

de France, membre des Académies de Médecine et des Sciences, Président en 1956 de la Ligue nationale contre le cancer, très affaibli, il mettra fin à ses jours en se défenestrant le 16/12/1971 à 87 ans.

**Epidémiologie**

Une étude danoise montre que la **pneumonie infantile** est corrélée à un risque accru, à court terme, de certains cancers, **y compris de tumeurs cérébrales**. L'étude a révélé que chez les **84000 enfants hospitalisés pour pneumonie**, et sans antécédent de cancer, l'incidence à court terme de tumeurs cérébrales, leucémies et lymphomes était plus élevée que prévu et persistait au-delà de cinq ans. Le risque global reste toutefois faible.

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

**1 • (03/2018), phase 2, Dana Farber Etats-Unis, nivolumab 240 mg + bevacizumab 10 mg/kg toutes les 2 semaines versus nivolumab 240 mg + bevacizumab 3 mg/kg toutes les 2 semaines pour glioblastome récurrent, 1ère ou 2ème récurrence.**

Tirage au sort pour le bras de l'étude **2 • (05/2017), France et Monde, phase 2 randomisée, temozolomide + radiothérapie + nivolumab versus temozolomide + placebo.**

4 CLCC participent : Oscar Lambret, Lille, Eugène Marquis, Rennes, Claudius Regaud, Toulouse et Hôpital Wertheimer Lyon.

**3 • (12/2017), Etats-Unis, phase II randomisée, DSP-7888 + bevacizumab versus bevacizumab pour glioblastome récurrent ou progressif après un traitement initial. DSP-7888** est un vaccin peptidique avec des activités immunomodulatrices et antinéoplasiques potentielles.

**4 • (02/2018), Phase II, Etats-Unis, essai de phase II, ouvert, à bras**

**unique de nivolumab + ipilimumab + radiothérapie de courte durée sur glioblastome MGMT non méthylé nouvellement diagnostiqué**

**5 • (03/2018), Phase 1, Etats-Unis, MD Anderson seulement, EDO-S101, avec ou après radiothérapie pour glioblastome MGMT non méthylé.**

Etude de phase I, non validée FDA, pour étudier la sécurité et l'efficacité de l'EDO-S101, un inhibiteur HDAC.

**6 • (01/2018), Allemagne, Heidelberg, phase I/II, Pr Wick, NCT Neuro Master Match - N²M² (NOA-20) (N²M²)**

L'objectif de N²M² est l'amélioration de la survie globale des patients atteints de glioblastome, **MGMT non méthylé**, basée sur l'analyse moléculaire pour des thérapies ciblées avec les médicaments APG101, alectinib, dasanutlin, atezolizumab, vismodegib, temsirolimus, palbociclib.

**7 • (12/2017), Allemagne (Heidelberg) et Etats-Unis, dabrafenib (Tafinlar) 150 mg 2 fois/jour + trametinib (Mekinist) 2 mg 1 fois par jour de Novartis pour enfants et adolescents atteints de gliome de bas grade positif à la mutation BRAF V600 ou de gliome de haut grade réfractaire.**

**Dabrafenib** est un anti BRAF et **trametinib** un anti MEK

**8 • (12/2017), Allemagne, Pays-Bas, essai international de phase III du groupe d'étude HIT-HGG pour le gliome de haut grade, celui du tronc cérébral, de la gliomatose pour enfants > 3 ans et adolescents < 18 ans, radiothérapie + temozolomide 75 mg/m²/jour + acide valproïque 10 mg/kg ou + chloroquine.**

L'acide valproïque est un antiépileptique et la chloroquine un antipaludisme.

**Ils nous ont quittés**

- Le 03/12/2017, **Sonia**, 71 ans, l'épouse de Guy
- Le 17/01/2018, **Gérard**, 69 ans, le compagnon d'Isabelle

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

**Sites Internet, mailing-listes, Facebook entre le 01/01/2018 et le 09/03/2018**

Google ayant décidé depuis le 17/10/2017 de brouiller les pages de formulaires sur des sites non sécurisés, j'ai dû modifier tous les formulaires chez free pour les diriger sur le site sécurisé <https://glioblastome.fr> hébergé chez 1 et 1, free ne proposant pas la sécurisation. Je constate une redirection par Google des visiteurs qui saisissent « glioblastome » en recherche sur le site non sécurisé chez free qui a désormais **373 pages indexées**, il y en avait **1168** avant ces changements et **13** seulement en janvier. Le moteur de recherche est sur le site sécurisé chez 1 et 1 qui affiche **560 pages indexées**. Les visiteurs sont dans **47 pays**, France 69%, **Etats-Unis 14%**, Canada 7%, Belgique 4%, Suisse 2%. C'est la page « glioblastome » du répertoire « maladie » et non plus la page « Index » de GFME qui apparaît tant chez free que chez 1 et 1.

**Les 2 mailing-listes de GFME et Facebook**

La page Facebook de GFME connaît une fréquence moyenne de 20 visites/jour. **Les mailing-listes ont toujours de nombreux adhérents**, mais peu de messages.

La mailing-liste [gfme@yahoo.fr](mailto:gfme@yahoo.fr) compte **424 membres**, en progrès, 59 messages en janvier et 29 en février. La liste [astrocytome-gfme@yahoo.com](mailto:astrocytome-gfme@yahoo.com) compte **273 membres, en progrès aussi, 7 messages en janvier et 3 en février.**



**Le mot du Président**

J'ai mis, en photo de ce numéro, l'un de nos meilleurs spécialistes en immunothérapie des cancers, le Pr. David KHAYAT, chef de service de cancérologie à l'hôpital de La Salpêtrière, coorganisateur de l'ASCO interviewé par l'animateur Thomas SOTTO et consultable sur Youtube de la nouvelle voie, l'immunothérapie contre les cancers et tumeurs dont il sera beaucoup question dans ce numéro comme dans le dernier avec la découverte de l'immunothérapie + virus oncolytique (onco-virus) et de ses résultats inégalés sur les cancers et le glioblastome au dernier congrès de neuro-oncologie de fin novembre à Paris. Tout va très vite et en ce moment c'est l'inhibition de IDO1 et de OX40 qui retient aujourd'hui l'attention de tous les chercheurs en ajout des inhibiteurs de checkpoint PD1 ou PD-L1 comme le nivolumab ou le pembrolizumab qui n'ont pas donné les résultats attendus.

**Actualité 656**

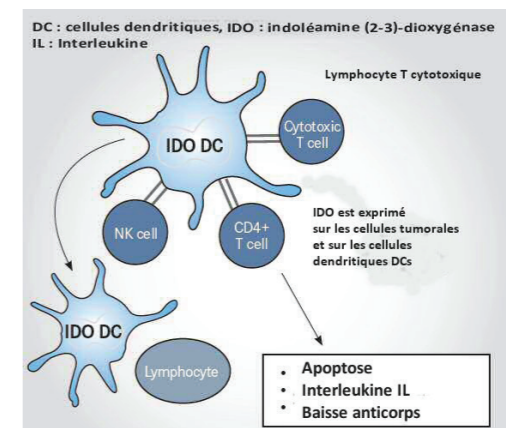
**L'inhibition de IDO1 a un effet de synergie avec la radiothérapie + blocage de PD-1 qui améliore durablement la survie des glioblastomes**

Ce sont plusieurs équipes américano-chinoises qui présentent cette étude, où l'on retrouve aussi le Professeur Roger STUPP, neuro-oncologue de renommée internationale qui exerce actuellement à **Chicago**, chef du service de neuro-oncologie à l'hôpital Feinberg. Les chercheurs constatent que le glioblastome, la tumeur cérébrale primaire la plus agressive chez l'adulte n'a qu'une **survie médiane bien faible de 15 mois avec MGMT non méthylé et 20 mois avec MGMT méthylé**. De nombreuses approches thérapeutiques innovantes pour le traitement du glioblastome ont été étudiées dans le cadre d'essais cliniques de phase III, incluant une analyse récente de l'inhibiteur du point de contrôle immunitaire, **nivolumab (anti-PD-1)**, qui **n'a pas amélioré la survie** du glioblastome récurrent. Mais au lieu d'abandonner le traitement des inhibiteurs du point de contrôle immunitaire pour le glioblastome, qui s'est montré prometteur dans d'autres types de cancer, des études en cours évaluent actuellement ces inhibiteurs en **combinaison avec d'autres médicaments ou avec la radiothérapie**. Des greffes de tumeur orthotopiques sur des souris immunocompétentes de glioblastome ont été traitées avec un puissant inhibiteur de l'enzyme IDO1 pénétrant

bien le Système Nerveux Central, le BGB-5777 + un anti-PD1 + radiothérapie. Les résultats démontrent un **bénéfice de survie durable de ce nouveau traitement à trois médicaments**, mais pas pour toute combinaison à un ou deux agents. Ces données mettent en évidence **une nouvelle approche immunothérapeutique cliniquement pertinente** avec des considérations mécaniques associées qui ont formé la base d'un essai de phase I / II qui débutera prochainement pour les patients avec glioblastome.

**Pubmed : 29500275**

**IDO1, la nouvelle voie pour le contrôle de l'immunothérapie**



Alors que les chercheurs continuent d'explorer les points de contrôle immunitaires en tant que cibles pour les thérapies anticancéreuses, la voie de l'IDO est apparue comme **la principale candidate à la production du prochain lot de nouveaux médicaments sur le terrain**. Jusqu'à présent, **les résultats des essais cliniques ont été particulièrement prometteurs pour**

**les inhibiteurs de l'IDO combinés à des anticorps ciblant la voie PD-1 / PD-L1.**

La protéine IDO, ou indoléamine (2,3)-dioxygénase, est aussi une protéine du point de contrôle impliquée dans la génération du microenvironnement tumoral immunosuppresseur qui soutient la croissance tumorale. L'enzyme à 2 isoformes, IDO1 et IDO2, décompose l'acide aminé essentiel, **le tryptophane**. L'IDO a des effets immunomodulateurs sur les cellules T effectrices du système immunitaire et des niveaux élevés de protéines IDO entraînent l'arrêt de la croissance et l'apoptose des cellules T, lymphocytes T cytotoxiques, lymphocytes T auxiliaires TH et Natural Killer. La surexpression d'IDO empêche le système immunitaire de détruire efficacement les cellules cancéreuses. **L'inhibition d'IDO doit rétablir l'activité des lymphocytes.**

**L'inhibiteur efficace de IDO le plus avancé est l'Epacadostat**

Les résultats des études précoces ont été prometteurs, en particulier dans le mélanome, où le médicament est associé aux inhibiteurs de PD-1 pembrolizumab (Keytruda) et nivolumab (Opdivo) dans des études distinctes. Sur 19 patients avec mélanome, **58% de répondeurs** 26% réponse complète et 32% réponse partielle.

**Pubmed : 27192116**

**Les lymphocytes auxiliaires non cytotoxiques T CD4 + sont nécessaires pour l'expansion et la mémoire des lymphocytes**

**cytotoxiques T CD8 +**

Si la présence des **lymphocytes T auxiliaires CD4 + (TH ) est exigée, dans l'amorçage des réponses cytotoxiques des lymphocytes T CD8 + (CTL), leur rôle n'est pas bien connu ensuite.** Les chercheurs allemands ont donc surveillé les réponses primaires et secondaires des CTL dépendantes des TH et indépendantes des TH et montré que si **les lymphocytes T CD4 + sont indispensables pour l'expansion primaire des lymphocytes T CD8 + et leur différenciation en effecteurs cytotoxiques,** l'expansion secondaire des CTL (c'est-à-dire, une réponse secondaire lors de la rencontre avec l'antigène) dépend entièrement de **la présence des TH pendant, mais pas après l'amorçage.** Ces résultats démontrent que **l'aide des lymphocytes T helper (TH) est «programmée» dans les lymphocytes T CD8 + pendant l'amorçage,** leur conférant une caractéristique **mémoire** dans la réponse immunitaire et un avantage lors d'une nouvelle rencontre avec l'antigène à détruire.

**Pubmed : 12594515**

**Actualité 652**

**Le poly (I: C) amorce les cellules de glioblastome humain primaires pour une réponse immunitaire vivifiée par le blocage de PD-L1 (sur la tumeur)**

Ce sont plusieurs équipes belges qui s'intéresse au poly (I : C). L'immunothérapie génère des résultats prometteurs, mais nécessite des stratégies combinées pour libérer tout son potentiel. Ils ont étudié les capacités immunomodulatrices du poly (I:C) sur des cellules de glioblastome humain et son potentiel combinatoire avec le blocage du ligand de mort programmé (PD-L1). Le poly (I: C) a stimulé l'expression à la fois de PD-L1 et de PD-L2. Des cocultures de cellules de glioblastome traitées avec du poly (I: C) et des cellules mononucléaires de sang périphérique ont augmenté l'activation lymphocytaire et la capacité cytotoxique. Un blocage supplémentaire de PD-L1 a encore propagé l'activation immunitaire. Outre l'activation de l'immunité, les cellules de glioblastome traitées par poly (I: C) ont également doublé l'attraction des cellules T CD8 + , et dans une moindre mesure des Cellules T CD4 +. Ces résultats indiquent qu'en déclenchant des cellules

de glioblastome , le poly (I: C) amorce le microenvironnement tumoral pour une réponse immunitaire. Les cytokines sécrétées permettent alors une activation immunitaire tandis que les chimiokines attirent les cellules tueuses T CD8 + vers l'avant, condition préalable à un blocage efficace de PD-1 / PD-L1. Ils concluent que le traitement combiné poly (I : C) + un inhibiteur de PD-L1, **atezolizumab de Roche ou durvalumab d'Astra-Zeneca ou avelumab de Merck** peuvent revigorer la réponse d'inhibition du point de contrôle immunitaire dans le glioblastome.

**Pubmed : 29399410**

**Actualité 647**

**Les gauchers ont 35% de gliomes en moins selon une étude cas-témoins mais pas en cohorte prospective**

Ce sont plusieurs équipes américaines qui s'intéressent à l'épidémiologie des gliomes et étudient la relation entre la latéralité et le risque de gliome. Ils ont réalisé une étude cas-témoins avec **1849 gliomes et 1354 témoins sains** et une étude de cohorte prospective avec **326 475 sujets et 375 gliomes incidents.** Dans l'étude cas-témoins il y avait une association inverse forte entre le gaucher et le risque de gliome, les gauchers présentant **une réduction de 35% du risque de gliome** après ajustement pour l'âge, le sexe, la race, l'éducation et la résidence. Les mêmes associations inverses ont été observées pour les glioblastomes. La corrélation était identique chez les hommes et les femmes, entre les strates d'âge, et a bien été observée pour le glioblastome et pour le gliome de bas grade. Par contre dans la cohorte prospective, il n'a été montré aucune association entre gaucher et droitier et le risque de gliome en fonction de l'âge, du sexe et de la race. Les études par cohorte prospective sont difficiles pour l'origine des cancers.

**Pubmed : 29332185**

**Actualité 649**

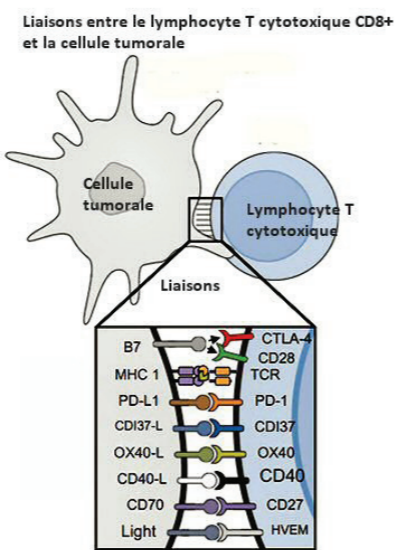
**La céramidase acide est une nouvelle cible médicamenteuse pour les tumeurs cérébrales pédiatriques**

C'est une équipe américaine qui s'intéresse aux tumeurs cérébrales pédiatriques. Ils ont étudié le médulloblastome, le glioblastome pédiatrique et les tumeurs rhabdoïdes tératotiques atypiques qui expriment **des niveaux significatifs de céramidase acide, et dont les taux les plus élevés sont observés dans les tumeurs radiorésistantes** suggérant que la céramidase acide peut conférer une **radiorésistance plus importante** encore. Les inhibiteurs de la céramidase acide sont très efficaces pour cibler ces tumeurs cérébrales pédiatriques. Ces résultats suggèrent que **la céramidase acide est une nouvelle cible thérapeutique pour les traitements adjuvants des tumeurs cérébrales pédiatriques.** Parmi les inhibiteurs de céramidase acide, **le carmofur (1-hexylcarbamoyle-5-fluorouracil, HCFU)** est déjà utilisé cliniquement au Japon depuis 1981 pour les cancers colorectaux. Ce médicament semble prometteur et fera l'objet d'autres études chez l'animal et d'un essai clinique chez des patients pédiatriques atteints de tumeurs cérébrales.

**Pubmed : 28445970**

**Actualité 650**

**Un vaccin contre le cancer d'ODN-CpG + un agoniste d'OX40 élimine les tumeurs chez la souris**



Voici une étude qui ressemble étrangement à l'essai clinique français ODN-CPG + SOC et qui est reprise par le Professeur Ronald LEVY de Stanford. On injecte directement dans la tumeur des souris, un court segment **d'ADN appelé oligonucléotide CpG + un agoniste d'OX40** sur la surface des cellules T. Cela fonctionne bien sur des souris avec

des greffes de lymphome dans deux parties du corps puisque 87 des 90 souris ont été guéries. Des résultats similaires ont été observés chez des souris portant des tumeurs du sein, du côlon et du mélanome. Un essai clinique a été lancé en janvier 2018 pour 15 patients atteints d'un lymphome de bas grade avec un médicament déjà approuvé et un autre en cours de validation dans plusieurs essais cliniques. **L'étude, a été publiée le 31 janvier dans Science Translational Medicine.**

**Actualité 654**

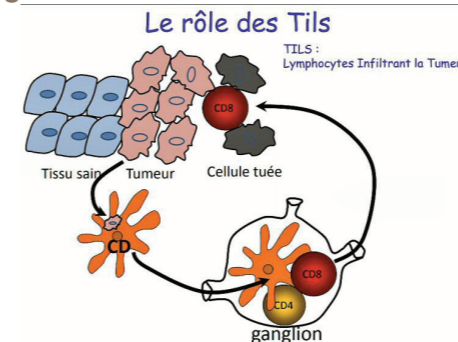
**L'immunophénotypage des glioblastomes nouvellement diagnostiqués et récurrents définit des profils distincts d'épuisement immunitaire dans les lymphocytes périphériques et ceux infiltrant les tumeurs**

C'est une équipe allemande qui s'intéresse à **l'épuisement immunothérapeutique des lymphocytes T infiltrant le glioblastome (TILs)** et de ses changements au cours de la progression. Ils ont analysé le profil des TILs et ceux du sang périphérique (PBL) pour glioblastomes nouvellement diagnostiqués ou récurrents. Les lymphocytes ayant infiltré le cerveau présentaient un profil distinct de ceux du sang, avec **des cellules T CD8 + naïves (cytotoxiques) moins épuisées,** épuisement mesuré par une **prévalence accrue de PD-1 +, CD39 +, Tim-3 +, CD45RO +.** Les signatures immunitaires étaient similaires dans les tumeurs primaires et récidivantes en dehors d'une **fréquence accrue de lymphocytes T mémoire activés dans les tumeurs récurrentes.**

**Pubmed : 29444930**

**Actualité 653**

**Les signatures d'épuisement des cellules T varient avec le type de tumeur et sont sévères dans le glioblastome**



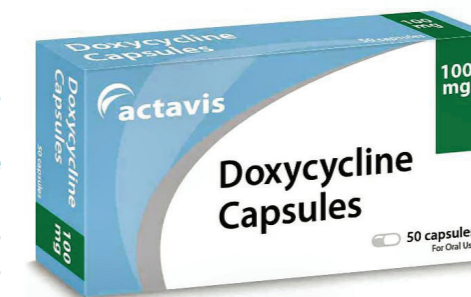
Ce sont les équipes de **Duke et John Hopkins** qui étudient les signatures d'épuisement des cellules T selon le type de tumeur, un épuisement sévère dans le glioblastome caractérisé par la **régulation à la hausse de plusieurs points de contrôle immunitaires,** des facteurs bien connus d'échecs dans le cadre du **blocage des points de contrôle immunitaire,** stratégie qui manque de succès. **Leurs résultats confirment que le glioblastome épuise les cellules T (toutes les catégories de lymphocytes) avec :**

- 1) une régulation à la hausse prédominante de plusieurs points de contrôle immunitaires
- 2) des programmes de transcription des lymphocytes T stéréotypés correspondant à **l'épuisement induit par un virus classique**
- 3) Une hypo-réactivité notable des lymphocytes T cytotoxiques contre les cellules tumorales.

**Pubmed : 29437767**

**Actualité 648**

**L'augmentation induite par le témozolomide de la tumorigénicité peut être diminuée par les antibiotiques en ciblant les mitochondries**



C'est une équipe allemande qui cherche à réduire le développement bien connu de **la résistance des tumeurs aux médicaments cytostatiques comme la chimiothérapie de témozolomide.** Les récurrences pourraient provenir des cellules souches de cancer (CSC) qui représentent **une sous-population indifférenciée** de cellules avec le potentiel d'initiation de tumeur. De plus il a été observé que les cellules de glioblastome différenciées **peuvent retrouver des propriétés «souche», CSC, lorsqu'elles sont exposées à un traitement continu de témozolomide in vitro.** Ces cellules souches CSC semblent particulièrement dépendantes des mitochondries. **Il est bien connu que la toxicité envers les mitochondries est un effet secondaire de plusieurs antibiotiques.** L'ajout

d'antibiotiques comme **la doxycycline** peut représenter **un médicament très utile pour inhiber les cellules souches CSC dans le glioblastome.**

**Pubmed : 29352318**

**Actualité 655**

**Témozolomide + Bevacizumab chez les patients âgés atteints d'un glioblastome nouvellement diagnostiqué et KPS < 70, essai de Phase II de l'ANOCEF (ATAG)**

Ce sont plusieurs services de neuro-oncologie Français qui ont participé à cet essai clinique. Leurs résultats suggèrent que la combinaison de **bevacizumab + témozolomide** est active en termes de taux de réponse, de survie, de performance, de qualité de vie et de cognition chez les patients âgés de 70 ans et plus et indice de performance KPS < 70 avec glioblastome.

Le traitement consistait en témozolomide, 30-150 mg / m<sup>2</sup> / jour, 5/28 jours, + bevacizumab 10 mg / kg tous les 15 jours. **66 patients,** âge médian de 76 ans, KPS médian de 60 ont participé. La survie médiane était de **23,9 semaines** et la survie sans progression de **15,3 semaines.** 22 patients ont amélioré leur KPS au-delà de 70 et ont pu se prendre en charge eux-mêmes. La cognition et la qualité de vie se sont considérablement améliorées au cours du traitement. Des effets indésirables de grade ≥ 3, pression artérielle élevée chez 16, thromboembolie veineuse chez 2, hémorragie cérébrale chez 2 et perforation intestinale chez 1.

**Pubmed : 29472310**

**Mais qui est donc Antoine Lacassagne qui a donné son nom au CLCC de Nice** Le centre a été créé en **1961** avenue de Valombrose à Nice à côté du CHU Pasteur sur les hauteurs de Cimiez.

Le centre de lutte contre le cancer de Nice porte son nom. **Antoine Marcellin Bernard Lacassagne,** est né à **Villereest dans la Loire,** proche de Roanne, le 29/08/1884 et mort à Paris le 16/12/1971, 10 ans après la création du CLCC de Nice qui porte son nom. C'est un ami de **Claudius Regaud, un lyonnais** qui donnera son nom au **CLCC de Toulouse Pasteur** créé en 1909 pour Marie Curie à Paris. L'Institut du radium et la fondation Curie ont fusionné en 1970, et adopteront en 1978 le nom d'Institut Curie, 25 rue d'Ulm à Paris. Professeur au Collège