

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

1 • (04/2019), Phase I, Etats-Unis, MD Anderson, Pet Scan F18 (fluciclovine) pour mesurer la taille de la tumeur contre IRM avec agent de contraste d'imagerie chez les patients traités par radiothérapie.

Les patients reçoivent le F18 de fluciclovine par voie intraveineuse (IV) et subissent 4 scanners TEP/TDM sur 10 minutes, associés à une IRM standard de traitement dans les 14 jours précédant la résection tumorale maximale initiale, dans les 7 jours précédant le début de la radiothérapie, 28 jours après la fin de la radiothérapie et 6 mois après la fin de la radiothérapie.

2 • (04/2019), Phase I, Etats-Unis, John Hopkins, test de tolérance de 3 immunothérapies ajoutées au nivolumab, sur glioblastome récurrent, l'anticorps monoclonal anti-GITR MK-4166, l'inhibiteur de IDO1 INCB024360 et l'ipilimumab. 3 bras :

Bras A : nivolumab + anti - GITR - MK4166

Bras B: nivolumab + inhibiteur de l'IDO1 INCB024360

Bras C: nivolumab + ipilimumab

Cette recherche vise à déterminer s'il est sans danger de donner du nivolumab avec d'autres médicaments d'immunothérapie ciblés contre le glioblastome récurrent.

3 • (05/2019), Phase non précisée, France, ICM Val d'Aurelle Montpellier Evaluation De La Perception De La Mémoire Dans Les Cancers Du Système Nerveux Central Et Non Central Et Le VIH (PROMESSE)

Un questionnaire de 20 minutes est mené par un neuropsychologue expérimenté ou un oncologue dans chaque centre pendant les soins standard. Selon les résultats des questionnaires et du test, les patients seront adressés et gérés par un neuropsychologue, un psychologue clinicien, un psychiatre ou

un orthophoniste.

4 • (05/2019), Phase II, Etats-Unis, Los Angeles, test du Ramipril pour prévenir la perte de mémoire chez les personnes atteintes de glioblastome.

Il s'agit d'étudier un médicament oral, le **Ramipril**, visant à prévenir le déclin cognitif chez les patients atteints de glioblastome et recevant une irradiation cérébrale partielle + temozolomide. Dosage entre 2,5 à 5 mg à prendre pendant 4 mois.

5 • (04/2019), Phase 1, San Francisco, BGB-290 + temozolomide dans le traitement des gliomes de grade I-IV avec mutation IDH 1-2

Cet essai de phase I étudie les effets secondaires et la meilleure dose de **BGB-290 + temozolomide** chez des adolescents et de jeunes adultes présentant un gliome de **grade I-IV** avec mutation IDH1/2 nouvellement diagnostiqué ou réapparu. Le BGB-290 peut arrêter la croissance des cellules tumorales en bloquant certaines des enzymes nécessaires à la croissance cellulaire.

Elle nous a quitté

• Le 06/04/2019, **Yvette**, 62 ans, la femme de Jean-Yves

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

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

GFME qui apparaissait depuis plusieurs mois en **3^{ème} position en saisissant glioblastome** sur Google est désormais à la **8^{ème} place depuis Mars dernier**. Google m'avait prévenu qu'il ne voulait plus référencer les sites non sécurisés. Tous les sites qui précèdent gfme sont des sites sécurisés en https.

Par contre si je saisis en recherche **glioblastome sécurisé, GFME** apparaît en **1^{ère} position**. Comme je ne peux pas sécuriser le site GFME chez Free, les visites chez Free ont fortement chuté alors que celles chez 1 et 1 qui héberge le site sécurisé de GFME ont fortement augmenté.

GFME, assemblée générale du 18/06 au 06/07/2019 par Internet et par courrier, des dons en très forte baisse 141 membres ont reçu une invitation à approuver le compte-rendu que j'ai fait pour les 12 derniers mois. Ce compte-rendu est consultable sur le site Internet et d'un simple clip sur un lien on peut aussi voter. La situation financière est satisfaisante. L'avoire CCP qui était au 01/06/2018 de **8970,69 €** a baissé au cours de l'exercice pour être au 31/05/2019 de **7482,77 €**. Nos dépenses sur l'année 2018-2019 sont de **3712,42 €** et les recettes (dons + renouvellements + adhésions) de **2224,50 €** soit **une perte pour l'exercice de 1487,92€**. L'adhésion est de 15,00 € et **le renouvellement passe de 7,50 € à 8,50 €** car les timbres, 7 par adhérent chaque année, ont augmenté.

Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook

GFME c'est aussi 2 mailing-listes, l'une pour les glioblastomes de grade IV qui totalise **441 membres** et une autre pour les gliomes II et III de **281 membres**, soit un total de **722 membres**. Le nombre de messages sur la liste GFME des glioblastomes, entre le 1/6/2018 et le 31/05/2019 a été de **244** et sur la liste **astrocytome-gfme** des gliomes de grade II-III de **42**.



Le mot du Président

J'ai mis, en photo de ce numéro, le **Docteur Emilie Le Rhun**, neuro-oncologue au CHU de Lille, depuis 2007 et qui consulte aussi au CLCC Oscar Lambret depuis 2005 ainsi qu'à l'hôpital de Valenciennes depuis 2007. Elle commence ses études de médecine à Brest en 1999 qu'elle quitte pour la neurologie de 1999 à 2003 au CHU de Lille puis en 2008 elle choisit définitivement la neuro-oncologie. Les principaux domaines de recherche du Dr Le Rhun sont les métastases cérébrales, les métastases leptoméningées et les soins palliatifs. Elle siège au comité de rédaction de la Neuro-Oncologie et a co-écrit et souvent présenté plus de 40 publications dans le domaine de la recherche clinique en neuro-oncologie. Elle préside le

comité sur les métastases du SNC de l'EORTC et a présenté une recherche que l'on peut consulter sur Internet lors de la dernière réunion à Marseille les 21 et 22/09/2018. Parlant l'anglais elle participe à divers comités de direction sur les gliomes, les métastases cérébrales et les soins palliatifs de l'EANO. **Bravo Emilie !**

Un ASCO 2019 bien décevant pour la France

Chaque année, à Chicago, du dernier vendredi de mai au 1er mardi de juin se tient la conférence annuelle de l'oncologie. Au cours de cette réunion **64 présentations** ont été faites sur les tumeurs de cerveau, **pour la France 1 seule, la 2041**, sur POLA des oligodendrogliomes anaplasiques. En entrée, la 2000 présentait les résultats de CATNON ou la concomitance temozolomide et radiothérapie **sur gliome anaplasique sans codéletion 1p/19q**, par la plupart des pays dont la France avec l'ICM. **Aucun gain pour ceux qui n'ont pas IDH1 muté, c'est-à-dire bien peu des glioblastomes**. La plupart des présentations étaient celles des grands centres américains, **Duke** qui continue avec PVSRIPO, **Dana Farber** avec un vaccin CMV cytomegalovirus et le **SurVaxM**, **MD Anderson** avec le talazoparib contre EGFR, **Clinique Cleveland** avec le **SurVaxM**. La seule qui a retenu l'attention des journalistes est celle du vaccin **SurVaxM, SVN53-67/M57-KLH**, présentation **2041** en 2018, juste avant la 2042 présentée par Emilie Le Rhun. Ce SurVax est un médicament orphelin aux Etats-Unis, **antisurvivine** conçu pour stimuler une réponse immunitaire en ciblant la survivine de l'antigène spécifique de la tumeur. C'est un essai de phase 2 déjà testé sur 60 glioblastomes nouvellement diagnostiqués et qui semble actif. Les malades avec un taux élevé de survivine ont de bons résultats de survie.



Actualité 684 du 28 février 2019

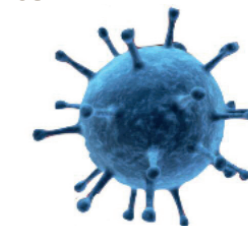
L'immunothérapie avant la chirurgie peut être efficace dans le traitement des personnes atteintes d'un glioblastome récurrent.

C'est une étude menée par UCLA qui suggère que, pour les personnes atteintes de glioblastome récurrent, l'administration **d'un médicament d'immunothérapie avant la chirurgie est plus efficace** que l'utilisation ultérieure du médicament. Ces dernières années, il a été démontré que les médicaments d'immunothérapie sont utiles dans le traitement des personnes atteintes d'un cancer avancé ou métastatique, mais hélas ces médicaments n'ont pas encore apporté de bénéfice sur le glioblastome. L'étude montre pour la première fois que le **pembrolizumab**, un médicament inhibiteur du point de contrôle immunitaire plus connu sous le nom de Keytruda, peut être efficace dans le traitement des personnes atteintes d'un glioblastome récurrent. **Dans l'étude, les personnes traitées avec le médicament avant la chirurgie vivaient près de deux fois plus longtemps**. Les résultats sont très encourageants selon l'auteur de l'étude. L'essai s'est déroulé dans 7 centres médicaux des États-Unis

sur 35 personnes avec glioblastome récurrent et pouvant subir une 2^{ème} chirurgie. 16 ont reçu pembrolizumab avant leur chirurgie et 19 ont reçu le médicament par la suite. Ceux qui ont reçu le médicament avant la chirurgie ont survécu en moyenne **417 jours** alors que ceux qui ont reçu le médicament après la chirurgie n'ont vécu que 2 fois moins longtemps, **228 jours** de moyenne. L'équipe teste actuellement cette technique avec d'autres vaccins et d'autres inhibiteurs des points de contrôle. **Publication sur le site d'UCLA**

Actualité 689 du 8 mai 2019

Le traitement par l'OHSV, virus herpès simplex oncolytique, augmente l'accès du trametinib aux tumeurs cérébrales



L'hyperactivation de la voie de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK est exploitée par les cellules de gliome pour favoriser leur croissance et éviter l'apoptose. **L'activation de MEK** dans les cellules tumorales peut augmenter la réplication des virus HSV-1 supprimés par ICP34.5, mais paradoxalement, son activation dans les macrophages associés à une tumeur favorise la signalisation pro-inflammatoire pouvant

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 54 en octobre 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 8,5 euros.

Reçu fiscal pour déduction d'impôt de 66%.

CCP Marseille 15.349.73N

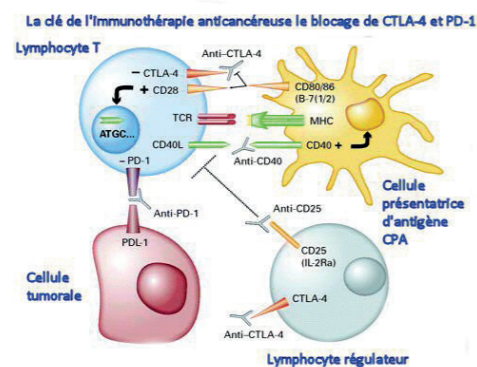
inhiber la réplication et la propagation du virus. L'équipe américaine a étudié le blocage de la signalisation MEK par **trametinib + vaccin** avec le **HSV-1 oncolytique** (OHV) sur les tumeurs cérébrales. Des cellules de gliome infectées co-cultivées avec de la microglie ou des macrophages traités avec ou sans trametinib ont été utilisés pour tester l'effet du trametinib sur les macrophages/microglies. Des souris immunodéficientes et immunocompétentes porteuses de gliome humain et de souris intracrâniennes ont été utilisées pour évaluer l'efficacité antitumorale. In vivo, l'analyse a révélé **une pénétration accrue du trametinib** par la barrière hémato-encéphalique après le traitement par le VIH. Le trametinib, inhibiteur de MEK kinase a entraîné une réduction significative de la sécrétion de TNF- α provenant de la microglie et des macrophages en réponse à un traitement par le VHSO et **une augmentation de la survie** des souris porteuses de gliome. Le traitement combiné a activé l'immunité à médiation cellulaire par les lymphocytes T CD8 + et a augmenté la survie dans ce modèle murin immunocompétent porteur de gliome. Cela justifie l'utilisation chez l'homme du **traitement de combinaison OHSV + trametinib** pour le traitement des tumeurs cérébrales. **Pubmed : 31063549**

Actualité 686 du 18 avril 2019
Coïncidence entre l'âge croissant, l'immunosuppression et l'incidence pour les patients avec glioblastome

C'est une équipe américaine qui constate avec l'âge croissant une immunosuppression. Des travaux précédents avaient mis en évidence une association négative entre le **vieillesse** avancé et le **benefice** en termes de survie après traitement par **immunothérapie** dans un modèle expérimental de tumeur cérébrale. Étant donné le succès clinique récent de la phase III de l'immunothérapie chez les patients atteints de nombreux types de cancer, mais pas chez les patients atteints de glioblastome, ils ont émis l'hypothèse que **le vieillissement améliorerait l'immunosuppression dans le cerveau** et contribuait au manque d'efficacité de l'immunothérapie pour améliorer la survie chez les patients

atteints de gliome malin. La proportion de personnes âgées ≥ 65 ans, augmente considérablement depuis 100 ans. Au fil du temps, l'augmentation du nombre de citoyens âgés aux États-Unis a été corrélée à une augmentation de l'incidence et du **taux de mortalité associés au cancer** primitif du cerveau et à d'autres cancers du SNC. Avec le vieillissement avancé, l'expression de l'ARNm humain pour les facteurs associés à l'immunorégulation, notamment **l'indoleamine 2,3 dioxygénase 1 (IDO)** immunosuppressive, **PD-L1**, ainsi que le marqueur de surface des cellules dendritiques, **CD11c**, augmentent dans le cerveau des sujets humains normaux, coïncidant avec une augmentation des taux de Treg immunosuppresseurs en circulation et une diminution du taux de CD8 + et des cellules T dans le sang périphérique. Il est frappant de constater que ces changements sont prononcés au maximum dans **le groupe des 60 à 69 ans**, l'âge médian d'un diagnostic de glioblastome. Il y a **une association significative entre le vieillissement humain normal et une immunodépression accrue** dans le cerveau, particulièrement tard dans la vie. Le vieillissement réduit l'immunosurveillance normale et contribue à l'initiation ou au développement des cellules de glioblastome. **Pubmed : 30971917**

Actualité 687 du 23 avril 2019
Corrélat immunitaires et génomiques de la réponse à l'immunothérapie anti-PD-1 dans le glioblastome



C'est une étude américaine qui publie cette étude sur les inhibiteurs des points de contrôle immunitaires qui sont efficaces dans plusieurs types de cancers mais **leur efficacité a été rare** et imprévisible dans les tumeurs de cerveau comme le

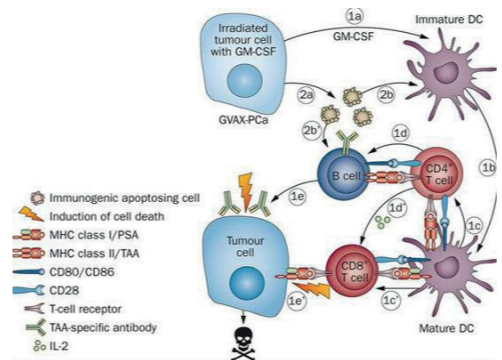
glioblastome, où **moins de 10% des patients présentent des réponses à long terme**. Pour comprendre les déterminants moléculaires de la réponse immunothérapeutique dans le glioblastome, ils ont analysé **66 patients, dont 17 répondeurs à long terme**, au cours du traitement standard et après **le traitement par des inhibiteurs de PD-1 (nivolumab ou pembrolizumab)**. Les analyses génomiques et transcriptomiques ont révélé un **enrichissement significatif des mutations de PTEN** associé à des signatures d'expression immunosuppressives chez les non-répondeurs, ainsi qu'un **enrichissement des modifications de la voie MAPK** (PTPN11, BRAF) chez les répondeurs. L'étude montre que **la réponse clinique à l'immunothérapie anti-PD-1** dans le glioblastome est associée à des altérations moléculaires spécifiques, à des signatures d'expression immunitaire et à une infiltration immunitaire reflétant l'évolution clonale de la tumeur au cours du traitement. **Pubmed : 30742119**

Actualité 688 du 12 février 2019
Survie à long terme d'un glioblastome après guérison par vaccin d'une colite à cytomégalovirus

C'est une équipe américaine qui signale la guérison d'un glioblastome. L'activation du système immunitaire contre les cellules tumorales est la base de l'immunothérapie et vise à faciliter la surveillance immunitaire à long terme et la suppression des tumeurs. Le cytomégalovirus (CMV) est devenu une cible immunologique dans le glioblastome, car il a été démontré que **les cellules tumorales exprimaient les protéines IE1 et pp65 associées au CMV**. La thérapie vaccinale ciblant les antigènes du CMV a permis d'améliorer les résultats en matière de survie à long terme. L'équipe rapporte le cas d'une femme de 69 ans atteinte de glioblastome ayant survécu 7 ans après le diagnostic. Après la résection de la tumeur, la patiente n'a reçu que **radiothérapie + temozolomide**, qui s'est compliqué de colite à cytomégalovirus. Bien que n'ayant pas reçu de cycles de temozolomide adjuvant, la malade a eu une survie sans progression de 5 ans avant de nécessiter une nouvelle résection pour

nécrose par rayonnement. Après la résection, le patient a survécu encore 2 ans. La tumeur de la patiente devenue positive pour les antigènes IE1 et pp65 du CMV, on suppose qu'elle a développé une réponse immunitaire contre le CMV qui a contribué à la **surveillance antitumorale** et à la survie prolongée. **Pubmed 30948314**

Actualité 690 du 15 mai 2019
L'immunothérapie triple association vaccin GVAX + anti-PD-1 + anti-OX40 est très efficace contre le gliome intracrânien murin.



C'est encore une équipe américaine qui évalue le traitement d'association anti-PD-1 + vaccination stimulant GM-CSF + anti-OX40, sur un modèle de gliome murin. Les traitements ont été administrés aux jours 3, 6 et 9 après l'implantation intracrânienne de cellules de gliome dans les lobes frontaux droits des souris. La vaccination a consisté en une implantation sous-cutanée de cellules GL261 irradiées conçues pour exprimer le GM-CSF. L'association d'une immunothérapie anti-PD-1 + vaccination ou immunothérapie anti-OX40 améliore la survie des souris porteuses de GL261 par rapport à une monothérapie. L'immunothérapie **triple association**, vaccination GVAX stimulant GM-CSF + anti-PD-1 + anti-OX40 permet **la survie à long terme chez toutes les souris**. On attend de voir chez l'homme. **Pubmed : 31069135**

Actualité 691 du 23 mai 2019
Un nouvel inhibiteur de STAT3, HJC0152 a une activité antitumorale forte sur le glioblastome

Ce sont les chinois et **MD Anderson** qui s'intéressent à un nouvel inhibiteur de STAT3, **HJC0152**. L'expression et l'activation aberrantes du transducteur

de signal et de l'activateur de la transcription 3 (STAT3) sont impliquées dans plusieurs tumeurs malignes, y compris le glioblastome, et sont corrélées à de piètres résultats chez les patients atteints de glioblastome, faisant de STAT3 une cible thérapeutique potentielle. Ils ont récemment mis au point un composé à petites molécules, actif par voie orale et doté d'une activité anti-STAT3, **HJC0152**. Ils ont constaté que **HJC0152 inactivait bien STAT3** en inhibant la phosphorylation du résidu Tyr705. In vitro, HJC0152 a inhibé la prolifération et la motilité des cellules de glioblastome, induit l'apoptose et amélioré la chimiosensibilité des cellules de glioblastome. **HJC0152 a inhibé la croissance des xénogreffes** de glioblastome. Cette étude justifie un essai chez l'homme de HJC0152 en tant que thérapie ciblant STAT3 pour le traitement du glioblastome humain. **Pubmed : 31105997**

Actualité 692 du 16 juin 2019
La perturbation temporaire de la barrière hémato-encéphalique par une échographie pulsée de faible intensité augmente la délivrance dans le cerveau du carboplatine et son efficacité dans les modèles précliniques de glioblastome

C'est le service recherche à **La Salpêtrière** qui dans le cadre Gliotex a réalisé des essais **d'ultrasons** sur le cerveau de souris. Il y a peu de chimiothérapies efficaces contre le glioblastome car la barrière hémato-encéphalique (BHE ou BBB en anglais, Blood Brain Barrier), très resserrée empêche la pénétration du sang au cerveau des grosses molécules. L'ouverture de barrière hémato encéphalique BBB induite par les ultrasons (US-BBB) s'est révélée augmenter la pénétration de multiples agents chimiothérapeutiques dans le cerveau dans des modèles animaux. Dans cette étude, l'activité antitumorale de la chimiothérapie au carboplatine avec et sans **US-BBB** a été étudiée dans plusieurs modèles de souris avec des xénogreffes de glioblastome. La concentration inhibitrice médiane (CI50) qui mesure l'efficacité d'un composé comme le carboplatine a été mesurée sur deux lignées cellulaires de glioblastome dérivées de patients (U87 et U251). Ensuite, U87 a été greffé en

sous-cutané sur un modèle de souris nue (immunodéprimée, sans poil) afin de tester la réponse in vivo de la tumeur au carboplatine en l'absence de BBB. Enfin, des souris nues portant des lignées cellulaires de glioblastome par des xénogreffes orthotopiques ont été randomisées en 4 groupes expérimentaux:
 -(1) non traité
 -(2) échographie ultrasons US-BBB seul
 -(3) carboplatine seul
 -(4) carboplatine + US- BBB.
 Les souris ont été traitées une fois par semaine pendant 4 semaines et surveillées pour la toxicité, la croissance tumorale et la survie. Le Carboplatine + US-BBB **a augmenté la survie et réduit la croissance tumorale** chez les souris porteuses de glioblastome par rapport au carboplatine seul, **avec une augmentation de 4,2 fois de la pénétration du carboplatine dans le cerveau**, sans troubles neurologiques. L'efficacité du carboplatine a été améliorée chez les modèles de souris porteuses de glioblastome avec US-BBB et semble être une chimiothérapie prometteuse par ce procédé. **Pubmed : 31197598**

Mais qui est donc Léon BERARD (1870-1956) qui a donné son nom au CLCC de LYON

Léon Bérard est né dans le Jura à Morez le 17 février 1870 et décédé à 86 ans à Lyon le 2 septembre 1956. A 20 ans il est externe puis ensuite chef de clinique. Il est reçu à l'agrégation en 1898 puis nommé **chirurgien** des hôpitaux en 1911 à 45 ans. Dès 1917, pendant la guerre, Léon Bérard effectue quelques essais de **radiothérapie** dans son service de chirurgie de **l'hôtel-Dieu**. C'est en 1923 qu'il va inaugurer, sous le dôme de l'hôtel-Dieu, dans des préfabriqués, l'un des premiers centres anticancéreux de France. Il a pour amis **les frères Lumière**, Auguste et Louis, des industriels. Le premier est biologiste de formation, le second, chimiste et à 2 en 1895, ils inventent le cinématographe, un appareil qui permet d'enregistrer une suite de photographies pour les restituer avec une impression de mouvement. Léon Bérard et sa clinique chirurgicale **quitteront en 1934 l'hôtel-Dieu** pour le nouvel **Hôpital Edouard Herriot**, conçu en 1905 et terminé en 1933. **Source : Wikipédia**