



**Mai 2005**

**SOMMAIRE**

- Page 1 :** Edito du Président  
**Page 2 :** Gangliogliome (A. Behin)  
**Page 3 :** « Puce ADN » (A. Idbah)  
**Page 4 :** La numération (A. Lekieffre)

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

Dans la précédente lettre, votre président s'était réjoui à juste titre du foisonnement d'initiatives prises dans toute la France par celles et ceux qui souhaitaient participer, à un titre ou à un autre, à l'action de l'A.R.T.C.

Aujourd'hui les instances dirigeantes de l'association ont le devoir d'imaginer un cadre organisationnel suffisamment souple, fédérant en quelque sorte ses partenaires, qui permettent à la fois à ceux-ci d'agir sur le terrain selon des modalités choisies par eux et adaptées au contexte local, tout en garantissant que les fonds prélevés, en se référant à l'A.R.T.C., sont bien principalement affectés à la recherche, conformément à l'objet défini dans les statuts de l'association.

Des modèles peuvent sans doute être trouvés auprès d'autres associations ayant la même finalité. Il n'en reste pas moins que l'A.R.T.C. doit définir, en liaison étroite avec ses sections locales bien sûr, mais également avec les associations qui souhaitent fonctionner en synergie avec elle, un mode de relation originale préservant l'autonomie des uns et des autres mais permettant l'unité dans l'action.

Un mot enfin de remerciements à l'association Oligocyte et à ses dirigeants. L'A.R.T.C. leur est reconnaissante de leur inlassable activité au soutien de la recherche.

**Jean-Marie DUFFAU**

En janvier 2005, une nouvelle association pour la recherche sur les tumeurs cérébrales voit le jour : l'**ARTC Sud**, petite sœur de l'ARTC de Paris, s'est créée à Marseille sous l'impulsion de familles de patients. Cette association défend les mêmes objectifs de soutien à la recherche fondamentale, thérapeutique, épidémiologique et de participation à l'amélioration de l'accueil, l'information et la qualité de vie des patients au sein de l'unité de neuro-oncologie du Docteur Olivier Chinot à l'hôpital de la Timone à Marseille.

L'intérêt d'une deuxième association, et non d'une autre délégation ARTC, réside dans la présence à Marseille d'un pôle important de recherche lié au service de neuro-chirurgie :

- le laboratoire INSERM à l'Hôpital Nord pour la recherche fondamentale (structure équipe E 0359)
- le laboratoire de l'Assistance Publique qui travaille sur le décryptage moléculaire des tumeurs cérébrales
- le laboratoire de la Faculté Nord de Médecine lié au service d'anatomo-pathologie
- la tumorotheque, dépendant de l'Assistance Publique, qui centralise et conserve tous les prélèvements de tumeurs faits par les neuro-chirurgiens depuis 10 ans.

Loin d'être une division de nos forces, ces deux associations travaillent conjointement et mettent en synergie leurs conseils scientifiques pour une bonne harmonisation de la politique de recherche et d'octroi de bourses. Cette collaboration se fait au bénéfice des malades et permet une plus large communication auprès du grand public pour faire connaître et reconnaître cette maladie.

Vous pouvez nous contacter à l'adresse suivante:

ARTC Sud, Unité de neuro-oncologie – CHU de la Timone, 264 rue Saint Pierre 13385 MARSEILLE cedex 5, [artsud@wanadoo.fr](mailto:artsud@wanadoo.fr)

*Nous comptons sur votre présence le jeudi 2 juin 2005 à 20h30 à notre Concert en l'Eglise St Louis de la Salpêtrière, suivi d'un pot d'amitié.*

*Au programme : -Ensemble instrumental « Sorties d'Artistes »,  
 -Ensemble vocal « Choral'Eïson »*

(Participation 10€)

**ARTC : Association pour la Recherche sur les Tumeurs Cérébrales**

Association autorisée à recevoir des dons et legs (arrêté du 23/03/2005)

Nom .....

Renouvellement

Prénom .....

Adhésion (montant de la cotisation 30€)

Adresse .....

Don

.....  
 Téléphone ..... E-Mail.....

## Gangliogliomes : l'union fait la force.

*Lorsque l'on parle des tumeurs cérébrales on pense avant tout « glioblastome », « astrocytome », « oligodendrogliome »... mais il y a aussi des tumeurs plus rares et dont on sait finalement peu de choses sur leur origine, leur évolutivité et sur les traitements à proposer. Le Dr Anthony Béhin (Chef de Clinique dans le service du Pr Delattre) a mené un long travail d'enquête à l'échelon national pour mieux connaître ces tumeurs cérébrales « orphelines » qui ont dans la très grande majorité des cas un pronostic favorable.*

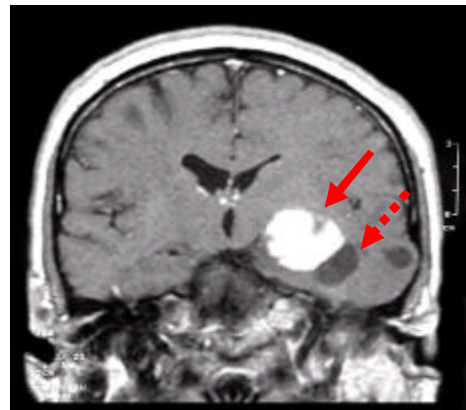


Les **gangliogliomes** sont des tumeurs prédominant chez l'enfant et l'adulte jeune, présentant la particularité d'associer deux contingents de cellules tumorales, l'un glial, et l'autre neuronal. Ces tumeurs sont assez mal connues et leur traitement mal codifié en raison de leur rareté. Sous l'égide de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF), et avec l'aide de l'ARTC qui m'a soutenu dans la réalisation pratique de mon projet, j'ai réalisé une étude nationale recensant tous les dossiers de patients chez qui un gangliogliome avait été diagnostiqué ces dernières années.

Je me suis déplacé dans de nombreux centres hospitaliers aux quatre coins de la France pour analyser individuellement dans leurs moindres détails chaque dossier qui m'a été signalé. J'ai ainsi pu recueillir de nombreuses et précieuses informations cliniques, radiologiques et évolutives sur cette tumeur. A chaque fois j'étais très bien accueilli par les collègues qui adhéraient parfaitement à l'objectif de ma mission. Au total après plus de deux années d'investigations, ce sont près de 120 cas que j'ai pu étudier, permettant d'avoir une vision plus précise du spectre clinique et radiologique de ces tumeurs ainsi que de leur histoire naturelle. Il s'agit au final de la plus grande étude clinique mondiale jamais réalisée sur cette affection rare qu'il faut apprendre à connaître pour savoir mieux les diagnostiquer.

Dans notre série, 2/3 des patients étaient diagnostiqués avant 20 ans, le mode de révélation le plus courant étant une épilepsie. La localisation temporale était retrouvée dans la moitié des cas, avec au scanner ou à l'IRM la présence fréquente d'une portion kystique et d'une prise de contraste presque constante qu'il faut savoir ne pas interpréter à tort comme une lésion agressive (**Figure 1**). Le pronostic est en effet dans l'ensemble très favorable après une chirurgie sans nécessiter obligatoirement de traitement complémentaire comme la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant dans une petite minorité de cas une récurrence peut survenir et le recours à une réintervention s'impose et parfois une radiothérapie et/ou une chimiothérapie est alors justifiée.

Nos résultats ont été jugés suffisamment importants pour avoir été sélectionnés en 2004 au Congrès de l'American Academy of Neurology qui a eu lieu à San Francisco et en 2005 au Congrès Mondial de Neuro-oncologie qui se tiendra à Edimbourg. La prochaine étape de notre recherche sera d'identifier des marqueurs pronostiques pour mieux adapter les traitements au cas par cas.



**Figure 1** : gangliogliome temporel gauche typique montrant une double composante kystique (flèche en pointillé) et nodulaire (flèche pleine)

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

[Vos dons ouvrent droit à 66% de déduction fiscale](#)

\* Par chèque à l'ordre de l'ARTC

Adresses : ARTC Division Mazarin, Hôpital de la Salpêtrière, 47, Bd de l'Hôpital 75013 Paris

- Délégation Bordeaux Aquitaine, 15, rue Jean Mette 33400 Talence
- Délégation Colmar-Alsace, 41, route de Neufbrisach, 68000 Colmar
- Délégation Rhône-Alpes, Hôpital Pierre Wertheimer, Secrétariat Pr Honorat, 59, Bd Pinel 69500 Bron
- Délégation Béarn-Aquitaine, 46, avenue du Château d'Este 64140 Billère

## INTERVIEW

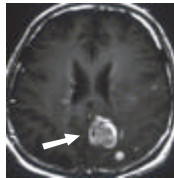
Le Dr Ahmed IDBAIH, Interne en neurologie, âgé de 29 ans, a choisi d'interrompre son cursus clinique pendant trois années pour se consacrer à plein temps à la recherche sur les tumeurs cérébrales au sein du laboratoire du Dr Olivier Delattre, à l'unité INSERM U509 de l'Institut Curie. Son travail consiste dans le cadre d'une collaboration avec l'unité INSERM U709 de la Salpêtrière à analyser le génome (ou ADN) des tumeurs cérébrales par une technique extrêmement performante appelée « puces à ADN ». Cette technique devrait permettre d'identifier les anomalies génétiques observées dans les tumeurs et ainsi de mieux comprendre les événements à l'origine de leur naissance et de leur développement. Il s'agit d'une recherche capitale pour mieux diagnostiquer les gliomes et trouver de nouveaux traitements plus efficaces. Le Dr Idbaih a bénéficié d'une Bourse de l'ARTC en 2003 ; il fait le point sur l'avancement de ses recherches prometteuses .



### 1/ Votre projet concerne l'étude des tumeurs cérébrales sur des « puces à ADN ». Pouvez-vous nous expliquer en quoi consiste cette technique révolutionnaire?

Concrètement, il s'agit de lames de verres d'environ 2 cm de large sur 5 cm de long, sur lesquelles ont été rangés de façon ordonnée la quasi-totalité des gènes connus chez l'homme, en d'autres termes plusieurs milliers de gènes peuvent être étudiés sur une toute petite surface. Le terme de « puce » est employé par analogie aux puces électroniques, les premières à avoir été capables de stocker et surtout de restituer des quantités d'informations colossales rapportées à leur taille.

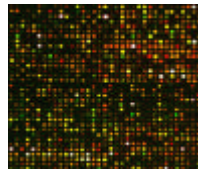
#### «Puce» à ADN: les étapes de la technique



A/ Gliome cérébral qui va être opéré (flèche)



B/ Fabrication d'une puce où sont déposés sur une lame de verre de façon ordonnée des milliers de gènes à étudier



C/ Analyse de l'ADN provenant de la tumeur sur la puce. Obtention d'une carte d'identité génétique de la tumeur (chaque point coloré correspond à un gène qui sera analysé individuellement à l'aide d'un logiciel; équivalent d'un « code-barre » de la tumeur)

On peut désormais, pour un patient donné, déposer sur cette petite « puce » de l'ADN extrait de la tumeur opérée, et ainsi détecter d'éventuelles anomalies simultanément dans des milliers de gènes et surtout en une seule expérience. Cette technique permet d'obtenir une véritable carte d'identité moléculaire de chaque tumeur. Cette technique que nous avons pu mettre au point dans notre laboratoire est un bond technologique considérable avec une précision et un gain de temps sans comparaison par rapport aux techniques existantes qui nécessitaient des centaines d'expériences pour obtenir un résultat nettement inférieur.

Fort de notre expertise technologique, nous avons développé une collaboration étroite avec le laboratoire de neurooncologie expérimentale de la Salpêtrière coordonné par le Pr Jean-Yves Delattre dans le cadre d'un projet spécifiquement consacré aux gliomes cérébraux .

de la Salpêtrière coordonné par le Pr Jean-Yves Delattre dans le cadre d'un projet spécifiquement consacré aux gliomes cérébraux .

### 2/ Avez-vous déjà des résultats?

Nos premiers résultats sont très encourageants. Nous avons déjà étudié une centaine de gliomes provenant de patients opérés dans les différents services de neurochirurgie parisiens et il apparaît d'ores et déjà clairement qu'il existe plusieurs familles de tumeurs associées à des « cartes d'identité génétique » différentes. De façon intéressante, chacune de ces familles semble associée à une évolution particulière.

### 3/ Quelles sont les implications cliniques attendues ?

Les micropuces constituent donc un outil diagnostique potentiel majeur dont le transfert en clinique est d'ores et déjà envisagé, notamment à la Salpêtrière. Couplées à l'étude anatomopathologique elles permettront un diagnostic de certitude du type de gliomes en cause. On peut envisager que cette étape sera dans un proche avenir indispensable aux choix des traitements administrés. En effet, les traitements seront parfaitement guidés par la carte d'identité génétique de la tumeur. Les patients bénéficieront alors d'un traitement personnalisé « à la carte » selon le sous-type de gliome dont ils sont souffrent.

Mais il va sans dire qu'il s'agit de techniques très coûteuses et cela est le principal frein actuellement pour le développement de nos recherches.

### 4/ Et sur le plan des traitements eux mêmes?

Les micropuces laissent aussi présager la possibilité de retombées thérapeutiques. En effet identifier les altérations génétiques permet outre de reconnaître les différents sous types de tumeurs cérébrales, une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires responsable de l'apparition, de la progression et de la résistance aux traitements des tumeurs gliales. Ainsi des traitements « intelligents » pourront être développés pour viser très précisément les gènes et leur produit en cause dans le développement des gliomes. Ce type de traitements ciblés est déjà en cours de développement et d'évaluation avec des résultats spectaculaires notamment dans certaines leucémies, les cancers du poumon et de l'estomac. Une meilleure caractérisation des anomalies génétiques observées au sein gliomes permettra donc de stimuler l'apparition de nouvelles molécules.

## RUBRIQUE : « LA FICHE TECHNIQUE D'ANNE-MARIE »

### La numération formule sanguine ou N.F.S.

Lorsqu'un patient est traité par une chimiothérapie (médicaments **cytotoxiques**) le médecin lui fera toujours une ordonnance pour faire pratiquer régulièrement des prises de sang de contrôle dans un laboratoire afin de surveiller sa « **numération** ». Les médicaments cytotoxiques qui vont agir sur les cellules de la tumeur vont également affecter les cellules saines de l'organisme qui se reproduisent naturellement de façon rapide. C'est notamment le cas des cellules sanguines : les **globules rouges**, les **globules blancs** et les **plaquettes**, qui sont fabriqués en permanence par la moelle osseuse. Il faudra donc surveiller de très près leur nombre afin d'éventuellement adapter le traitement ou de prendre les précautions nécessaires en cas de résultats trop bas, le temps que les chiffres se corrigent heureusement le plus souvent naturellement d'eux mêmes

**Les globules rouges** ou **hématies** contiennent l'hémoglobine servant à véhiculer l'oxygène dans tous nos organes et en particulier au cerveau. Leur nombre peut diminuer, le plus souvent de façon modérée, ce qui réduira l'apport d'oxygène. La conséquence pour le patient sera une fatigue générale et un essoufflement. Le médecin pourra alors prescrire un traitement adjuvant, comme par exemple de l'érythropoïétine (EPO) pour palier à ces désagréments. Les transfusions sont rarement nécessaires.

**Les globules blancs** ou **leucocytes** assurent la défense de notre organisme contre les infections. Ils portent des noms différents en fonction de leur action. Ceux qui nous intéressent plus particulièrement sont les **polynucléaires neutrophiles**. Ils peuvent atteindre des chiffres très bas sans pour autant provoquer de symptôme ; il faudra donc être attentif aux résultats donnés par le laboratoire. **Un chiffre trop bas est synonyme d'un risque d'infection**. Pour se protéger il faudra alors dans la limite du possible éviter le contact en particulier avec des personnes malades ou susceptible de véhiculer des agents infectieux. Le mieux est alors de ne pas sortir de chez soi et de remettre les invitations à la semaine suivante. Il faut aussi surveiller sa température deux fois par jour et en cas de fièvre téléphoner à son médecin pour être hospitalisé et recevoir rapidement des antibiotiques adéquats car l'infection peut évoluer très rapidement dans ce contexte de fragilité, mais aussi pour éventuellement être isolé en chambre seule et recevoir des facteurs de croissance injectés en sous cutané qui vont aider à faire remonter les leucocytes.

**Les plaquettes** ou **thrombocytes** interviennent dans la coagulation du sang. Là aussi un chiffre très bas n'aura en l'absence de complication aucun impact sur l'état général de la personne. Seule la vigilance pourra faire prendre les mesures nécessaires en cas de résultats incorrects. Le sang sera plus fluide, il faudra donc veiller à ne pas se cogner, ne pas se couper, pour éviter les **hématomes** (les bleus) et les **saignements**. Les messieurs par exemple, doivent laisser de côté le rasoir et les outils de bricolage. Il faudra prévenir le médecin si vous constatez un saignement inhabituel en vous brossant les dents, si vous saignez du nez, si vous notez la présence de sang dans vos urines ou l'apparition de petites taches rouges sur la peau (des pétéchie). En cas de chiffre excessivement bas ou de saignement vous devrez être hospitalisé pour recevoir une transfusion de plaquettes..

**Tous ces effets secondaires ont leurs solutions et rentrent dans l'ordre rapidement . Il suffit de les connaître et d'être attentif aux résultats donnés par le laboratoire pour agir au bon moment.**

	Les globules rouges	Les globules blancs	Les plaquettes
<b>Résultat normal</b>	Hémoglobine > 13 g	Leucocytes > 3000	> 150 000
<b>A surveiller</b>	Hémoglobine < 10 g	Leucocytes < 1000 Polynucléaires neutrophiles < 500/mm <sup>3</sup>  Eviter les contacts Surveiller sa température Refaire un prélèvement	< 50.000  Eviter de se cogner Surveiller l'apparition de saignement Refaire un prélèvement
<b>Contactez votre médecin</b>	Essoufflement	Si vous avez de la fièvre	Apparition de bleus ou de saignements inhabituels
<b>Traitement</b>	Erythropoïétine (EPO) (Eprex, Aranesp,...)	Isolement Antibiotiques Facteur de croissance (Neupogen, Neulasta,...)	Transfusion de plaquettes quand Pq < 20000