

**Unis, Allemagne, Italie, Pays-Bas, Belgique, Brésil, Corée, Mexique, Royaume Uni, ABT-414 + RT + temozolomide (Stupp) pour glioblastome nouvellement diagnostiqué avec EGFR ++.**

AVT-414 est un inhibiteur EGFR en intraveineuse. Pour patients avec une amplification.

**2 • (08/2015), Phase I/II, Etats-Unis, Vaccin EGFRβ et lymphocytes T autologues pour glioblastome récurrent**

Le vaccin cible EGFR de type sauvage et muté EGFRvIII.

**3 • (10/2015), Phase I/II, Etats-Unis, ACP-196 pour glioblastome récurrent**

ACP-196 est un inhibiteur oral de la tyrosine kinase Bruton (BTK) voisin de l'ibrutinib contre les lymphomes et la leucémie lymphoïde chronique LLC.

**4 • (12/2015), Phase 0, Etats-Unis, ixazomib Citrate MLN9708 pour glioblastome.**

MLN9708 est un marqueur de tumeur pour la chirurgie. Médicament oral à prendre 3 heures avant la chirurgie.

**5 • (11/2015), phase I/II, Canada, AZD2014 pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.**

AZD2014 est un inhibiteur des kinases mTORC1/mTORC2

**6 • (09/2015), phase I/II, Etats-Unis, Illinois, pembrolizumab de Merck + radio-chimiothérapie (Stupp) pour glioblastome nouvellement diagnostiqué**

Le pembrolizumab est un vaccin anti-PD1.

**7 • (11/2015), phase I, Etats-Unis, MD Anderson, crenolanib bésylate, CP-868, 596-26 pour glioblastome récurrent ou réfractaire et amplification du gène PDGFRA**

Crenolanib est un FLT3-TKI, inhibiteur du récepteur tyrosine kinase FLT3 et aussi des récepteurs α et β du facteur de croissance plaquette dérivé PDGFR dont le gène est sur le chromosome 4.

**8 • (09/2015), phase I, Duke, Durham, Nivolumab + phase II, Etats-Unis,**

**Caroline du Nord, Sym004 pour glioblastome récurrent.**

Sym004 développé par Symphogen un laboratoire danois à Copenhague a été racheté récemment par Merck. C'est un inhibiteur EGFR qui a l'air d'être prometteur pour que Merck s'y intéresse.

**9 • (11/2015), phase 3, France et de nombreux pays européens, Etats-Unis, Japon, nimolunab de Bristol-Myers Squibb + radiothérapie versus temozolomide + radiothérapie (Stupp) pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.**

Le nimolunab est un anti-PD1

**Ils nous ont quittés**

- Le 25/10/2015, **Anne**, 32 ans, la belle fille de Xavier
- Le 09/11/2015, **Kevin**, 27 ans, le mari de Cindy
- Le 13/11/2015, **Lola**, 17 ans, la fille d'Eric (en photo)
- Le 20/11/2015, **Claude**, 59 ans, le mari d'Agnès

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



**Les mailing-listes, des membres en progrès, des messages en baisse**

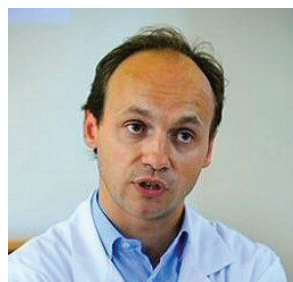
GFME avec ses 2 mailing-listes totalise **665 membres (401+265)** contre **657 (392+265)** le trimestre dernier (+1,2%). La liste astrocytome-gfme qui totalise **265 membres** a été créée il y a 10 ans le 1/5/2005 et a connu son apogée

en 2008 avec **1150 messages** dans l'année, 3,5 messages/jour. Pour les 11 premiers mois de l'année 2015, **49 messages** seulement, contre **59** pour les 11 premiers mois de 2014 (-17%) soit 0,15 messages par jour. La crise de 2008 n'a donc pas été qu'économique.

La liste gfme qui totalise **401 membres** a été créée il y a 13 ans, le 13/08/2002. Elle a connu son apogée en 2008 avec **947 messages pour le seul mois de juin**, et **6361 messages** dans l'année 2008 soit **17,5 messages** par jour contre **884** pour les 11 premiers mois de 2015, même pas le chiffre de juin 2008 contre **926** pour les 11 premiers mois de 2014 (-4,5%), 2,5 messages/jour.

**La fréquentation du site en hausse constante, au-delà de 1000 visites/jour**

La fréquentation du site est en constante augmentation depuis août dernier et en progrès sur 2014. Sur les 11 premiers mois de l'année 2015, **326610 visites** contre **325088 visites** sur les 11 premiers mois de 2014 (+0,5%), soit 975 visites/jour en moyenne. Le référencement par Google s'est amélioré et Bing l'autre moteur de recherche nous place en tête, place que nous avons occupé longtemps avec Google et que nous retrouverons. Il reste encore quelques pages à rendre compatibles avec les téléphones mobiles. Dans l'ensemble les chiffres sont encore très satisfaisants.



**Le mot du président Bonne année 2016**

L'année 2015 restera marquée par les nombreux attentats terroristes qui ont commencé très tôt le 7 janvier au siège de Charlie Hebdo et se sont poursuivis le 13 novembre en divers endroits de Paris. Cabu, Wolinsky seront les premières victimes d'une longue liste. Je veux aussi faire part de toute ma tristesse à Eric Ouzounian, webmaster de l'ARTC qui a perdu le 13 novembre, sa fille Lola, 17 ans, qui assistait au concert du Bataclan. Je souhaite à tous, malgré tous ces deuils, malgré la maladie, la perte d'un être proche, de joyeuses fêtes de fin d'année et une très bonne année 2016. Pour ce numéro, GFME a enquêté sur

la façon d'améliorer les résultats des traitements habituels, le temozolomide et l'Avastin (bevacizumab) avec l'Honobiol extrait du magnolia, la coibamide, un depsipeptide naturel extrait d'une cyanobactérie, la nobiletine, une flavone polyméthoxylée qui inhibe la croissance et la migration cellulaire des gliomes, un traitement qui ne coûte pas très cher car le produit se trouve dans la pelure des agrumes et le resveratrol. Ce numéro rend hommage au professeur Alexandre Carpentier pour un dispositif implantable d'ultrasons qui ouvre la barrière sang-cerveau au carboplatine, une superbe synergie entre la neuro-chirurgie et l'oncologie.

**GFME une association active, un site Internet constamment actualisé avec les dernières recherches et optimisé pour les téléphones mobiles et tablettes.**

Le monde de l'Internet a beaucoup changé et aujourd'hui 1 personne sur 2 consulte internet depuis son téléphone portable ou sa tablette. Les sites construits il y a quelques années doivent être totalement revus. J'ai passé des dizaines d'heures à modifier une par une les 1500 pages HTML du site GFME. Un site n'est pas adapté mobile si la page demandée ne s'affiche pas totalement et lisiblement sur l'écran de votre téléphone mobile. J'ai profité de cette mise à niveau mobile pour rendre les pages plus agréables et plus faciles à lire. C'est ainsi qu'en à peine 10 minutes, en cliquant simplement sur le lien « suite », en haut et à droite de la dernière recherche publiée, on peut revoir, une par une, les **537 recherches** traduites et publiées en **15 ans**. La fréquentation du site repart à la hausse **1050 visites/jour en novembre 2015**. Google nous référence aussi chaque page nouvelle dans la journée.

C'est une équipe de **Taiwan** qui étudie l'Honokiol, un biphénol, une petite molécule extraite du **magnolia**, un arbre connu pour ses jolies fleurs au parfum agréable. Cette petite molécule qui traverse bien la barrière sang-cerveau a fait l'objet de nombreuses publications concordantes. L'équipe a étudié l'action de l'Honokiol sur 2 populations de cellules de glioblastome GBM8401, les **PP** (parent populations), les cellules parentes, et les cellules souches CSCs, **SP** (stem population, population souche), celles qui possède des marqueurs cellulaires tels que **nestin, CD133 et Oct4**. L'équipe a aussi étudié l'expression des gènes d'auto-renouvellement des cellules souches, tels que SMO, Notch3. D'autres expériences depuis 2 ou 3 ans avaient des conclusions identiques. L'Honokiol a bien inhibé la prolifération des deux sous populations, celle des cellules parentes **PC** et celle des cellules souches **SP** (stem population, population souche) de glioblastome GBM8401 d'une manière dose-dépendante, avec **IC50** (réduction de 50%) à **5,3±0.72 et 11±1,1 µM**, respectivement. Les proportions de **SP** dans les cellules GBM8401 ont été réduites par l'Honokiol de **1,5% à 0,3%** à la dose de **2,5 µM** et à **0,2%** à **5µM**. Les cellules **SP** (souche) ont paru avoir une plus haute expression de **MGMT** et une plus grande résistance au temozolomide que les cellules parentes. La résistance au temozolomide réduite faiblement par un inhibiteur **MGMT** comme **O6-BG** était considérablement réduite avec l'addition d'Honokiol. Une

telle amélioration considérable était accompagnée d'une plus importante apoptose, d'une plus grande régulation vers le bas de **Notch3** dans les cellules **SP** (souche). Ces données indiquent qu'Honokiol peut avoir des avantages cliniques considérables pour les malades avec glioblastome qui sont réfractaires à la chimiothérapie de temozolomide. Nos amis américains prennent tous **Honopure** qui améliorerait non seulement l'efficacité du temozolomide, mais aussi celle du bevacizumab (Avastin), 2 capsules de 500 milligrammes par jour. On peut commander le produit chez Amazon, 117 € les 120 capsules.

**Pubmed : 25763821**

**Avastin, est-ce la fin de route des antiangiogéniques ?**

Cette année, au congrès de la société de neuro-oncologie qui se tenait à San Antonio au Texas du 20 au 22/11/2015, présentation d'un essai de phase III EORTC 26101 comparant lomustine (CCNU) seul contre la combinaison d'Avastin (bevacizumab) et lomustine. Cet essai ne montre **aucun avantage de survie au bevacizumab** additionné à la lomustine. Résultats décevants comme le furent les 2 essais **Avaglio** et EORTC de bevacizumab ajouté au protocole Stupp présentés à l'ASCO 2013. Mais cela ne veut pas dire nécessairement la fin de la route pour Avastin comme option de traitement pour les malades GBM. La FDA doit réexaminer encore les données après son approbation rapide. En outre,

**Actualité n° 538 du 15/12/2015**

**Élimination de la population de cellules souches (SP) et accroissement de la sensibilité au temozolomide par l'Honokiol dans les cellules de glioblastome**



Création Eurocolor : 04 91 33 12 60

**Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 40 en avril 2016**

**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



Avastin est enquêté actuellement en combinaison avec d'autres traitements dont un essai de phase II avec Rintega (rindopepimut) qui **montre des résultats propices**. D'autres résultats prometteurs ont été annoncés avec **VB-111**. Source SNO.

Actualité n° 537 du 15/12/2015

**La concentration de carboplatine dans la tumeur augmentée après ouverture de la barrière sang-cerveau en utilisant un appareil à ultrasons implantable.**



C'est une grande équipe française qui constate que la chimiothérapie de carboplatine n'a qu'une modeste activité car elle traverse faiblement la barrière sang-cerveau. Comme les ultrasons sont déviés par la boîte crânienne, ils ont utilisé un petit appareil implantable qu'il place à l'intérieur du cerveau contre la boîte crânienne pour chauffer et dilater les vaisseaux sanguins du voisinage. Pour cette étude, ils ont utilisé un primate afin de connaître la concentration dans la tumeur de carboplatine qui a été administré en intraveineuse pendant 60 minutes. Le sang et les échantillons de cerveau ont été analysés à la mort de l'animal qui a eu lieu 60 min après la fin d'administration du carboplatine. Les concentrations en platine dans le plasma et la tumeur mesurées par spectrométrie de masse ont permis de constater qu'elle était très augmentée de **5,2 fois** dans la région de 3,9 cm3 irradiée par l'appareil à ultrason américain US Beam, avec une plus haute concentration dans les structures anatomiques vascularisées. A 5 et 10 mm de l'axe de l'appareil à ultrasons, les concentrations de platine ont été augmentées légèrement **2,2 fois et 1,3 fois** respectivement. L'étude démontre qu'ouvrir la barrière sang-cerveau à l'aide d'un transducteur d'ultrasons

implantable rehausse la distribution dans le cerveau de carboplatine d'une façon régionale. Ce traitement est actuellement en essai clinique de phase I/II (NCT02253212) organisé par les hôpitaux de Paris et conduit par le professeur Alexandre Carpentier depuis juillet 2014 et se poursuivra jusqu'en juillet 2017. Une première estimation est prévue en juillet prochain. Tous les renseignements sur le site de clinicaltrials Sonocloud + carboplatine. **Pubmed : 26645405**

Actualité n° 534 du 19/11/2015

**La coibamide, un depsipeptide naturel extrait d'une cyanobactérie, inhibe l'expression de VEGFA/VEGFR2 et supprime la croissance de la tumeur des xénogreffes de glioblastome**

C'est une équipe de l'Oregon qui s'intéresse à la **coibamide A**, un depsipeptide cytotoxique isolé d'une cyanobactérie trouvée dans une réserve marine du parc national de Coiba au Panama. L'équipe a fait des essais avec des cellules U87-MG et SF-295 de glioblastome qui ont montré une capacité migratoire et envahissante réduite avec arrêt du cycle cellulaire en G1. La coibamide A a inhibé le facteur de croissance VEGFA et a eu des propriétés antitumorales fortes sur les xénogreffes de glioblastome U87-MG, sous-cutanées, qui n'ont pas progressé jusqu'à 28 jours en réponse à **0,3 mg/kg** de coibamide. La coibamide ressemble à l'apratoxine.

**Pubmed : 26563191**

Actualité n° 536 du 25/11/2015

**Effets synergétiques de l'inhibition de l'enzyme Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO) et du temozolomide**

C'est une équipe japonaise qui étudie comment améliorer la réponse au temozolomide contre la résistance de MGMT. L'équipe a constaté que l'Indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), enzyme clé du métabolisme du tryptophane (Trp) **est impliqué dans la suppression immunitaire** à travers l'épuisement de Trp et l'accumulation métabolite de kynurénine qui entraîne une inactivation des cellules tueuses naturelles et des lymphocytes T régulateurs (Tregs). Ils rapportent une **haute expression d'IDO dans les cellules de cancer** associée avec la suppression de la réponse antitumorale

immunitaire qui est logique avec un pronostic pauvre. IDO est surexprimée d'une façon marquée dans le glioblastome humain suggérant que les inhibiteurs d'IDO peuvent être une possibilité thérapeutique. Des cellules de gliome murin GL261 et de gliomes humains U87 ont été utilisées dans cette étude. 3 modèles avec des souris pour étudier l'augmentation cellulaire du gliome :

- 1, modèle ectopique sous-cutané
- 2, modèle orthotopique intracrânien pour la synergie
- 3, modèle orthotopique intracrânien allogénique.

L'inhibition d'IDO dans les cellules de gliomes GL261 a été double, avec un petit ARN (shARN) et avec l'inhibiteur oral d'IDO, **le 1-méthyle-L-tryptophane (1-MT)**. Dans le modèle sous-cutané, l'administration orale de 1 MT a considérablement réduit la croissance de la tumeur et une activité antitumorale synergétique de 1 MT et TMZ a bien été observée. Les souris avec des xénogreffes orthotopiques (intracrâniennes) qui ont reçu 1 MT avaient une survie considérablement plus longue comparée à celle des souris du groupe contrôle sans ce traitement de 1MT. Cela montre qu'IDO est impliquée dans l'immunosuppression et la progression de la tumeur. Combiner **l'inhibition d'IDO avec le traitement de temozolomide TMZ standard pourrait être une stratégie thérapeutique prometteuse** pour les malades avec gliome malin

**Pubmed : 26636389**

Actualité n° 528 du 16/10/2015

**L'inhibition de Notch1 resensibilise le glioblastome à son suicide en réactivant le facteur de nécrose du ligand d'apoptose TRAIL.**

C'est l'équipe allemande d'Heidelberg qui publie l'étude sur la voie de signalisation **Notch1** qui contribue à la tumorigenèse en influençant la différenciation, la prolifération et l'apoptose. Ils démontrent que **l'inhibition de la voie Notch1 sensibilise les lignées cellulaires de glioblastome** qui recommencent l'apoptose en activant le facteur de nécrose du ligand d'apoptose, **TRAIL**. Cette sensibilisation se produit par une **surexpression de la transcription du récepteur de mort DR5 ou TRAIL-R2**. L'augmentation dans l'expression de DR5 est abrogée par la répression de Sp1 qui se lie à DR5 en l'absence

de Notch1. Ces résultats identifient Notch1 comme un conducteur clé **dans la résistance de TRAIL** et suggèrent Notch1 comme une cible prometteuse pour une thérapie anti glioblastome.

**Pubmed : 26469969**

Actualité n° 529 du 21/10/2015

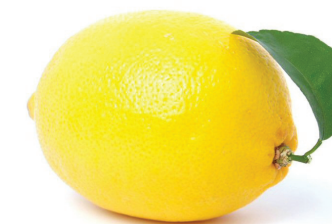
**Le blocage de 2 protéines anti-apoptose, l'intégrine α5β1 et la survivine réenclenche l'apoptose dans les cellules de gliome avec p53 fonctionnel.**

C'est une équipe franco-allemande qui publie cette étude sur l'intégrine α5β1 dont l'expression est **corrélée avec un pronostic pire dans les gliomes de haut grade**. L'invasion cellulaire nécessite habituellement l'adhésion à la matrice extra cellulaire par les intégrines. Les tumeurs surexpriment toujours des intégrines. Ils avaient déjà publié une **corrélation négative entre l'intégrine α5β1 et la voie p53 proposée pour faire partie de la résistance aux chimiothérapies sur les glioblastomes**. La restauration de la fonction suppresseur de tumeur de p53 fait l'objet de nombreuses études pour les thérapies anticancéreuses. Cependant l'apoptose dépendante de p53 n'est pas toujours réalisée par des composés le réactivant tels que **Nutlin-3a**, bien que l'activité du gène p53 puisse être correcte. Ils ont enquêté pour savoir si l'inhibition de l'intégrine α5β1 pouvait resensibiliser les cellules de gliome à **Nutlin 3a** et provoquer l'apoptose par p53. Ils ont découvert que **le blocage de α5β1 avec un anticorps spécifique** déclenche une caspase d'apoptose dans les cellules de gliome qui ont p53 fonctionnel. La protéine **pois-15 d'apoptose** est sous le rôle crucial de deux protéines anti apoptotiques, **l'intégrine α5β1 et la survivine avec p53-réprimée**. Des interconnexions intégrines /p53 ont été révélées. **La répression de pois-15 inhibe la survivine** et inversement **la répression de la survivine diminue l'intégrine α5β1**. Leurs conclusions sont que l'inhibition de l'intégrine α5β1 et l'activation de p53 modulent deux protéines anti-apoptotiques impliquées dans la réponse d'apoptose. Ils suggèrent que les gliomes de haut grade qui expriment de hauts niveaux d'intégrines α5β1 peuvent bénéficier de thérapies associées **anti-intégrines et anti-survivines**.

**Pubmed : 26470725**

Actualité n° 535 du 25/11/2015

**La nobiletine que l'on trouve dans la pelure des agrumes inhibe la croissance et la migration des gliomes.**



C'est une équipe chinoise de Taiwan qui s'intéresse aux zestes de citron. La nobiletine est une flavone polyméthoxylée bioactive de formule (5,6,7,8,3',4' - hexaméthoxyflavone), abondante dans la pelure des agrumes. La nobiletine exerce une activité antitumorale contre plusieurs cellules du cancer. L'équipe a étudié son effet sur des cellules humaines de gliome U87 et sur la lignée cellulaire Hs683. Le traitement au dosage (**20-100 µm**) a réduit la viabilité cellulaire et arrêté le cycle cellulaire en phase G0/G1. Cependant, la nobiletine n'a pas induit d'apoptose. Les données ont montré que la nobiletine a **atténué considérablement** l'expression de la cycline D1, des kinases 2 et 4 cycline-dépendante, du facteur 1 d'agglutination (E2F1), de la phosphorylation des protéines kinases B, Akt1, ERK, C-Jun N-terminal. La nobiletine a bien inhibé la migration cellulaire des gliomes en inhibant les protéines kinases activées par un agent mitogène, dérégulant de ce fait les régulateurs positifs du cycle cellulaire, conduisant à une **suppression subséquente de la prolifération cellulaire** et de la migration des gliomes. Ils concluent que la nobiletine peut avoir la possibilité de traiter le glioblastome.

**Pubmed : 26560814**

Actualité n° 530 du 27/10/2015

**Le resveratrol sensibilise les cellules de glioblastome au temozolomide**

C'est une équipe chinoise qui s'intéresse au resvératrol. L'élimination de ces cellules initiatrices de glioblastome est pensée pour être une stratégie clé pour réaliser une survie à long terme des malades avec glioblastome en raison de la grande résistance de ces cellules initiatrices au temozolomide. Le resvératrol, produit naturel, est un polyphénol largement étudié comme un candidat prometteur dans le traitement de cancers. L'équipe a

cherché à savoir si le resvératrol pouvait accroître la sensibilité des cellules initiatrices au temozolomide. Ils ont utilisé des lignées cellulaires de cellules initiatrices de glioblastome extraites de malades et observé que **le resvératrol sensibilise in vitro et in vivo les cellules initiatrices de glioblastome au temozolomide**. Le resvératrol augmente l'apoptose des cellules initiatrices induite par le temozolomide par activation **des voies pATP/pATR/p53** et encourage la différenciation des cellules initiatrices par **l'inactivation de p-STAT3**. Ces résultats démontrent que la combinaison temozolomide + resvératrol peut être très efficace pour les malades avec glioblastome, notamment pour ceux qui ont une importante population de cellules initiatrices de glioblastome et de ce fait une faible réponse au temozolomide.

**Pubmed : 26498391**

Actualité n° 531 du 01/11/2015

**La metformine, un antidiabétique, accroît la réponse thérapeutique au temozolomide et à la radiothérapie sur glioblastome**

C'est une équipe mixte de Toulouse et de John Hopkins qui publie cette étude sur une synergie temozolomide-metformine et démontre que la metformine diminue la production d'adénosine triphosphate mitochondrial qui avec l'oxygène et le lactate produit de l'adénosine triphosphate glycolytique. Ils montrent que **la metformine** induit in vitro une diminution de la prolifération avec l'arrestation du cycle cellulaire, l'autophagie, l'apoptose et pour finir la mort cellulaire avec une activation concomitante d'AMPK, de Redd1 et l'inhibition de la voie mTOR. Ils démontrent que le traitement de metformine avec le temozolomide et/ou la radiothérapie agit par une action synergétique anti-tumorale dans les lignées cellulaires de gliomes. Le traitement de metformine sur des souris avec des xénogreffes a montré que la metformine différait la croissance de la tumeur. Ces résultats montrent que la metformine pourrait représenter un **rehausseur potentiel des effets cytotoxiques du temozolomide et/ou de la radiothérapie**.

**Pubmed : 26431379**

**Les derniers essais cliniques en cours d'après le site Clinicaltrials 1 • (09/2015), Phase II, Etats-**