

x10⁶ à 1 x10⁸ au cycle 4, le 21ème jour du cycle.

2 • (02/2016), Phase III (Intrago II), Allemagne, radiochimiothérapie intraopérative pour glioblastome nouvellement diagnostiqué versus radiochimiothérapie classique

On veut comparer après la chirurgie, la radiothérapie intraopérative de 30 Gy suivi par la radiochimiothérapie standard, 60 Gy, 75 mg/m²/jour de temozolomide suivie par temozolomide adjuvant 150-200 mg/m²/jour, 5/28 jours, versus la radiochimiothérapie standard.

3 • (01/2016), Phase II, Etats-Unis, MD Anderson, Dasatinib (Sprycel) journalier 100 mg + radiochimiothérapie avec temozolomide journalier 75mg/m², et temozolomide adjuvant 5/28 jours pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Dasatinib (Sprycel, BMS-354825) est un inhibiteur tyrosine-kinase BCR-ABL oral utilisé contre la leucémie assez voisin du Glivec.

4 • (01/2016), Phase I, Etats-Unis, capecitabine + bevacizumab pour glioblastome récurrent.

La capécitabine (Xeloda) est une chimiothérapie orale utilisée dans de nombreux cancers (sein, colon) de la famille des fluoropyrimidines commercialisée comme le bevacizumab par Roche

5 • (01/2016), phase I, Etats-Unis, anti-LAG-3 ou urelumab seul ou avec nivolumab pour glioblastome récurrent.



C'est le grand essai de tous les espoirs de BMS avec **urelumab**, un anticorps anti-CD137 qui accroît la production

de lymphocytes T CD8+ et **nivolumab** qui bloque la cible PD1 et empêche sa liaison avec PDL1 produite par la tumeur pour endormir le système immunitaire.

6 • (01/2016), phase II, Suède, Norvège, Disulfirame pour glioblastome récurrent.
Le disulfirame, Espéral, Antabuse, est un médicament contre la dépendance à l'alcool mais aussi un inhibiteur puissant de MGMT, le gène de résistance aux chimiothérapies alkylantes (Temodal, CCNU...).

Voir notre étude 454 du 7/11/2013
7 • (03/2016), phase 0, Etats-Unis, Géorgie, ixazomib (MLN9708, Ninlaro) pour glioblastome

Ixazomib est un inhibiteur du protéasome comme Velcade (bortezomib) du même fabricant qui a été validé par la FDA américaine sur les myélomes.

8 • (01/2016), phase II, Etats-Unis, Europe, Japon, Russie, nivolumab ou placebo + traitement standard pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

C'est le grand essai de BMS d'immunothérapie qui remplace l'essai précédent de phase III annoncé en 11/2015 qui a été retoqué.

9 • (01/2016), phase I, Duke, Etats-Unis, Lymphocytes T EGFRvIII CAR pour glioblastome nouvellement diagnostiqué.

Il s'agit d'un vaccin chimérique contenant un antigène chimérique pour activer les lymphocytes T cytotoxiques.

Ils nous ont quittés

- Le 26/12/2015, **Jean-Marie**, 51 ans, le mari de Laurence
- Le 3 février, **Gérard**, 63 ans, le papa de Freddy

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

Les mailing-listes, des membres et des messages en hausse
GFME avec ses 2 mailing-listes totalise

672 membres (406 + 266) contre 666 membres (401+265) le trimestre dernier **(+0,90%)**. La liste gfme totalise **406 membres** contre 401 le trimestre dernier (+1,24%) et a publié **185 messages** en 12/2015, **184** en 01/2016 et **88** en 02/2016 soit **457 messages** contre 31 en 09/2015, 96 en 10/2015 et 104 en 11/2015 soit **231 messages** (+98%). La liste astrocytome-gfme totalise **266 membres** contre 265 le trimestre dernier **(+0,37%)** et a publié 3 messages en 12/2015, **12** en 01/2016 et **3** en 02/2016 soit **18 messages** contre 7 en 09/2015, 3 en 10/2015 et 5 en 11/2015 soit **15 messages** (+20%).

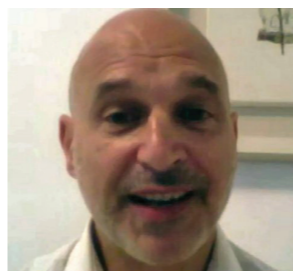
La fréquentation du site à la hausse
La fréquentation du site est en forte augmentation depuis sa compatibilité pour mobiles. **1116 pages du site GFME** sont indexées par Google et compatibles mobiles.

Pour les 90 derniers jours sur le seul moteur de recherche Google :
-75957 clics vers une page de GFME
-Moyenne journalière : 843 clics
-Nombre de clics le 23/02/2016 (dernier chiffre connu) : 1025 le 15/03/2015

Le pays de consultation majoritaire est la France, 61891 visites (81%), suivi par la Belgique, le Canada, l'Algérie et 125ème et dernier sur 206 pays, le Liechtenstein avec une visite.

Le mode de consultation est :
-L'ordinateur : 39.680 (52,2%)
-Le téléphone mobile : 24.925 (32,8%)
-La tablette : 11.362 (14,9%)

La page la plus regardée est celle de la **cortisone**, 8915 visites, puis glioblastome, 6905, méningiome, 6436, symptômes 6414.
Free nous donne **36.737 visites** en février (1266 par jour) et **38416** en janvier (1239/jour).



Le mot du président

73% des Français d'Ile de France hospitalisés sont satisfaits de la prise en charge et des soins, c'est le résultat d'un sondage mené par l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris et publié par le journal « Le Parisien » le 11 mars. Le quotidien explique que l'AP-HP a recueilli le niveau de satisfaction des patients hospitalisés plus de 48h au cours du 4e trimestre 2015. De façon générale, 83% des patients recommandent l'établissement public expérimenté, et si 73% sont satisfaits de manière globale sur l'ensemble du séjour, 77% sont satisfaits de la qualité de l'accueil et 79% de leur prise en charge par l'établissement public. A GFME on aimerait que beaucoup d'autres AP-HP en France s'en

inspire. Biotrial, un mort lors d'un essai clinique pour surdosage présumé nous montre la nécessité de bien respecter les schémas d'escalade de dose de tout médicament avant leur validation éventuelle. Ce numéro rend hommage au Professeur Menei, chef du service de neurochirurgie au CHU d'Angers pour sa chirurgie d'éveil avec réalité virtuelle, une avancée majeure réalisée avec une société informatique 53000 Laval.

Prouesse médicale en chirurgie d'éveil par l'équipe du Pr Menei à Angers

Le 27 janvier 2016, au CHU d'Angers un patient a été opéré en chirurgie d'éveil, à cerveau ouvert, grâce à un casque de réalité virtuelle, dans le cadre d'un projet de recherche **Cervo** (Chirurgie éveillée sous réalité virtuelle dans le bloc opératoire) réalisé en collaboration avec l'ESIEA, une école d'ingénieurs de Laval spécialisée dans le numérique. C'est une prouesse médicale et une première mondiale qu'ont réalisées le neurochirurgien, le Professeur Philippe Menei et son équipe au CHU d'Angers (Maine-et-Loire). L'immersion dans une réalité virtuelle, a une double fonction, celle de tester des fonctions comme le langage, la vue, mais aussi celle d'immerger le patient éveillé dans un environnement relaxant, hypnogène, un peu comme le valium. On peut revoir la vidéo diffusée sur France TV ici : http://www.francetvinfo.fr/sante/soigner/quand-la-realite-virtuelle-sert-la-neurochirurgie_1317995.html

Un drame dans un essai de phase I, le 7 janvier, pour un laboratoire portugais, Bial, dans un établissement privé rennais, Biotrial

Biotrial, 20 ans d'existence, est un établissement privé rennais qui a l'autorisation de réaliser comme un établissement hospitalier des essais cliniques. Biotrial réalise un essai clinique pour le compte d'un laboratoire portugais **Bial**, spécialiste des génériques. Avant le jeudi 7 janvier, **8 autres groupes, 64 personnes** ont

participé à cette Phase 1 mais à des doses légèrement inférieures, avec le **BIA10-2474** ou **Déacétylravidomycine** qui bloque l'enzyme **FAAH**, laquelle détruit les **endocannabinoïdes** dans le but d'apaiser les douleurs chroniques, neuropathiques ou cancéreuses ainsi que certains symptômes de la maladie de Parkinson. Depuis 4 ans, dans plusieurs pays, on procède à des tests cliniques et humains avec des molécules analogues. **Guillaume Mollinet, 49 ans**, musicien, artiste peintre, père de 4 enfants est candidat volontaire contre rémunération de 1900 euros pour tester le médicament. C'est un schéma dose limitante 8/8 (en oncologie c'est 3/3), 8 patients par palier de dose à recevoir simultanément la même dose le jeudi 7 janvier. On ne passe à la dose majorée suivante, pour atteindre la dose maximale tolérée, DMT, que s'il n'y a pas eu sur l'ensemble de la précédente cohorte testée de 8 patients, une TDL (toxicité dose limitante), sinon il faut refaire un essai sur cette dose. Les volontaires peuvent s'ils le veulent rentrer chez eux ou rester 10 jours confinés chez Biotrial. Guillaume rentre chez lui mais son état se dégrade et il revient chez Biotrial le 9. Le 10 janvier Biotrial décide de l'envoyer aux urgences du CHU de Rennes où il décèdera une semaine plus tard, le dimanche 17 janvier.

Actualité n° 539 du 18/12/2015

Résections multiples de glioblastomes récurrents et survie des malades traités ensuite avec le temozolomide

C'est une équipe du **Cedars-Sinai**, Maxine Dunitz, bd Beverly à Los-Angeles qui a enquêté sur le rapport entre les résections multiples et la survie totale chez les malades adultes avec glioblastome qui ont reçu la radiochimiothérapie et temozolomide adjuvant après la ou les chirurgies. C'est une étude rétrospective sur des malades dans leur centre **de mars 2003 à octobre 2012. 202 malades** avec glioblastome ont été analysés, 83 (41,1%), 94 (46,5%), et 25 (12,4%) des malades ont subi **1, 2, et 3 résections** ou plus respectivement. Les malades qui ont subi plusieurs résections multiples étaient considérablement plus jeunes et avaient un meilleur indice de Karnofsky que les malades avec une seule résection. La survie totale médiane était de **21,1 mois, 25,5 mois, et 29,0 mois** pour les malades qui avaient subi 1, 2, et 3 ou plus résections, respectivement. Dans l'analyse multifactorielle, les malades avec des résections multiples n'avaient pas d'amélioration de survie importante. L'âge a été associé fortement avec une survie totale plus courte. L'âge au diagnostic était le seul prophète pour la survie chez les malades avec glioblastome récurrent. Après ajustement pour l'âge au diagnostic, les résections multiples n'étaient pas un prophète indépendant de la survie totale chez les malades avec glioblastome traités avec le **temozolomide**.

Pubmed : 26671314

Mais qui est donc le neuro-chirurgien Apostolos Stathopoulos

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 41 en juillet 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

qui passe à Télé matin pour expliquer l'immunothérapie sur les glioblastomes.



Le professeur arlonais, d'origine grecque, **Apostolos Stathopoulos**, 45 ans, né en 1971, a exercé la neurochirurgie à Arlon, une petite ville de Belgique au carrefour de 3 pays, la France, le Luxembourg et la Belgique, près de Longwy dans une clinique du groupe **Vivalia**.

En 1999, alors qu'il opère un patient atteint du cancer, il est atteint à l'œil par un morceau de tumeur cancéreuse. Il n'en subit aucune conséquence et suppose que son système immunitaire l'a défendu et a repoussé la tumeur, ce qui est tout à fait normal car le système immunitaire reconnaît le « non soi ». En 2005, il part aux Etats-Unis, dans une université californienne, afin de mener des recherches dans le domaine de l'immunothérapie (utilisation des défenses naturelles) contre le cancer. A son retour, il crée son entreprise avec le soutien financier de la Belgique wallonne (Française), **ERC Belgium SA** (Epitopoietic Research Corporation), un groupe de recherche international Pays-Bas, Belgique, Etats-Unis à **Gembloux** au sud de Bruxelles. A l'université californienne d'Irvine il fait connaissance avec le **Dr Daniela Bota** et avec lui essaie d'organiser en juin 2013, pour 84 patients, un essai de phase II, de **ERC1671 + GM-CSF + Cyclophosphamide + Bevacizumab** versus placebo + bevacizumab pour glioblastome récurrent. Mais aucun hôpital ne prend l'essai et clinicaltrials mentionne qu'il ne sait plus rien de cet essai. Son vaccin est un vaccin dendritique avec GM-CSF pour favoriser le recrutement de **cellules dendritiques** qui iront ensuite présenter aux lymphocytes T, **pour les activer**, les antigènes qu'elles auront rencontrés. Ces vaccins dendritiques sont expérimentés sans grand succès depuis 25 ans par nos amis allemands et la société ERC Belgium est en grande difficulté financière. Depuis 2013 les premiers vaccins **anti PD1-PDL1** (pembrolizumab, nivolumab...)

obtiennent des résultats et sont actuellement testés sur le glioblastome. On attend les premiers résultats avec impatience.

Actualité n° 540 du 19/01/2016

Tendances courantes (survie) de la gestion du glioblastome dans la région lyonnaise et coûts directs des traitements associés

C'est une équipe mixte, **CHU et CLCC Léon Bérard de Lyon** qui publie l'étude sur les tendances courantes dans la gestion du glioblastome dans les hôpitaux lyonnais et les coûts directs des traitements associés. L'étude a comparé des malades diagnostiqués à 3 périodes 2004, 2008 et 2011, correspondant aux groupes 1, 2 et 3. **217 malades (49 en groupe 1, 73 en groupe 2, 95 en groupe 3)** ont été analysés. La chirurgie fluorescence-guidée avec 5 ALA a été utilisée de plus en plus sur les trois périodes. Il y avait une tendance forte pour un usage plus général de la radiochimiothérapie de temozolomide (**39%, 73% et 83%**) des malades, respectivement, en première ligne de traitement aussi bien que le bevacizumab à la récidive (**6%, 48% et 58%**) des malades, respectivement. L'augmentation dans la survie totale entre le groupe 2 et le groupe 1 a été confirmée pour les malades du **groupe 3 (17,5 mois contre 10 mois pour le groupe 1)**. Le coût total moyen par malade était de **53.368 € pour le groupe 1, 70.201 € pour le groupe 2 et 78.355 € pour le groupe 3**. Le soin à l'Hôpital a représenté la plus grande dépense (75%, 59% et 60% pour les groupes 1, 2 et 3, respectivement, suivi par les coûts des médicaments de la chimiothérapie (11%, 30% et 29%), respectivement. L'étude sur 10 ans indique une **amélioration dans la survie** totale mais aussi une augmentation dans le **coût total des soins**.
Pubmed : 26748577

Actualité n° 541 du 19/01/2016

Le nimotuzumab accroît l'action du temozolomide sur les cellules de gliomes qui expriment la forme mutée EGFRvIII in vivo

C'est une **équipe japonaise** qui s'intéresse à la forme mutée du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), **EGFRvIII**, fréquente dans le glioblastome et qui lui confère une activité tumorigène

en hausse et une résistance aux médicaments. Le Nimotuzumab, un anticorps anti EGFR, a montré une activité préclinique et clinique sur le glioblastome, mais son activité spécifique, **anti EGFRvIII**, n'a jamais été complètement étudiée. Des cellules de gliome humain U87MG ou LN2308 surexprimant le type sauvage wtEGFR ou EGFRvIII, ont été traités avec **le nimotuzumab, le temozolomide, ou les deux**. MGMT a été analysé. L'activité antitumorale a été mesurée **chez des souris** avec des xénogreffes en sous-cutané ou orthotopiques. Le nimotuzumab a induit **une baisse d'EGFRvIII**. En plus de l'arrêt de la croissance, il a été constaté un **allongement de la survie**, qui était plus importante chez les souris porteuses des xénogreffes sous-cutanées ou orthotopiques exprimant EGFRvIII comparé à celles exprimant wtEGFR. Ces effets ont été augmentés d'une façon marquée avec temozolomide + nimotuzumab. L'équipe conclue que temozolomide + nimotuzumab ont **une activité antitumorale forte in vivo** contre le glioblastome **exprimant EGFRvIII**.
Pubmed : 26778701

Actualité n° 542 du 19/01/2016

Identification des malades (sous-groupe classique) avec glioblastome récurrent qui tirent un bénéfice de la combinaison bevacizumab + CCNU, résultat de l'essai BELOB.

C'est une équipe hollandaise qui publie les résultats de l'essai randomisé de phase II BELOB qui fournit une évidence d'un avantage potentiel à **bevacizumab + CCNU** chez les malades avec glioblastome récurrent d'un sous-groupe particulier. Les tumeurs du sous-groupe de glioblastome **classique** (classification TCGA) traités avec bevacizumab + CCNU ont montré **un avantage considérable dans la survie sans progression avec une tendance vers un avantage dans la survie totale**, alors que les autres sous-groupes (proneural, mésenchymal, neural) n'ont pas montré un tel avantage. Cette étude doit permettre de **stratifier** les patients pour un traitement optimal approprié.
Pubmed : 26762204

Actualité n° 543 du 25/01/2016

Un délai prolongé pour le début de la radiochimiothérapie de Temodal

après la chirurgie n'empire pas la survie des malades avec glioblastome récemment diagnostiqué

C'est une étude par tous les établissements français qui examine si un délai trop important avant la radiochimiothérapie peut être préjudiciable à la survie. De **2005 à 2011, 692 malades** adultes (434 hommes, moyenne de 57,5 ans ±10,8 ans), avec glioblastome récemment diagnostiqué, ont été analysés dans cette étude multicentrique rétrospective. Tous les malades ont eu une résection chirurgicale (**65,5%** avec résection totale/sous-totale, **34,5%** résection partielle, **36,7%** avec implants Gliadel, suivie par la radiochimiothérapie standard (radiothérapie à une dose médiane de 60 Gy), avec chimiothérapie orale de temozolomide quotidien puis adjuvant. La survie sans progression médiane était de **10,3 mois**. La survie totale médiane était de **19,7 mois** (18,5-21,0 mois). Le temps médian entre la chirurgie et le début de la radiochimiothérapie était de **1,5 mois**. L'analyse conclue que les survies totales et sans progression n'ont pas été influencées par les intervalles de temps allongés. Le genre féminin, la résection totale/sous-totale, et RTOG-RPA classe 3 et 4 étaient les seuls prophètes indépendants pour une survie totale meilleure. Un retard ne réduit pas la survie.
Pubmed : 26791930

Actualité n° 546 du 04/02/2016

L'acide Valproïque, comparé aux autres médicaments anti-épileptiques, est corrélé en général à une amélioration de la survie totale et la survie sans progression dans le glioblastome mais les résultats sont pires pour les gliomes de grade II/III traités avec le temozolomide

C'est une grande équipe du Massachusetts qui publie cette intéressante étude sur l'acide valproïque (VPA), connu sous le nom de **Depakine**, un antiépileptique avec des propriétés inhibitrices de l'histone déacétylase (HDACi). Des études récentes suggèrent que VPA est associé avec **une survie améliorée** dans les gliomes de haut grade. Cette étude a porté sur l'usage de VPA (Depakine) + temozolomide avec les grades II/IV de gliomes. **359 malades** avec des gliomes de tous grades (II-IV) traités avec temozolomide + VPA (Depakine) ou un autre antiépileptique entre **janvier 1997 et juin 2013** au

Massachusetts Hôpital Général ont été analysés rétrospectivement. L'étude conclue que si VPA a bien été associé **avec une survie améliorée dans le glioblastome** d'une manière dose-dépendante, c'est **tout le contraire** avec les gliomes de **bas grade II** ou **anaplasiques III**, chez lesquels VPA a été corrélé avec une progression histologique et une diminution de la survie sans progression. A éviter donc chez les grades II-III.
Pubmed : 26830093

Actualité n° 552 du 10/03/2016

Radiothérapie hypofractionnée (HRT 15 fractions pour 40 grays au total) versus radiothérapie standard avec temozolomide concourant chez les malades assez âgés (>=60 ans) avec glioblastome récemment diagnostiqué



C'est une équipe Newyorkaise, Columbia, qui compare, chez des malades âgés >=60 ans avec glioblastome récemment diagnostiqué, la radiothérapie hypofractionnée + temozolomide (HRT) à la radiothérapie fractionnée standard + temozolomide (SFRT). C'est une analyse rétrospective de **1994 à 2014**. Les critères étaient pour SFRT de 30 fractions pour 60 grays ou 33 fractions pour 59,4 grays contre HRT **15 fractions pour 40 grays** au total. **158 malades** ont été traités avec SFRT contre **26 avec HRT**. La survie médiane chez les malades qui ont reçu SFRT comparée avec HRT était de **430 et 475 jours respectivement**. 95% des malades SFRT ont reçu TMZ contre 100% de ceux traités avec HRT. Les malades qui ont reçu HRT étaient plus âgés, moyenne **72 ans contre 66 ans** pour SFRT. Tous les malades HRT ont été traités avec radiothérapie par **intensité modulable** (IMRT) contre SFRT dans lequel 57% avaient IMRT. La survie totale diminuée a été associée avec un âge >70 ans, le KPS inférieur, la biopsie contre résection chirurgicale, la radiothérapie tri ou bi dimensionnelle contre IMRT respectivement. Pour les

malades qui ont reçu le temozolomide, il n'y avait **aucune différence** de survie entre HRT et SFRT. Les malades avec glioblastome assez âgés qui ont reçu **HRT ou SFRT avec temozolomide** avaient une survie globale identique.
Pubmed : 26952813

Actualité n° 550 du 24/02/2016

Des nanoparticules de Lomustine épargnent la moelle osseuse et le foie à de hauts niveaux de médicament

Nos amis anglais ont mis au point une **nanoparticule** de lomustine qui épargne les cellules souches hématopoïétiques. Des souris avec des xénogreffes orthotopiques de glioblastome MG U-87 ont reçu journallement en intraveineuse soit de la lomustine en nanoparticules MET (Technologie d'Enveloppe Moléculaire) (13 mg/kg) ou de la lomustine éthanolique (6,5 mg/kg) et les tissus ont été analysés. La myélosuppression a été mesurée sur les macrophages. La formulation MET de la lomustine a résulté en un ratio cerveau / os pour MET lomustine et lomustine éthanolique de **0,90 et 0,53** respectivement et le ratio cerveau / foie de **0,24 et 0,15** respectivement. La formulation MET de lomustine a considérablement augmenté la survie des souris, **33,2 jours** contre 22,5 jours pour lomustine éthanolique et 21,3 jours pour les souris sans traitement et cela sans aucune différence traitement-apparentée matérielle sur le sang et les comptes de cellules de la moelle osseuse. L'étude conclue que la formulation nanoparticules de lomustine, MET, **améliore** la thérapie des tumeurs de cerveau **sans toxicité** de la moelle osseuse.
Pubmed : 26903051

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

1 · (01/2016), Phase II, Etats-Unis, MD Anderson, injection intraveineuse d'un vaccin avec lymphocytes T cytotoxiques autologues spécifiques du **Cytomégalovirus (CMV-CTLs) + temozolomide pour glioblastome récurrent**.

2 groupes, temozolomide 100 mg/m²/jour 1 – 21, cycles 1 - 4. Le groupe 1, continue le temozolomide, 21/28 jours, cycle 5 et au-delà. Le groupe 2, temozolomide 1-5/28 jours à 200 mg/m², cycle 5 et au-delà. 4 injections de vaccin aux 4 premiers cycles avec escalade de dose de 5