

• Le 14/05/2017, **Victoire**, 51 ans, la fille de Philippe, la sœur de Rodolphe, la maman de Violette et de Vladimir

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

L'assemblée générale de GFME du 18/06 au 07/07/2017

L'assemblée générale de GFME a lieu chaque année par correspondance et à distance fin juin. Le compte rendu moral et financier sur l'exercice 01/06/2016 au 31/05/2017 est consultable sur le site. L'année écoulée a été marquée par une modernisation sans précédent du site de GFME pour le rendre compatible avec les téléphones mobiles et tablettes, appareils utilisés une fois sur 2 avec les ordinateurs, pour consulter le site de GFME. 2000 pages du site ont été modifiées une par une, quelques lignes de code à rentrer, quelques photos ou tableaux à rétrécir, quelques anciennes pages à actualiser avec les nouveaux standards, des pages vieilles pour certaines de 15 ans. 2 mois de travail ont été nécessaires pour réaliser toutes les modifications. **Le résultat est un meilleur référencement de Google constaté entre la fin 2016 et le début 2017**, des visites en progression, des pages plus actuelles, plus lisibles. J'ai constaté **des adhésions en nette progression**, 23 cette année contre 10 l'année dernière, un signe de confiance. Il y a actuellement **139 adhérents** qui ont tous reçu par courrier le compte rendu et ont été appelés à l'approuver et à me reconduire comme président. Comme l'an passé GFME a traduit **les 74 présentations de l'Asco**, 15 sur les métastases et 59 sur les tumeurs

de cerveau et cette année j'ai utilisé les traductions de Google qui sont parfaitement lisibles. Notre situation financière est satisfaisante avec **10.514,40 € sur le CCP au 31/05/2017** contre 9689,15 € au 31/05/2016, **c'est environ 3 fois notre budget annuel**. La cotisation et le renouvellement reste inchangés à **15,00 € et 7,50 €**.

L'Asco 2017

Pas de grandes nouvelles cette année, mais une multitude de présentations intéressantes. J'ai aimé 5 présentations, la **2012**, un essai de phase 2 de bevacizumab + temozolomide sans radiothérapie pour le traitement des **malades assez âgés** avec glioblastome récemment diagnostiqués, la **2026**, un essai italien de phase 2 de **temozolomide, 1 semaine oui et 1 semaine non**, comme traitement initial de l'oligodendrogliome de bas grade, la **2034, un essai français** de phase 1/2 d'un appareil implantable qui délivre des ultrasons basse intensité (LIPU-Sonocloud) pour perméabiliser la barrière sang-cerveau (BBB) suivi par une chimiothérapie de carboplatine intraveineuse chez les malades avec glioblastome récurrent prometteur, présentation par le Dr Ahmed Idbaih, Hôpital de La Salpêtrière Paris 13ème, la **2042**, un essai à Dana Farber de phase 2 pour évaluer la sécurité et l'efficacité de MEDI4736 (**durvalumab**) sur le glioblastome prometteur, présentation du grand Dr David A. Reardon et la **2055** sur les résultats d'un essai commencé en 2015 dans les 3 plus grands centres américains, Dana Farber, MD Anderson et Duke avec **l'ofranogène obadenovec (VB-111)**, une thérapie anti-cancer virale, qui

réduit considérablement la croissance des glioblastomes récurrents.

La France a bien figuré en 4ème place avec 6 présentations précédée par les Etats-Unis 39, l'Allemagne, 12, le Royaume-Uni, 9, et suivie par le Canada, 5, L'Italie, 4, La Corée du Sud, L'Australie, La Chine, Israël et La Suisse, 3, Les Pays-Bas et Taïwan, 2 et enfin l'Inde, La Turquie avec 1 présentation

Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 01/06/2016 et le 31/05/2017

GME c'est avant tout un site internet hébergé chez Free, <http://gfme.free.fr> et aussi 1and1, <http://glioblastome.net/> et <http://glioblastome.fr/> avec un moteur de recherche en page d'accueil. C'est **1700 visiteurs/jour**. C'est aussi 2 mailing-listes, l'une pour les glioblastomes qui totalise **413 membres** et la seconde sur les gliomes de bas grade, II, ou anaplasiques, III, qui comptabilise **269 membres**. Le nombre de messages sur la liste gfme des glioblastomes, entre le 1/6/2016 et le 31/05/2017 a été de **1070 contre 1120** l'année précédente (-4,46%). Les chiffres, cette année sont **en baisse** mais on constate la même baisse aux Etats-Unis. Il y a une petite désaffection des mailings-listes pour les nombreux forums que l'on trouve sur Internet. Il y a aussi **notre page Facebook** qui répond à la même attente. Sur la liste astrocytome-gfme des gliomes de grade II et grade III anaplasique, **58 messages** du 01/06/2016 au 31/05/2017 contre **102 messages** l'année précédente entre le 31/05/2016 et le 01/06/2015 (-45,0%). Les mailing-listes sont des listes de soutien importantes pour les malades et leurs familles.



LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION N° 45

JUILLET - SEPTEMBRE 2017



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'un de nos meilleurs neuro-chirurgiens, le **Professeur Metellus** qui après avoir exercé plusieurs années à La Timone à Marseille est tombé sous le charme de l'hôpital Clairval situé dans un endroit magnifique de Marseille, à proximité du centre Paoli-Calmettes. Le **Professeur Metellus**, joignable avec **Doctolib**, est reconnu mondialement parmi les meilleurs neuro-chirurgiens sur les tumeurs de cerveau. Ces grands spécialistes mondiaux sont accessibles aujourd'hui, sans se déplacer, pour une consultation à distance à partir d'un nouveau site **trusteddoctor (trust = confiance, docteur de confiance)**. <https://trusteddoctor.com/why-trusteddoctor>

Le site internet Trusteddoctor

J'ai rencontré à Marseille, **Greg Jarzabek** PDG de cette nouvelle startup et **Lukasz Rzeckowski**, chef du développement qui m'ont présenté leur site. J'ai recherché un spécialiste en oncologie pour les tumeurs de cerveau. 3 noms sont apparus, **Andréas Hottinger** à Lausanne, **Roger Stupp** à Chicago et **Thomas Hundsberger** à St Gallen en Suisse. On a les langues qu'ils parlent, leurs publications scientifiques et leur spécialité. Il y a 14 neuro-chirurgiens dont le **Professeur Metellus**. Il y a 2 radiothérapeutes femmes et 1 spécialiste des méningiomes au Royaume-Uni. Pas besoin de connaître l'anglais, Google traduit les pages. On prend rendez-vous comme sur **Doctolib**. **Trusteddoctor (td)** est une communauté des meilleurs spécialistes de cancer qui délivrent un conseil médical spécialisé aux malades de cancer ou à leurs familles à travers une plate-forme de consultation audio-visuelle interactive. Les patients atteints de cancer, car ce site traite tous les cancers et toutes les tumeurs, accéderont aux meilleurs spécialistes mondiaux sans se déplacer. **Trusteddoctor** offre **un accès à des conseils de santé fiables** et sans frontières pour aider les patients et leurs familles à lutter plus efficacement contre leur cancer ou leur tumeur. **Trusteddoctor est localisé au Royaume-Uni** et en Pologne.

Actualité n° 600 du 23/01/2017

Le Royaume-Uni à l'assaut du glioblastome avec le virus Zika.

C'est le **Dr Harry Bulstrode** à l'Université

de **Cambridge** qui a reçu l'autorisation et les fonds pour tester l'effet du virus Zika sur le glioblastome. Alors pourquoi lui ? alors que les autres virus ont tous échoué. La recherche préclinique va utiliser des cellules tumorales en laboratoire et chez la souris, pour voir si le virus peut détruire les cellules cancéreuses. Les traitements existants, la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie ne parviennent toujours pas à dépasser 5% de survie à 5 ans. Les traitements existants sont limités par leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, et les doses de médicaments doivent être faibles pour ne pas endommager le cerveau sain. **Le virus Zika**, abrégé ZIKV pour Zika Virus en anglais, est un arbovirus membre de la famille **des Flaviviridae**, virus à ARN qui infecte les mammifères, responsable de la fièvre Zika chez l'être humain. Ce virus est répandu en Asie et en Afrique, et a récemment émergé en Amérique centrale. Chez la maman infectée pendant sa grossesse, le virus passe dans le cerveau du fœtus et provoque des lésions importantes en attaquant les cellules souches de cerveau en développement. Chez les adultes, le cerveau étant complètement développé, Zika ne génère généralement pas plus de symptômes que la grippe. Dans le glioblastome, **les cellules cancéreuses ressemblent à celles du cerveau en développement**, ce qui suggère que l'infection par Zika pourrait les attaquer aussi. Cette recherche va explorer comment le virus cible seulement les cellules souches, un point de départ pour développer de nouveaux traitements ciblant seulement la tumeur en épargnant le tissu cérébral sain qui l'entoure. Cette étude permettra aussi de mieux comprendre comment le virus

parvient à traverser aussi facilement la barrière sang cerveau pour y accrocher et lui faire délivrer des médicaments dans le cerveau.

Actualité n° 611 du 30/03/2017

Effet antiprolifératif et apoptotique de l'apigénine sur les cellules de glioblastome



Le persil est un anti-oxydant puissant

C'est une équipe américaine de l'Ohio qui enquête sur l'inhibition du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) surexprimé, amplifié et souvent muté dans le glioblastome. Ils ont étudié **l'apigénine ou apigénol**, une flavone qui **abonde dans le persil** qui a réduit la viabilité cellulaire et la prolifération de façon dose et temps dépendants avec une cytotoxicité croissante dans les cellules de glioblastome. Le traitement avec l'apigénine induit un clivage de la poly ADP-ribose polymérase (PARP) qui a causé l'arrêt du cycle cellulaire en G2M. L'apigénine inhibe la phosphorylation, EGFR en médiateur, de la protéine kinase activée par un mitogène (MAPK), les voies d'activation d'AKT, de la rapamycine (mTOR) et atténué l'expression de Bcl-xL. Les résultats démontrent que **l'apigénine a des effets inhibiteurs forts** sur les voies de signalisation impliquées dans

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 46 en octobre 2017

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

la prolifération du glioblastome et sa survie et pourrait être utilisé comme un agent thérapeutique sur le glioblastome.
Pubmed : 28349530

Actualité n° 624 du 16/06/2017
Un axe de signalisation TNF-JNK-Axl-ERK sert à diriger la résistance primaire à l'inhibition du facteur de croissance EGFR dans le glioblastome



Ce sont plusieurs équipes américaines qui ont décidé d'en découdre avec la résistance du glioblastome aux inhibiteurs d'EGFR (HER 1-4), EGFR TKis. L'amplification et la mutation du gène EGFR sont fréquentes dans le glioblastome, mais **l'inhibition d'EGFR n'a jamais été efficace dans le traitement de cette tumeur** et ce n'est pas faute d'avoir essayé. On ne compte plus les échecs de Tarceva (erlotinib) ou Iressa (gefitinib) ou Erbitux (cetuximab). La résistance primaire à l'inhibition d'EGFR dans les cellules de gliome résulterait d'une réponse compensatoire rapide. Chez les cellules de gliome exprimant soit le type EGFR sauvage, soit EGFRvIII muté, l'inhibition d'EGFR déclenche une sécrétion accrue **du facteur de nécrose tumorale (TNF)**, ce qui conduit à une activation de la kinase N-terminale c-Jun (JNK), La tyrosine kinase du récepteur Axl et les kinases extracellulaires signalisées (ERK). L'inhibition de cet axe adaptatif à plusieurs nœuds a rendu les cellules de gliome ayant une résistance primaire sensible à l'inhibition d'EGFR. Ces résultats expliquent les échecs répétés des traitements anti-EGFR dans le glioblastome et suggèrent **une nouvelle approche de traitement en utilisant une combinaison d'inhibiteurs EGFR et TNF**. Tarceva doit prendre sa revanche avec un inhibiteur de TNF, la liste est longue, adalimumab, etanercept, infliximab, certolizumab pegol, onercept, olimumab,

pegsunercept, afelimomab.
Pubmed : 28604685

Actualité n° 619 du 11/05/2017
Identification du répaglinide comme un nouveau médicament pour le glioblastome



Ces sont plusieurs équipes chinoises qui ont collaboré sur le **répaglinide** à partir des gènes différentiellement exprimés entre **2 catégories de malades, les survivants à long terme et ceux à court terme** à partir de leurs bases de données. Tous les gènes différentiellement exprimés ont convergé vers une protéine de la matrice extracellulaire et l'utilisation d'un médicament, **le répaglinide**, médicament de 1ère ligne du diabète de type 2, comme le médicament le plus prometteur sur le glioblastome. In vitro les expériences ont démontré que le répaglinide a **inhibé considérablement la prolifération et la migration des cellules** de glioblastome humaines. Dans des expériences in vivo, le répaglinide a **prolongé le temps de survie médian** des souris porteuses de greffes de glioblastome orthotopiques (dans le cerveau). Le répaglinide a réduit considérablement Bcl-2, Beclin-1 et l'expression de PD-L1 (PD-ligand 1) dans les tissus de gliome, indiquant que le répaglinide peut exercer son activité anti-tumorale par apoptose, autophagie et contrôle immunitaire. Pris ensemble, il est possible que le répaglinide soit un médicament efficace pour prolonger la durée de vie des malades avec glioblastome.
Pubmed : 28476618

Actualité n° 617 du 28/04/2017
L'acide céramidase est une cible potentielle pour les tumeurs

pédiatriques malignes de cerveau

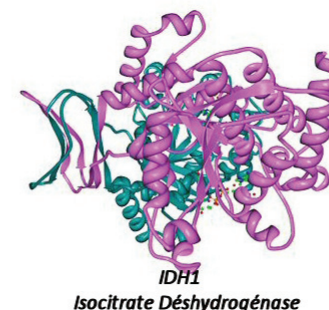
C'est une équipe du Wisconsin qui s'intéresse aux tumeurs pédiatriques malignes fréquentes chez les enfants et qui restent difficiles à traiter. Ils ont découvert que les médulloblastomes, les **glioblastomes pédiatriques** et les tumeurs rhabdoïdes térétoïdes atypiques surexpriment **l'acide céramidase** et que les niveaux sont plus élevés dans les tumeurs radiorésistantes, suggérant que **l'acide céramidase peut leur conférer cette radiorésistance**. De façon importante, ils montrent aussi que les inhibiteurs de l'acide céramidase sont **très efficaces à cibler les tumeurs du cerveau pédiatriques** avec des valeurs IC50 basses (4.6-50 µM). Ces données suggèrent que l'acide céramidase peut être un médicament nouveau et une thérapie adjuvante pour les tumeurs de cerveau pédiatriques. **De ces inhibiteurs de l'acide céramidase, le carmofur** qui est déjà en usage clinique au Japon depuis 1981 pour les cancers colorectaux est un médicament prometteur pour subir des études précliniques sur l'animal et des essais cliniques pour valider ce traitement pour les malades pédiatriques avec des tumeurs malignes de cerveau.
Pubmed : 28445970

Mais qui est donc Eugène Marquis (1879-1963), CLCC Rennes

S'il est un nom bien connu dans l'univers médical Rennais, c'est bien celui d'Eugène Marquis qui a donné son nom à l'un des 18 CLCC créés en 1945 par le Général De Gaulle. Eugène Marquis (1879-1963) est né à Bécherel, à mi-chemin entre Rennes et Dinan. Il est fils de médecin. Pendant la 1ère guerre mondiale, dans un hôpital de campagne mobile, il opère des blessés. Sa carrière va ensuite se dérouler à Rennes, d'abord comme chirurgien militaire à l'hôpital Ambroise Paré. Nommé ensuite professeur de clinique chirurgicale à l'école de médecine, il s'attache principalement à la lutte contre le cancer qu'il n'hésite pas à opérer à une époque où peu de chirurgiens s'y risquaient. Il fit construire la clinique Saint-Vincent, rue Jean Macé et est à l'initiative du centre anticancéreux de Pontchaillou qui porte

son nom et qu'il dirigera pendant 25 ans. Pendant la guerre 39-45, il dirigera l'hôpital des prisonniers. En 1950 il cède la direction du CLCC au Professeur Ferey. Le CLCC de Rennes est le 15ème sur les 18 centres d'Unicancer avec 4000 malades par an.

Actualité n° 622 du 01/06/2017
IDH1 associé au cancer favorise la croissance et la résistance aux thérapies ciblées en cas d'absence de mutation



Ce sont plusieurs équipes américaines qui partagent leurs informations sur le rôle d>IDH1. Les mutations oncogènes dans les 2 gènes codant de **l'isocitrate déshydrogénase (IDH) (IDH1 et IDH2)** ont été identifiées dans la leucémie myéloïde aiguë, **le gliome de bas grade** et le **glioblastome secondaire**. Leurs analyses confirment que l'ARNm et la protéine IDH1 sont généralement mutés dans les gliomes de bas grade et glioblastomes secondaires et **non mutés et surexprimés dans les glioblastomes primaires**. L'inactivation de IDH1 à la suite de la mutation diminue la croissance des cellules de glioblastome et favorise un état cellulaire tumoral plus différencié qui augmente l'apoptose en réponse à des thérapies ciblées et prolonge la survie des sujets animaux portant des xénogreffes dérivées du patient (PDX). Tout traitement de radiothérapie ou chimiothérapie constitue pour la cellule un stress oxydatif et la protéine IDH1 protège la cellule contre le stress des traitements agressifs. Des niveaux accrus d'espèces réactives d'oxygène (ROS) à la suite d'un stress, suggèrent que la régulation positive **d'IDH1** représente une adaptation métabolique commune pour soutenir la synthèse macromoléculaire, **la croissance agressive et la résistance**

thérapeutique. Inhiber IDH1 peut être une solution intéressante sur le glioblastome avec IDH1 non muté (94%).
Pubmed : 28564604

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

1 • (01/2017), Phase II, Etats-Unis, MD-Anderson, thérapie par laser thermique interstitiel, LITT + Lomustine pour glioblastome récurrent.

LITT est un laser thermique. Le traitement de lomustine commence 14-35 jours après la chirurgie LITT.

2 • (05/2017), Phase II, Etats-Unis, Dana Farber, bavutuximab + temozolomide + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Le bavutuximab du laboratoire Peregrine est un anticorps monoclonal IgG3 qui se lie à des phospholipides anioniques pour inhiber la croissance tumorale en stimulant la cytotoxicité cellulaire dépendante d'anticorps. On pense également que l'agent limite les signaux immunosuppresseurs pour réactiver le système immunitaire.

3 • (02/2017), phase II, Allemagne, Mannheim, gamma knife sur résidu tumoral de glioblastome 24-72 heures après la chirurgie de 15 grays suivi du protocole stupp temozolomide + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

4 • (01/2017), Phase II, Etats-Unis, Maryland, pembrolizumab + temozolomide + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué avec ou sans HSPCC-96 HSPCC est un vaccin peptidique avec une protéine de choc thermique HSP.
5 • (05/2017), Phase I/II, Etats-Unis, MD-Anderson, temozolomide + atezolizumab (Tecentriq) + radiothérapie pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Atezolizumab est le nouveau vaccin de Roche inhibiteur de PD-L1.

6 • (01/2017), phase II, Etats-Unis Tanibirumab, (TTAC-0001) pour glioblastome récurrent.

Le tanibirumab est un antiangiogénique, inhibiteur de VEGFR-2/KDR.

7 • (04/2017), phase I, Etats-Unis, Inhibiteur MDM2 (AMG-232) sur glioblastome nouvellement

diagnostiqué ou récurrent
L'inhibiteur MDM2 AMG-232 est un inhibiteur de pipéridinone oral qui se lie à la protéine MDM2 pour empêcher sa liaison au domaine d'activation transcriptionnel de la protéine suppresseur de tumeur p53. En empêchant cette interaction MDM2-p53, l'activité transcriptionnelle de p53 est restaurée et conduit à l'apoptose des cellules tumorales.

8 • (06/2017), phase II, Etats-Unis, Clinique Mayo, Pembrolizumab et thérapie standard sur glioblastome nouvellement diagnostiqué

Il s'agit d'étudier les effets secondaires et la façon dont le pembrolizumab fonctionne en combinaison avec une thérapie standard dans le traitement du glioblastome. Le pembrolizumab et le temozolomide fonctionnent différemment pour empêcher la croissance des cellules tumorales, soit en tuant les cellules, en les empêchant de se diviser, soit en les empêchant de se propager. La radiothérapie utilise des faisceaux de haute énergie pour tuer les cellules tumorales et réduire les tumeurs.

9 • (05/2017), Phase I, Suède, Biodisponibilité du disulfirame et de la metformine dans les glioblastomes
On veut savoir si ces médicaments passent bien la barrière hémato-encéphalique.

10 • (01/2017), phase II, Texas, TVB-2640 en combinaison avec bevacizumab chez les patients en 1ère rechute d'astrocytome de haut grade.

L'inhibiteur FASN TVB-2640 est un inhibiteur oral de l'acide gras synthétique (FASN). TVB-2640 se lie et bloque FASN, ce qui empêche la synthèse du palmitate nécessaire à la croissance et à la survie des cellules tumorales.

Ils nous ont quittés

- Le 19/03/2017, **Claudia**, 33 ans, l'épouse de Sylvain
- Le 11/04/2017, **Serena**, 12 ans, la fille de Mickaël
- Le 03/05/2017, **Sylvio**, 29 ans, le fils de Christine
- Le 11/05/2017, **Hassan**, 54 ans, le mari de Sophie