



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

Internet : <http://www.artc.asso.fr>

A vos Agendas : Prochaine Assemblée Générale le 14 février à 18 heures

Décembre 2004

SOMMAIRE

Page 1 : Edito du Président

Page 2 : Recherche sur les oligodendrogliomes

Page 3 : Traitement par Témolozomide

Page 4 : Rendez-vous à Ville d'Avray

Pages 5-6 : La base de données

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

Son Président est heureux de vous donner de bonnes nouvelles de l'association que vous soutenez. Trois indicateurs permettent de prendre l'exacte mesure de la situation de l'ARTC. D'abord, le nombre des initiatives individuelles, à l'instar de celles de la famille Depierre, la création d'une délégation régionale Pau-Béarn grâce à l'énergie déployée par M. et Mme Gruet, des projets en bonne voie de réalisation de création d'une délégation régionale Rhône-Alpes à Lyon et d'une association-soeur ARTC-SUD à Marseille. Ensuite le nombre croissant des adhérents et l'importance des dons individuels. Enfin, et surtout, la qualité des boursiers que l'état des finances de l'association permet de prendre en charge : ce seront, pour la prochaine année budgétaire, 118 000 euros, somme jamais atteinte jusque là dans la vie de l'association, qui seront alloués à une dizaine de chercheurs sélectionnés avec grand soin par le professeur Delattre et les membres du conseil scientifique de l'association.

A cet égard, l'interview du Docteur Khe Hoang-Xuan montre bien quel a été le soutien de l'ARTC à la base de données clinico-biologiques des tumeurs cérébrales.

Le Président voudrait, pour clore ce propos, adresser ses remerciements personnels et ceux du conseil d'administration à M. Xavier Darde, imprimeur, ami de longue date de Jacques et Florence Lafeuille, qui imprime gracieusement tous les documents de l'association, la lettre que vous avez entre les mains, mais également Le carnet d'informations médicales qui vient d'être remis à jour et qui sera disponible à la fin du mois.

Bonne fin d'année

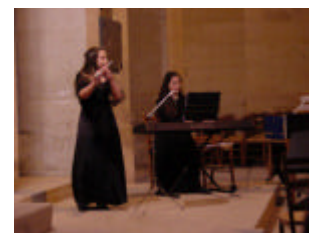
J.M Duffau

Le concert du 3 juin 2004 C'est à présent un événement attendu qui, chaque printemps, réunit sous les voûtes de la Chapelle Saint-Louis de la Salpêtrière adhérents et sympathisants, patients, corps médical et personnel soignant.

Cette année, nous avons invité en première partie **Maria-Soledad Navarro**, neuro-chirurgienne chilienne actuellement dans le service de neuro-chirurgie de la Pitié-Salpêtrière, boursière de l'A.R.T.C.. Outre ses compétences de chirurgienne, Maria-Soledad possède un talent de flûtiste incontestable et son interprétation, accompagnée au clavier par **Sylvie Herson**, externe en médecine, de différentes pièces classiques dont le célèbre thème du film « Mission » de Ennio Moricone, mit en évidence à la fois la sensibilité et le dynamisme dont elle fait preuve dans ses activités professionnelles

En deuxième partie, la **Maîtrise des Hauts-de-Seine Chœur d'enfants de l'Opéra National de Paris** avait déplacé un ensemble instrumental et une trentaine d'adolescents. Sous la baguette de leur directeur Gaël Darchen, ils nous offrirent le magnifique et poignant « Stabat Mater » de Pergolèse. Les voix très pures et déjà d'une grande maturité des jeunes solistes et de leurs camarades subjuguèrent l'assistance et résonnèrent longtemps dans nos mémoires.

Un buffet préparé par Florence Lafeuille, Thérèse Delattre et Geneviève Cochevelou prolongea cette soirée par un moment de grande convivialité.



ARTC : Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales

Les dons ouvrent droit à une réduction d'impôt égale à **60%** des sommes versées

Nom

Renouvellement

Prénom

Adhésion (montant de la cotisation 30€)

Adresse

Don

Téléphone E-Mail.....

Un Dimanche à Ville d'Avray (1)

Atteinte d'un lymphome cérébral en 2003, j'ai été en traitement durant toute cette année. Je suis maintenant en rémission totale grâce aux progrès de la recherche médicale. Je dois également beaucoup à tous mes proches qui m'ont soutenue, à la compétence et à la gentillesse de toute l'équipe : neurologues, infirmières et aides soignants de la salle Clovis Vincent.

Ils poussent le dévouement jusqu'à prendre leurs vacances dans le même lieu que leur patient. J'ai ainsi rencontré un des leurs dans un petit village de montagne, mais il ne m'a pas accompagnée dans les ballades aux sommets que j'effectue durant mes vacances !



Remise du chèque à Mr Duffau
(à droite sur la photo)

Je retrouve aujourd'hui toute ma vivacité, ma joie de vivre et j'apprécie les bonheurs quotidiens auprès de mes proches et de mes enfants dont je m'occupe beaucoup. Je revis et je n'oublie pas, comment le pourrais-je, ceux qui m'ont remise sur de bons rails et en particuliers mon médecin référent le docteur HOANG.

Je souhaite ardemment que tous ces chercheurs continuent leurs investigations. Je suis sûre qu'ils continueront leurs découvertes et que d'autres malades pourront être sauvés

Je connais aussi les difficultés que rencontre la recherche et aussi malheureusement les moyens modestes qui lui sont alloués.

J'ai souhaité apporter ma contribution en fonction de mes possibilités pour développer les moyens financiers de l'ARTC.

La première a été d'écrire une lettre de relance afin de faire revenir des anciens adhérents vers l'association. Les responsables de l'ARTC m'ont indiqué que cela avait apporté quelques résultats significatifs.

Mon beau-père s'occupe de la société de pêche de Ville d'Avray. Chaque année il reverse les bénéfices d'une tombola à une association qui œuvre pour la collectivité et il m'a proposé de le faire cette année au bénéfice de l'ARTC et d'une autre association l'APEI.(2)

Avec l'aide de commerçants et d'amis nous avons vendu un certain nombre de billets

Ville d'Avray, seulement à quelques kilomètres de Paris, est encore une petite ville avec ses 12 000 habitants. Ce fut le lieu de villégiature de plusieurs artistes et écrivains parmi lesquels nous trouvons Corot, Balzac ou encore Boris Vian. Jean Rostand y vécut et eut recours à de nombreux têtards des étangs de Corot pour faire des expériences et faire progresser la science.

C'est donc dans cette petite ville que j'ai enseigné et cela m'a bien aidée pour vendre mes tickets aux parents d'élèves. Cette action au profit de l'ARTC m'a également fait beaucoup de bien moralement, car les personnes que je rencontrais étaient stupéfaites de me trouver dans cet état. Pour eux également cela leur donnait de l'espoir en découvrant les capacités insoupçonnées de la nature humaine et le savoir faire considérable de la médecine.

Le dimanche 19 septembre, dans le magnifique cadre des étangs de Ville d'Avray qui commence à prendre quelques couleurs automnales, j'étais très heureuse de voir mon beau père remettre un chèque à Monsieur Duffau, président de l'ARTC d'un montant de 1 500 euros correspondant à une première estimation. Ce chiffre devrait être encore supérieur car j'ai profité du buffet campagnard et du concours de pêche pour placer quelques billets supplémentaires !!

Je souhaite continuer à œuvrer afin de trouver de nouveaux fonds pour l'ARTC car je sais à quel point la recherche médicale est importante pour ainsi progresser et en particulier dans le domaine des tumeurs cérébrales. J'ai quelques projets comme solliciter : des jeux télévisés ou radiophoniques, reverser une partie d'un événement sportif et toutes les bonnes volontés qui voudraient me rejoindre pour finaliser ces projets seront les bienvenues.

Christine Depierre

(1) titre d'un film LES DIMANCHES DE VILLE D'AVRAY de Serge Bourguignon(1962)

(2) Amis et Parents d'Enfants Inadaptés

L'ARTC BEARN AQUITAINE EN CONCERT

Fort du succès du premier concert gospel du 23 avril 2004, la délégation BEARN AQUITAINE a organisé un second concert gospel, avec le soutien actif du LIONS CLUB PAU BEARN, le vendredi 19 novembre 2004, à BILLERE (64).

Ce concert a été suivi le samedi 20 novembre 2004, d'une conférence sur le thème qui nous préoccupe tous : « les tumeurs cérébrales ». Ont participé à cette conférence :

- *Le Docteur Marc SANSON, neuro-oncologue à la Salpêtrière (Paris), accompagné de Christelle LECAILLE, Infirmière référente.*
- *Le Docteur LARRIEU, Chef du service neurologique à l'Hôpital de PAU.*
- *Le Docteur HUOT, neurochirurgien à la Clinique de Navarre à PAU.*
- *Le Docteur PRUD'HOMME, oncologue et radiothérapeute.*
- *Isabelle HARITCHABALET, psychologue.*

Les deux manifestations ont connu un franc succès.

Le Dr Sophie Taillibert, neuro-oncologue, est responsable de l'Hôpital de Jour du service de neurologie Mazarin (Pr J-Y Delattre) à l'hôpital de la Salpêtrière.



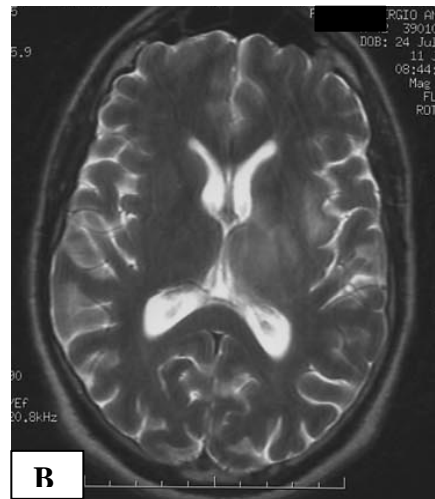
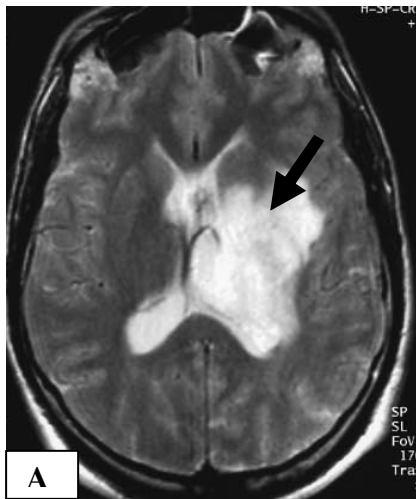
« La chimiothérapie par Témodal : une nouvelle alternative de traitement des gliomes de bas grade »

Nous avons présenté au récent congrès de l'Académie Américaine de Neurologie l'expérience originale de notre service quant à l'efficacité de la chimiothérapie délivrée chez des patients souffrant de gliomes de bas grade (sans signes d'agressivité). Le traitement de ces tumeurs repose classiquement sur la chirurgie et la radiothérapie cérébrale. La chimiothérapie était jusqu'à présent réservée spécifiquement aux patients souffrant de gliomes dits de haut grade (c'est à dire avec signes d'agressivité). De manière intéressante, nous avons montré que le Témodal (une chimiothérapie qui s'administre par voie orale 5 jours par mois) pouvait aussi être active dans les gliomes de bas grade et améliorer cliniquement près de la moitié des patients. Cette amélioration s'accompagnait le plus souvent d'une réduction progressive du volume de la tumeur, visible à l'IRM au fil des cures (Figure :IRM). Ce traitement par chimiothérapie relativement peu contraignant, était en général très bien toléré. Ainsi, la chimiothérapie peut désormais s'ajouter à l'arsenal thérapeutique existant (chirurgie, radiothérapie) pour traiter les gliomes de bas grade.

Le second volet de notre travail fut mené au laboratoire. L'analyse des tumeurs des patients a permis de montrer que quand celles-ci présentaient une anomalie moléculaire, en l'occurrence une perte du chromosome 1, elles avaient une plus grande probabilité de répondre à la chimiothérapie. Ainsi, la recherche au laboratoire de ce marqueur dans les tumeurs peut aider les cliniciens dans leur décision du meilleur traitement à proposer pour un patient donné.

Nos travaux ont été jugés constituer une contribution suffisamment importante dans le domaine de la neurooncologie pour être retenus dans la sélection finale des principales avancées du Congrès (appelée « Highlights ») et publiés dans la très renommée revue américaine au mois de juillet dernier (« Journal of Clinical Oncology »).

A/ IRM d'un patient souffrant d'un gliome de bas grade (tâche blanche)
B/ régression de la tumeur témoignant d'une réponse à la chimiothérapie (17 mois plus tard)



Congrès de l'ANOCEF (Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française)organisé à la Salpêtrière les 22 et 23 octobre a été un succès avec près de 390 participants représentant tous les disciplines impliquées dans la prise en charge des tumeurs cérébrales (chercheurs, neurooncologues, neurochirurgiens, radiothérapeutes, neuropathologistes) mais aussi soignants.

L'intérêt suscité par les tumeurs cérébrales qui ne représentent que 2% des tumeurs s'accroît.

Le nombre de participants à ces réunions scientifiques qui font le point sur les principales avancées dans le domaine du traitement et de la biologie des tumeurs cérébrales a été multiplié par 4 ces cinq dernières années.

Les recherches soutenues par l'ARTC : des résultats récents !

Plusieurs travaux de recherche consacrés aux tumeurs cérébrales et soutenus par l'ARTC ont été présentés au Congrès de l'Académie Américaine de Neurologie qui s'est déroulée à San Francisco au mois de mai 2004 (American Academy of Neurology). Leurs auteurs nous en résument les principaux résultats

Le Dr Florence Laigle-Donadey est neuro-oncologue, Praticien Hospitalier, dans les services de neurologie (Pr JY Delattre) et de neurochirurgie (Pr R Van Effenterre) de l'hôpital de la Salpêtrière



« Le siège des oligodendrogliomes dans le cerveau serait associé à des anomalies spécifiques de l'ADN tumoral »

Les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes sont les gliomes, représentant approximativement 3000 nouveaux cas par an en France. Les gliomes sont des tumeurs dérivant des cellules gliales du cerveau (différentes des neurones) qui regroupent les astrocytes, les oligodendrocytes et les cellules épendymaires. L'origine de ce terme est le mot grec «glia», qui signifie «glue», car on pensait initialement que le rôle principal de ces cellules était la cohésion architecturale du cerveau. En fait, les cellules gliales remplissent de multiples autres fonctions capitales dans la physiologie du SNC. Ainsi, les oligodendrocytes, ont pour rôle principal de fabriquer la myéline, qui est une substance essentielle pour les neurones. La myéline engaine le prolongement principal (ou axone) des neurones et facilite ainsi la transmission des informations. Les oligodendrogliomes se définissent donc comme des tumeurs qui proviennent d'une prolifération incontrôlée des oligodendrocytes et représentent 25% de l'ensemble des gliomes. Ces tumeurs nous intéressent tout particulièrement car elles sont caractérisées par une sensibilité importante à la chimiothérapie. Mieux comprendre leur biologie peut certainement donner des clés pour les traiter plus efficacement ainsi que les autres types de gliomes moins sensibles aux chimiothérapies.

L'une des questions que nous nous sommes posées fut de savoir s'il existait des facteurs biologiques susceptibles d'influencer la localisation précise de ces tumeurs dans tel ou tel endroit du cerveau ; autrement dit, mieux comprendre pourquoi chez un patient donné la tumeur se développe dans le lobe frontal alors que chez un autre patient souffrant pourtant d'une tumeur morphologiquement identique, elle se développe dans le lobe occipital

Pour tenter de commencer à répondre à cette question difficile, nous avons analysé en détail grâce à la base de donnée de la Salpêtrière et soutenue par l'ARTC, les dossiers de 158 patients de notre service pour lesquels : 1/ une analyse radiologique rétrospective (IRM) précise du siège de la tumeur avec un logiciel informatique de traitement d'image était possible, 2/ nous disposions de prélèvements de tumeur conservés en congélation après l'opération des patients pour être analysés au laboratoire de neuro-oncologie (INSERM U495). Le résultat le plus marquant fut que les tumeurs dont l'ADN présentait une anomalie caractérisée par la perte du chromosome 1 étaient très préférentiellement localisées dans les régions antérieures du cerveau (en particulier au niveau du lobe frontal) tandis que les tumeurs sans perte du chromosome 1 étaient davantage situées dans la partie postérieure du cerveau (en particulier dans les lobes pariétaux, occipitaux et temporaux).

Nous avons ainsi pu montrer qu'il existe bien dans les oligodendrogliomes un lien entre le patrimoine génétique des cellules tumorales et leur localisation dans le cerveau. Cette découverte originale, soulève de nombreuses nouvelles questions sur la signification de cette association. Elle pourrait par exemple suggérer que les oligodendrogliomes seraient en réalité composés de plusieurs sous-groupes de tumeurs, provenant au départ de cellules originelles distinctes, ayant des voies de migration dans le cerveau spécifiques et susceptibles d'être les cibles d'altérations génétiques différentes. Une autre hypothèse serait que ce soit les altérations génétiques elles-mêmes qui conditionnent la migration des cellules ou qui déterminent la capacité pour une tumeur de se développer dans telle ou telle région du cerveau. Nous comptons bien entendu poursuivre nos recherches sur ce sujet passionnant.

Ces résultats vont être prochainement publiés dans la revue américaine « Neurology ».

F lorence Laigle-Donadey

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

* par virement à l'ARTC (Crédit Lyonnais)
compte n° 5738E, Agence Austerlitz 494, 40, Bd de l'Hôpital 75005 Paris

* par chèque à l'ordre de l'ARTC
Adresses : ARTC Division Mazarin, Hôpital de la Salpêtrière, 47, Bd de l'Hôpital 75013 Paris
Délégation Colmar-Alsace, 41, route de Neufbrisach, 68000 Colmar
Délégation Pau-Béarn, 46, avenue du Château d'Este, 64140 Billère

Un projet phare soutenu par l'ARTC : « La base de données clinico-biologique des tumeurs cérébrales »

L'un des projets, parmi les plus importants soutenus par l'A.R.T.C. ces dernières années, a été incontestablement la création d'une « Base de données informatique » consacrée aux tumeurs cérébrales.

Le Dr Khê Hoang-Xuan, neuro-oncologue dans le service de neurologie Mazarin et membre du laboratoire INSERM U495 a répondu à nos questions.

Pouvez vous nous décrire la base de données ?

Il faut voir la « base de données des tumeurs cérébrales » comme un méga-fichier informatique où sont consignés (grâce à un logiciel Access) tous les renseignements médicaux des patients traités pour une tumeur cérébrale dans le service de neurologie du Pr JY Delattre à la Salpêtrière. Plusieurs centaines d'items peuvent ainsi être enregistrés pour chaque patient en particulier les données exhaustives concernant l'histoire de la maladie et les symptômes cliniques, les caractéristiques radiologiques et histologiques des tumeurs, le détail des thérapies délivrées, les effets secondaires, l'évolution, et bien d'autres renseignements encore.

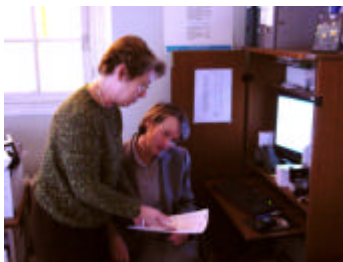
La mise en place de cet outil décidé par le Pr Jean-Yves Delattre en 1999 a nécessité un travail informatique préparatoire très important qui a duré plusieurs années et qui n'aurait pu aboutir sans l'expertise précieuse et amicale de **Marc Ouzounian**, **Tristan Salmon-Legagneur** ainsi que de **Yannick Marie**. Elle a reçu l'approbation légale de la CNIL (Commission Nationale Informatique et Liberté).



M. Ouzounian

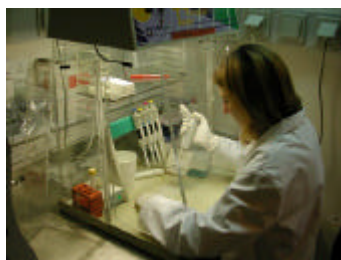


T. Salmon Legagneur



Une fois l'outil mis en place, l'enregistrement des informations dans la base à partir des dossiers médicaux a pu débuter en 2001. A ce jour ce sont près de 2300 dossiers qui ont été revus en détails, fichés puis saisis dans la base. Ce gigantesque travail a mobilisé depuis trois ans successivement une dizaine de personnes et il faut remercier l'extraordinaire travail de contrôle de qualité et d'actualisation des fiches d'**Anne-Marie Lekieffre** et de saisie de **Muriel Brandel**.

La Base s'est enrichie depuis deux ans des nombreuses informations biologiques concernant les patients et provenant de l'analyse génétique des tumeurs (opérées à l'hôpital de la Salpêtrière) effectuée au laboratoire de neuro-oncologie expérimentale de la salpêtrière (INSERM U495) et gérée par **Yannick Marie** et **Emmanuelle Crinière**.



Emmanuelle Crinière



Yannick Marie

Pouvez vous me donner quelques exemples concrets des applications de la base pour la recherche ?

La base permet un traitement informatique et statistique des données. Elle permet un gain de temps considérable dans les travaux de recherche par exemple pour identifier tous les patients souffrant d'une tumeur cérébrale ayant une caractéristique particulière que l'on souhaite étudier très spécifiquement, ou pour étudier les corrélations éventuelles entre les données cliniques et les résultats biologiques afin de caractériser de nouveaux marqueurs qui pourrait servir de facteurs pronostiques ou aider au diagnostic, ou pour évaluer l'impact d'un facteur clinique ou biologique sur la sensibilité à tel ou tel traitements, etc... Elle permet donc de répondre à de nombreuses questions soulevées par les chercheurs cliniciens et/ou biologistes sans avoir besoin de revenir individuellement sur les dossiers médicaux des patients et cela avec une forte puissance statistique.

Depuis 2003, c'est une dizaine de projets de recherche qui ont pu se développer grâce à cet outil très performant avec déjà pour certains d'entre eux des résultats importants. En voici quelques exemples : l'observation originale de l'efficacité du Témodal dans les gliomes de bas grade (Dr Taillibert), l'évaluation des chimiothérapies dans une tumeur rare appelée « gliomatose cérébrale » (Dr M Sanson), la découverte que le siège dans le cerveau des oligodendrogliomes est corrélé à certaines anomalies de l'ADN des tumeurs (Dr F. Laigle-Donadey), l'étude de la valeur prédictive du profil moléculaire des gliomes de bas grade sur la réponse à la radiothérapie (Dr E. Mandonnet) et celui des oligodendrogliomes anaplasiques sur la réponse à la chimiothérapie (Dr W. Iraki), l'identification grâce à deux marqueurs génétiques (EGFR et perte du chromosome 10) d'un sous groupe de tumeurs très agressives au sein des gliomes anaplasiques (mémoire de DEA du Dr C. Houillet), l'étude des évènements moléculaires qui interviennent dans les récurrences de gliomes (Dr S Taillibert), l'évaluation de la classification histologique des gliomes de bas grade (Dr M. Kujas), l'évaluation de l'efficacité des lymphomes cérébraux traités par chimiothérapie (Dr K. Hoang-Xuan). Certains de ces résultats font l'objet de comptes rendus dans cette présente Lettre de l'ARTC.

Quelles sont les perspectives ?

Le nombre d'informations est devenu tellement riche et complexe à traiter qu'il est devenu nécessaire de faire appel grâce au soutien de l'ARTC, aux compétences d'une statisticienne, en la personne de **Julie Lejeune**, pour pouvoir analyser tous nos résultats..



Une autre préoccupation est d'avoir les moyens de pouvoir continuer à alimenter et actualiser en temps réel les informations de la base et cela à moyen et long terme. Il faut avouer que le fonctionnement de notre base reste fragile et ne repose que sur l'enthousiasme et le dévouement d'Anne-Marie et de Muriel (Anne-Marie étant entièrement bénévole). Des bases de données consacrées aux tumeurs cérébrales comparables à la notre, en terme de nombre de dossiers, volume d'informations et de qualité, n'existent à notre connaissance qu'à Boston (USA) et à Calgary (Canada) et sont gérées au quotidien par du personnel dédié et recruté à temps plein. C'est pourquoi le soutien de l'ARTC nous est si indispensable pour pérenniser ce précieux outil, qu'il faut voir comme une vraie « force de frappe » au bénéfice de la recherche contre les tumeurs cérébrales.

[Interview du Dr Khê Hoang-Xuan](#)

Dernière nouvelle.....

Le projet de Pascal Leuraud soutenu par l'ARTC: Un objectif réussi !

Les récents résultats des travaux de **Pascal Leuraud**, qui a bénéficié d'une Bourse de l'ARTC (voir lettre de l'ARTC de mai 2001), ont été accueillis avec beaucoup d'intérêt par la communauté scientifique comme en témoigne leur publication en 2004, dans deux journaux scientifiques renommés (américain : « Cancer Research » et anglais : « British Journal of Cancer »). Ces résultats sont le fruit de trois années d'effort et d'une collaboration étroite entre l'équipe INSERM U495 de la Salpêtrière dirigée par Jean-Yves Delattre, de l'équipe dirigée par le Dr Marie-France Poupon à l'Institut Curie et de l'équipe de neurooncologie de Nancy pilotée par le Dr Luc Taillandier.

Son travail a consisté à mettre au point un modèle de tumeur cérébrale par l'établissement de greffes de tumeur (provenant de patient opérés) sur des souris (particulièrement car immunodéficientes pour éviter les rejets de greffe). Ce modèle proche de la réalité s'avère très utile pour évaluer au cas par cas l'efficacité des chimiothérapies et rechercher des marqueurs susceptibles de prédire l'efficacité des différents agents antitumoraux.

L'ARTC a joué un rôle déterminant en soutenant dès le début et avec conviction ce projet. L'ARTC est également heureuse d'avoir contribué à la formation d'un nouveau chercheur puisque Pascal est maintenant « Docteur es Science » et poursuit actuellement ses recherches en post-doctorat à l'Institut Curie.