

encore à 75013 Paris, contact: Loïc FEUVRET, 01 42 17 81 60, mail : loic.feuvret@aphp.fr

Institut Curie, ne recrute pas encore à 92 210, Saint-Cloud, contact : Dr Pierre VERELLE, tél. : 01 41 11 15 15, mail : pierre.verelle@curie.fr

Centre Paul Strauss Strasbourg, ne recrute pas encore à 67000 Strasbourg, France , contact : Dr Georges NOEL, tél. : 03 88 25 24 78, gnoel@strasbourg.unicancer.fr

Institut Claudius Regaud, recrute à 31000 Toulouse, France, contact : Pr Elizabeth COHEN-JONATHAN MOYAL, tél. : 05 31 15 99 07, mail : moyal.elizabeth@iuct-oncopole.fr

Institut Gustave Roussy ne recrute pas encore à 94 800 Villejuif, Contact : Dr Frédéric D'HERMAIN, tél. : 01 42 11 62 20 , mail : Fredéric.dhermain@gustaveroussy.fr

5 • (06/2017), 5- (06/2017), Phase 2, Etats-Unis, Mayo Clinic, Pembrolizumab (MK-3475) et traitement standard dans le traitement des patients atteints de glioblastome.
On cherche à savoir comment agit le pembrolizumab avec le temozolomide ou la radiothérapie.

6 • (12/2017), Phase 1, Mayo Clinic Etats-Unis, thérapie par vaccin et cellules tueuses induites par les cytokines dans le traitement des patients avec glioblastome récurrent.
Le vaccin est fabriqué à partir des globules blancs d'une personne mélangés à des protéines tumorales provenant de glioblastome d'une autre personne. Les cellules tueuses induites par les cytokines sont des globules blancs avec une puissante capacité à tuer les cellules de glioblastome.

7 • (09/2017), Phase 1, Duke, Etats-Unis. Cellules CAR-T intracérébrales EGFR-vIII pour le glioblastome récurrent (INTERCEPT)

Le récepteur antigène chimérique utilisé visera EGFRvIII, qui est exprimé

sur un sous-ensemble de patients. Les lymphocytes T, B, NK dérivés des patients seront génétiquement modifiées avec un vecteur viral codant pour l'antigène chimérique.

ils nous ont quittés

• Le 03/09/2017, **Franck**, 51 ans, le mari de Stéphanie, le papa de Martin et Clémentine.

• Le 28/09/2017, **Aurélien**, 40 ans.

• Le 03/10/2017, **Marc**, 51 ans, le mari de Patricia, le papa de Mégane et Clara.

• Le 16/11/2017, **Céleste**, 69 ans, la maman de Vanessa.

A toutes les familles, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 15/09/2017 et le 15/12/2017

Google déteste depuis le 17/10/2017 2 catégories de sites, les premiers les non sécurisés, sans le https qui ne seront plus désormais référencés ainsi que les sites qui ne sont pas compatibles mobiles et qui se reconnaissent en n'étant pas lisible sur l'écran du téléphone ou de la tablette qui verront eux aussi leur référencement baisser ou être supprimé dans le futur.

GME est en contact permanent avec Google et nous indique ce qu'il faut faire. Aujourd'hui GFME ce sont 2 sites sécurisés et compatible mobiles :

- <https://gfme.fr/>

- <https://glioblastome.fr/>

tous 2 hébergés chez 1et1 pour 100 € par an. On les reconnaît au petit cadenas en plus du <https://>

et 4 sites non sécurisés

- <http://gfme.free.fr/>

- <http://glioblastome.net/>

- <http://gfme.fr/>

- <http://glioblastome.fr/>

Les formulaires d'adhésion, de demande de bulletin, de vote, et tous

les formulaires que je mets en ligne sont envoyés sur les sites sécurisés <https://gfme.fr> et <https://glioblastome.fr/>
Les statistiques chez le seul hébergeur Free qui n'accepte pas les sites sécurisés ont chuté considérablement de **1700 visites/jour** en moyenne jusqu'à septembre à **800 visites/ jour** en moyenne au cours des 3 derniers mois. Le site GFME chez free avait 1165 pages indexées qui brusquement se sont effondrées le 24/09/2017 à 30 aujourd'hui. Si vous saisissez « glioblastome » sur Google, le site qui apparaît en tête est un site sécurisé et généralement celui sécurisé de gfme, <https://glioblastome.fr> , mais il affiche la page glioblastome du dossier maladie sur laquelle, en tête de page, j'ai ajouté un moteur de recherche. Entre les 14/11 et 11/12/2017, 12968 clics soit **480 visites/jour**. Pour l'instant je ne change pas. J'ai dû changer le moteur de recherche initial chez free non sécurisé : <http://gfme.free.fr> pour celui sécurisé <https://glioblastome.fr> . **727 pages sont référencées Google** sur le site sécurisé glioblastome.fr, il y en avait 1165 chez free. Le site gfme.fr sécurisé n'a que peu de visites.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

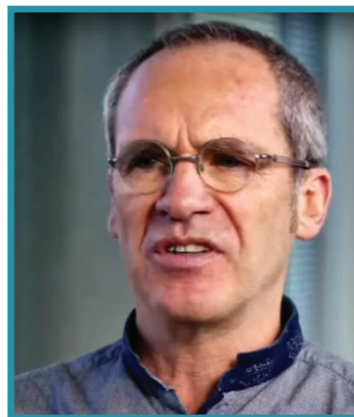
Sur la mailing-liste gfme@yahoo.fr qui compte **420 membres**, sur les 3 derniers mois, Sept., Oct., Nov., 81 messages soit **0,9 message/jour**, ce qui est bien peu. Sur la seconde liste astrocytome-gfme@yahoogroupes.fr , qui compte **270 membres**, 9 messages seulement sur la même période soit **0,1 messages/jour**.

Sur la page **Facebook de GFME**, de nombreuses personnes ont consulté la page que j'ai mise en ligne « Immunothérapie + virus oncolytique, le duo gagnant sur le glioblastome » avec le lien pour la vidéo de Télématin du 05/12/2017 très documentée. **20 personnes ont posté un commentaire, du jamais vu.**



LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION N° 47

JANVIER - MARS 2018



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'un de nos meilleurs chercheurs INSERM sur les cancers et tumeurs de cerveau, le Dr Marc Grégoire, Directeur de recherches INSERM, qui nous a rapporté la découverte de l'immunothérapie + virus oncolytique (onco-virus) et de ses résultats inégalés sur les cancers et le glioblastome au dernier congrès de neuro-oncologie de fin novembre à Paris. Je profite de cette fin d'année 2017 pour remercier tous les professionnels de santé au contact des malades avec des tumeurs de cerveau de tous grades qui chaque jour se dévouent, souvent sans compter leur temps, pour trouver aux malades les meilleurs traitements, un accueil adapté et soulager des familles très souvent effondrées. Je souhaite, à chacun une très bonne et très heureuse année 2018 qui devrait voir un changement radical dans le traitement de ces maladies et je l'espère, une guérison sans séquelle. Merci à tous.
Michel ESNAULT Président de GFME

Le projet « GlioTex »

C'est un acronyme de glioblastome et thérapies expérimentales. Il s'agit, à terme, de tester sur des cellules de glioblastome, **50 médicaments** utilisés dans d'autres pathologies comme l'hypertension avec la chimiothérapie de **lomustine**, en culture dans des boîtes de Pétri puis greffées dans le cerveau des souris avant de procéder à des essais cliniques sur les malades. Cela dure en général **10 ans**, mais s'agissant de médicaments déjà utilisés, ce délai sera réduit. **10 médicaments ont déjà été testés à ce jour**. Lorsque les 50 médicaments auront été testés, ne sera retenu que **le plus pertinent pour un essai clinique**. C'est un projet pluridisciplinaire avec des neurochirurgiens, des neuro-oncologistes et des biologistes. L'équipe travaille dans un laboratoire de l'ICM, Institut du cerveau et de la Moelle épinière au sein de La Salpêtrière.

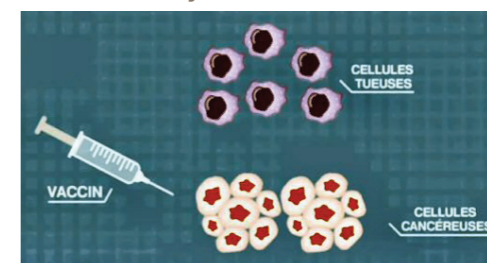
Télématin du 05/12/2017, une annonce exceptionnelle sur la grande avancée immunothérapie + vaccin oncolytique contre les cancers qui savent se cacher et se rendre invisibles au système immunitaire

Pour ceux qui regardaient, comme moi, Télématin sur France 2 le 05/12/2017, vers 6h50, Christelle Ballestrero nous a parlé des dernières avancées de l'immunothérapie sur les cancers et notamment sur le glioblastome rapportés au congrès de la neuro-oncologie qui s'est tenu à **Paris fin novembre**. Pour l'instant on avait compris comment la tumeur endormait

le système immunitaire par **la jonction PD-1/PD-L1** que l'on parvient à bloquer avec un inhibiteur de PD-L1 ou PD-1, mais cela ne marche pas toujours car il manquait quelque chose et on a trouvé. La cellule cancéreuse arrive en effet à se cacher des lymphocytes et échappe donc à tout contrôle. Mais avec un vaccin de la polio, un virus de la polio atténué, on parle de virus oncolytique, on arrive à démasquer ces cellules qui se cachaient et le système immunitaire qui les voit peut faire son travail. On teste actuellement quelques vaccins aux Etats-Unis et les résultats sont très prometteurs. **Bientôt le glioblastome ne devrait plus être qu'un mauvais souvenir**. Pour ceux qui n'étaient pas levés, j'ai posté sur Youtube cette vidéo que chacun peut retrouver depuis la page d'accueil du site sur laquelle est affiché le lien :

https://www.youtube.com/watch?v=tUDaA_386eY&feature=youtu.be
La vidéo est très regardée, **472 visites pour la 1ère semaine**.

La virothérapie pour démasquer les cellules tumorales et les rendre visibles au système immunitaire



Le concept de virothérapie a une longue histoire de près de 100 ans. En 1912, une femme atteinte d'un cancer du col

de l'utérus a présenté une régression tumorale après avoir seulement reçu un vaccin atténué contre le virus de la rage. C'est dans le grand centre américain Duke que l'on teste depuis quelques années des vaccins de virus atténués pour soigner le glioblastome et les premiers résultats sont encourageants. Les virus font peur, on les considère oncogènes ou oncolytiques, onco (du grec ogkos, grosseur, cancer) et lytique qui provoque la lyse du grec lysis, dissolution, destruction). Les vaccins avec des virus atténués dont celui du virus de la polio contre le glioblastome peuvent avoir un effet thérapeutique. C'est en combinant l'immunothérapie et les vaccins avec virus atténué que l'on pourra, demain soigner les tumeurs.

Le projet Inovio

Inovio annonce le 16/11/2017 qu'il commence un essai de phase 1b/2a d'immunothérapie triple-combinaison pour le glioblastome nouvellement diagnostiqué. On recrute dans 30 centres américains.

La 1ère action est **l'activation des lymphocytes T** avec les médicaments en test INO-5401 et INO-9012 et la 2ème action est de bloquer **la liaison PD-1 avec son ligand PD-L1** de la cellule tumorale qui endort le système immunitaire par un inhibiteur de PD1, **le cemiplimab**, développé par Regeneron Pharmaceuticals.

- **INO-5401** est une immunothérapie qui code pour les antigènes des protéines WT1, hTERT et PSMA retrouvées à des niveaux élevés dans plusieurs types de cellules cancéreuses, mais

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 48 en avril 2018

Glioblastome Association

Michèle Esnault (GFME)

Bât A, boîte 4

22 Bd Camille Flammarion

13001 Marseille

Téléphone 04.91.64.55.86 ou 06.82.73.11.84

Adhésion : 15 euros / Renouvellement 7,5 euros.

Reçu fiscal pour déduction d'impôt.

CCP Marseille 15.349.73N

généralement peu exprimées dans les tissus sains, des protéines qui en raison de leur spécificité, ont été désignées par le l'Institut National du Cancer Américain comme des priorités pour le développement de l'immunothérapie contre le cancer.

-INO-9012 code pour la protéine interleukine-12 (IL-12), qui déclenche l'activation et l'expansion des lymphocytes T immunitaires, stimulant la réponse immunitaire anticancéreuse. **-Le cemiplimab**, anciennement connu sous le nom de REGN2810, est un inhibiteur de checkpoint (point de contrôle) immunitaire **anti-PD-1** développé par Regeneron et **Sanofi** utilisé pour stimuler l'activité immunitaire contre les cellules tumorales. 30 sites cliniques aux États-Unis, participent à l'essai.

Actualité n° 636 du 11/10/2017

Étude préclinique de l'immunothérapie cytotoxique à médiation génique et blocage des points de contrôle dans le glioblastome

Les approches combinées immunothérapie + virothérapie sont des traitements prometteurs contre le cancer. Ce sont les meilleures équipes américaines qui évaluent le traitement combiné d'immunothérapie anti-PD-1 + adénovirus par injection intratumorale d'un précurseur GMCI métabolisant l'adénovirus non-répliquatif (AdV-tk). L'efficacité de la combinaison a été étudiée chez 2 modèles de glioblastome de souris syngéniques (même lignée, GL261 et CT-2A). GMCI et l'anti-PD-1 ont augmenté l'infiltration intratumorale des lymphocytes T. Un pourcentage plus élevé de survivants à long terme a été observé chez les souris traitées avec GMCI + anti-PD-1 par rapport à des traitements uniques. Les survivants à long terme ont aussi été protégés des rechutes tumorales, ce qui démontre **une immunité durable**. Ces résultats montrent que GMCI + anti-PD-1 sont bien tolérés et efficaces dans les modèles de souris avec glioblastome greffé et soutiennent une évaluation clinique.

Pubmed : 29016938

Actualité 637 du 28/07/2017

Des nanoparticules théranostiques (thérapie et diagnostic) très petites AGuIX pour une thérapie

photodynamique interstitielle vasculaire ciblée

Ce sont plusieurs équipes du CNRS françaises qui s'intéresse à la photothérapie et à la destruction des néo-vaisseaux par la chaleur avec une nanoparticule à base de **polysiloxane** combinant un agent de contraste d'IRM, un photosensibilisateur et un nouveau motif peptide ligand (KDKPPR) ciblant la neuropiline-1, récepteur surexprimé dans le système vasculaire tumoral. Cette structure permet la **détection du tissu tumoral** et de sa partie proliférante par analyse IRM, suivie de son **traitement par VTP**. Les nanoparticules n'ont pas induit de cytotoxicité sans exposition à la lumière, mais ont conféré un effet photocytotoxique aux cellules après une thérapie **photodynamique**. L'utilisation préclinique sur les souris confirme que les nanoparticules avec le fragment peptidique KDKPPR sont efficaces.

Pubmed : 29026302

Actualité 638 du 25/10/2017

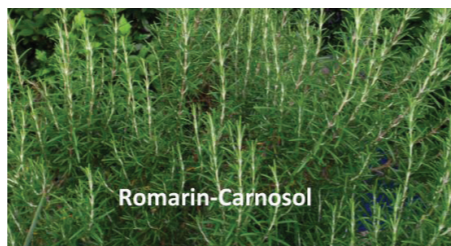
Induction de la létalité (mort) dans les gliomes mutés IDH1 par inhibition de Bcl-xL

C'est une grande équipe américaine qui confirme que les gliomes qui portent la mutation IDH1 (R132H) produisent l'oncométabolite 2-R-2-hydroxyglutarate (2-HG). Sur des cellules souches de glioblastome de patients en culture ils ont constaté que l'inhibition de Bcl-xL induit significativement plus d'apoptose dans des cellules IDH1 muté que chez celles avec IDH1 de type sauvage. L'addition de 2-HG aux cultures de glioblastome IDH1 non muté reprend les mêmes effets d'apoptose que sur celles avec la IDH1 muté. C'est l'épuisement d'énergie **médié par le 2-HG** qui active l'AMPK et la signalisation mTOR et qui aboutit à l'apoptose. Avec des xénogreffes de glioblastome **IDH1 muté**, l'inhibition de Bcl-xL a conduit à **une meilleure survie à long terme**.

Pubmed : 29057925

Actualité 641 du 13/11/2017

Le carnosol contrôle les cellules souches de glioblastome humain en modulant la transition épithéliale-mésenchymateuse et induit l'apoptose des cellules souches cancéreuses



C'est une équipe italienne qui s'intéresse au carnosol autrement dit au **romarin** très présent sur les bords de la **Méditerranée**.

Le Carnosol est un inhibiteur naturel du complexe **MDM2 / p53** qui a attiré l'attention pour ses effets anticancéreux sur plusieurs types de tumeurs, y compris le glioblastome. Le Carnosol a diminué le taux de formation des **cellules souches CSC** et favorisé leur mort par apoptose en réactivant la fonction de p53. Le Carnosol a contrôlé la transition mésenchymateuse par le TNF- α / TGF- β , en neutralisant les effets de la cytokine sur les gènes régulateurs d'EMT et en modulant l'activation de miR-200c, un acteur clé du processus **EMT**. Le Carnosol a aussi **augmenté** les effets anti-prolifératifs du **temozolomide**. Ces résultats démontrent que le Carnosol régule les cellules souches du glioblastome et c'est la première fois que ce diterpène a été mis en évidence comme une piste prometteuse pour réduire et contrôler les cellules souches et l'agressivité du glioblastome.

Pubmed : 29123181

Actualité 640 du 06/11/2017

Diminution de PD-L1, ligand de mort programmé 1, entre glioblastome de novo et récurrent

C'est une équipe allemande de Fribourg qui constate cette différence d'expression car la biologie du glioblastome récurrent est un processus dynamique influencé par les différentes thérapies antitumorales. Le mauvais pronostic des tumeurs au stade **récurrent** nécessite de développer des thérapies plus efficaces. L'inhibition des points de contrôle (Inhibition PD1 / PD-L1) est une caractéristique de l'immunothérapie étudiée dans les essais cliniques en cours. Le but de cette étude était d'analyser l'expression de PD-L1 dans le glioblastome **de novo et récurrent** et d'explorer les altérations génétiques associées. PD-L1 est **réduit** dans le glioblastome **récurrent** par rapport au glioblastome **de novo** et les patients qui ont reçu une dose prolongée

de temozolomide ont montré un niveau significativement réduit de PD-L1 à la récurrence par rapport à la même tumeur de-novo. Ces résultats expliquent une réponse potentiellement **plus faible à l'immunothérapie au stade de la récurrence en raison de l'expression réduite de PD-L1**.

Pubmed : 29088776

Actualité 642 du 20/11/2017

Pertinence pronostique de l'expression de PD-L1, le ligand de mort cellulaire programmée 1 des cellules tumorales dans le glioblastome

Ce sont des coréens qui cherchent à déterminer la signification clinicopathologique de l'expression du ligand de mort cellulaire programmée 1 (PD-L1) dans le glioblastome. PD-L1 a été mesuré chez 115 patients avec glioblastome par immunohistochimie (IHC), coloration PD-L1 membranaire et fibrillaire dans plus de 5% des cellules néoplasiques et des cellules immunitaires infiltrant la tumeur considérée positive. De plus, la mutation IDH1, l'infiltration de cellules T (CD3), la méthylation de MGMT, la codéletion 1P/19q ont été analysées. Il ressort que l'expression de PD-L1 dans les cellules tumorales a été retrouvée chez **37 patients** (32,2%). L'analyse par Kaplan-Meier a indiqué que PD-L1 qui était significativement associé à une **survie globale faible** n'a pas été confirmée par l'**analyse Cox** en ajoutant la méthylation de MGMT et la mutation IDH-1 (R132H) qui n'ont pas été associées à un meilleur pronostic. PD-L1 était associé à une infiltration des lymphocytes T CD3 et à IDH1 de type sauvage. L'étude suggère cependant que les inhibiteurs de PD-L1 pourraient être bénéfiques pour les patients avec un mauvais pronostic.

Pubmed : 29147863

Actualité 645 du 04/12/2017

Les acides gras oméga 3 polyinsaturés (ω 3-PUFA), induisent la mort cellulaire par apoptose et autophagie dans les cellules de glioblastome, in vitro et in vivo.

Il a été démontré que les acides gras



oméga-3-polyinsaturés (ω 3-PUFA) ont un potentiel de prévention et de traitement de plusieurs types de cancers. Il a été montré que l'acide **docosahexaénoïque** (DHA), un ω 3-PUFA, inhibe la croissance et induit la mort cellulaire apoptotique et autophagique dans plusieurs lignées cellulaires cancéreuses. L'étude a examiné l'effet cytotoxique du DHA sur les lignées de glioblastome, D54MG, U87MG, U251MG et GL261. Le traitement avec DHA a induit un clivage PARP, qui a augmenté les cellules en apoptose et induit une activité autophagique significative. Chez les souris, diminution du volume tumoral après injection sous-cutanée de cellules GL261. L'étude confirme bien que les acides gras oméga 3 polyinsaturés ω 3-PUFA induisent la mort cellulaire par apoptose et autophagie dans les cellules de glioblastome.

Pubmed : 29192322

Mais qui sont donc le Professeur Jean-Baptiste Paoli et Irène Calmettes de l'Institut Paoli Calmettes, le CLCC de Marseille

Le centre a été créé en **1923** par Décret et se nommait : « **Institut pour l'étude du cancer et du radium** » situé dans un pavillon du Pharo et devient **CLCC en 1925 sur 2 sites hospitaliers**, l'Hôtel Dieu et La Conception regroupés en 1927 à l'hôpital Sainte-Marguerite. C'est en **1969** que l'actuel bâtiment principal ouvre ses portes avec 186 lits mais ce n'est qu'en **1974** que le centre prendra le nom **d'Institut Paoli-Calmettes**. Le Professeur **Jean-Baptiste Paoli**, chirurgien (**1899-1973**) en a été le Directeur Général pendant près de 20 ans de 1952 à 1970. **Irène Calmettes** était infirmière à ses côtés à l'hôtel Dieu et Sainte-Marguerite **depuis 1927** puis surveillante générale (1950-1957) de l'établissement. Manipulant du radium elle décèdera le 22/09/1967 dans d'atroces souffrances.

Extrait du bulletin infirmier du cancer Vol 15 n° 3 Septembre 2015

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials 1 • (09/2017), phase 1/2a, France, Hôpital de La Salpêtrière, sécurité et efficacité du Virus Oncolytique armé pour la chimiothérapie locale, TG6002 / 5-FC, chez des patients atteints de glioblastome récurrent (ONCOVIRAC)

TG6002 de Transgen est une

immunothérapie oncolytique conçue pour induire la dégradation des cellules cancéreuses (oncolyse) et permettre la production locale de chimiothérapie (5-FU) dans la tumeur. Le premier patient a reçu le traitement le 26/10/2017.

2 • (02/2017), Phase non précisée, France, hôpital Roger Salengro Lille, Thérapie photo-dynamique peropératoire (anesthésie) du glioblastome (INDYGO)

Explication du professeur Nicolas Reyns sur la vidéo :

https://www.youtube.com/watch?v=JkjqHIBs_Yk&vl=fr

3 • (08/2017), France, phase I/II, Sécurité de l'ouverture temporaire et réversible de la barrière hémato-encéphalique avec le SonoCloud + chimiothérapie de Carboplatine

Le SonoCloud est un **implant** pour émettre des **ultrasons** dans le cerveau, **dilater la barrière hémato-encéphalique** et favoriser le passage du Carboplatine. Renseignements auprès du Professeur Alexandre CARPENTIER, La Salpêtrière

4 • (04/2017), Phase I/II, France, radiothérapie stéréotaxique hypofractionnée + durvalumab pour glioblastome récurrent (STERIMGLI).

2 bras, l'un de radiothérapie seule, l'autre de durvalumab, inhibiteur PD-1 d'Astrazeneca. **10 centres participants** CLCC Institut de cancérologie de L'Ouest recrute à 49055 Angers, contact : Dr Augustin MERVOYER, tél. : 02 40 67 99 00, mail : augustin.mervoyer@ico.unicancer.fr

Hôpital Avicenne, ne recrute pas encore à 93 000 Bobigny, contact : Pr. Antoine CARPENTIER, tél. : 01 48 95 54 01, mail : antoine.carpentier@aphp.fr

Centre François Baclesse, ne recrute pas encore à 14 000 Caen, contact : Dr Dinu STEFAN, tél. : 02 31 45 50 20 mail : d.stefan@baclesse.unicancer.fr

Centre Georges François Leclerc, ne recrute pas encore à 21 000 Dijon, contact : Dr Gilles tél. : 03 80 73 75 18, mail : gtruc@cgfl.fr

Institut Régional du Cancer de Montpellier, ne recrute pas encore à 34 298 Montpellier, contact : Dr Marie CHARISSOUX, tél. : 04 67 61 37 16, mail : marie.charissoux@icm.unicancer.fr

Hôpital Pitié Salpêtrière, ne recrute pas