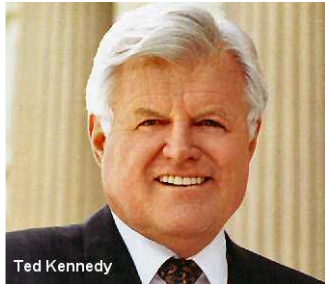


**Le mot du président**

La chirurgie n'a jamais eu beaucoup de succès sur les glioblastomes malgré les techniques les plus sophistiquées utilisées comme la chirurgie d'éveil, en raison des récurrences inévitables même après des résections larges ou complètes et malgré la radiothérapie postopératoire. Depuis 2007 et la chirurgie sous fluorescence avec 5-LA, on s'est aperçu que les cellules souches tumorales qu'on croyait avoir éradiqué par chirurgie n'étaient que des cellules migrantes d'une pouponnière de cellules souches dans la paroi ventriculaire où elles ne sont pas décelées par l'imagerie pourtant perfectionnée des IRMs. On se demande maintenant s'il ne serait pas mieux de les bloquer dans leur voie de migration à travers le liquide cérébro-spinal. Avastin dont on connaît déjà l'efficacité en combinaison sur les glioblastomes a une autre fonction, celle de réduire les nécroses post radiothérapie. Avastin a décidément beaucoup d'avenir devant lui.

**Avastin ajouté au milieu de la radiochimiothérapie de Temodal et poursuivi après**

On ne le dira jamais assez, Avastin ou les thérapies antiangiogéniques sont l'avancée la plus considérable sur les gliomes de haut grade. La tumeur, par ses cellules souches, peu nombreuses certes, mais actives, envoie des signaux pour la fabrication de nouveaux vaisseaux que neutralise Avastin. Mais on ne sait pas vraiment quel est le bon moment pour utiliser cette arme car la tumeur peut contourner l'obstacle. La grande tendance actuelle, aux Etats-Unis est de l'administrer en plus de la radio-chimiothérapie standard, à mi-parcours de la radiothérapie en début de 4<sup>ème</sup> semaine. Un essai clinique randomise les postulants avec un bras

placébo équiprobable. En consolation à la fin de la radiothérapie tout le monde recevra Avastin en plus du Temodal. On se bouscule pour s'inscrire.

**Le temps avant la récurrence et le lieu est corrélé à MGMT**

Le temps avant la récurrence après la radio-chimiothérapie de Temodal et Temodal adjuvant est fortement corrélé à MGMT. Des équipes italiennes ont publié en mars 2009 leurs résultats sur 84 patients. Après un suivi de moyen de 18,9 mois (6,6 mois-44,8 mois), **83%** des patients avaient une récurrence. La récurrence a lieu dans **72%** des cas à l'intérieur de la zone irradiée, **21%** en dehors et **6%** à la marge. La récurrence à l'intérieur est supérieure, **61%**, pour les patients avec **MGMT non méthylé** (résistant), et supérieure à l'extérieur, **58%**, pour les patients avec **MGMT méthylé**. Les **réurrences** en dehors de la zone irradiée surviennent **plus tardivement**, 15 mois contre 9 mois, moyenne historique des récurrences dans la zone d'irradiation et inaccessible à une seconde chirurgie car le délai d'un an minimal avant une seconde intervention n'est pas atteint.

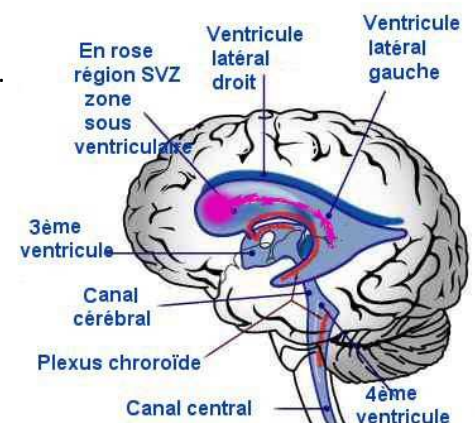
**Depakine avec Temodal, liquidation orale diminuée de 5%**

L'administration d'acide valproïque diminue la liquidation orale (absorption) du Temodal, d'environ **5%**. L'implication clinique de cet effet n'est pas connue. C'est peu, mais il faut le savoir. Cela concerne Depakine, Convulex, Orfiril, le valproate de sodium et tous ses génériques.

**Avastin réduit considérablement les nécroses post radiothérapie**

Lorsque des tumeurs du cerveau sont traitées avec la radiothérapie, il y a toujours un risque de nécrose des tissus cérébraux sains radiothérapie-induite. Ces nécroses peuvent se développer **plusieurs mois, voire des années après** la radiothérapie. L'arsenal habituel, la chirurgie, les **anticoagulants**, **l'oxygène hyperbare**, les corticoïdes ou les anti-inflammatoires n'ont jamais eus beaucoup d'effets. Des chercheurs du centre américain MD Anderson ont examiné les IRMs des

patients traités avec Avastin et ont remarqué que les nécroses avaient disparu avec ce traitement. Ils ont alors organisé un essai randomisé en traitant de façon aléatoire des patients recevant Avastin et d'autres recevant un placebo. Les chercheurs ont été frappés par la réponse positive chez les patients sous bevacizumab alors qu'il n'y avait aucune réponse chez les patients sous placebo. De plus en basculant les patients préalablement sous placebo sur Avastin, ces mêmes patients obtenaient alors une réduction des nécroses. Tous les patients recevant Avastin (bevacizumab) ont répondu presque immédiatement au traitement, avec une régression des lésions nécrotiques évidentes sur les images IRM. L'équipe postule que les **dommages aux astrocytes** de la radiothérapie, provoque une **libération de VEGF** qui cause des dommages aux autres cellules de cerveau qui libèrent encore du VEGF, un cycle vicieux. Avastin à faibles doses pourrait éviter ces nécroses radiothérapie-induites. GFME n° 276 et Site MD Anderson Oncologie, Mai 2009.

**Les gliomes expliqués par la migration de cellules souches depuis la zone sous ventriculaire, SVZ, par le fluide cérébro-spinal**

Une équipe de Penn State Hershey Medical Center, pense bloquer les récurrences de glioblastome en empêchant leur migration depuis la zone sous ventriculaire. Même si la chirurgie initiale retire la totalité de la tumeur, la récurrence de la maladie est inévitable, généralement dans les 2 cm de la tumeur d'origine. Cela peut être dû à

l'échec des thérapies actuelles pour éradiquer des cellules pro génitrices néoplasiques, résistantes à la chimiothérapie et la radiothérapie qui peuvent alors repeupler les tumeurs. De nombreuses données précliniques suggèrent que ces cellules correspondent à des cellules souches provenant de la zone sous-ventriculaire (SVZ), qui migrent vers les sites de la tumeur et contribuent à la croissance du gliome et à sa récurrence. Le ciblage thérapeutique de cette zone SVZ des populations de cellules souches via le liquide céphalorachidien (LCR) peut fournir un moyen de limiter les récurrences tumorales. Cette approche a déjà fait ses preuves dans le traitement du méningiome. L'équipe prépare un essai pour évaluer l'efficacité d'une thérapie dirigée vers le LCR afin de prévenir les récurrences de glioblastomes.

Août 2009, Pubmed n°19660679

#### **LB-2.1 un produit semblable à un anticancéreux chinois, accroît l'efficacité du Temodal en bloquant les réparations aux dégâts d'ADN provoqués par les mécanismes de défense tumoral**

Une jeune société, **Lixte**, vient de faire une découverte étonnante en combinant le Temodal avec un produit assez voisin d'un anticancéreux chinois. Des tumeurs de glioblastome implantées chez la souris ont régressé considérablement avec cette nouvelle combinaison. C'est l'Institut National de Santé de Bethesda qui publie le 28 mai 2009 cette étude intéressante sur des essais précliniques, sur la souris, d'un nouveau médicament **LB-1.2** de la société Lixte. La réponse cellulaire de la tumeur aux dégâts d'ADN induits par la chimiothérapie et la radiothérapie est servie en médiateur par **des mécanismes de défense multiples** de la polo-like-kinase 1 (Plk-1), ou la kinase de la protéine B (Akt-1), et/ou les chemins de p53 qui mènent à l'apoptose ou à l'arrêt du cycle cellulaire. Des cellules tumorales viables peuvent résister et se multiplier en dépit des thérapies agressives et répétitives. La **modulation** simultanée des chemins de signalisation (activation d'**Akt-1** et de **Plk-1** et répression de **p53**), **améliore** de façon paradoxale l'efficacité des chimiothé-

rapies cytotoxiques. **LB-1.2** est un **inhibiteur de petite taille**, de la protéine phosphatase 2A (**PP2A**) qui active Plk-1 et Akt-1 et diminue le niveau de p53 dans les cellules de la tumeur. Combiné avec la chimiothérapie de Temodal, **LB-1.2** provoque le retour en arrière complet des xénogreffes de glioblastome (GBM) avec aucun retour chez 50% des animaux (jusqu'à 28 semaines). Le traitement avec l'un ou l'autre des médicaments (Temodal ou LB-1.2) se traduit seulement par une inhibition ou une régression de courte durée avec toutes les xénogreffes qui reprennent ensuite rapidement leur croissance. Combiné avec une autre chimiothérapie largement utilisée, la Doxorubicine ou DOX ou Adryamicine, une chimiothérapie intercalante, LB-1.2 a obtenu un retour en arrière des xénogreffes de glioblastome, alors que la Doxorubicine ou DOX en monothérapie ne ralentit que faiblement la croissance tumorale.

L'inhibition de PP2A par LB-1.2 bloque la progression du cycle cellulaire en présence de Temodal ou de la Doxorubicine (DOX). L'inhibition pharmacologique de PP2A peut être une méthode générale pour rehausser l'efficacité des traitements anti tumoraux qui endommagent l'ADN, comme le Temodal. La société est confiante sur la tolérance du produit qui est assez similaire à un produit utilisé en Chine contre les cancers.

GFME n° 274 ou sur le site pnas.org

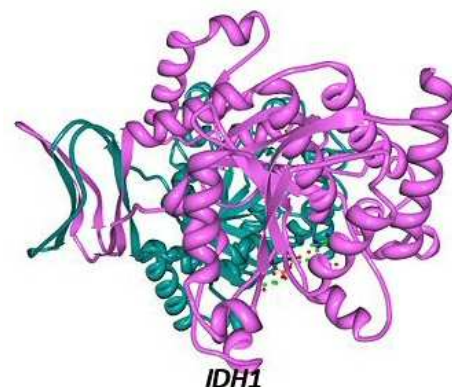
#### **Avantages de la chirurgie sous 5-ALA**

Pour les neurochirurgiens de l'hôpital japonais de Nakada, la chirurgie guidée par l'utilisation de la fluorescence par l'acide **5-aminolévulinique (5-ALA)** a été largement reconnue comme un outil bénéfique dans la résection du glioblastome multiforme. La fluorescence dans les parois ventriculaires, libres de tumeur macroscopiquement visible à l'IRM a été détectée lors d'une chirurgie pour glioblastome. Pour évaluer la signification clinique de la fluorescence du 5-ALA, les chirurgiens ont **réséqué la paroi du ventricule adjacente aux tumeurs pour examen pathologique** et suivi des patients. **7** glioblastomes situés près du **ventricule latéral** ont été traités chirurgicalement

en utilisant la technique de fluorescence guidée avec le 5-ALA par les neurochirurgiens depuis l'acquisition du matériel pour la détection de la fluorescence de 5-ALA en **2007**. Toutes les interventions ont été réalisées avec la fluorescence de la paroi ventriculaire par le 5-ALA, détecté en l'absence d'invasion tumorale macroscopique de la paroi. L'examen pathologique des tissus de la paroi ventriculaire réséquée a révélé des cellules tumorales dans 6 des 7 cas et des perturbations de la couche cellulaire épendymaire dans tous les cas. Les auteurs pensent que **la radiothérapie postopératoire couvrant l'ensemble du système ventriculaire peut être une bonne option thérapeutique**.

Pubmed : 19747042 (11/9/2009)

#### **Les mutations du gène Idh1 permettent de différencier glioblastome primaire ou secondaire**



**IDH1**  
**Isocitrate Déshydrogénase**

Fini, le casse tête des neuro-oncologues pour répondre à un patient qui se demande depuis quand il a une tumeur. Les mutations d'Idh1 lui apporte la réponse sur un glioblastome de novo ou un glioblastome secondaire, évolution d'un gliome de bas grade ou anaplasique. Plusieurs chercheurs avaient fait la découverte d'une substitution Arginine (Arg ou R)-Histidine, un acide aminé non essentiel sauf pendant l'enfance et la grossesse, en position 132 sur le bras long du chromosome 2, 2q32 et cette substitution n'était constatée que dans les seuls gliomes. Cette mutation semblait liée au grade de la tumeur. Cette mutation décroît de bas grade à haut grade, étant retrouvée dans **90%** des oligodendrogliomes avec délétion 1p et 19q,

70% des gliomes de bas grade, 50% des gliomes anaplasiques et seulement 6% des glioblastomes. Une équipe lyonnaise et une équipe suisse, après avoir examiné les mutations Idh1 de 407 patients diagnostiqués avec glioblastome, ont établi une corrélation entre cette mutation et la classification primaire, de novo ou secondaire, évolution d'un bas grade ou anaplasique.

**Nimotuzumab, où on en est ?**



Le Nimotuzumab ou anticorps h-R3 ou Théraloc ou Theracim est un anti récepteur d'EGF. Il n'est pas le seul, la liste est longue, Tarceva (Erlotinib), Iressa (Gefitinib), Tykerb (Lapatinib), Erbitux (Cetuximab), Zarnestra (Tipifarnib), Vextibix (Panituzumab). Le produit a un handicap, une direction bicéphale, YM Biosciences aux Etats-Unis et Oncosciences AG en Allemagne. Le médicament a été reconnu médicament orphelin en Europe et aux Etats-Unis pour le glioblastome, l'épendynome, l'astrocytome et l'oligodendrogliome. Différents essais ont montré une activité modeste **sauf sur le gliome pédiatrique du tronc cérébral**. Au lieu de se concentrer sur cette forme de tumeur assez rare, YM et Oncosciences réalise un essai de son produit en combinaison avec la radio chimiothérapie standard de Temodal. Quand on connaît le peu d'effet radio sensibilisateur des anti-EGF, n'y avait-il pas plus urgent ?

**Avastin et chimiothérapie encore plus efficace chez les patients âgés**

Une équipe d'UCLA a comparé les survies de **44** patients traités **avec** chimiothérapie+Avastin (bevacizumab) à **79** autres traités par chimiothérapie **sans** Avastin. Il y avait une augmentation significative de la survie sans progression et de la survie totale pour les patients sous Avastin. Ce sont les patients de **plus de 55 ans** qui paradoxalement avaient le plus fort taux de VEGF et qui répondaient le mieux au traitement combiné de chimiothérapie+Avastin.

Pubmed : 19747042 du 11/09/09

**Anomalies génétiques des gliomes pédiatriques, les LOH**

Une équipe de MD Anderson, Houston a analysé **28 gliomes pédiatriques, 14 de haut grade et 14 de bas grade**. Les gliomes de bas grade n'avaient, pour la plupart, aucune perte détectable d'hétérozygotie, sauf à de rares exceptions. En revanche, les gliomes de haut grade avaient tous **plusieurs LOH** sur plusieurs chromosomes. Les LOH observées sont 4q (54%), 6q (46%), 9p (38%), 10q (38%), 11p (38%), 12 (38%), 13q (69%), 14q (54%), 17 (38%), 18p (46%), et 19q (38%). Il y avait des **amplifications d'EGFR** ou de **PDGFR alpha** dans un petit nombre des **13 cas de glioblastome** analysés. Les amplifications d'EGFR et de PDGFR alpha étaient localisées dans les régions de LOH. Les résultats indiquent que dans quelques glioblastomes pédiatriques, un **allèle d'EGFR** ou de **PDGFR alpha** a été perdu et que **l'allèle restant a été amplifié**. Ceci peut représenter un nouveau mécanisme de progression tumoral. Pubmed : 17145861

**Localisation des cellules souches tumorales du cerveau dans la zone sous ventriculaire SVZ (ventricule latéral)**

Lors de l'embryogenèse, les cellules souches neurales situées dans la zone ventriculaire se multiplient, l'une reste sur place alors que l'autre va migrer pour former le cerveau jusqu'à la région corticale. Toutes les cellules souches multipotentes, pro génitrices de tous les types cellulaires du cortex cérébral, qui produisent des astrocytes, des oligodendrocytes, et des neurones se trouvent dans **cette zone ventriculaire (ZV)**, avec également les cellules en phase proliférative. Chez l'adulte, ces cellules souches de la zone sous ventriculaire se divisent toutes les **3 semaines**, et donnent naissance à une population de progéniteurs aux divisions cellulaires rapides, toutes les **17 heures**. La localisation embryonnaire des CS de la ZSV détermine leur destin neuronal. C'est de cette zone profonde du cerveau que migrent ensuite les cellules souches tumorales par le liquide céphalo rachidien pour réactiver les tumeurs

**Les derniers essais cliniques en cours** 1-(8/09) E.-U., UCLA, **Avastin+Tarceva+Temodal** après la radio-

chimiothérapie standard, pour glioblastome nouvellement diagnostiqué et stable (II).

2-(6/09), E.-U., MD Anderson, **Sorafenib+radiochimiothérapie** de Temodal pour glioblastome nouvellement diagnostiqué (I/II). Renseignements sur le site officiel <http://clinicaltrials.gov> 3-(8/09), E.-U., Europe, **Nimotuzumab** (Theracim), sur gliomes du tronc, 150 mg/m2 en I.V., une fois par semaine pendant 6 semaines puis toutes les 2 semaines pendant 10 semaine ou jusqu'à progression (IIb).

4-E.U. (8/09) **MK 0752** (Merck), inhibiteur de Noch sur médulloblastome et gliomes pédiatriques (3-21 ans) (I). 1 cachet par jour, 3 jours par semaine.

5-Pays-Bas, **Nelfinavir**, médicament anti VIH + radio-chimiothérapie de Temodal (I). Nelfinavir serait un médiateur d'angiogenèse qui régule le chemin PI3-AKT et de VEGF.

6-E.-U. (En cours d'enregistrement), **XL184**, c'est le produit dont tout le monde parle. C'est un nouveau produit qui inhibe VEGFR2, Met, Ret, et les récepteurs de nombreuses kinases impliquées dans la croissance et la migration des gliomes. Essai annoncé en combinaison avec le traitement standard de radio-chimiothérapie de Temodal sur glioblastome nouvellement diagnostiqué. (I)

7-Université catholique de Louvain, Belgique. **Temodal adjuvant 6 mois contre stop and go de Temodal**. Il s'agit de trouver la meilleure stratégie, entre continuer le Temodal au-delà de 6 cycles ou arrêter jusqu'à une reprise et reprendre alors le Temodal 5/28 jours. (II)

8-E.-U., Canada, **TLN-4601**. TLN-4601 inhibait en préclinique de manière efficace les voies de signalisation **RAS-MAPK** (Mitogen-Activated Protein Kinases), une cible validée pour certains traitements d'oncologie sur le marché. (I)

9-E.-U., **Azixa** ou MPC-6827, encore un produit prometteur en préclinique (II), dérivé de la quinazoline qui inhibe la formation des microtubules.

**Opération solidarité pour Lucia et Jean à Madagascar**

Au cœur de l'été, fin juillet, les adh-

rents de la mailing liste gfme ont été émus devant les souffrances relatées par Lucia sur la santé de son mari, père de 2 jeunes enfants, à Madagascar n'ayant plus accès aux soins pour lui maintenir un quotidien acceptable. A l'initiative de Natacha, un vaste élan de solidarité a permis de récolter 700 euros qui leur ont été versés par Western Union. Il fallait faire vite car Jean nous a quittés 1 mois plus tard le 14 septembre. Un immense merci à tous les donateurs de plusieurs pays.

#### **Piratage du site Internet gfme hébergé chez Free <http://gfme.free.fr>**

Il y a quelques mois, sur le site gfme, chez Free, sont apparus des bandeaux publicitaires de Google AdSense alors que GFME n'avait rien demandé. C'était du piratage. Le site était remis en ordre aussitôt, mais quelques heures plus tard, les bandeaux publicitaires revenaient. Le coupable, un petit fichier bien caché qui a fini par être éradiqué. Depuis, régulièrement, un logiciel de synchronisation avec mon ordinateur, examine le site pour éradiquer tout fichier suspect. Cette synchronisation met maintenant à jour le site automatiquement.

#### **Ils nous ont quittés**

Ils ont encore été très nombreux à nous avoir quittés depuis mai 2009.

-Le 15/11/2008, Rémy, 57 ans, le mari de Danièle.

- Le 09/05/2009, Paulette, 61 ans, la maman d'Isabelle et de Christine.

-Le 13/05/2009, Julie, 27 ans, la fille de Gilles.

-Le 24/05/2009, Paulette, 69 ans, la maman de Patricia

-Le 30/05/2009, Alexe, 7 ans ½, la fille d'André

-Le 05/06/2009, Jean-Claude, 65 ans, le papa de Nelly

-Le 08/06/2009, Martine, 59 ans, l'épouse de Khalid

-Le 1/07/2009, Bernard, 58 ans, le papa de Christelle

-Le 5/07/2009, Armand, 19 ans, le fils d'Odile

-Le 11/07/2009, Tony, 49 ans, le mari de Catherine

-Le 21/07/2009, Jacques, 66 ans, le papa de Gilles.

-Le 26/07/2009, Pierre, 68 ans, le papa

d'Anne.

-Le 7/08/2009, Estelle, 30 ans, la fille de Marc.

-Le 8/08/2009, Marie-Claire, 51 ans, la sœur de Chantal.

-Le 10/08/2009, Patricia, 58 ans, la maman de Delphine.

-Le 11/08/2009, Marc, 74 ans, le mari de Jeanne.

-Le 12/08/2009, Géraldine, 35 ans, la fille de Danielle, l'épouse de Jean-Philippe.

-Le 13/08/2009, Tordis, 58 ans, l'épouse de Jean-Jacques.

-Le 17/08/2009, Jacques, 58 ans, le mari de Martine.

-Le 08/09/2009, Patrick, 47 ans, le fils d'Adrienne et de Robert.

-Le 14/09/2009, Jean, 41 ans, le mari de Lucia, le papa de Luc et O'Neill.

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

#### **Mailing-listes, des adhérents toujours plus nombreux**

Les mailing listes de GFME sont toujours en progression pour atteindre aujourd'hui **528** membres contre 505 le trimestre précédent (+ 4,5%). **341** inscrits sur la liste **gfme** contre 330 le trimestre dernier (+3,3%) et **187** sur la liste **astrocytome-gfme** contre 175 (+6,8%) le trimestre dernier. Le succès démontre avec les messages de plus en plus nombreux l'utilité de ces listes de discussion pour les familles de patients qui y trouvent des réconforts et des soutiens.

#### **Le site Internet, en baisse**

Le site Internet est hébergé à 3 adresses

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

<http://membres.lycos.fr/gfme/>

<http://asso.orpha.net/GFME/index.html>

La fréquentation du site en forte croissance depuis 2006 connaît une légère décroissance depuis le mois de mai 2009. Comparés aux mêmes mois de 2008, il y avait **29585** visiteurs en 5/09, **27837** en 6/09, **18318** en 7/09 et **22419** en 8/09 soit **98159** visiteurs contre **33272** visiteurs en 5/08, **30383** en 6/08, **22807** en 7/08, **21014** en 8/08 soit un total de **107476** visiteurs, une **diminution de 9,4%**. La moyenne mensuelle pour les 4 derniers mois écoulés

de 2009 s'établit à **798** visites par jour contre **874** visites journalières sur la même période de 2008. Cette baisse coïncide avec la période du piratage informatique qui a probablement entraîné des défauts de référencement des pages du site par Google. Le problème est désormais réglé et le site devrait reprendre son essor.

#### **Semaine mondiale et marche mondiale contre les tumeurs cérébrales organisée par IBTA**

La semaine mondiale aura lieu cette année du 1<sup>er</sup> au 7 novembre 2009. 2 événements sont prévus.

1-Marche le **dimanche 11 octobre 2009 à La Palmyre (17)** à partir de 10h.

Parcours à pied ou en vélo. Participation de 6 euros pour le parcours vélo et de 10 euros avec location de VTT.

Les renseignements seront sur le site.

2-Marche à **Marseille le samedi 7 novembre 2009 au Parc Borély**, proche des plages du Prado de 14h à 17h.

GFME compte sur vous pour la photo que nous enverrons à IBTA.



<http://gfme.free.fr>

\*\*\*\*\*

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 17 en **Février 2010**.

*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 euro.*

*Reçu fiscal pour déduction d'impôt.*

*CCP Marseille 15.349.73N*