

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials 1 • (08/2018), CHU Marseille Timone, essai de phase I d'un anticorps monoclonal Mab, Andecaliximab/GS-5745 un inhibiteur de la matrice métalloprotéinase 9 (MMP9) Mab, en association avec le bevacizumab chez des patients avec glioblastome récurrent.

On cherche à déterminer le maximum de dose toléré de G5 5745, entre 200 et 1800 mg toutes les 2 semaines

2 • (05/2018), CHU Marseille Timone, Cohorte prospective de patients atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué, analyse de l'expression de MMP2 et MMP9 et corrélation avec les caractéristiques de neuro-imagerie. (MM-prédire).

Les taux plasmatiques de MMP2, MMP9, du facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGFA), du récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire 2 (VEGFR2), du facteur 1 stromal (SDF1) et du récepteur de chimiokine 4 (CXCR4) seront analysés par dosage immunoenzymatique (ELISA) en pré-, et postopératoire, avant radiothérapie, et avant temozolomide adjuvant puis à la rechute du glioblastome.

3 • (07/2017), CHRU de Lille, phase 1 Étude de TG02 chez des patients âgés ayant reçu un diagnostic récent ou ayant récidivé avec un astrocytome anaplasique ou un glioblastome (STEAM)

2 groupes

Le groupe expérimental A qui recevra - TG02 + RT, groupe de patients âgés avec astrocytome anaplasique ou glioblastome MGMT non méthylé et IDH1R132H.

Le groupe B des patients âgés et nouvellement diagnostiqués avec astrocytome anaplasique ou glioblastome avec MGMT méthylé et IDH1 muté (IDH1R132H) qui recevront TG02 +

temozolomide.

4 • (09/2018), Phase II, Etats-Unis, Dana-Farber, pembrolizumab + bevacizumab + ré-irradiation pour glioblastome récidivant avec ou sans bevacizumab préalable.

Le grand Reardon pense que c'est le bon traitement pour le glioblastome qui confirmera aussi les bons résultats de Toulouse avec Durvalumab + ré-irradiation. A GFME on y croit.

5 • (07/2018), Phase 3, Allemagne, HIT-HGG pour glioblastome, astrocytome anaplasique et gliome du tronc cérébral pour enfants et adolescents de moins de 17 ans.

On rajoute au traitement standard un antiépileptique, la depakine, HDAC inhibiteur et un antipaludéen, la Chloroquine.

Ils nous ont quittés

- Le 26/08/2018, **Jérémy**, le frère de Bryan
- Le 30/08/2018, **Geneviève**, l'épouse de Feruccio, la maman d'Alexandre, d'Olivier et de Nicolas

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

Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 01/05/2018 et le 22/09/2018

GFME c'est 6 sites internet dont 2 sécurisés sur lesquels sont redirigés les saisies de formulaires, bulletins, votes AG par exemple.

Sites sécurisés : <https://glioblastome.fr> et <https://gfme.fr>

Sites non sécurisés : gfme.free.fr, gfme.fr, glioblastome.net, glioblastome.fr

On accède au site de GFME avec le moteur de recherche Google ou par le moteur de recherche de la page d'accueil

ou de la page glioblastome.

Glioblastome en recherche Google nous affiche aujourd'hui en 1ère page à la 8ème place. Chez Free, hébergeur ancien et toujours actuel de GFME, on a entre 650 et 800 visites/jour, 644 en mai, 656 en juin, 658 en juillet, 779 en août.

1850 pages du site sont référencées et Google nous visite chaque jour.

Le mot temozolomide nous donne 442 résultats soit 442 pages de GFME qui parle du temozolomide. bevacizumab, 289, Asco 308, bulletin 98, actualité 786, gliome de bas grade 280 et en 6ème position en recherche générale sur Google.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

La page Facebook de GFME est bien fréquentée et j'y poste régulièrement des actualités de la recherche. On peut poser des questions

Les mailing-listes ont toujours de nombreux adhérents, mais peu de messages.

La mailing-liste gfme@yahoo.fr qui a été créée le 15/08/2002 compte 437 membres contre 424 membres le trimestre dernier, en progrès. 6 messages en mai, 15 en juin, 24 en juillet, 16 en août, c'est bien faible. La liste astrocytome-gfme@yahoogroupes.fr, compte 278 membres, 5 de plus qu'au trimestre dernier en progrès aussi, 1 message en mai, 2 en juin, 0 en juillet et 3 en août, ce n'est pas beaucoup.



LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION N° 50

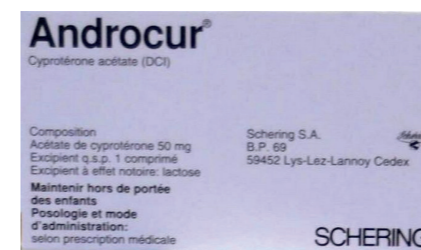
OCTOBRE - DÉCEMBRE 2018



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'un de nos meilleurs spécialistes sur les tumeurs cérébrales, le Professeur Antoine CARPENTIER, qui a quitté le CHU de Bobigny pour rejoindre l'hôpital Saint-Louis dans le 10^{ème} arrondissement de Paris et se rapprocher de son frère Alexandre chef de service de neuro-chirurgie à La Salpêtrière dans le 13^{ème}. Il y a un an le 31 octobre 2017 il avait recueilli pour la recherche de l'association Oligocyte 20 000 euros et il disait ceci : Oligocyte nous verse environ 20 000 € chaque année. Cette somme correspond à 50 % du fonctionnement du laboratoire. Cela nous permet d'acheter tous les produits chimiques réactifs pour un an. C'est l'essence même du laboratoire ! Il faut savoir que son financement ne dépend que des dons d'associations, hors charges salariales, qui elles sont assurées par des subventions, qu'il faut aller chercher chaque année. Comme tous les chefs de laboratoire, j'embauche les chercheurs en fonction de l'argent récolté. C'est un travail qui demande un investissement en temps non négligeable, environ 20 % en ce qui me concerne. L'État nous aide simplement par le biais d'appels d'offres. Bravo professeur.

L'Androcur augmente considérablement le risque de méningiome.



Après la depakine, les pilules de 3ème et 4ème génération, le levothyrox de Merck, c'est au tour de l'Androcur de Bayer de faire l'objet d'un nouveau scandale sanitaire. Androcur a été commercialisé dans les années 80 par Bayer et prescrit à des milliers de femmes qui est aujourd'hui accusé de multiplier par 20 le risque de méningiome, une tumeur cérébrale généralement bénigne mais qui selon la localisation peut occasionner de graves séquelles comme des troubles de la mémoire, de l'épilepsie ou une perte du goût et de l'odorat. Androcur est un anti androgène stéroïdien, utilisé pour traiter le cancer de la prostate à un niveau avancé qui inhibe les effets de la testostérone, hormone masculine et masculinisante prescrite aux femmes souffrant de pilosité excessive mais aussi contre l'acné, l'endométriose, en contraceptif pour lequel il n'a aucune autorisation de mise sur le marché.

Actualité 662 22 juillet 2018

Le verapamil potentialise l'efficacité anti-glioblastome du temozolomide en modulant l'apoptose



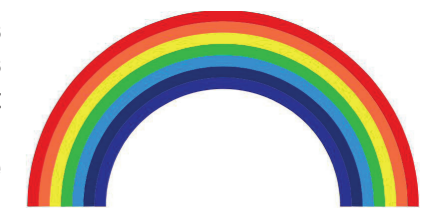
C'est, chose rare, une équipe pakistanaise qui s'intéresse comme beaucoup de centres de recherches au verapamil, un médicament qui appartient à la famille des inhibiteurs calciques, c'est-à-dire des vasodilatateurs qui luttent contre la contraction des artères. C'est un antiarythmique qui modifie la vitesse de transmission de l'influx nerveux au sein du muscle cardiaque, inhibant ainsi les contractions anarchiques. Il améliorerait l'activité des chimiothérapies alkylantes, notamment celle du chloroéthylnitrosourée (BCNU), chimiothérapie intra-veineuse détronée par le temozolomide oral. L'équipe a cherché à étudier l'interaction in vitro du verapamil et du temozolomide contre le glioblastome. Les activités antiprolifératives et apoptotiques ont été étudiées, la synergie évaluée. Le verapamil et le temozolomide inhibent significativement la croissance des cellules U87 de manière dose dépendante. L'effet combiné du temozolomide avec le verapamil était synergique. La combinaison de temozolomide et de verapamil a augmenté le rapport de l'expression de Bax à Bcl-2 et ainsi déplacé l'équilibre des cellules vers l'apoptose. L'administration combinée de verapamil et de temozolomide peut être exploitée

thérapeutiquement pour la gestion du glioblastome car il augmente le rapport de l'expression de Bax à Bcl-2 et modifie l'équilibre des cellules vers l'apoptose. Selon leurs expériences, l'inhibition de la croissance synergique qui a bien été observée dans le groupe de traitement combiné peut en partie se rapporter à l'augmentation de l'apoptose.

Pubmed 30003979

Actualité 663 30 juillet 2018

Traitement photodynamique peropératoire pour les glioblastomes, protocole d'une étude pour un essai clinique Indigo de phase I



C'est une équipe lilloise qui croit dur comme fer dans le traitement photodynamique qui réalise une étude pour commencer un essai clinique en plus du traitement standard, chirurgie, radio-chimiothérapie et temozolomide sur le glioblastome. Le traitement photodynamique sera administré avec la chirurgie de résection guidée par fluorescence 5-ALA. Les réponses immunologiques et les biomarqueurs seront également étudiés pendant le suivi. Au total, 10 patients seront recrutés au cours de cette étude. Cet essai Indigo vise à évaluer la faisabilité d'un traitement photodynamique en utilisant la molécule photosensibilisante, le

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 51 en janvier 2019

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.

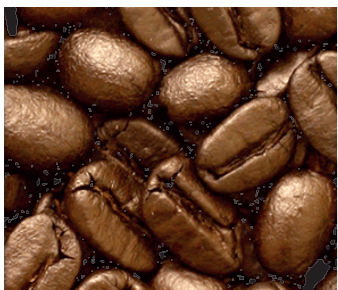
Reçu fiscal pour déduction d'impôt.

CCP Marseille 15.349.73N

5-ALA, imprégné dans la tumeur pour la fluorescence opératoire. La technologie est facilement intégrable dans le traitement de référence à un faible coût supplémentaire. La sécurité de cette nouvelle modalité de traitement est une exigence préliminaire avant qu'un essai clinique randomisé multicentrique puisse être mené plus avant pour évaluer l'amélioration du contrôle local en traitant les cellules de glioblastome infiltrées.

Pubmed : 30053213

Actualité 664 30 juillet 2018
La caféine sensibilise les cellules de glioblastome humain U87-MG au temozolomide par une catastrophe mitotique en empêchant l'arrêt de G2



C'est une équipe de Hong Kong qui s'intéresse au café, dont le constituant, la caféine, est un neurostimulant largement consommé, qui a montré des activités anticancéreuses en agissant en synergie avec le cisplatine et la camptothécine. La présente étude visait à étudier les effets et les mécanismes d'action de la caféine en association avec le temozolomide en laboratoire avec des cellules U87 de glioblastome. Le temozolomide provoque des dommages à l'ADN médiés par la voie de signalisation ATM/p53/p21 et induit un retard significatif de G2. L'étude a montré que l'administration concomitante de caféine et de temozolomide supprimait la phosphorylation de l'ATM et l'expression de p53 et de p21, libérant ainsi les cellules endommagées dans leur ADN par l'arrêt prématuré en G2 de la mitose. L'analyse du cycle cellulaire a démontré que la proportion de cellules avec arrêt en G2 diminuait lorsque la caféine était administrée avec le temozolomide et en même temps, la quantité de cellules avec micronucléation et pôles multipolaires a augmenté, ce qui indique une augmentation de la mort mitotique de la cellule.

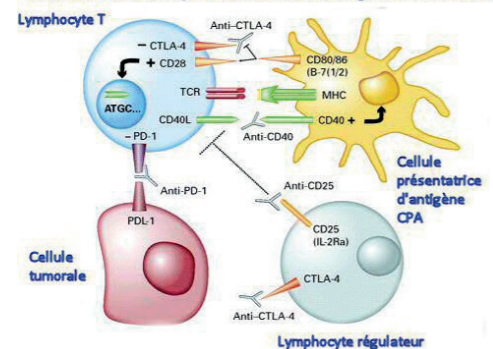
L'étude a démontré que la caféine

améliorait l'efficacité du temozolomide par la mort cellulaire mitotique en empêchant l'arrêt G2 par ATM/p53/p21. Déjà dans notre étude 312, notre journal 19, nous annonçons que le café réduisait le risque de gliome et freinait son évolution. Depuis plusieurs études internationales l'ont confirmé, le café à fortes doses, réduit considérablement le risque de gliome et freine son évolution. La caféine exerce une action constrictive sur les vaisseaux du cerveau et a une action antalgique comparable au paracétamol. La caféine a aussi un effet anti angiogénique, sans être aussi important que celui d'Avastin. A boire sans modération donc. Pour consulter ces articles, il suffit de saisir dans le moteur de recherche du site en page accueil, les termes journal 19 ou caféine puis de cliquer sur «Rechercher», Google vous donne le lien pour y accéder.

Actualité 665 15 août 2018

Séquestration des cellules T dans la moelle osseuse dans le cadre d'un glioblastome et d'autres tumeurs intracrâniennes

La clé de l'immunothérapie anticancéreuse le blocage de CTLA-4 et PD-1



Ce sont les 2 plus grands hôpitaux mondiaux, Duke et Dana Farber qui unissent leurs talents pour une découverte fondamentale sur l'inactivité des lymphocytes sur les tumeurs cérébrales qui restent dans la moelle osseuse au lieu d'aller à l'école pour apprendre leur métier dans les organes lymphoïdes dédiés. S1P1 est un récepteur peu connu dont l'inhibition réactive l'immunothérapie chez la souris. Le dysfonctionnement des lymphocytes T contribue à l'esquive immunitaire chez les patients atteints de cancer et est particulièrement grave pour les glioblastomes. Parmi les autres défauts, la lymphopénie des cellules T est caractéristique, mais souvent attribuée au traitement. L'étude révèle que même les sujets naïfs de traitement et les souris atteintes de glioblastome

peuvent héberger une numération élevée de lymphocytes CD4, mais les organes lymphoïdes, leur école sont déficients en lymphocytes T. Les cellules T naïves manquantes sont plutôt retrouvées séquestrées en grand nombre dans la moelle osseuse. Ce phénomène caractérise non seulement le glioblastome, mais également divers autres cancers, et seulement lorsque des tumeurs sont introduites dans le compartiment intracrânien. La séquestration des lymphocytes T s'accompagne d'une perte de S1P1 imposée par la tumeur à la surface des lymphocytes T et est réversible lors de l'interdiction de l'internalisation de S1P1. Dans les modèles murins de glioblastome, l'entrave à l'internalisation de S1P1 et à l'inversion de la séquestration permet d'autoriser les thérapies d'activation des cellules T qui étaient auparavant inefficaces. On attend les essais cliniques. S1P1 on n'arrête plus d'en parler et on cherche la solution.

Actualité 666 24 août 2018

L'inhibition de la signalisation PI3K augmente l'efficacité de la radiothérapie dans les cellules de glioblastome

Ce sont les Allemands qui s'intéressent à PI3K pour améliorer l'efficacité de la radiothérapie, le traitement le plus efficace sur le glioblastome car **la radiothérapie peut avoir des effets sur les fractions survivantes des cellules tumorales**, qui sont considérées comme néfastes au résultat clinique souhaité car pouvant induire une prolifération cellulaire ainsi qu'une invasion cellulaire accrue. Dans l'étude ils ont établi que les cellules différenciées du glioblastome modifiaient leur réponse à la réparation de l'ADN suite à une exposition répétée aux rayonnements et, par conséquent, une irradiation à dose unique élevée (SD-IR) n'est pas un bon marqueur de substitution pour une irradiation à dose fractionnée (FD-IR). Ils ont étudié si **l'inhibition pharmacologique de la signalisation PI3K**, la cascade de survie la plus abondamment activée dans le glioblastome, améliorait l'efficacité de la radiothérapie. Le traitement avec l'inhibiteur PI3K-mTor **GDC-0941**, qui bloque cette signalisation PI3K, **n'a pas amélioré seul la mort cellulaire** lors de l'irradiation, mais les deux modalités

de traitement ont fonctionné en synergie pour réduire le nombre total de cellules. GDC-0941 a non seulement empêché l'augmentation induite par irradiation de la motilité des cellules différenciées, mais a également réduit leur vitesse en dessous de celle des cellules non traitées. Par conséquent, combiner radiothérapie + inhibition pharmacologique de la signalisation PI3K est une approche potentiellement prometteuse pour le traitement du glioblastome car elle peut réduire les effets indésirables sur la fraction survivante des cellules tumorales. **On attend les essais cliniques.**

Pubmed : 30132519

Actualité 667 9 septembre 2018

Bevacizumab et ré-irradiation pour les glioblastomes et gliomes de haut grade récurrents, la séquence est-elle importante ?



C'est une équipe américaine qui s'intéresse au timing de la ré-irradiation + bevacizumab sur les astrocytomes anaplasiques ou les glioblastomes. **118 patients** analysés, 87 glioblastomes et 31 astrocytomes anaplasiques ont reçu à la fois bevacizumab + radiothérapie FSRT mais pas selon la même séquence. Les caractéristiques des patients étaient les suivantes:

- KPS médian à la récurrence de 80 (plage de 50 à 100)
- Age médian à la récurrence de 57 ans.
- Délai médian de récurrence / progression radiographique de 10,8 mois
- 33,1% des patients réopérés pour la récurrence.

Le délai médian entre le début du bevacizumab et celui de la FSRT était de 6,4 mois et, entre le début et la fin du bevacizumab de 5,1 mois.

Pour l'ensemble, la survie globale médiane était de 26,7 mois et la durée de survie sans progression 13,8 mois (24,4 mois et 11,9 mois seulement pour le glioblastome). Chez les patients qui ont reçu le bevacizumab avant la radiothérapie FSRT (n = 50), la survie

totale médiane OS et la TMS, survie de récurrence étaient respectivement de 25,2 et 13,3 mois. Chez les patients recevant d'abord une radiothérapie FSRT (n = 56), la survie totale médiane et la MST de récurrence étaient de 28,8 mois et 13,9 mois, respectivement. **Le séquençage de BEV et de FSRT à la récurrence n'était pas significativement associé à la survie globale.** L'équipe conclut que la combinaison de la radiothérapie stéréotaxique FSRT et du bevacizumab pour les gliomes de haut grade HGG récidivants ou progressifs donne **des résultats prometteurs** en termes de survie globale et de survie après récurrence. La combinaison de ces modalités de traitement semble, à priori, améliorer les résultats historiques de chaque traitement seul et **appuie l'essai RTOG en cours de la combinaison du bevacizumab et de la radiothérapie FSRT pour les gliomes de haut grade récurrents.**

Pubmed : 30182159

Actualité 668 11 septembre 2018

Le classement des neurochirurgiens
 L'hebdomadaire « Le Point » publie chaque année le classement de nombreux établissements de soins. Bien avant eux nous avons publié la liste de spécialistes des glioblastomes en chirurgie ou oncologie. Ci-après le classement des top ten 2016 et 2018.

2016

Le 1er chiffre est le nombre d'opérations, le second, la durée du séjour du malade, ensuite en % le nombre de méningiomes et enfin la note.

1544 opérations pour Lyon, devancé par La Salpêtrière puis la durée du séjour hospitalier en 2ème, 14,3 jours pour Lyon, puis le % de méningiomes opérés et enfin, le dernier chiffre, la note, 18,71.

1er Hôpital Pierre-Wertheimer, Bron (Rhône) 1544 14,3j 15 % 18,71
 2-Hôpital de la Timone (adultes), Marseille 901 14j 12 % 18,39
 3-CHU Grenoble - Site Nord, La Tronche (Isère) 783 14j 10 % 18,19
 4-Fondation Rothschild, Paris 601 12j 20 % 18,03

5-CHU - Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Gironde) 1342 17,2j 8 % 17,97
 6-CHU - Hôpital Pontchaillou, Rennes (Ille-et-Vilaine) 787 11,3j 13 % 17,90
 7-CHU - Hôpital Purpan, Toulouse (Haute-Garonne) 957 14,2j 7 % 17,75
 8-CHU, Poitiers (Vienne) 583 16,5j 12 % 17,48

9- CHU - Hôp. Central, Nancy (Meurthe-et-Moselle) 838 21,4j 11 % 17,31

10-Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris 1568 16,2j 9 % 17,29

En 2018 :

1er Lyon

2ème Purpan Toulouse

3ème Pellegrin Bordeaux

4ème La Timone qui rétrograde

5ème Salengro Lille

6ème Hôpital Sainte-Anne à Paris

7ème CHU La Tronche à Grenoble

8ème Hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris qui gagne 1 place

9ème Hôpital Lariboisière à Paris

10ème Hôpital Nord à NANTES

Source Le point

Actualité 669 11 septembre 2018
Mais qui est donc Gustave Roussy qui a donné son nom à l'IGR ?

Gustave Samuel Roussy est né le 24 novembre 1874 en Suisse dans un quartier de Vevey et décédé le 30 septembre 1948 à Paris en s'ouvrant les veines à son domicile à l'âge de 73 ans. Il est enterré au cimetière de Montparnasse.

C'est un neuro-endocrinologue reconnu. Naturalisé français en 1907, il épouse Marguerite Thomson, fille de l'ancien ministre du Commerce et de la Marine, Gaston Thomson et devient la 1ère fortune de France car il fait partie de la famille Neslé, son père en étant le président. Homme d'action, infatigable travailleur, supportant toutes les critiques, en 1925, alors qu'il vient d'être nommé titulaire de la chaire d'anatomie pathologique, le conseil général de la Seine lui accorde des crédits pour la construction d'un véritable centre anticancéreux pour la banlieue parisienne qui deviendra l'Institut national du cancer IGR inauguré en 1934 par le président Albert Lebrun dont il sera le 1er directeur. Sa vie ne sera pas facile. Gustave Roussy est accusé par le ministère des Finances, de transport illicite de fonds, une campagne de calomnies sur l'origine de sa fortune, son notaire incarcéré, soupçonné d'activités frauduleuses, il tente de s'empoisonner, mais survit après plusieurs jours dans le coma. Il consacre alors toute son énergie à prouver sa bonne foi, et en 1948 obtient un non-lieu mais Gustave Roussy reste profondément touché dans sa fierté et finira par se suicider à son domicile.

Source : wikipedia