



A.R.T.C.

Division Mazarin – Hôpital de la Salpêtrière
47 Bd. De l'Hôpital – 75651 PARIS Cedex 13

Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales

(Régie par la loi de 1901)

e.mail : a.r.t.c@free.fr

☎ : 01 45 83 36 78

La Lettre de l'A.R.T.C.

**DECEMBRE
2001**

SOMMAIRE

- **Editorial** p.1
du Président
- **Visite au Brain** p.2
Tumor Center
- **Témoignage** p.3
d'un patient
- **Brèves** p.4
- **Entretien avec** p.5
le Pr. Delattre

Notez-bien :
l'Assemblée Générale
de l'ARTC aura lieu le

5 février 2002 à 18h

(salle de réunion,
Division Mazarin)

Cher (e) s Ami (e) s de l'ARTC,

La lettre que vous avez entre les mains est d'une exceptionnelle richesse. Comme vous le savez, notre Association s'est donnée pour objet d'encourager et d'aider la recherche dans le domaine des tumeurs cérébrales. C'est là sa raison d'être. Mais les profanes que nous sommes, et je parle au nom des adhérents de l'association, ne savent pas toujours ce qu'est la recherche clinique et quel peut être son apport au traitement des patients. Aux malades et à leurs familles qui se posent légitimement cette question, le professeur Jean-Yves Delattre, Vice-Président de l'ARTC, apporte des réponses éclairantes et génératrices d'espoir.

La lecture de cette lettre vous montrera également que nos chercheurs, ceux dont les travaux ont été totalement ou partiellement financés par des bourses délivrées par l'Association, sont aujourd'hui, et à des titres divers, à l'honneur.

La rédaction d'une lettre telle que celle de l'ARTC est une oeuvre collective qui mobilise de nombreuses énergies. Que tous ceux qui ont participé à sa confection soient remerciés avec une mention spéciale à Anne-Marie Lekieffre, qui a veillé à ce que toutes les contributions soient prêtes à temps, et à Muriel Brandel, à qui l'on doit la composition de cette lettre.

Un dernier mot : nos adhérents apportent leur soutien à l'ARTC essentiellement par leurs cotisations et leurs dons. Il serait bien aussi qu'ils participent à la vie de l'Association à travers ses organes statutaires et, notamment, en étant nombreux lors de l'assemblée générale du 5 février prochain.

« **Le Concert d'été de l'ARTC** : un rendez vous devenu incontournable » Un grand merci à Mr GIBAULT et à l'Ensemble vocal de l'Eneïde pour la belle soirée du 15 juin à la Chapelle Saint-Louis de la Salpêtrière qu'ils nous ont offerte. Un programme ambitieux de chœurs d'Opéra, beaucoup d'émotions agrémentées de pointes d'humour, une chorale d'une grande qualité avec une mention spéciale à Mme C. TOMBA à la direction et à tous les jeunes enfants de l'atelier vocal venus de loin et restés à une heure si tardive pour soutenir l'ARTC. Pour ceux qui n'ont pas pu venir, un enregistrement « live » sur CD de la soirée est disponible à l'ARTC. On n'arrête pas le progrès !

Début 2002, vous aurez la possibilité de consulter le site Internet de l'ARTC à l'adresse :

www.artc.asso.fr



ARTC : Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales

Nom _____

Prénom _____

Profession _____

Adresse _____

Téléphone _____

Renouvellement

Adhésion
(montant de la cotisation 30 €)

Don



Le Dr John Henson, directeur du centre des tumeurs cérébrales situé dans l'hôpital général du Massachusetts à Boston aux États Unis, a invité l'équipe de neuro-oncologie de la Salpêtrière à passer deux jours dans son établissement et ainsi les équipes médicales (américaines et françaises) ont pu se rencontrer et échanger leurs idées sur leurs pratiques professionnelles.

Sur la photo de gauche à droite : Mme Légeron CSI (surveillante) en radiothérapie, Pr Mazon radiothérapeute, Pr Cornu neuro chirurgien, Pr Delattre neuro oncologue, Dr John Henson directeur du MGH Boston et Melle Lorreyte CSI en neuro oncologie.

Le Brain Tumor Center regroupe en un même lieu : les bureaux des médecins, des infirmières, le secrétariat et les archives.

L'équipe comprend : 4 neuro oncologues, 2 neuro chirurgiens, 2 radiothérapeutes, 4 médecins en cours de spécialisation, 3 infirmières (dont 1 infirmière de recherche clinique) et 5 agents administratifs (accueil, secrétaires, archiviste...)

Les consultations des patients externes sont au même niveau que le service de radiologie, le service de radiothérapie se trouve à l'étage inférieur, l'hôpital de jour est aussi situé à proximité ; L'hospitalisation traditionnelle est située dans les étages. Pendant tout le traitement et quel que soit le mode de prise en charge, le patient reste dans une même unité de lieu ce qui favorise le travail d'équipe. Dans les cas un peu difficiles, des consultations multidisciplinaires entre neurologue, neuro chirurgien et radiothérapeute peuvent être organisées. Une « nurse practitioner » (infirmière qui assure une surveillance clinique et fait des prescriptions) assiste le neurologue. Le plus souvent elle voit le patient avant le médecin. Elle assure aussi le suivi téléphonique du malade et répond à toutes ses questions.

L'hôpital de jour est ouvert du lundi au vendredi de 8h à 20h. Les infirmières doivent effectuer 36 ou 40 heures par semaines en faisant selon leur choix 8, 10, ou 12h par jour. Quand une infirmière prend en charge un patient elle modifie son planning en fonction des jours de traitement de ce patient. Elles sont donc très mobiles dans leurs horaires.

L'hospitalisation traditionnelle comprend 35 lits dédiés à la neurologie, les patients de médecine et de chirurgie sont dans la même unité. Les infirmières travaillent soit le matin, soit l'après-midi, soit la nuit et changent d'horaires toutes les trois semaines. La « nurse practitioner » voit tous les malades, pratique l'examen clinique et prescrit selon les protocoles établis. Si elle a besoin d'un avis médical elle appelle le médecin référent. La prescription reste sous la responsabilité du médecin et doit être contrôlée par lui.

Le service de radiothérapie est ouvert de 7h à 20h du lundi au vendredi. Il est composé de cinq secteurs dont un pour les stéréotaxies (radiothérapie à multifaisceaux focalisés). Il traite 200 patients par jour.

A l'issue de ce voyage et d'après nos observations, il nous paraît intéressant d'envisager :

1°/ des consultations communes entre neuro oncologue, radiothérapeute et neuro chirurgien ce qui permettraient de décider d'une stratégie thérapeutique conjointe dès la première consultation.

2°/de mettre en place une procédure de prise en charge rapide en radiothérapie.

3°/d'officialiser le rôle de l'infirmière référente en neuro oncologie (infirmière chargée de la surveillance clinique et des prescriptions des patients = nurse practitioner).

4°/d'inviter une nurse practitioner à la Salpêtrière

5°/de solliciter auprès de la direction un poste de recherche clinique.

En conclusion. de tels échanges

Nous vous rappelons que vous pouvez nous adresser vos dons de la façon suivante :

✧ par chèque à l'ARTC,

Adresse :

Division Mazarin,
Hôpital de la Salpêtrière
47, Bd de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13

ou

Délégation ARTC Colmar-Alsace

41, route de Neufbrisach 68000 Colmar

✧ par chèque à l'ordre de
la **Fondation de France**

compte n° 60 09 81
adressé à l'ARTC
Hôpital de la Salpêtrière
47, Bd de l'Hôpital
75651 Paris Cedex 13

✧ par virement à l'ARTC

Crédit Lyonnais

Compte n° 5738E
Agence Austerlitz 494
40, Bd de l'Hôpital
75005 Paris

Les médias parlent beaucoup de la recherche fondamentale mais très peu de la recherche clinique. Les patients et leur famille imaginent le chercheur dans son laboratoire, le nez sur son microscope au milieu de ses éprouvettes. Ils ne se doutent pas bien souvent que le médecin en blouse blanche qui vient au lit du malade fait aussi de la recherche. Le Professeur Delattre répond à nos questions :



Préparation d'une chimiothérapie sous hotte à flux laminaire

Pr Delattre, pouvez-vous nous définir ce que l'on appelle « la recherche clinique » ?

Qu'elle se passe au laboratoire ou « au lit du malade », le but de la recherche sur les tumeurs cérébrales est d'améliorer leur diagnostic et leur traitement. Dans cette optique, la recherche « fondamentale » et la recherche clinique sont tellement liées qu'il est un peu artificiel de les distinguer; en effet l'intervention de chercheurs « purs » (qui ne travaillent qu'au laboratoire) et de chercheurs cliniciens (qui travaillent auprès des patients et très souvent aussi au laboratoire) est nécessaire pour atteindre notre but. Tout repose sur une équipe unie car le temps n'est plus où le travail d'un seul homme pouvait déboucher sur des progrès pratiques décisifs. Prenons l'exemple du développement d'un nouveau traitement. Au début il y a une idée, qui peut être le résultat d'une réflexion personnelle ou d'une observation (clinique ou expérimentale).

A ce stade, le hasard ou la « chance » ont souvent leur place. Les chercheurs les plus productifs sont souvent ceux qui savent exploiter et approfondir des résultats qui paraissent aberrants à première vue et que beaucoup auraient tendance à négliger. Une fois que l'idée est lancée il faut la valider.

Pouvez-vous nous décrire les différents types d'essais cliniques et leurs déroulements ?

Le traitement potentiel est d'abord essayé sur des cellules tumorales en culture (*in vitro*) puis sur plusieurs modèles expérimentaux de tumeurs cérébrales (*in vivo*) chez la souris ou le rat. Seule, une petite fraction des médicaments testés passent cette première étape tandis que les autres sont éliminés (efficacité insuffisante ou toxicité trop forte); dans un deuxième temps, les études de toxicologie sont approfondies. Vient ensuite le moment du passage à l'homme qui débute par la rédaction d'un projet impliquant chercheurs « purs », chercheurs cliniciens, pharmaciens et méthodologistes (personnes spécialisées dans la conduite des essais cliniques et des biostatistiques). Ce projet est critiqué et revu par plusieurs experts indépendants puis par le comité de protection des personnes dans la recherche biomédicale qui vérifie la validité de l'étude, le respect des principes éthiques et la qualité de l'information donnée aux patients. L'essai clinique va ensuite se dérouler en trois phases successives.

Dans l'étude de phase I le traitement est proposé aux patients dont la tumeur résiste aux traitements conventionnels. L'objectif principal est ici de trouver la meilleure dose de l'agent (on commence à des doses très faibles en les augmentant petit à petit) et de vérifier sa bonne tolérance.

L'essai de phase II s'adresse aux mêmes patients mais l'objectif principal est ici d'étudier l'efficacité du traitement sur la tumeur en utilisant les doses optimales définies par la phase I. Si le nouveau traitement passe avec succès ces deux étapes, une étude de phase III est réalisée.

Le but de la phase III est de comparer, à un stade plus précoce de la maladie, le nouveau traitement avec le meilleur traitement connu (appelé «gold standard»). Si le traitement testé se révèle supérieur, il devient le nouveau «gold standard». Alors que les essais de phase I et II sont réalisés avec 15-30 patients, plusieurs centaines de patients sont nécessaires pour réaliser les essais de phase III, ce qui implique une collaboration nationale ou plus souvent internationale.

Y a-t'il une collaboration active entre les laboratoires et les services hospitaliers? Pouvez-vous nous donner un exemple d'une collaboration fructueuse ?

La recherche clinique ne se limite pas au développement de nouveaux médicaments. Les progrès en médecine résultent souvent de l'individualisation de sous-groupes dans ce qui apparaissait au départ comme une seule entité. Derrière les ressemblances apparentes, on découvre des tumeurs différentes qui ne nécessitent pas la même prise en charge. Dans ce domaine encore, une étroite collaboration est nécessaire entre les équipes du laboratoire et les équipes cliniques qui suivent les patients. Par exemple, l'étude moléculaire (analyse des gènes de la tumeur) des oligodendrogliomes a montré qu'il existait au moins deux types de tumeurs qui avaient exactement le même aspect sous le microscope mais qui n'avaient pas le même profil d'altérations moléculaires. Parmi ces sous groupes, l'un d'entre eux était caractérisé par une évolution beaucoup plus bénigne et une grande sensibilité à la chimiothérapie.

Ces informations vont nous permettre dans un avenir très proche de moduler le traitement en fonction de la «carte d'identité moléculaire» de chaque tumeur en étant beaucoup plus doux dans certains cas, beaucoup plus vigoureux dans d'autre . Ainsi, chaque membre de l'équipe de recherche détient une pièce du puzzle. Au laboratoire le chercheur « pur » découvre des différences auxquelles le chercheur clinicien vient donner un sens. Nous avons la chance à la Salpêtrière de pouvoir disposer en un même lieu d'un laboratoire (équipe de l'INSERM) et d'un service orienté vers la recherche clinique. Cela nous place en bonne position pour amener le plus rapidement possible vers l'application pratique les progrès réalisés au laboratoire.



Pose d'une perfusion par l'infirmière

Depuis combien de temps faites-vous de la recherche clinique dans votre service ?

Depuis plus de dix ans, la mise au point de traitements plus efficaces ou mieux tolérés représente une priorité pour tous les services de neuro-oncologie (Paris mais aussi Nancy, Colmar, Marseille...etc) . En effet, notre mission n'est pas seulement de proposer à nos patients les meilleurs traitements connus mais d'essayer de leur offrir mieux, en particulier lors des récurrences. C'est le Pr. Michel Poisson, mon prédécesseur, qui a compris qu'une implication déterminée et forte des médecins dans la recherche était la seule façon de justifier l'espoir des patients et de mobiliser les équipes de soins.

Aujourd'hui la recherche clinique sur les tumeurs cérébrales est menée de façon conjointe par plusieurs services (neurologie, neurochirurgie, radiothérapie, neuropathologie) qui se sont regroupés dans une unité de concertation de neuro-oncologie en mettant leurs forces en commun. Les équipes paramédicales, notamment les infirmières référentes spécialistes participent aussi à la recherche clinique.

(Une prochaine lettre vous parlera des infirmières référentes spécialistes).

Le patient est-il toujours au courant ?

Oui, le patient est toujours au courant quand il participe à un essai clinique. Il n'y a pas d'exception à cette règle.

Concrètement comment cela se passe-t-il pour un malade ?

Quand un essai clinique peut être proposé à un patient, le bien fondé de l'indication est tout d'abord discuté entre les médecins (lors de réunion multidisciplinaires ou « staff »). Si l'indication paraît bonne à tous, le patient est informé par son médecin qui lui explique le bénéfice attendu, les modalités et la durée du traitement, la surveillance requise ainsi que les effets secondaires possibles. A la fin de l'entretien, un document écrit résumant ce qui vient d'être dit est remis au patient afin qu'il puisse prendre le temps de réfléchir, en parler avec ses proches et si besoin poser d'autres questions. Le patient a l'entière liberté d'accepter ou de refuser sa participation à un projet de recherche clinique et cela ne modifie en rien sa relation avec l'équipe médicale. S'il refuse, un traitement conventionnel lui est proposé. S'il accepte, le patient remplit avec le médecin un « formulaire de consentement éclairé » qui témoigne de sa bonne information et le nouveau traitement est débuté. En règle générale, la surveillance est plus stricte quand le patient participe à une recherche clinique (examens neurologiques et radiologiques, analyse de la qualité de vie). Toutes ces informations sont soigneusement notées sur des cahiers spéciaux par le médecin responsable et sont régulièrement vérifiées par des experts extérieurs au service. Ainsi, outre le bénéfice thérapeutique attendu, une surveillance de grande qualité est un des points forts de la participation à une recherche clinique.

Le patient ne pourrait-il pas avoir le sentiment d'être un « cobaye » ?

Ce serait une erreur. Il recevra un traitement nouveau certes, mais qu'il n'aurait jamais eu sans cet essai et qui sera peut-être plus efficace que tous les traitements actuellement en notre possession. Par ailleurs, si le nouveau traitement ne se révèle pas aussi efficace qu'on pouvait l'espérer, tous les médicaments connus restent disponibles. On peut donc considérer qu'il n'y a pas perte mais gain de chance pour le patient. S'il ne veut pas poursuivre sa participation à une recherche clinique, le patient peut à tout moment le faire savoir et demander un traitement plus « conventionnel » .

Mme V. Nicolas (PARIS) raconte :

J'avais 34 ans, lorsque je fis une nuit de 1992, une première crise d'épilepsie. Crise violente dont je n'aurais gardé au réveil aucun souvenir si mon mari n'en avait pas été le témoin. D'électroencéphalogramme en scanner, j'appris que j'étais affectée d'une tumeur dans la région fronto-pariétale droite du cerveau. Rapidement reçue par le Professeur Poisson, au service de neurologie de la Salpêtrière, celui-ci me rassure : il s'agit d'un astrocytome bénin. Bien que d'une taille non négligeable, cette tumeur qu'on appellera ensuite oligodendrogliome, ne nécessitera pas d'opération tant qu'elle ne provoque aucun trouble moteur. C'est ainsi que pendant sept ans, moyennant une surveillance régulière, je mène une vie tout à fait normale. Seul le traitement anti-épileptique me semble parfois difficile à supporter. J'ai parfois l'impression de « vivre dans du coton ». Je souffre de retards d'idéation : difficulté à répondre du tac au tac, à exprimer mes idées en temps voulu. Rien de bien grave au demeurant. Sur le plan moteur tout va parfaitement bien. Je fais de la randonnée, du yoga, de la natation. Je travaille, m'occupe de mon fils né en 1987 et m'efforce de mener une vie régulière. La tumeur reste pratiquement stationnaire. Je sais qu'un jour je me ferai opérer et j'ai tout mon temps pour m'y préparer psychologiquement. Par ailleurs je sais que le temps travaille pour moi car pendant cette période, la science progresse à grand pas.

Aussi lorsqu'en 1999 le successeur du Professeur Poisson, le Dr Khê Hoang Xuan m'annonce après une discussion collégiale que, compte tenu de la progression très lente mais régulière de ma tumeur, il serait sage d'envisager de l'opérer, je souscris immédiatement et sans appréhension à cette proposition. Les contacts préalables avec le chirurgien sont excellents. Le Professeur Cornu est un homme d'une grande humanité qui sait prendre le temps d'expliquer et de répondre à toutes les questions. J'aborde donc l'opération en totale confiance. Celle-ci se déroule parfaitement bien et ne provoque aucune séquelle. Après une convalescence de deux mois à la campagne, je rentre sur Paris, puis reprends mon travail sous le régime du mi-temps thérapeutique, six mois après l'opération.

Les premières IRM sont satisfaisantes. Tout semble rentré dans l'ordre ; puis patatra ! Une image suspecte provoque l'inquiétude du Pr Cornu et du Dr Hoang, il faut réopérer. Bien soutenue par mon époux et tous mes proches, persuadée que l'équipe soignante me propose la meilleure et la seule alternative possible, je prends date pour juin 2000, pratiquement un an après ma première opération. J'ai gardé un bon souvenir de mon hospitalisation au Bâtiment Babinski dont je retrouve le personnel chaleureux, dévoué et efficace. Cette fois l'exérèse par le chirurgien sera un peu plus profonde et provoquera de très légères séquelles : une paralysie du bras qui cessera au bout de deux jours et une sorte d'engourdissement dans la main dont il ne restera plus de traces après quelques semaines de kinésithérapie.

Quelques jours après l'opération, on m'annonce que l'analyse cytologique a confirmé la présomption des médecins. Bien que le terme de cancer ne soit jamais prononcé, je comprends seulement alors que je suis atteinte de la terrible maladie, m'étant toujours jusqu'alors réfugiée dans l'espoir que ma tumeur reste bénigne. Le choc pour moi-même et mon époux est très dur. Durant quelques jours nous restons comme assommés, tentant de cacher notre désarroi à mes parents et surtout à notre fils. Mais bientôt je commence une radiothérapie dans laquelle je fonde les plus grands espoirs. De plus je fais la connaissance de Marie Ballée, psychologue au service de Neurologie. Sa gentillesse, ses explications, ses conseils me permettent de voir plus clair en moi et continuent, près d'un an après l'opération, à m'être d'un secours très précieux. Parallèlement, je lis plusieurs ouvrages sur les méthodes d'auto-guérison et pratique quotidiennement une relaxation dont je tire le plus grand profit.

Ainsi je retrouve progressivement un moral et une confiance pratiquement infaillibles. Je suis en effet convaincue que la volonté du malade est un facteur déterminant dans sa guérison.

Ma convalescence a duré un an, beaucoup plus que ce que j'avais prévu au départ. Mais deux opérations relativement rapprochées, suivies d'une radiothérapie, m'ont fatiguée, d'autant que je poursuis un traitement anti-épileptique assez lourd. Cependant cette convalescence a été une parenthèse agréable dont j'ai profité pour m'initier à la peinture et à la graphologie, pratiquer le yoga, beaucoup de lecture, faire des visites et surtout bien comprendre ce qui dans ma vie est essentiel et ce qui l'est moins.



Accueil de la consultation Division Mazarin (Paris)

BREVES...

« Les boursiers de recherche de l'ARTC à l'honneur » :



les travaux de **Yannick MARIE**, ingénieur technicien au sein de l'équipe de neuro-oncologie expérimentale du Pr J. Y. DELATTRE, ont été publiés dans la prestigieuse revue scientifique « The LANCET » au mois de juillet 2001-. Ils concernent un nouveau marqueur appelé «OLIG» qui permettrait de faciliter considérablement le diagnostic des « oligodendrogliomes ». Ceci est très intéressant car ces tumeurs cérébrales semblent plus fréquentes qu'on ne le pensait et sont potentiellement très sensibles à la chimiothérapie.

Le **Dr. Lucinda AGUIRRE-CRUZ** est venue renforcer l'équipe du laboratoire de la Salpêtrière au mois de décembre 2000 dans le cadre d'une coopération franco-mexicaine, pour approfondir les recherches sur la biologie des tumeurs cérébrales et en particulier sur le marqueur «OLIG» . Ses premiers résultats ont été présentés au premier Congrès Mondial de Neuro-Oncologie en novembre 2001 à Washington.



Plusieurs études du laboratoire ont suscité l'intérêt de la communauté scientifique au dernier congrès de l'académie américaine de neurologie (American Academy of Neurology) qui a eut lieu au mois de mai dernier à Philadelphie. On peut citer entre autres les travaux présentés par **Gregor AUF** sur un nouveau traitement expérimental qui vise à stimuler l'immunité contre les gliomes malins et ceux du **Dr Jiè HE** sur la perte du chromosome 10 retrouvée dans les oligodendrogliomes et qui semble être associée à une plus grande agressivité de la tumeur quand elle est présente.

La Ligue Nationale contre le Cancer et l'Association pour la Recherche sur le Cancer (ARC) ont accordé en 2001, un financement de 250 000F à l'équipe de la Salpêtrière pour qu'elle puisse poursuivre ses projets de recherche dans le domaine de la biologie moléculaire des glioblastomes cérébraux. Ces projets avaient été soutenus au départ par un contrat avec la Direction de la Recherche Clinique de l'Assistance Publique. L'ARTC avait aussi largement contribué à l'initiation du programme en finançant une bourse de deux ans au **Dr Jiè HE** responsable du projet.



Le Dr Jiè HE étant repartie en Chine pour prendre les fonctions de professeur à l'université de **Beng Bu**, le projet est maintenant développé par **Emmanuelle CRINIÈRE**, technicienne supérieure, qui vient d'être récemment recrutée dans l'équipe.