

une activité anti-glioblastome puissante et ciblent efficacement les tumeurs dépourvues d'expression d'autres antigènes associés au glioblastome. Le traitement avec les cellules T CLTX-CAR a entraîné une régression tumorale dans les modèles de xénogreffes orthotopiques de glioblastome. Les cellules T CLTX-CAR ne présentent pas d'activité contre les cellules normales chez la souris. Ils concluent que leurs **résultats sont les pionniers d'une toxine peptidique dans la conception CAR, élargissant le répertoire des cellules T- CAR pour les tumeurs.**

Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials

1 • (02/2020), Phase I-II, France, CHU Besançon (Dr C. VERLUT), Dijon Centre Georges François Leclerc, (Pr. F. GHIRINGHELLI), Hôpital Saint-Louis, Paris, (Pr. Antoine CARPENTIER).

Vaccin thérapeutique UCPVax, dérivé de la télomérase associé au Montanide ISA51 VG comme adjuvant. Le protocole de vaccination UCPVax commencera au moins un mois après la fin de la radiochimiothérapie concomitante, sans les 6 cures mensuelles supplémentaires de témozolomide, avec un maximum de 45 jours. Le vaccin UCPVax sera injecté par voie sous-cutanée aux jours 1, 8, 15, 29, 36 et 43 suivi d'un rappel un mois après la dernière injection, puis toutes les 8 semaines pendant 12 mois.

2 • (03/2020), phase III, France, temozolomide précoce versus Stupp CHU d'Amiens, Dr. CHAUFFERT et Centre Oscar Lambret Lille (Dr. Marie VANSEYMORTIER). 2 bras, l'un avec le protocole Stupp classique avec temozolomide + radiothérapie et 6 mois de temozolomide versus temozolomide précoce 1^{er} cycle à 150

mg/m²/jour X 5 jours commencé entre les jours 2 et 15 après la chirurgie ou biopsie puis radiothérapie classique de 60 Gy par fractions de 2 Gy avec temozolomide concomitant 75 mg/m²/ jour X 42 jours commencé entre les semaines 4-6 après la chirurgie ou biopsie suivi de 6 cycles adjuvants classiques de temozolomide 150-200 mg/m²X5j/mois commencés 1 mois après la fin du temozolomide concomitant. Le temozolomide sera prolongé ensuite jusqu'à progression, intolérance ou décision du patient ou du médecin à 150-200 mg/m² toutes les 4 semaines.

3 • (03/2020), Essai de phase 1b/2a d'EO2401 pour glioblastome progressif ou récurrent.

Centre Georges François Leclerc Dijon, France, 21000, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris, Danafarber, Etats-Unis. EO2401 est un vaccin thérapeutique contre les peptides anticancéreux basé sur les homologues entre les antigènes associés aux tumeurs et les peptides dérivés du microbiome qui seront administrés seuls et en combinaison avec nivolumab et bevacizumab pour glioblastome progressif ou récurrent.

4 • (08/2019), Phase II, Etats-Unis, Cleveland, Regorafenib pour glioblastome récurrent, Regorafenib est utilisé pour le cancer colorectal.

5 • (07/2019), Etats-Unis, Duarte, Phase I, Cellules T-CAR (IL13Ralpha2) avec nivolumab et ipilimumab.

Les patients reçoivent le nivolumab par voie intraveineuse pendant 60 minutes et l'ipilimumab par IV pendant 90 minutes le jour 14. Les patients reçoivent ensuite, chaque semaine, par cathéter des cellules CAR T IL13Ralpha2 pendant 5 minutes. Nivolumab par IV pendant 30 minutes toutes les deux semaines.

6 • (09/2017), Phase 1/2, La Pitié Salpêtrière, Virus oncolytique TG6002 de Transgène + chimiothérapie de 5-FC (Ancotil) sur glioblastome récurrent.

Tous les essais pour la France sont sur le site GFME mais ils ne sont pas toujours actualisés.

Ils nous ont quittés

- Le 15/06/2019, Darius, 10 ans, le fils de Marc et Samina
- Le 03/01/2020, Alain, le papa de Sandrine
- Le 10/01/2020, Alain, le mari de Marie José, le papa de Maggy et Cathy

A toutes la famille endeuillée, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

Sites Internet, <https://gfme.fr>, <https://glioblastome.fr>, <http://gfme.free.fr>

GFME apparait en 4^{ème} position en saisissant glioblastome sur Google. Chez l'hébergeur Free, GFME non sécurisé a connu un doublement des visites journalières entre avril 2019 (867) et février 2020 (1565) soit 26039 visites en avril 2019 et 45388 en février 2020. Google donne 28300 visites en février chez Free et 17989 chez 1 et 1 soit un total de 46289.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

Les adhérents des 2 mailing-listes de GFME sont stables à 444 membres pour le glioblastome et 284 pour les gliomes de grade II/III. Les messages sont très peu nombreux en dehors des miens. Sur Facebook GFME a toujours beaucoup de succès avec ses 832 abonnés dont 773 aiment.



Le mot du Président

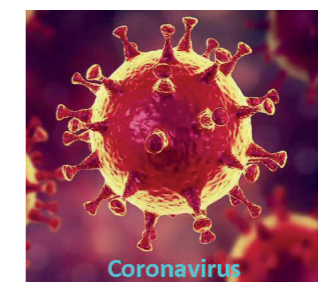
La Professeure Agnès Buzyn, ex Présidente de l'Institut National du Cancer (INCA) et Ministre de la Santé et des solidarités depuis le 17/05/2017, qui avait fait la une de notre bulletin 36 (avril 2015-Juin 2015) a finalement accepté, à 30 jours du premier tour du scrutin des municipales le 15 mars, d'être candidate à la mairie de Paris. Elle est remplacée par le docteur Olivier VERAN 39 ans, neurologue au CHU de Grenoble-La-Tronche élu député LREM de l'Isère en 2017. Le nouveau ministre de la Santé est entré à l'Assemblée en 2012, quand la socialiste Geneviève Fioraso, dont il était le jeune suppléant, avait rejoint les gouvernements Ayrault puis Valls. Il est réélu LREM en juin 2017. Son expertise a pu se forger depuis 2 ans et

demi comme vice-président de la commission des Affaires sociales, rapporteur du budget de la Sécurité sociale et aussi rapporteur du projet de loi sur la réforme des retraites. Pianiste amateur il aura la lourde tâche de reprendre en main un ministère sous la colère des personnels hospitaliers surchargés de travail et la menace d'épidémie de Covid-19 du coronavirus SRAS-CoV-2. Bienvenue au Docteur Olivier VERAN ici en photo lors d'une intervention à la télévision sur le coronavirus.

Les meilleurs hôpitaux pour la chirurgie du cerveau

Le Point a publié en 2016 un classement des meilleurs hôpitaux pour la chirurgie du cerveau. Je reproduis ici ce classement des 20 premiers sur la trentaine d'hôpitaux analysés. 1^{er}- Hôpital Pierre-Wertheimer, Bron (Rhône), 2^{ème}- Hôpital de la Timone Adultes, Marseille, 3^{ème}- CHU Grenoble - Site Nord, La Tronche (Isère), 4^{ème}- Fondation Rothschild, Paris, 5^{ème}- CHU - Hôpital Pellegrin, Bordeaux (Gironde), 6^{ème}- CHU - Hôpital Pontchaillou, Rennes (Ille-et-Vilaine), 7^{ème}- CHU - Hôpital Purpan, Toulouse (Haute-Garonne), 8^{ème}- CHU - Poitiers (Vienne), 9^{ème}- CHU - Hôpital Central, Nancy (Meurthe et Moselle), 10^{ème}- CHU - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, 11^{ème}- CHU - Hôpital Roger-Salengro, Lille (Nord), 12^{ème}- CHU - Angers (Maine-et-Loire), 13^{ème}- CHU - Caen (Calvados), 14^{ème}- Hôpital Lariboisière, Paris, 15^{ème}- Hôpital Bicêtre, Le Kremlin-Bicêtre (Val de Marne), 16^{ème}- CHU - Hôpital Nord Laennec, Nantes (Loire-Atlantique), 17^{ème}- Hôpital Foch, Suresnes (Hauts-de-Seine) 18^{ème}- Hôpital Necker-Enfants malades, Paris, 19^{ème}- CHU - Hôpital de HautePierre, Strasbourg (Bas-Rhin), 20^{ème}- CHU - Hôpital Guy-de-Chauliac, Montpellier (Hérault).

Le système immunitaire du cerveau face au coronavirus



Il n'y a pas de lymphocytes dans le cerveau, ils sont trop gros pour traverser la barrière hémato-encéphalique dont les mailles sont trop serrées. Le cerveau est un sanctuaire pour de nombreux virus qui y vivent en toute tranquillité. Le système immunitaire est assuré par la microglie. Lorsque la barrière hémato-encéphalique est dégradée, de mauvaise qualité, celle des néo vaisseaux créés par la tumeur, les lymphocytes peuvent pénétrer dans la tumeur. Les infections périnatales ont pu contribuer aux tumeurs de cerveau d'adulte selon une équipe britannique et hollandaise qui a analysé les données d'une base de tumeurs de cerveau d'adultes diagnostiqués chez des patients du Brabant Septentrional au sud des Pays Bas entre 1983 et 2001. Ils ont trouvé des convergences chez la moitié environ de toutes les tumeurs de cerveau, à différents intervalles de temps dans différents endroits géographiques. Ces espaces temps où l'on retrouve le plus de gliomes sont l'hiver. Avec le

chikungunya on a appris que les virus passaient de la mère contaminée à l'enfant dans les 15 jours précédant la naissance ou les 15 jours qui suivaient.

Les enfants nés en hiver développeraient d'avantage de tumeurs cérébrales que les autres, en cause, la transmission d'un virus à l'enfant dans les 15 derniers jours de la gestation. Il y a plusieurs modes d'introduction d'un virus dans notre organisme et dans notre cerveau à vie. Pour le coronavirus, virus intelligent, ce sont les voies d'accès au cerveau qu'il privilégie, là où il sera en paix et parmi les voies d'accès au cerveau, les orifices faciaux, le nez avec 2 narines, la bouche, les yeux, les oreilles. Une protection efficace se compose de masques complets avec lunettes car il ne faut pas oublier les yeux. En ce moment en chine, tout le monde porte des lunettes, même de soleil. Parmi les autres modes d'introduction des virus, le moustique qui vous pique et vous contamine (chikungunya), la nourriture contaminée comme à Yuhuan par des animaux sauvages consommés et aussi la voie sexuelle pour le VIH. Les personnes immunodéprimées sont les premières victimes. L'institut Pasteur a annoncé le 11 mars 2020 qu'il réalisait en ce moment un vaccin sur des souris et après 1 mois 1 mois 1/2 ils analyseront les anticorps produits dans le sang des souris pour détecter leur présence. Si la présence est constatée, ils les injecteront dans les souris pour voir si

la maladie évolue favorablement. Un vaccin serait alors testé chez l'homme et produit industriellement en septembre.

Actualité 703 du 7 novembre 2019

La radiothérapie hypofractionnée bien plus efficace que la radiothérapie conventionnelle pour les malades de plus de 70 ans.

C'est une équipe chinoise qui constate que la **radiothérapie hypofractionnée sur le glioblastome** est beaucoup plus efficace que la conventionnelle pour les patients âgés. C'est une technique consistant à intensifier la dose délivrée lors de chaque séance de radiothérapie, réduisant ainsi la durée totale du traitement et le nombre de séances. Ce concept repose sur le fait que les cellules cancéreuses sembleraient plus sensibles à une dose par fraction plus élevée. Ainsi, une dose de 30 grays délivrée en 10 fractions de 3 Gy est équivalente à 39,6 Gy délivrés en 22 fractions de 1,8 Gy. Le nombre moyen de séances pourrait passer à 20, 10, voire 5 seulement, au lieu des 30 avec la radiothérapie conventionnelle. Les participants traités avec la radiothérapie hypofractionnée avaient **une survie sans progression ou totale identique à celle des malades avec la radiothérapie conventionnelle**. Cependant, les malades âgés de plus de 70 ans, avaient une survie totale plus élevée que ceux avec la radiothérapie conventionnelle. **Pubmed : 31681570**

Actualité 704 du 20 novembre 2019

ATIM-14. Bons résultats de l'essai clinique de phase II du virus G47Δ de l'herpès HSV1 oncolytique sur le glioblastome



Herpes Simplex Virus Type 1 (HSV-1)

La virothérapie est une intervention thérapeutique utilisant **des virus**

oncolytiques, un type de virus défini par sa capacité à se répliquer dans les cellules tumorales uniquement et à détruire ces cellules lors de la réplication. De plus, ce type de virus doit être capable d'induire une réponse immunitaire dirigée contre la tumeur. Les premiers essais cliniques avec un virus oncolytique **ont confirmé le profil d'innocuité de ces virus**. Plusieurs groupes dont le Japon travaillent sur les virus oncolytiques. Un essai clinique préliminaire de phase I/II, **ATIM-14, au Japon, a donné de bons résultats chez les patients avec glioblastome**. Ils ont mis au point un **HSV-1 oncolytique de troisième génération, G47Δ, à triple mutation**, qui présente une capacité de réplication améliorée dans une variété de cancers, une induction efficace de l'immunité antitumorale spécifique et des caractéristiques de sécurité élevées. G47Δ tue aussi très efficacement les cellules souches. Une 1ère étude de phase I-IIa sur des patients avec glioblastome récurrent a été réalisée de 2009 à 2014 à l'Université de Tokyo. La phase II a suivi avec des injections stéréotaxiques répétées toutes les 4 semaines de G47Δ dans la tumeur, à des endroits différents, avec un maximum de 6. Chez la plupart des patients, G47Δ a été administré avec le témozolomide. L'analyse intermédiaire a montré que **le taux de survie à 1 an de 13 patients était de 92,3%**, bien supérieur aux 15%, des données historiques. G47Δ peut devenir le traitement du futur pour la guérison du gliome malin.

Neuro-oncologie volume 21

Actualité 705 du 30 décembre 2019

Le blocage de deux points de contrôle immunitaires TIGIT et PD-1 améliore considérablement l'immunité antitumorale et la survie dans le glioblastome

Ce sont des équipes coréennes et américaines qui ont eu l'idée d'utiliser la synergie de 2 points de contrôle immunitaire **PD-1 et TIGIT** pour améliorer l'immunothérapie des glioblastomes. **TIGIT**, aussi appelé immunorécepteur des cellules T avec les domaines Ig et ITIM est **un récepteur immunitaire** présent sur certaines cellules T et les

cellules tueuses naturelles NK. Il a été démontré que **l'expression élevée de TIGIT sur les cellules T CD8 + et les Tregs confère un phénotype suppresseur global**, en corrélation avec une production de cytokines réduite et une faible survie dans plusieurs modèles de cancer. **TIGIT est un nouvel inhibiteur de point de contrôle récemment découvert pour jouer un rôle dans l'immunité contre le cancer**. Dans cette étude, ils ont cherché à déterminer l'effet de la **thérapie combinée anti-PD-1 et TIGIT sur la survie dans un modèle de glioblastome murin**. En utilisant des souris avec des tumeurs intracrâniennes GL261, ils ont constaté que l'expression de TIGIT était régulée à la hausse sur CD8 + et les cellules T régulatrices dans le cerveau. Ils ont ensuite démontré que la double thérapie anti-PD-1 et TIGIT **améliorait significativement la survie** par rapport aux groupes contrôle et monothérapie. L'effet thérapeutique était corrélé à une fonction accrue des cellules T effectrices. Cliniquement, il a été démontré que l'expression de TIGIT sur les lymphocytes infiltrant la tumeur était élevée dans les échantillons de glioblastome des patients, **ce qui suggère que la voie TIGIT pouvait être une cible thérapeutique immunitaire prometteuse dans la prise en charge des patients avec l'amélioration de la survie globale**. **Pubmed 30221069**

Actualité 706 du 30 décembre 2019

La crocétine extraite du safran montre des effets antitumoraux dans des modèles de glioblastome humain



Fleur de safran

C'est une équipe mixte italo-espagnole qui s'intéresse au Safran, le colorant alimentaire de nos paellas qui a constaté que **la crocétine CCT, le constituant du safran, montrait une plus grande efficacité thérapeutique que la radiothérapie et une efficacité**

comparable au temozolomide dans les modèles de xénogreffes de tumeurs cérébrales. Plusieurs chercheurs ont discuté les années précédentes des effets de différents composés naturels sur le glioblastome. Les résultats in vitro ont montré que les quatre lignées cellulaires tumorales observées dans cette étude (U251, U87, U138 et U373), qui ont été traitées avec des doses croissantes de crocétine, ont montré **des effets antiprolifératifs** et pro-différenciatifs avec une réduction significative du nombre des cellules viables, des changements profonds dans la morphologie cellulaire et la modulation des marqueurs mésenchymateux et neuronaux. La crocétine a diminué l'expression des marqueurs mésenchymateux comme les clusters de différenciation CD44, CD90, CXCR4 et OCT3/4, mais a augmenté l'expression de la β-tubuline et des marqueurs liés à la lignée neuronale des neurofilaments. **Les histones déacétylase, HDAC1 et HDAC3 ont baissé dans les cellules U251 et U87, et HDAC1 a aussi baissé dans les cellules U138 et U373**. Les études in vivo ont correspondu aux résultats obtenus in vitro. Les chercheurs ont observé que la crocétine **inhibait bien** la croissance des cellules **U251 et U87** qui ont été injectées par voie sous-cutanée dans des modèles animaux. La crocétine avait **des effets plus importants que la radiothérapie seule ainsi que des effets similaires au temozolomide**. Les résultats obtenus à partir d'un modèle intra-cérébral orthotopique ont indiqué que le traitement de crocétine augmentait les taux de survie sans progression et la survie globale. **Pubmed : 31936544**

Actualité 707 du 23 janvier 2020

BMP4 réduit la tumorigénicité des cellules souches de gliomes

Des chercheurs japonais s'intéressent à **BMP4** qui est la protéine morphogénétique osseuse 4 codée par le gène BMP4 sur le chromosome 14q22-q23. Les gliomes sont hétérogènes, composé de **cellules souches cancéreuses** (CSC) auto-renouvelables, multipotentes et résistantes aux traitements. Plusieurs stratégies ciblant les cellules souches ont été des échecs.

L'expression de CD133, le marqueur des cellules souches cancéreuses, sous traitement BMP4 a été examinée. Une coloration immunofluorescente des CSG a également été réalisée pour examiner le type de division cellulaire, asymétrique (ACD) ou symétrique (SCD). Le traitement BMP4 a provoqué **une régulation négative de CD133** et une division asymétrique. Alors que le ratio ACD était de 23% sans traitement BMP4, il était de 38% avec un traitement BMP4. **BMP4 supprime bien la capacité d'auto-renouvellement** et réduit bien la tumorigénicité des cellules souches de gliomes. **Pubmed : 31966054**

Actualité 708 du 23 janvier 2020

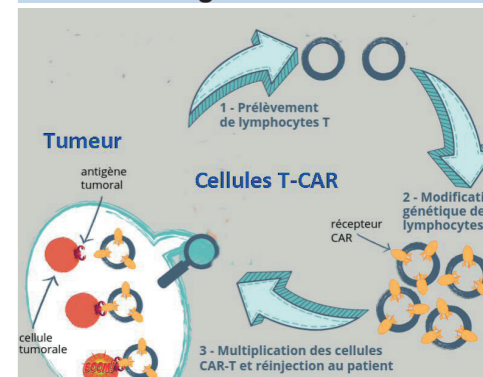
Le traitement au VEGF-C dans le liquide céphalo-rachidien améliore l'immunothérapie des tumeurs cérébrales et prolonge considérablement la survie de souris.

Des chercheurs de la célèbre université privée de Yale sur la côte Atlantique des Etats-Unis dans le Connecticut **publient cette intéressante étude sur la meilleure façon de faire entrer des lymphocytes dans notre cerveau qui n'en a pas en temps normal**. Pour accroître la perméabilité des vaisseaux sanguins du cerveau ils ont introduit **un facteur de croissance, le VEGF-C dans le liquide céphalorachidien de souris atteintes de glioblastome** et ils ont observé une augmentation du niveau de réponse des lymphocytes T aux tumeurs du cerveau. Lorsqu'il est associé à des inhibiteurs du point de contrôle du système immunitaire couramment utilisés en immunothérapie, **le traitement au VEGF-C prolonge considérablement la survie des souris**. On a toujours pensé que le système immunitaire ne pouvait pas faire grand-chose pour lutter contre les tumeurs cérébrales car il n'y a pas de lymphocytes dans le cerveau, trop gros. Il n'y avait donc aucun moyen pour les patients atteints de glioblastome de bénéficier de l'immunothérapie. Alors que le cerveau lui-même n'a aucun moyen direct d'éliminer ses déchets cellulaires, de minuscules vaisseaux tapissant l'intérieur du crâne collectent les déchets tissulaires et les éliminent par le système

lymphatique du corps qui filtre les toxines et les déchets du corps. C'est ce système d'élimination que les chercheurs ont exploité dans leur étude. **Les vaisseaux du cerveau se forment peu après la naissance, stimulés en partie par le gène appelé facteur de croissance endothélial vasculaire C, ou VEGF-C**. Les chercheurs se sont alors demandé si le VEGF-C pouvait augmenter la réponse immunitaire si le drainage lymphatique était augmenté. **L'équipe a alors introduit du VEGF C dans le liquide céphalorachidien de souris atteintes de glioblastome et a observé une augmentation du niveau de réponse des lymphocytes T aux tumeurs du cerveau**. Lorsqu'il est associé à des inhibiteurs du point de contrôle du système immunitaire couramment utilisés en immunothérapie, le VEGF-C prolonge considérablement la survie des souris. Les résultats ont été remarquables et ce traitement pourrait être proposé aux patients atteints de glioblastome. **Pubmed 31942068**

Actualité 711 du 9 mars 2020

Des cellules T CAR dirigées par des chlorotoxines, un ciblage spécifique et efficace du glioblastome



C'est une équipe américaine qui publie cette intéressante découverte sur les T-CAR considérés impuissant sur les tumeurs solides comme celles des gliomes. Bien que les cellules T-CAR n'aient montré aucun signe d'activité antitumorale contre le glioblastome, ils ont développé un récepteur d'antigène chimérique, CAR contenant des peptides exploitant le potentiel de liaison au glioblastome **de la chlorotoxine (CLTX)**. Ils ont constaté que les cellules T-CAR utilisant CLTX comme domaine de ciblage, (cellules CLTX-CAR T) ont