développement de rétinoblastome. Nos travaux et ceux de la littérature, par l'analyse caryotypique et, plus récemment par Hybridation Génomique Comparative (CGH) conventionnelle puis CGH-array (soutenus par Rétinostop) ont mis en évidence l'existence d'anomalies génétiques récurrentes, gains, pertes, amplifications, en particulier dans les régions chromosomiques 1p, 2p, 6p, 16p, sites de gènes- candidats potentiels. Par ailleurs, des études récentes sur des modèles animaux montrent que des altérations d'autres gènes de la famille des protéines Rb, aboutissant à des dérégulations de la voie Rb, sont impliquées. Ces mécanismes restent à préciser pour des tumeurs humaines. Peu de gènes-candidats autres que des gènes de la famille RB ont été identifiés ; toutefois, il a été montré l'existence d'amplifications des gènes MYCN, MDMX, et MDM2.

Ces amplifications, par les hyper expressions qu'elles entraînent, constituent des cibles thérapeutiques potentielles.

De nouveaux outils, chaque année plus performants, nous permettent maintenant d'envisager l'analyse génomique globale des tumeurs, tant au niveau structural (altérations quantitatives du matériel génétique) qu'au niveau fonctionnel (expression), et ceci avec une résolution pratiquement génique.

### ***Projet proposé :***

Celui-ci s'organise en 3 axes principaux :

- analyse génomique globale à haute résolution, afin d'identifier des altérations quantitatives de gènes autres que le gène RB dans les tumeurs ;
- analyse globale du transcriptome, afin d'identifier les profils d'expression des tumeurs de rétinoblastome ;
- analyse spécifique au niveau expression des altérations de la voie Rb.

Ces études sont menées en collaboration avec le Service de Génétique (Dr. J. COUTURIER), l'UMR 144 CNRS (F RADVANYI), et le Service de Bio informatique (E. BARILLOT)

### ***Témoignage.***

***Journée de rencontre « d'anciens malades » du 13 octobre 2007 : Marie, webmaster et Monique WEIS, correspondante en Belgique.***

« Rétinostop a été créé en 1994 par des parents d'enfants malades pour venir en aide à d'autres parents. L'association a grandi à l'image des jeunes malades aujourd'hui adolescents. À l'avenir, Rétinostop devrait davantage s'adresser aux anciens malades, y compris ceux qui ont été traités, il y a plusieurs décennies. Ces personnes pourraient soutenir l'association, partager leurs expériences avec les familles concernées et apporter de nouvelles idées. En plus, il y a un intérêt médical évident à toucher ces anciens malades : certains n'ont pas du tout été sensibilisés aux aspects génétiques de certaines formes du rétinoblastome ; il est urgent de les informer, dans le cadre des campagnes de prévention et de dépistage précoce que mène Rétinostop.

Nous nous sommes dit que ce serait bien de commencer par organiser une rencontre informelle d'adultes atteints dans leur enfance par un rétinoblastome. Nous avons donc contacté les quelques adhérents ayant coché la case « ancien malade » sur le bulletin d'adhésion. Nous avons aussi mis une annonce sur le site web de Rétinostop.

Le rendez-vous a été fixé au samedi 13 octobre 2007 à midi, pour un déjeuner dans un restaurant du Quartier Latin. Cette initiative a reçu un bon écho : onze anciens malades, âgés entre vingt et cinquante ans, venus des autres coins de France et de Belgique, ont participé à la rencontre. L'objectif, qui était de nouer des contacts dans une ambiance chaleureuse et joyeuse, a été pleinement atteint.

L'après-midi s'est prolongée par une promenade dans Paris ensoleillée ; elle s'est terminée vers 19 heures dans un café, avec ceux qui n'avaient pas de train à prendre...

Une nouvelle rencontre a eu lieu au printemps 2008. Certains de ceux qui n'avaient pas pu être présents la première fois, se sont joints à nous. Nous sommes conscientes du fait qu'il n'est pas facile de réunir des personnes aussi dispersées. L'autre grande difficulté consiste à identifier et à contacter toutes les personnes qui pourraient être intéressées, en dehors du « noyau dur » des anciens malades déjà fort impliqués dans l'association. En effet, il nous semble essentiel de poursuivre le travail, afin de permettre aux gens de se rencontrer et d'échanger leurs expériences, afin de nouer des liens entre les générations et d'étoffer ainsi la chaîne de solidarité qu'est Rétinostop. Il s'agit aussi de réfléchir ensemble à ce que nous pouvons faire, nous les anciens malades, pour faire progresser la lutte contre le rétinoblastome et pour améliorer les conditions de vie de ceux qui sont concernés par cette maladie. »

*La locomotion des enfants malvoyants : Olivier BRENTRUP, membre de l'EIS, Institut d'Education Sensorielle de Metz,*

### **Instructeur de locomotion, un métier de terrain**

- **Présentation de la profession et de l'IES (Institut d'Education Sensorielle) de Metz**
  - La profession d'instructeur de locomotion s'inscrit dans le milieu de la rééducation bien qu'une part importante à l'éducation et à l'enseignement des techniques soit faite. Encore peu nombreux en France, les instructeurs sont formés à Paris (APAM – Formation) à raison d'une dizaine de personnes par an.



Nous sommes actuellement 174 diplômés (100 sur le terrain) en 2008 sur tout le territoire à avoir été formés pendant une année scolaire après l'obtention d'un diplôme paramédical ou spécialisé dans la déficience visuelle (professeur de sport, éducateur spécialisé, enseignant spécialisé).

- Après une notification MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées), l'institut où j'interviens accueille environ 80 enfants et adolescents âgés de 0 à 20 ans, enfants malvoyants ou aveugles complets. Ils sont scolarisés pour les moins jeunes dans des CLIS faisant partie d'écoles primaires ordinaires ou dans leur école, collège ou lycée (ou encore faculté) de secteur. Une UPI (Unité Pédagogique d'Intégration) accueille une dizaine d'élèves dans un lycée de Metz.

- **L'évaluation du potentiel visuel et du besoin de rééducation**

- Avant toute prise en charge en locomotion, l'instructeur doit avoir présent à l'esprit l'objectif de la locomotion à savoir amener la personne déficiente visuelle à acquérir les moyens de maîtriser l'environnement et non pas de fonctionner par conditionnement sur quelques trajets déterminés.

«Pouvoir se déplacer de façon autonome en toute sécurité » est la priorité de la prise en charge. Par conséquent, évaluation, besoin de rééducation (ou non), développement de la vision fonctionnelle et mise en place des moyens de compensation nécessaires sont indispensables.

a) Un entretien spécifique est le bienvenu pour permettre de prendre connaissance du vécu de la gêne et de la façon dont elle est gérée par la personne (confrontation avec la réalité sur le terrain après l'entretien, vécu différent de jour ou de nuit, photophobie,...).

b) L'évaluation s'effectue à partir de comportements visuels spontanés (trajets réalisés) en induisant des situations et une « recherche visuelle ». L'instructeur de locomotion assure la sécurité de façon à comprendre la gêne, les perceptions fiables et utilisables en toute tranquillité.

- à l'arrêt, les obstacles fixes ou mobiles sont observés.
- en déplacement, la personne observe également les obstacles (escaliers, marche isolée, voiture, poteaux, passants, plots).

- informations utiles au déplacement : passage piétons, feux piétons, numéro de bus, nom de rue,...
- sensibilité au changement de luminosité, à l'éblouissement, ...
- la prise de repères. Quelle est la modalité sensorielle utilisée ? (visuelle, tactile, auditive, « sens des masses »,...)
- y a t-il connaissance de l'environnement en fonction de l'âge, utilisation de la technique de guide, de la technique de canne ?
- évaluations diverses : orientation, traversée de rues, réalisation de trajets d'après explications, utilisation de plans, utilisation de la demande d'aide aux gens, courses dans les magasins, utilisation de transports en commun.

c) En conclusion de l'évaluation, l'instructeur doit comprendre le vécu du trajet et la prise de risques, la vision de près ou de loin (en fonction des conditions climatiques du jour) de la personne et la détection d'obstacles avec indication de canne blanche ou non. Attention à ne pas engager l'élève dans une démarche pour laquelle il ne serait pas prêt.

### • La progression pédagogique des exercices après l'évaluation

Elle tient évidemment compte des observations et du comportement de la personne. Sans détailler cette progression, nous pouvons dire que la technique de guide et la relation de confiance enfant-instructeur doivent s'installer rapidement afin de revenir sur l'objectif final qui est l'autonomie en toute sécurité dans les déplacements.

La technique de canne (s'il y a indication) nécessite des pré-requis psychomoteurs pour la maîtrise du balayage de l'embout devant soi, la coordination pied-canne et le rythme.

- La technique de guide
- Le travail d'Observation
- La technique de canne blanche
- La marche parallèle
- Le tour de pâté de maisons
- Le travail de repérage
- Les techniques de traversées
- Les trajets par explications (trajets simples ou complexes)

- La demande d'aide
- La prise de transports en commun
- La découverte de pièces
- La découverte des grands espaces

- **Aides matérielles utilisées pendant les séances**

- La canne blanche
- Les aides optiques
  - Les monoculaires permettent d'agrandir les caractères de plaques de rues par exemple, d'observer un numéro de bus sur le bus, de découvrir les détails d'une façade (le numéro de la porte, la plaque d'un médecin,...) bref, autant d'informations qui ne sont pas accessibles immédiatement parce que trop en hauteur ou trop loin. Toutes les aides optiques ont « un plus » pour le confort de la prise d'informations et pour la confiance en soi. Elles permettent aussi d'apprécier le confort visuel en fonction de la luminosité et de mieux apprendre son propre mode de fonctionnement.
  - Le luxmètre permet d'évaluer et de mesurer précisément l'intensité lumineuse (c'est souvent surprenant !).
  - Les verres teintés
- Les aides tactiles, autres que les bandes podotactiles (bandes d'éveil de vigilance), permettent une lecture et une découverte manuelle de l'environnement en échelle réduite avec une adaptation parfois nécessaire. Il s'agit de plans en relief, en 3 dimensions, plans barrettes magnétiques, plans thermoformés ou thermogonflés.

- **La locomotion adaptée aux enfants atteints de rétinoblastome**

Pour les enfants non-voyants complets ou ayant une perception lumineuse, nous suivons la progression pédagogique classique proposée ci-dessus.

Pour les enfants ayant des possibilités visuelles, il faut tenir compte entre autres :

- de la vision de loin
- du champ visuel déficitaire (monophtalmie)
- des conditions lumineuses pour se déplacer (soleil, nuit, ...)

Le niveau de sécurité immédiate et la détection d'obstacles avec ou sans canne blanche sont très importants. L'enfant ou l'adolescent doit pouvoir gérer son déplacement en conservant son axe de direction sans dévier.

Le temps nécessaire à la réalisation d'une stratégie de balayage visuel est parfois incompatible avec le repérage de tous les obstacles pendant un déplacement en vitesse « normale ». La canne est alors la bienvenue pour aider à la détection des obstacles au sol pendant que l'élève cherche les informations nécessaires à son déplacement (axe de trottoir, prise de repères, détection de carrefour, appréhension d'une rue, ...).

## Flash Info

*La peluche Tino va arriver ! (cf. feuille jointe)*



*L'opération Cyclaphone se poursuit en 2009 (cf. feuille jointe).*

*La prochaine assemblée générale de RETINOSTOP aura lieu  
Le samedi 24 janvier 2009.*

Nous vous donnerons le détail de cette rencontre dans un prochain courrier.

**Comité de rédaction** : C. Bothorel,

**Mise en page** : G. Lorrain, A. Bailleul

**Correction** : F. Guyenet, G. Lorrain, M. Lorrain