

**Ils nous ont quittés**

Ils ont encore été très nombreux à nous avoir quittés depuis Novembre 2010.

- Le 15/11/2010, Stéphane, 32 ans, l'ami de Barbara
  - Le 20/11/2010, Michel, 67 ans, le papa de Jean-François
  - Le 26/11/2010, Serge, le frère de Magali
  - Le 01/12/2010, Jean-Claude, 68 ans, le mari d'Hélène
  - Le 05/12/2010, Agnès, 53 ans, l'épouse de Bernard
  - Le 07/12/2010, Gabriel, 15 ans, le fils de Lydie
  - Le 08/12/2010, Michel, 78 ans, le papa d'Olivier
  - Le 13/12/2010, Younes, 14 ans, le neveu de Che-haima
  - Le 18/12/2010, Jean-Claude, 55 ans, le papa d'Aurélié
  - Le 21/12/2010, Liliane, 56 ans, la maman d'Ulrich
  - Le 23/12/2010, Philippe, 55 ans, le mari de Pascale
  - Le 23/12/2010, Daniel, 64 ans, le papa de Marie.
  - Le 25/12/2010, Dominique, 52 ans, le compagnon de Marie-France
  - Le 02/01/2011, Jean-Claude, 53 ans, un ami de Jeannine
  - Le 24/01/2011, Lydie, 53 ans, la maman de Sandrine
  - Le 26/01/2011, Denis, 54 ans, le mari de Marie
  - Le 07/02/2011, Nelly, 37 ans, la fille de Guy et Monique
  - Le 10/02/2011, Lucien, 69 ans, le mari d'Eliane
  - Le 13/02/2011, Ronan, 31 ans, le frère de Roseline
  - Le 19/02/2011, René, 66 ans, le beau-papa de Jérôme
  - Le 25/02/2011, Simon, 69 ans, le papa de Sandrine
  - Le 01/03/2011, Blaise, 5 ans, le fils de Mona
- A toutes les familles, GFME adresse ses plus sincères condoléances.

**Mailing-listes, des adhérents toujours plus nombreux**

Les mailing listes de GFME totalisent aujourd'hui **604 adhérents**, contre **588** au trimestre dernier (+2,7%). **234** membres sur la liste **astrocytome-gfme** contre 228 membres au trimestre précédent (+2,6%) et 370 membres sur la liste **gfme** contre **360** au trimestre précédent (+2,8%). On écrit toujours beaucoup, sur la liste **gfme**. Le nombre moyen de messages par jour reste élevé avec **903** messages entre le 21 novembre 2010 et le 28 février 2011 (22341-21438), soit **9,2 mails/jour**. La liste **astrocytome-gfme** n'a seulement enregistré que **161** messages sur la même période, 21/11/2010-28/02/2011, soit **1,64 mails/jour**.

**Le forum sera supprimé**

Depuis plus de 6 mois un **forum sur le site** permettait à chacun de s'exprimer sur les tumeurs de cerveau. On y accédait par un lien sur la page d'accueil ou avec Google car le forum était bien référencé. Mais avec seulement 2 messages sur la période, il ne sert à rien de continuer. Le forum sera supprimé.

**Le site Internet, 250 visiteurs journaliers supplémentaires par rapport à l'an passé**

3 hébergeurs pour le site

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

<http://membres.lycos.fr/gfme/>

<http://asso.orpha.net/GFME/index.html>

La fréquentation du site est toujours en **forte croissance avec plus de 1500 visiteurs journaliers**. Sur le 4ème trimestre 2010, comparé à 2009, il y avait en moyenne journalière **1521 visiteurs en 11/2010** contre 1178 en 11/09, **1290 en 12/2010** contre 1085 en 12/2009, **1511 en 01/2011** contre 1254 en 01/2009, soit une moyenne de **1440 visiteurs** contre 1172 (+22,9%)

**Le journal de l'Association**

*Glioblastome Association Michèle Esnault*

*Bât A boîte 4, 22 bd Camille Flammarion 13001 Marseille*

<http://gfme.free.fr>

**Le mot du président**

*L'actualité scientifique n'a pas connu de ralenti hivernal et c'est une grande variété de médicaments qui a été mise en essai cet hiver, AMG 386, MEDI-575, Verubulin-Azixa, Memantine, MK-4827, PF-04856884, et d'autres le seront dans les prochains mois. L'hiver c'est parfois, la grisaille, c'est le temps des controverses, des bilans de fin d'année, on râle un peu, même chez les chercheurs. On râle un peu quand il faut faire plusieurs pharmacies pour éviter le Temodal générique qui vient d'arriver ou pour le suivi des malades en HAD. On râle aussi chez les chercheurs américains de tous les essais thérapeutiques, pas toujours officiels de médicaments en complément au traitement standard qui ajoutent à la confusion. Les Etats-Unis se prévalent aujourd'hui avec la radio-chimiothérapie de Temodal et Campto-Avastin à la récurrence, d'un taux de survie à 2 ans de 40% alors qu'il n'était que de 10% il y a 10 ans, c'est un progrès considérable qui ne doit pas s'arrêter.*

**Curcuma, thé vert, antioxydants avec chimiothérapie et radiothérapie**

Nous invitons les patients qui suivent une chimiothérapie ou une radiothérapie à ne pas utiliser de compléments alimentaires, type antioxydant et même de ne pas manger trop de fruits et légumes, les végétaux étant, par nature, tous des antioxydants. La radiothérapie et certaines chimiothérapies produisent des radicaux libres pour endommager les cellules tumorales et entraîner leur mort cellulaire, l'apoptose. Or la principale activité des antioxydants est de s'opposer à l'action des radicaux libres. Certains patients pensent que des compléments alimentaires riches en antioxydants protègent les cellules saines contre les effets secondaires des traitements de chimiothérapie ou de radiothérapie, mais des données précliniques et cliniques montrent qu'en fait, ils protègent aussi les cellules tumorales pour réparer leur ADN. Les compléments alimentaires peuvent donc être utilisés, mais seulement par des personnes sans traitement de chimiothérapie ou de radiothérapie.

**Le curcuma est difficilement assimilé par l'organisme**

Le curcuma est une poudre jaune que l'on appelle parfois « safran des Indes », bien qu'elle ne partage avec cette autre épice que la couleur. Au contraire du safran, produit cher, le curcuma est abordable. On peut donc l'employer en cuisine sans se ruiner. Mais les recherches scientifiques sur le curcuma se sont multipliées ces dernières années. Surtout connu pour ses bénéfices sur le système digestif et ses effets anti-inflammatoires comme chez tous les végétaux, il serait aussi un formidable allié en prévention du cancer et de la maladie d'Alzheimer. L'élément majeur du produit semble être

la curcumine. Or cette molécule est assez mal assimilée par notre organisme. La parade existe bien qui consiste à y ajouter du poivre qui booste son absorption. D'autres aliments comme les huiles végétales ou la broméline de l'ananas ou le gingembre améliorent également son assimilation. Internet fourmille de préparations à base de curcuma plus ou moins enrichi de curcumine ou complété par de la piperine (poivre), de l'ananas ou du gingembre.

**Temodal+Avastin pendant et après la radiothérapie (Avaglio), survie légèrement moindre mais récurrence plus tardive**

GFME n° 319, JCO décembre 2010  
Les premiers résultats d'un essai multicentrique sur la combinaison Avastin+Temodal avec et après la radiothérapie dans le traitement du glioblastome récemment diagnostiqué (GBM) viennent d'être publiés. **70 malades ont participé aux essais entre août 2006 et novembre 2008**. Les malades ont reçu la radiothérapie standard sur 6 semaines dans un délai de 3 à 6 semaines après la chirurgie avec prise simultanée de Temodal journalier 75mg/m<sup>2</sup> et Avastin, 10 mg/kg, tous les 15 jours. Un mois après la radiothérapie, les malades ont repris le Temodal sur le cycle 5/28 jours 150-200 mg/m<sup>2</sup> et Avastin 10 mg/kg tous les 15 jours. La méthylation du promoteur de MGMT était connue de chaque patient. Les résultats confirment ce qu'on prévoyait, la récurrence plus tardive, **13,6** mois au lieu de **7,6** mois dans le bras Temodal+Avastin comparé au groupe Temodal+Placebo, mais une survie totale **légèrement moindre** de **19,6** mois contre **21,1** mois. Un essai EORTC de Temodal et Avastin seulement à la récurrence, n'a obtenu que **14,6** et **6,9** mois en survie totale et PFS. Une corrélation entre la méthylation du

promoteur MGMT et l'amélioration de l'OS a bien été observée dans les essais. Il apparaît qu'un sous-ensemble de malades au **pronostic pauvre peut obtenir un réel avantage avec le traitement précoce d'Avastin en première ligne**. Les toxicités attribuables à RT/TMZ étaient les toxicités connues, auxquelles s'ajoutent, ce qui est logique les toxicités rapportées dans les essais avec Avastin.

**ICT 107, un vaccin prometteur**

GFME n° 327 et Bjc  
**Le 1er patient vient d'être inscrit à l'essai de phase II de ICT 107 au Centre médical JFK, Edison, New Jersey** déclare la société **Thérapeutique Immuno-Cellular Ltd.** qui fabrique le vaccin. Il est prévu d'inscrire 100 malades en double aveugle, ICT 107 versus Placebo. Dans l'essai de phase I de ICT-107, les malades nouvellement diagnostiqués avec glioblastome qui ont reçu le vaccin, en plus de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie, ont montré **une survie totale à 1 an de 100%** et une **survie à 2 ans de 80%**, des résultats qui se comparent favorablement aux statistiques historiques de **61,1% à 1 an et 26,5% à 2 ans** sur le niveau de soin actuel. La société a aussi rapporté que **la survie sans progression à 1 an après la chirurgie était de 75%** avec ICT-107, comparé avec le contrôle historique de **26,9%**. La survie sans progression à **24 mois** avec ICT-107 était aussi de **43,8% contre 10,7%** pour le contrôle historique. **6/16 malades (37%)** qui ont participé à l'essai de phase I étaient toujours vivants après un temps moyen de **30 mois**. Comparé aux traitements courants, ICT-107 n'a pas montré d'événements contraires sérieux. Les effets secondaires mineurs ont inclus de la fatigue et la rougeur de la peau.

**Le journal de l'Association**

Rendez-vous pour le prochain numéro, le n° 21 en Juin 2011.

**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

<http://gfme.free.fr>

**Le Temodal générique, Temozolomide est arrivé dans les pharmacies.**



Le géant du médicament générique Teva ayant fini par faire tomber dans le domaine public, avant la date prévue de 2013, le Temodal de Shering-Plough-Merck, plusieurs laboratoires ont copié le médicament et beaucoup de pharmacies le proposent même lorsque l'ordonnance est de couleur bleue ou que la mention N.S., non substituable, y figure clairement. Teva, Mylan, Sandoz sont les marques de génériques les plus connues. Si le patient souhaite le princeps, brand pour les américains, il doit le mentionner au médecin qui apposera NS sur l'ordonnance. A la pharmacie, on peut refuser le générique mais le pharmacien peut refuser le tiers payant. Beaucoup changent alors de pharmacie. On reconnaît le Temodal princeps de Shering-Plough-Merck, aux collerettes habituelles ou à la marque SP ou Merck ou encore la mention Temodal sur la boîte.

## Utilisation et efficacité du Temodal chez les enfants canadiens

GFME 18/02/2011 n° 329  
Bartels U, ...Hôpital pour les Enfants Malades, Toronto, Canada.  
Une étude a été effectuée dans 16 centres de neuro-oncologie pédiatrique auprès d'enfants traités pour des tumeurs du système nerveux central. **137 enfants** avec des tumeurs de cerveau ont été traités avec du Temodal, entre **janvier 2000 et mars 2006**. **33% des enfants** étaient inscrits dans **un essai clinique**, **67%** traités hors essai clinique. La plupart des malades (72%) ont reçu le Temodal, à la récurrence, soit en premier traitement ou en traitement complémentaire. Le régime le plus courant était Temodal, en monothérapie, au dosage de **150-200**

**mg/m2**, 5/28 jours. La **durée médiane du traitement de Temodal**, était de **141 jours** (gamme, 4-1102 jours). **127/137 malades** évaluable, **6/127 réponses complètes**, **16/127** réponses partielles ou mineures, **53/127** maladies stables et **52/127** progressions. Des **32/127 malades** toujours vivants, **19/32** avaient un diagnostic de gliome de bas grade. Le Temodal est bien utilisé sur les tumeurs de cerveau pédiatriques, et souvent au temps de la récurrence. On déplore l'**absence d'essai de phase III** dans cette population de tumeurs pédiatriques.  
Pubmed : 21331268

## Controverses dans la thérapie adjuvante des gliomes de haut grade

GFME 22/02/2011 n° 330  
Auteurs: Mathias Holdhoff, Johns Hopkins Université Baltimore.  
Le taux de **survie à 2 ans** des malades avec glioblastome a progressé, selon l'auteur, de **10% à presque 40% de 2000 à 2010**. Ces améliorations ont commencé avec la démonstration d'un avantage de survie quand le Temodal (temozolomide) journalier a été administré pendant les 6 semaines de la radiothérapie standard et pour 6 mois par la suite. Ce régime est souvent associé avec une lymphopénie importante, une thrombocytopénie, et un dysfonctionnement progressif de la barrière sang-cerveau qui peut entraîner une détérioration clinique et radiologique sans réelle progression de la tumeur (pseudo-progression). C'est évident que **combinaison de ce médicament cytotoxique avec la radiothérapie améliore la survie dans cette malignité**, et beaucoup d'oncologues ont modifié ce régime pour améliorer encore les résultats. Mais ces essais incontrôlés alimentent la controverse en ce moment de la thérapie optimale de cette maladie.

## Cette étude se concentre sur les controverses suivantes sélectionnées :

- 1- **La dose, la durée du Temodal est-elle appropriée**, quel est le meilleur programme post-radiation ?
- 2- Comment peuvent être incorporés les autres médicaments validés par la FDA ou l'Europe comme les gaufrettes de carmustine (Gliadel) ou Avastin (bevacizumab) ?
- 3- Les résultats sur les glioblastomes peuvent-ils être extrapolés aux malades âgés de plus de 70 ans ou avec des gliomes de bas grade ?
- 4- Comment intégrer les nouvelles approches thérapeutiques à la radio-

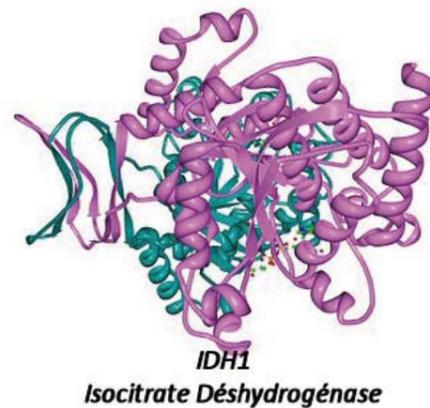
chimiothérapie standard avec Temodal dans les essais cliniques pour les malades avec glioblastome récemment diagnostiqué ?  
Source : Virtualtrials

## HAD, hospitalisation à domicile, publique et privée.

L'hospitalisation à domicile est une structure indépendante de soins alternative à l'hospitalisation. Elle permet d'assurer au domicile du patient des soins médicaux et paramédicaux importants, pour une période limitée mais renouvelable en fonction de l'évolution de la maladie. Elle a pour finalité d'éviter ou de raccourcir une hospitalisation en établissement. Chaque hôpital a sa structure et un médecin coordonnateur. Depuis le 25 février 2007, l'hospitalisation à domicile est même autorisée dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées (EH-PA ou maison de retraite), sous conditions de la conclusion d'une convention signée par le directeur de l'HAD et celui de l'EHPA. Chaque hôpital a sa propre structure d'HAD, l'HAD-HP, les CLCC ont leur HAD privée.

- Conditions :
- 1- le patient est hospitalisé et le médecin estime que les soins peuvent être poursuivis chez lui.
  - 2- le médecin juge que l'état du malade n'exige pas un séjour à l'hôpital.
  - 3- les conditions de logement du malade le permettent (l'assistante sociale fera une enquête).
  - 4- le patient et sa famille sont d'accord.

## IDH1 n'a pas livré tous ses secrets



Jusqu'à ce jour on pensait que le gène IDH1 était un gène suppresseur de tumeur qui devenait inactif par mutation et contribuait à la croissance des tumeurs cérébrales. Une petite

mutation de ce gène est actuellement étudiée par toutes les équipes car elle est surprenante et serait, au contraire, un très bon pronostic. Les glioblastomes ont, en effet, une fréquence basse de cette mutation IDH1 (5%) alors qu'elle est très élevée dans l'astrocytome de bas grade (85%) et les oligodendrogliomes, ce qui suggère que cette mutation a un rôle important dans le développement de la tumeur et cela très tôt. Des chercheurs polonais ont observé que les cellules de gliomes avec cette mutation IDH1 ne se développaient pas en culture in vitro, et que cette mutation semble être exclusive de l'amplification EGFR. Cela peut être une source thérapeutique séduisante que de provoquer cette mutation in vivo chez les glioblastomes pour éviter leur développement.

## Une patiente de 44 ans tenace, 10 ans de survie avec un glioblastome temporal, opérée 4 fois.

Je consulte régulièrement la mailing liste de virtualtrials, la petite sœur de la liste GFME. On y lit souvent des choses surprenantes comme celle-ci que j'ai traduite.  
Cheryl Broyles (une femme, 44 ans en janvier 2011)  
10 ans de survie avec glioblastome  
2000 diagnostic de glioblastome, lobe temporal droit, résection complète UCSF et radiothérapie.  
2004 récurrence, chirurgie éveillée complète Dr. Berger UCSF, Temodal 5/28 jours 1 an 1/2.  
2007, récurrence, chirurgie éveillée, résection complète Dr. Berger UCSF, Temodal 5/28 jours, 2 ans.  
2009, récurrence, chirurgie complète Dr. Berger UCSF

Actuellement aucun médicament (no meds), mais des suppléments alimentaires (voir la liste sur mon site). Dernière IRM en février 2011, belle et claire (nice and clear).

Si on consulte la page sur laquelle elle note tout ce qu'elle prend en une journée, c'est une centaine de produits qu'elle publie sur son site Internet.  
<http://www.cherylbroyles-gbm.com/supplements>

Le Dr. Berger ne m'a pas confirmé le cas. Mais elle écrit beaucoup sur la liste en ce moment. Toujours sur la même liste, un autre intervenant, opéré lui aussi plusieurs fois pour un oligodendrogliome anaplasique a vu sa tumeur redescendre en bas grade.

## Actualités diverses

-Déception avec l'essai de phase II de **AMG 102, Rilatumubab**, inhibiteur de HGF, HGFR et c-Met, sur glioblastome en récurrence.

-Satisfaction dans l'essai de phase I d'**interferon β** qui rehausse de façon importante la chimiosensibilité au Temodal.

## Les glioblastomes, une double origine possible, les précurseurs d'oligocytes OPCs ou les cellules souches neurales NSCs.

GFME 04/03/2011 n° 333  
Les cellules souches comme les cellules tumorales peuvent se renouveler presque indéfiniment. Mais il n'existe dans la tumeur qu'un petit nombre de cellules qui ont les caractéristiques des cellules souches (CD 133), on les cite sous la forme de cellules souches de cancer SCC ou cellules initiatrices de cancers CIC. Ces cellules sont très résistantes aux traitements actuels et constituent des cibles fondamentales pour le succès de thérapies. Mais ces cellules ne sont pas encore bien caractérisées, en l'absence de marqueur spécifique et leur origine est controversée. Une équipe japonaise pense que le glioblastome peut survenir de la transformation des **précurseurs d'oligocytes OPCs** ou des **cellules souches neurales NSCs** et que les cibles thérapeutiques pour le glioblastome peuvent être différentes, selon la cellule initiatrice de gliome GIC d'origine.

## NEROFE, une hormone-peptide humaine avec activité anti cancéreuse

GFME 29/01/2010 n° 323  
Sandler U, Collège de Technologie, Jérusalem, Israël. [sandler@jct.ac.il](mailto:sandler@jct.ac.il)  
Les chercheurs pensent avoir isolé un **nouveau facteur inducteur d'apoptose des cellules tumorales (Nerofe)**. Ils ont découvert que l'ADN de cette protéine est exprimé principalement dans le **thymus** humain et que ce facteur d'apoptose des cellules tumorales (**TCAPF**) se localiserait dans la médulla et les corpuscules de Hassal du thymus. Des souris greffées avec la leucémie myéloïde aigüe et traitées par NEROFE ont vu leur cancer bloqué et les colonies cellulaires métastatiques de la moelle osseuse détruites. Ces facteurs d'apoptose **TCAPF se lient bien aux récepteurs T1/ST2**, activent les **caspases 8, 9 et 3**, médiateurs d'apoptose, et simultanément activent **JNKinase et p38 MAPKinase**. L'application du facteur d'apoptose aux cellules a non seulement induit l'apoptose dans la leucémie myéloïde aigüe, mais

aussi dans le **glioblastome**. Autre atout, **TCAPF** était **incapable d'induire l'apoptose dans les cellules non-proliférantes**.

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

- 1- (01/11), phase II, Europe, **BIBF 1120 (Vargatef)** pour glioblastome récurrent après le Temodal. BIBF1120 est un inhibiteur multiple, VEGFR, PDGFR, FGFR en traitement oral de 200mg deux fois par jour
- 2- (01/2011), phase II, **Duke, AMG 386 avec ou sans Avastin pour glioblastome récurrent (tirage au sort)**. AMG est un anti **angiopoïétine 1 et 2** qui inhibe fortement la stimulation des cellules endothéliales des vaisseaux sanguins.
- 3- (02/2011), phase II, **Europe, EORTC, Temodal avec ou sans Avastin pour gliome de bas grade ou anaplasique (III) en récurrence** (tirage au sort). 144 patients prévus. Pas de délétion 1p/19q.
- 4- (12/2010), phase I, E.-U., **MEDI-575**, glioblastome récurrent. C'est un inhibiteur de PDGFRα en intra veineuse d'une heure ou 1h30 pour tumeurs réfractaires à tout traitement.
- 5- (01/2011), phase I, (tirage au sort) E.-U., Houston, **Azixa (verubulin, + traitement standard** pour glioblastome nouvellement diagnostiqué. Azixa-Verubulin déstabilise les **microtubules** dans les cellules et entraîne l'apoptose.
- 6- (03/2011), phase II, E.-U., **Memantine** (Ebixa) sur glioblastome récurrent. Memantine est un médicament Alzheimer, inhibiteur des récepteurs NMDA. Un cachet de 10 mg, 2 fois par jour.
- 7- (03/2011) phase I, E.-U., **XL 765**, inhibiteur de **PI3K** et **mTor** pour glioblastome récurrent.
- 8- (03/2011) phase I, E.-U., **MK-4827 + Temodal** sur glioblastome nouvellement diagnostiqué. MK-4827 (Merck) est un inhibiteur **PARP**.
- 9- (11/2010), E.-U., phase II, Pfizer, **PF-04856884, antiangiogénique**, inhibiteur puissant de l'angiopoïétine 2 qui participe activement à l'angiogenèse de la tumeur.
- 10- (12/2010), phase I, Canada, **RO4929097** pour gliomes malins récurrents. C'est un inhibiteur Notch.
- 11- (02/2011) Phase I, E.-U., **Duke, Naltrexone** pour améliorer le bien-être des malades après chimiothérapie et radiothérapie. Naltrexone est utilisée en toxicomanie