

(CheckMate548),

Les 8 centres sont les mêmes que ceux de l'essai précédent

3 • (09/2017), France, 10 centres, phase II, immunothérapie avec Durvalumab (anti PD-L1) + radiothérapie stéréotaxique hypofractée pour les patients présentant un glioblastome récurrent (STERIMGLI) 10 centres, CHU Bobigny, La Salpêtrière, Institut Curie, ICO Angers, CLCC Baclesse Caen, Leclerc Dijon, Paul Strauss Strasbourg, Claudius Rigaud Toulouse, et IGR Villejuif.

4 • (02/2017), Phase III, France, CLCC Lacassagne Nice, Pazopanib + temozolomide pour glioblastome nouvellement diagnostiqué (PAZOGLIO) après RT + temozolomide.

Le pazopanib est un inhibiteur tyrosine-kinase oral, visant VEGFR1, 2, 3, les récepteurs plaquetaires PDGFR α et PDGFR β et le récepteur du facteur de cellule souche c-KIT. Il est prescrit dans de nombreux cancers à 800 mg/1 fois par jour. Assez voisin du lentavirib. Se renseigner auprès du **Dr Christine LOVERA.**

5 • (08/2017), Phase I, Nantes, ICO René Gauducheau, acide folinique pour moduler le gène MGMT dans le glioblastome (FOLAGLI).

L'acide folinique est utilisé en adjuvant des chimiothérapies impliquant certains produits comme le fluorouracile ou le méthotrexate. Se renseigner auprès du **Professeur Mario CAMPONE.**

6 • (08/2017), phase III, sécurité de l'ouverture de la barrière hémato-encéphalique avec le SonoCloud + Carboplatine

Le **SonoCloud** est un implant pour émettre des ultrasons dans le cerveau, dilater la barrière hémato-encéphalique et favoriser le passage du Carboplatine.

Renseignement auprès du **Professeur Alexandre CARPENTIER,** La Salpêtrière.

7 • (05/2017), CHU de Lille, thérapie photo-thérapeutique intra-opératoire

du Glioblastome (INDYGO)

Il s'agit d'évaluer la faisabilité d'un protocole 5-ALA-PpIX (protoporphyrine IX) médié par PDT. Ce traitement s'ajoute à la chirurgie maximale suivie d'une radiochimiothérapie selon le protocole Stupp. Renseignements auprès du **Dr Nicolas REYNS** au CHU de Lille.

8 • (11/2015), Phase II, CLCC Henri Becquerel Rouen, impact du niveau de plaquettes chez les patients traités pour glioblastome avec le temozolomide (GLIOPAK).

GLIOPAK veut évaluer la valeur prédictive d'un test biologique effectué lors de la radio-chimiothérapie chez les patients souffrant de glioblastome. Le paramètre étudié est la variation du nombre de plaquettes lors de la phase de radio-chimiothérapie. L'objectif principal est d'identifier au départ les patients présentant un risque élevé de thrombocytopenie avec le temozolomide. Renseignements auprès du **Dr Drédéric Di Fiore au CLCC.**

9 • (02/2017), phase II, Dana-Farber E-U, Essai de dépistage individualisé de la thérapie innovante en glioblastome (INSIGHI)

Essai de neratinib + CC-115 + abemaciclib

10 • (06/2017), phase II, E.-U., temozolomide + bavituximab + radiothérapie.

Ils nous ont quittés

- Le 04/07/2017, **Annick**, 69 ans, la maman d'Isabelle, Nicolas et Nathalie
- Le 03/08/2017, **Estelle**, 40 ans, la soeur de Valérie.
- Le 15/08/2017, **Anne**, 52 ans, l'épouse de Jean-François.
- Le 03/09/2017, **Franck**, 51 ans, le mari de Stéphanie, le papa de Martin et de Clémentine.

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

Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 15/06/2017 et le 15/09/2017

Google n'aime pas **les sites qui ne sont pas compatibles mobiles** et tablettes dont le référencement baissera et le 17 octobre ne privilégiera que les **sites sécurisés en https://** avec le cadenas.

GME c'est **2 sites sécurisés :**

-<https://gfme.fr/>

-<https://glioblastome.fr/>

tous 2 hébergés chez 1et1 pour 100 € par an.

et 4 sites non sécurisés

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

<http://glioblastome.net/>

<http://gfme.fr/>

<http://glioblastome.fr/>

Les formulaires d'adhésion et de demande de bulletin, de vote et tous les formulaires que je mets en ligne sont envoyés sur le site sécurisé <https://gfme.fr>.

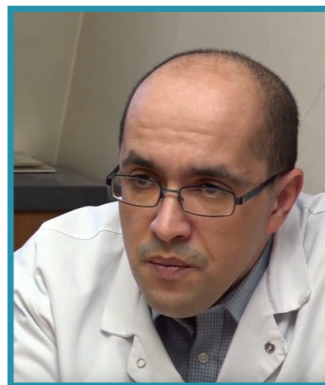
Les statistiques chez le seul hébergeur Free sont de **1712** visites/jour en mai, **1677** en juin, **1624** en juillet et **1509** en août, des chiffres satisfaisants. Sur le site sécurisé <https://glioblastome.fr> qui apparait sur google en 4^{ème} position pour « glioblastome » on a **1346 visites entre le 16/8 et le 16/09/2017** et sur gfme.fr lui aussi sécurisé on a **869 visites** sur la même période qui s'ajoutent aux visites chez free. Sur la mailing-liste GFME, **418 membres**, 70 messages en mai, 27 en juin, 33 en juillet et 23 en août, c'est le quart de l'année précédente. Sur la mailing-liste astrocytome-gfme, **270 membres**, 10 messages en mai, 3 en juin, 1 en juillet et 6 en août, c'est la moitié de l'an passé.



LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

 N° 46

OCTOBRE - DÉCEMBRE 2017



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'un de nos meilleurs chercheurs sur les tumeurs de cerveau, le **Dr Ahmed Idbaih** que je connais depuis de nombreuses années. Le **Dr Ahmed Idbaih** est professeur agrégé de l'Université Pierre et Marie Curie et assistant neuro-oncologue à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Il a obtenu son doctorat à l'Université Pierre et Marie Curie, s'est spécialisé en neurologie et neuro-oncologie et, en parallèle, a obtenu un doctorat en oncologie moléculaire à l'Université Paris XI complété par un stage à Dana-Farber Cancer Institute à Boston. Actuellement neuro-oncologue au département de Neurologie de Mazarin à l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, parlant couramment l'anglais, il coordonne le projet « **Gliotex** », qui regroupe aussi des équipes de recherche aux Etats-Unis, aux Pays-Bas et en Irlande.

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 médicament 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-oncologues 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.

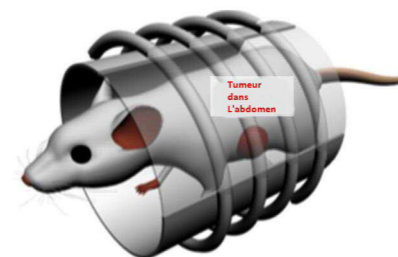
Le smartphone a 10 ans

C'est le **9 janvier 2007** que l'iPhone a été dévoilé pour la 1^{ère} fois par Steve Jobs. Le lancement a eu lieu le **29 juin 2007 aux Etats-Unis**, puis en fin d'année en Europe. La révolution de l'iPhone, c'est sa dalle capacitive, plus besoin d'appuyer comme un forcené sur l'écran, on l'effleure. 2 systèmes dominant, le 1^{er}, **Android de Google** loin devant avec **80,7%**, puis IOS d'Apple **17,7%**, Windows **1,1%**, Blackberry **0,2%**, et autres **0,2%**. 1 téléphone sur 3 vendu en France est un Samsung et seulement 18% un Apple. Les

smartphones ou téléphones intelligents ont remplacé de nombreux appareils, **la lampe électrique**, l'agenda, le réveil, le téléviseur, l'ordinateur. Il sait tout faire. Plus de la moitié des internautes regarde aujourd'hui Internet depuis son **smartphone, 35%, ou sa tablette 15% et seulement 1 sur 2 sur son ordinateur.** Hélas beaucoup de sites comme ceux de **l'ARTC Paris ou de l'ARTC Sud Marseille ne sont pas compatibles**, sont peu lisibles sur un smartphone et très rapidement abandonnés.

Actualité n° 627 du 14/07/2017

Des minéraux magnétosomiques non pyrogènes revêtus de poly-L-lysine conduisent à une disparition totale du glioblastome U87-Luc intracrânien chez 100% des souris traitées en utilisant l'hyperthermie magnétique



Ce sont plusieurs équipes parisiennes CNRS, CHU, avec le **Dr Ahmed Idbaih** qui se sont intéressés à **l'hyperthermie magnétique** qui consiste à faire pénétrer des **nanoparticules** dans des cellules tumorales qui sous l'action d'un champ électromagnétique s'échauffent et entraînent la mort de la cellule à **43°**. D'abord il faut créer des nanoparticules, 70 nanomètres de diamètre, et les faire

absorber par les cellules tumorales. On les fabrique par fractionnement d'un matériau massif ou par agglomération d'atomes. Elles se présentent sous la forme de poudres, de gels ou de solutions. Leur intérêt réside dans leur petite taille qui leur confère des propriétés physico-chimiques inédites. Une même molécule peut d'ailleurs être inactive à l'échelle microscopique et **devenir très efficace à l'échelle nanoscopique.** Les nanoparticules peuvent représenter un risque pour la santé à cause de leur petite taille. Elles sont si petites qu'elles traversent sans aucune difficulté la barrière hémato-encéphalique chez les humains. Les nanoparticules ferromagnétiques à base de fer, de nickel ou de cobalt sont des corps qui ont la capacité de s'aimanter très fortement sous l'effet d'un champ magnétique extérieur. **Ces nanoparticules sont enrobées d'un polymère qui les rend invisibles au système immunitaire** et de molécules dont raffolent les cellules cancéreuses. Les nanoparticules excitées par un champ magnétique produisent **une élévation de la température au sein de la cellule cancéreuse**, jusqu'à environ 44°C, ce qui est suffisant pour la tuer. L'hyperthermie magnétique est donc **une solution très prometteuse** pour la thérapie du cancer puisqu'elle permet de décimer les cellules cancéreuses sans abimer, ou très peu, les cellules saines voisines. Des chercheurs coréens avaient réalisé un premier test sur des souris placées dans une bobine générant un champ magnétique alternatif pendant 10 minutes. Au bout de 4 semaines, les souris n'avaient plus

LE JOURNAL DE L'ASSOCIATION

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 47 en janvier 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

aucune trace de tumeur.

L'hyperthermie magnétique dans un autre essai avait **augmenté la survie** de patients avec glioblastome récurrent de 7 mois. A la suite de ce résultat prometteur plusieurs équipes parisiennes ont amélioré le résultat en utilisant des nanoparticules d'oxyde de fer, appelées **magnétosomes**, synthétisées à partir de bactéries magnétotactiques purifiées pour éliminer la plupart des endotoxines et des matières organiques, puis recouvertes de **poly-L-lysine** pour donner une suspension de nanoparticules stable et **non pyrogène (qui évite la fièvre)**. Ces magnétosomes revêtus de poly-L-lysine (M-PLL) se caractérisent par une puissance de chauffage plus élevée que leurs homologues chimiquement synthétisés actuellement utilisés dans les essais cliniques. L'efficacité antitumorale améliorée a été démontrée en administrant **500-700 µg de fer**, M-PLL à des tumeurs U87-Luc intracrâniennes de 1,5 mm - 3 mm et en exposant des souris à **27 sessions magnétiques toutes les 30 minutes** dans un champ magnétique alternatif de **202 kHz** et 27 mT. Chez 100% des souris traitées, **la tumeur avait complètement disparu 68 jours après l'implantation**. Les souris étaient **toujours vivantes un an plus tard** et considérées complètement guéries.

Pubmed : 28689117

Actualité 628 du 28/07/2017

L'initiation trop précoce (1-4 semaines) de la radiochimiothérapie après une craniotomie est associée à une diminution de la survie chez le gliome de haut grade

Ce sont plusieurs équipes américaines qui ont analysé la survie de nombreux patients opérés et qui ont constaté que la radiothérapie trop précoce pouvait être néfaste. Le protocole Stupp de la radiothérapie par rayonnement externe post-résection + temozolomide concomitant est la norme de soins pour les patients nouvellement diagnostiqués avec glioblastome, avec une utilisation accrue chez **l'astrocytome anaplasique**. Cependant, l'intervalle optimal entre la chirurgie et ces thérapies adjuvantes, son impact sur la survie, sont inconnus. Pour cette enquête, ils ont utilisé une vaste base de données d'assurance maladie pour identifier les patients

adultes ayant subi une craniotomie d'un néoplasme supratentorial au cours de la période **2005-2014** et qui ont commencé la radiothérapie + temozolomide dans le délai de 13 semaines après la chirurgie. **2535 patients** concernés ont été affectés à des groupes selon l'intervalle entre la chirurgie et le 1er traitement radiologique - jusqu'à 4 semaines - 5-6 semaines - 7-13 semaines.

-1098 patients ont commencé la radiothérapie + temozolomide **dans les 4 semaines** après la craniotomie - **1019 entre 5 et 6 semaines** - **418 entre 7 et 13 semaines**.

Il y avait une **variation régionale** importante dans le calendrier de traitement aux États-Unis. La survie a été calculée en fonction du temps écoulé entre la 1^{ère} craniotomie et la mort. L'étude a trouvé **une association significative entre la radiothérapie précoce et la diminution de la survie** puis aussi avec l'âge plus élevé et également chez le sexe masculin. La radiothérapie trop précoce, **avant 5 semaines**, était associée à **une survie nettement moindre que ceux dans le délai 5-13 semaines** après craniotomie. Il est prudent d'attendre.

Pubmed : 28744829

Actualité 632 du 22/08/2017

La résistance au temozolomide acquise dans la lignée cellulaire de glioblastome humain U251 est provoquée par une carence en réparation incompatible et peut être surmontée par la lomustine (CCNU).

C'est une équipe allemande qui s'intéresse à la résistance au temozolomide. Les chercheurs ont constaté que bien que le temozolomide entraîne une survie globale prolongée, l'évolution de la résistance représente un problème clinique important. Ils ont étudié l'efficacité de la radiothérapie et de la **lomustine (CCNU)** dans un modèle in vitro de résistance acquise au temozolomide avec la lignée de glioblastomes méthylées **MGMT U251** et sa sous-chaîne résistante au temozolomide dérivée **U251 / TMZ-R**. Au cours du processus d'évolution de la résistance in vitro, **U251 / TMZ-R a développé une déficience du gène de réparation MMR**, mais le statut de MGMT n'a pas changé. La combinaison

de CCNU et du temozolomide a montré **des résultats prometteurs** pour les deux lignées cellulaires. La carence RMP induite par CdCl₂ a **augmenté la cytotoxicité du CCNU**. Leurs résultats confirment la **déficience de MMR**, un **processus crucial pour l'évolution de la résistance au temozolomide**. Ces cellules de glioblastome résistantes aux temozolomide et déficitaires en MMR étaient particulièrement sensibles au CCNU et à la combinaison CCNU / temozolomide. L'efficacité de la radiothérapie a été conservée dans les cellules résistantes au TMZ. Par conséquent, le CCNU pourrait être préférentiellement considéré comme **une option de traitement pour le glioblastome récurrent MGMT résistant**.

Pubmed : 28825189

Actualité 633 du 14/09/2017

Le virus Zika a une activité oncolytique contre les cellules souches du glioblastome



Moustique tigre

Ce sont plusieurs équipes américaines dont Cleveland clinic qui étudient le potentiel du **virus Zika** pour **attaquer les cellules souches GSC de glioblastome**. Ils partent du constat que le cerveau ne contenant pas de lymphocytes est un sanctuaire pour les virus qui y sont nombreux. Le Zika est une maladie due à un arbovirus ou flavivirus ARN de la famille Flaviviridae, comme ceux de la dengue, de la fièvre du Nil Occidental (West Nile Fever) et de la fièvre jaune qui peut être transmis à l'homme par le biais d'un moustique de la famille Culicidae, **du genre aedes**, plus communément appelé **moustique tigre**. Il s'infecte en piquant un animal déjà porteur de la maladie ou même un humain. Chez la femme enceinte il passe à l'enfant et provoque des malformations surtout si l'infection a lieu dans les 2 premiers mois de grossesse. Les chercheurs, et ils ne sont pas les seuls, ont exploré l'utilisation thérapeutique du virus car ils s'attaquent aux cellules embryonnaires **assez voisines des cellules souches de glioblastome**,

GSC. Le flavivirus Zika (ZIKV), induit la mort cellulaire lors de la différenciation des cellules, les précurseurs neuronaux chez le fœtus en développement. Ils ont constaté que ZIKV a préférentiellement infecté et tué des cellules souches de glioblastome (GSC) par rapport à une descendance tumorale différenciée ou à des cellules neuronales normales. Les effets sur les CGC n'étaient pas une propriété générale des flavivirus neurotropiques, car le virus du Nil occidental a indistinctement tué à la fois des cellules de tumeur et des cellules neuronales normales. ZIKV a **épuisé les cellules souches GSC de patients cultivées in vitro**. De plus, les souris atteintes de glioblastome ont survécu plus longtemps. Leurs résultats suggèrent que ZIKV est un virus oncolytique qui peut privilégier les GSC et **avoir une efficacité thérapeutique chez les patients adultes atteints de glioblastome**.

Pubmed : 28874392

Actualité 634 du 14/09/2017

Un inhibiteur de tyrosine kinases multiple, le lenvatinib efficace dans le traitement de souris avec glioblastome avancé

C'est une équipe chinoise qui s'intéresse à un inhibiteur multiple de tyrosine kinases, le **lenvatinib**, qui a été validé pour progrès thérapeutique mineur dans la prise en charge du cancer de la thyroïde, au stade avancé ou métastatique, réfractaire à l'iode. Le lenvatinib est un agent anticancéreux multiple **qui cible les récepteurs 1 et 2 du facteur de croissance endothélial vasculaire, VEGFR**, le récepteur 1 du facteur de croissance des fibroblastes et le récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes **PDGFR β**. Les effets thérapeutiques du lenvatinib sur le glioblastome ont été étudiés in vivo et in vitro. La toxicité de la dose maximale (MDT) et les effets indésirables ont été identifiés chez des souris expérimentales. Les niveaux croissants des gènes pro-apoptose caspase -3, -8, -9 et -10 après le traitement de lenvatinib ont été déterminés par PCR transcription inverse, et l'apoptose des cellules des gliomes malins a été analysée par FACS. Le traitement in vivo avec du lenvatinib pour BV-2 portant des souris naines BALC / c ont été évalués

pour la suppression de la croissance tumorale et l'allongement à long terme de la survie. Le MDT du lenvatinib a été identifié comme étant de 0,24 mg, avec peu d'effets secondaires et une efficacité améliorée chez la souris. Le lenvatinib (0,24 mg) a augmenté significativement l'apoptose dans les lignées cellulaires de gliome BV-2, C6, BC3H1 et G422. La croissance tumorale a été significativement inhibée et les souris tumorales ont démontré une amélioration du taux de survie. Ils concluent que le lenvatinib peut être un traitement efficace et doit faire l'objet d'un essai clinique.

Pubmed : 28901423

Actualité 635 du 14/09/2017

L'affaire du Levothyrox



La ministre de la Santé Agnès Buzyn connaît bien GFME pour avoir lu le bulletin n° 36 Avril 2015-Juin 2015 qui lui rendait hommage et qui m'a chaleureusement remercié en retour d'une gentille lettre de remerciement. Elle a annoncé **le 15/09/2017** que l'ancienne formule du Levothyrox serait provisoirement disponible **sous 15 jours**. Les comprimés du laboratoire allemand **Merck Serono** agissent comme une thyroïde artificielle pour les patients dont leur glande située à la base du cou ne secrète pas, ou pas assez, d'hormones pour réguler leur corps. Sa composition a été **modifiée il y a six mois**, sur demande en 2012 de l'Agence nationale de sécurité du médicament (ANSM), le gendarme du médicament, pour une nouvelle formulation car selon leurs experts, la stabilité du médicament dans le temps n'était pas assez bonne et pouvait causer des désordres. La substance active (la lévothyroxine) variait, en effet, au sein même d'une même plaquette de 30. **Merck** a investi **32 millions d'euros**, pour une nouvelle version **mise en vente le 1er avril 2017**, le principe actif étant resté le même, mais l'excipient, le lactose, a été remplacé par du **mannitol**, un édulcorant naturel dans les chewing-gums qui était aussi utilisé, dans les années 1960 pour **réduire la pression intra-crânienne** et de l'acide

citrique, un conservateur alimentaire. Des patients se sont plaints de **douleurs** avec le nouveau médicament. L'ancien médicament sera disponible temporairement pour les rassurer.

Mais qui est donc René Gauducheau (1881-1968) qui a donné son nom au CLCC de Nantes fusionné aujourd'hui avec le CLCC Paul Papin d'Angers.

Les 2 centres, l'un à Angers et l'autre à Nantes, distants de 90 kilomètres via la A11, ont fusionné le 21 janvier 2011 sous l'entité ICO, Institut de Cancérologie de l'Ouest, avec le siège à Angers confié au Professeur Mario Campone. Ensemble ils occupent le 3^{ème} rang français avec 45.000 patients traités/an.

René-Maurice-Auguste Gauducheau (1881-1968) est fils d'un médecin d'origine vendéenne, parent de Georges Clémenceau, René Gauducheau a fait des études de médecine à Nantes, sa ville natale, puis à Paris, en qualité d'interne des hôpitaux de 1907 à 1912.

Il est ensuite médecin radiologiste des hôpitaux de Nantes en juin 1914. Mobilisé en août, il est envoyé au front dans l'Infanterie et l'Artillerie en qualité de médecin-chef des voitures radiologiques puis rejoint l'armée d'Orient (Salonique) et termine la guerre comme chef du service radiologique de l'armée française d'Italie. De retour à Nantes, il œuvre pour la création d'un centre spécialisé dans les traitements anticancéreux, légalement rattaché aux Hospices Civils de Nantes, à l'Hôtel Dieu dont il devient le 1er directeur le 29 mars 1924.

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

1 • (09/2017), phase III, France, 8 centres, immunothérapie avec nivolumab + radiothérapie versus temozolomide + radiothérapie pour patients nouvellement diagnostiqués avec glioblastome MGMT non méthylé. (CheckMate 498).

Pour la France, 8 centres, Bobigny, Lyon, Lille, Marseille, Paris, Rennes, Toulouse et Nancy. Se renseigner, on recrute.

2 • (09/2017), Phase III, France, 8 centres, immunothérapie avec temozolomide + radiothérapie + nivolumab ou placebo, pour les patients nouvellement diagnostiqués avec glioblastome MGMT méthylé