

MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie  
soutenu publiquement le 9 novembre 2015

par TANG Raksamy  
né le 9 avril 1987  
à Lagny sur Marne

Étude de l'effet du bévacizumab sur la survie des patients  
atteints de glioblastome au Centre Georges François Leclerc  
entre 2004 et 2014

JURY :	Président :	- Pr. J-P. BELON	Professeur
	Directeur de thèse	- M. A. SCHMITT	Maître de Conférence
	Juges :	- M. P. FAGNONI	Maître de Conférence
		- Dr. J. VINCENT	Docteur en médecine
		- Mr. C. DIMARTINO	Praticien Hospitalier
		- Pr. F. LEMARE	Professeur



MÉMOIRE  
DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES DE  
SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Tenant lieu de Thèse pour l'obtention du Diplôme d'État de Docteur en Pharmacie  
soutenu publiquement le 9 novembre 2015

par TANG Raksamy  
né le 9 avril 1987  
à Lagny sur Marne

Étude de l'effet du bévacizumab sur la survie des patients  
atteints de glioblastome au Centre Georges François Leclerc  
entre 2004 et 2014

JURY :	Président :	- Pr. J-P. BELON	Professeur
	Directeur de thèse	- M. A. SCHMITT	Maître de Conférence
	Juges :	- M. P. FAGNONI	Maître de Conférence
		- Dr. J. VINCENT	Docteur en médecine
		- Mr. C. DIMARTINO	Praticien Hospitalier
		- Pr. F. LEMARE	Professeur

**La Faculté de Pharmacie de Dijon déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.**

# **SERMENT**

**Je jure, en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre, des Pharmaciens et de mes condisciples :**

**d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**

**d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**

**de ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.**

**que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.**

## Remerciements

Ce travail n'aurait pu être réalisé sans le soutien, les encouragements et l'aide de nombreuses personnes. Que chacun trouve dans ces quelques mots le témoignage de ma gratitude.

J'adresse mes remerciements les plus vifs à Antonin Schmitt, pour m'avoir proposé ce sujet, son coaching des plus efficaces et sa disponibilité. Tu as su garder ton calme et ta lucidité face à mon stress permanent.

Je remercie Cyril Dimartino, d'avoir accepté de juger mon travail, de m'avoir épaulé quand j'en avais besoin. Tu m'as permis de maintenir le cap du manuscrit.

J'aimerais témoigner une reconnaissance particulière à Julie Vincent, c'est une joie et un honneur de t'avoir comme membre du jury. Merci de ton enseignement lors des visites.

Je remercie tout particulièrement Pr Lemare pour son enseignement à la faculté de Parisdescartes. Merci d'avoir accepté de faire partie du jury.

Je tiens à remercier Pr Belon pour son aide apportée à ce travail.

Merci à vous M. Fagnoni pour vos conseils avisés durant cet internat.

Mes remerciements vont également au Centre Georges François Leclerc. Vous m'avez enseigné l'art du métier.

J'aimerais remercier le Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, pour son accueil, sa formation, d'avoir contribué au devenir de ma personne et de ce que je serais amené à devenir plus tard. Vous m'avez transmis la passion et la rigueur du métier de pharmacien hospitalier.

Je n'oublie pas mes collègues, mes nombreux co-internes et tout le personnel soignant. Votre enthousiasme a rendu cette épreuve réalisable.

Enfin j'adresse mes remerciements les plus sincères à toute ma famille, pour m'avoir permis de m'engager dans cette voie. Soyez certains de ma reconnaissance immuable.

*Je dédie ce travail de thèse à la mémoire de mes Grands-parents,*

## Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique

AMM : autorisation de mise sur le marché

APC : polypose adénomateuse colique

ARN : acide ribonucleique

CBNPC : cancer bronchique non à petites cellules

CCRm : cancer colorectal métastatique

CGFL : Centre Georges-François Leclerc

CRm : cancer du rein métastatique

CSm : cancer du sein métastatique

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

EORTC: european organisation for research and treatment of cancer

EGFR: epidermal growth factor receptor

FLAIR: fluid attenuation inversion recovery

FDA: Food and Drug Administration

FGF: fibroblast growth factor

GY: gray

HAS : Haute Autorité de Santé

HIF : hypoxia inducible factors

IDH : isocitrate déshydrogénase

IRM : imagerie par résonance magnétique

LCR : liquide céphalo-rachidien

LDH : lactate déshydrogénase

MBP : protéine basique de la myéline

MGMT : 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase

Mg : milligrammes

MMR : réparation des mésappariements de l'ADN

MTIC : monométhyl triazenoimidazole carboxamide

NCIC: national cancer institute of canada

NF : neurofibromatose

NFS : numération formule sanguine

OMS : performance status

OERTC : organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

PCV : procarbazine, lomustine, vincristine

PDGFR- $\alpha$ : platelet-derived growth factor alpha

RBU : référentiels de bon usage

RCP : réunion de concertation pluridisciplinaire

RPA: recursive partitioning analysis

RTOG: Radiation Therapy Oncology Group

SEPR : syndrome de d'encéphalopathie postérieure réversible

SG : survie globale

SNC : système nerveux central

SSP : survie sans progression

VEGF-A : facteur de croissance endothélial vasculaire de type A

VS : versus

# Plan du mémoire

Remerciements

Liste des abréviations

Plan du mémoire

I) Introduction

II) Tumeurs cérébrales

III) Gliomes

IV) Avastin<sup>®</sup> (bevacizumab)

V) Objectifs

VI) Matériels et méthodes

VII) Résultats

VIII) Discussion

CONCLUSIONS

Bibliographie

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des annexes

Table des matières

RESUMÉ

## I) Introduction

Le glioblastome est la tumeur primitive du système nerveux central (SNC) la plus fréquente et la plus agressive chez l'adulte. Le pronostic de ce type de tumeur est très sombre ; de l'ordre de 14,5 mois. La stratégie thérapeutique repose sur l'exérèse chirurgicale de la tumeur la plus large possible ; il s'ensuit alors un traitement associant une radiothérapie conformationnelle à un traitement concomitant par le témozolomide oral quotidien dénommée « protocole de Stupp ». Une étude clinique comparative de phase III, randomisée, multicentrique a permis de démontrer des résultats statistiquement significatifs en termes de bénéfices cliniques et de survie avec l'addition de témozolomide concomitant de la radiothérapie versus (vs) la radiothérapie seule pour traiter les glioblastomes<sup>1</sup>. Cette étude a été accompagnée d'une moindre toxicité en faveur de la radio-chimiothérapie concomitante. Une pause thérapeutique d'un mois est respectée après le dernier jour de la radio-chimiothérapie avant de poursuivre sur 6 cycles d'une chimiothérapie d'entretien par témozolomide seul sur une période de 5 jours en continue tous les 28 jours. En effet, une étude clinique de phase II, multicentrique, randomisée comparant le témozolomide vs la procarbazine a permis de démontrer un taux de survie sans progression (SSP) à 6 mois de 60% pour les patients ayant reçu le témozolomide vs 44% pour les patients ayant reçu la procarbazine<sup>2</sup>, chez des patients ayant reçu au préalable un traitement complet par radiothérapie. Malgré les améliorations liées à la radio-chimiothérapie concomitante, peu de patients survivent au-delà de 5 ans<sup>3</sup>. Par conséquent de nouvelles stratégies thérapeutiques sont nécessaires. Les glioblastomes sont caractérisés par une surexpression d'un facteur de croissance endothélial vasculaire de type A (VEGF-A), facteur clé de régulation de l'angiogénèse tumorale<sup>4,5</sup> et ces tumeurs sont hautement vascularisées<sup>6</sup>. Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le VEGF-A, ce qui permet de réguler négativement l'angiogénèse<sup>7</sup>. Dès 2007-2009, des études ont montrées que le bévacizumab avait un intérêt dans la prise en charge des glioblastomes seul ou en association avec l'irinotécan<sup>8-10</sup>. Depuis, deux études parues en 2014 viennent de montrer que son intérêt en première ligne (associé au protocole Stupp) est mitigé, car si le bévacizumab augmente bien la durée de SSP de la maladie en association avec la radiothérapie et le témozolomide, la survie globale (SG) des patients n'est pas augmentée pour autant<sup>11,12</sup>. En effet, Chinot<sup>11</sup> *et al*,

a permis de démontrer dans son étude un allongement de la durée médiane de SSP lors de l'addition de bévacizumab/placebo en association à la radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide vs placebo (10,6 mois vs 6,2 mois, valeur du  $p < 0,001$ ). Cette stratégie a été également poursuivie lors du traitement par témozolomide adjuvant (bévacizumab ou placebo toutes les deux semaines). Par contre, il n'observe pas d'amélioration statistiquement significative de la durée médiane de SG dans les deux groupes (valeur du  $p = 0,10$ ). Concernant l'étude de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, elle démontre de la même manière un allongement de la durée médiane de SSP dans le groupe bévacizumab vs placebo (10,7 mois vs 7,3 mois), mais aucune différence statistiquement significative de la durée médiane de SG dans les deux groupes (15,7 mois vs 16,1 mois).

## **II) Tumeurs cérébrales**

### **1) Définition**

Les tumeurs cérébrales désignent l'ensemble des tumeurs, bénignes ou malignes, se développant dans le parenchyme cérébral. Elles surviennent par une prolifération anarchique de cellules anormales qui se multiplient dans le cerveau de façon incontrôlée, à partir soit d'une cellule du cerveau lui-même, soit d'une cellule métastatique exportée d'un cancer situé dans une autre partie du corps.

### **2) Epidémiologie en Europe et dans le monde**

Les tumeurs cérébrales et autres cancers du système nerveux central (SNC) représentent le 17<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent en Europe, avec environ 57 100 nouveaux cas diagnostiqués en 2012<sup>13</sup>. En Europe (2012), l'analyse des taux d'incidence le plus élevé en fonction de l'âge pour les tumeurs cérébrales et autres cancers du SNC est situé en Albanie pour les hommes et en Suède pour les femmes, le taux d'incidence le plus bas est situé à Chypre pour les hommes et en France pour les femmes<sup>13</sup>. Au niveau mondial, les tumeurs cérébrales et autres cancers du SNC représentent le 17<sup>ème</sup> cancer le plus fréquent, avec plus de 256 000 nouveaux cas diagnostiqués en 2012. Le taux d'incidence le plus élevé est situé en Europe du Nord tandis que le taux d'incidence le plus faible est situé en Afrique de l'Ouest<sup>13</sup>.

### **3) Classification histologique et pathologie moléculaire**

La classification des tumeurs cérébrales selon l'organisation mondiale de la santé (OMS) est actuellement la plus utilisée<sup>14</sup> (WHO, 2007). Elle distingue les tumeurs d'origine neuroépithéliale (gliomes en très grande majorité), les tumeurs des nerfs périphériques (schwannomes en majorité), les tumeurs des méninges (méningiomes le plus souvent), les tumeurs germinales, les tumeurs de la région sellaire, les lymphomes primitifs du SNC. Le **tableau I** ci-dessous récapitule la classification simplifiée des tumeurs du SNC :

Tableau I : Classification simplifiée des tumeurs du SNC<sup>14</sup> (d'après WHO, 2007)

---

**Tumeurs neuroépithéliales**

Tumeurs astrocytaires

Astrocytome pilocytique (grade I)

Astrocytome diffus (grade II)

Astrocytome anaplasique (grade III)

Glioblastome (grade IV)

Tumeurs oligodendrogiales

Gliomes mixtes

Oligoastrocytomes

Tumeurs épendymaires

Tumeurs des plexus choroïdes

Tumeurs gliales d'origine incertaine

Tumeurs mixtes glio-neurales

Gangliocytome, gangliogliome

Tumeur neuroépithéliale dysembryoplasique

Tumeurs neuroblastiques

Tumeurs du parenchyme pinéal

Tumeurs embryonnaires

Médulloblastome

Tumeurs neuroectodermiques primitives

**Tumeurs méningées primitives**

Méningiome

Tumeurs mésenchymateuses (lipomes, sarcomes, leiomyomes...)

**Tumeurs des nerfs périphériques**

Schwannome

Neurofibrome

Périneurome

**Lymphome primitif du système nerveux central et tumeurs hématopoïétiques**

Lymphomes malins

Plasmocytome

---

---

Sarcome granulocytique

### **Tumeurs des cellules germinales**

Tératome

Carcinome embryonnaire

Choriocarcinome

### **Tumeurs de la région sellaire**

Craniopharyngiome

### **Métastases intracrâniennes**

Cérébrales

Durales

Méningées

---

Les tumeurs neuroépithéliales représentent les tumeurs cérébrales primaires les plus fréquentes. Elles ont pour origine, soit les neurones, soit les cellules entourant les neurones c'est-à-dire les cellules gliales (astrocytes, oligodendrocytes, cellules de Schwann, microglie). Certaines tumeurs sont mixtes (mélange de neurones et de cellules gliales). La classification de l'OMS<sup>14</sup> (WHO, 2007) distingue au total 10 catégories principales de tumeurs neuroépithéliales, dont les principales sont les gliomes (astrocytomes, oligodendrogliomes, gliomes mixtes), nom générique des tumeurs cérébrales malignes qui se développent à partir des cellules gliales.

## **4) Causes**

Les causes de l'apparition d'une tumeur cérébrale sont encore très largement méconnues, rien de comparable à l'association entre le cancer du poumon et le tabac n'a été mis en évidence. De nombreux facteurs de risques qu'ils soient environnementaux ou génétiques sont suspectés, mais leur implication reste mal définie :

- ✓ L'âge : en général, l'incidence des tumeurs cérébrales est plus élevée chez le sujet âgé<sup>15</sup>, excepté pour certains types de tumeurs cérébrales comme le médulloblastome, l'épendymome et l'astrocytome pilocytique dont l'incidence décroît avec l'âge<sup>16</sup> ;

- ✓ Le genre : par exemple, les femmes ont plus de méningiomes mais les hommes ont plus de médulloblastomes<sup>17</sup> ;
- ✓ La génétique : les tumeurs cérébrales sont associées avec un certain nombre de syndrome de prédisposition aux cancers tels que le syndrome de Li-Fraumeni, la neurofibromatose, la sclérose tubéreuse et le syndrome de Turcot<sup>18</sup>. Dans ces syndromes, les personnes ont hérités d'une mutation germinale située au niveau d'un gène suppresseur de tumeur. La tumorigénèse est la résultante d'une accumulation de plusieurs mutations dans une cellule, ces individus sont beaucoup plus à risque de développer une tumeur car leurs cellules sont porteuses d'une mutation initiale, et dès lors que la copie restante du gène suppresseur de tumeur d'une cellule est mutée ou devient silencieuse, cela donne naissance à des cellules avec un avantage de croissance. Le syndrome de Li-Fraumeni se caractérise par une mutation germinale du gène TP53<sup>19</sup> (17p13) codant pour une protéine P53 qui est un facteur de transcription régulant des fonctions cellulaires importantes comme la mitose ou la mort programmée, et une mutation du gène CHEK2<sup>20</sup> impliqué dans la réparation de l'acide désoxyribonucléique (ADN), la mort cellulaire et le contrôle du cycle cellulaire en stabilisant la protéine P53. Le syndrome de Turcot associe une tumeur du SNC et une prédisposition héréditaire au cancer colorectal pouvant correspondre à une polypose adénomateuse familiale, elle est engendrée par une mutation germinale du gène APC<sup>21</sup> (5q21), polypose adénomateuse colique, gène suppresseur de tumeur et une mutation germinale d'un gène du système de réparation des mésappariements de l'ADN<sup>21</sup> (gène MMR). Il est probable que dans le syndrome de Li-Fraumeni et le syndrome de Turcot, le risque de développer une tumeur cérébrale soit majoré puisque la fréquence de mutation de l'ADN est plus élevée pouvant mener à une prolifération anarchique des cellules. La Neurofibromatose (NF) est causée par une altération génétique du gène NF1 (17q11) ou NF2<sup>22</sup> (22q12), gène suppresseur de tumeur, qui commande la fabrication d'une protéine : la neurofibromine. En l'absence de cette protéine, des tumeurs le plus souvent bénignes se développent. La sclérose tubéreuse est engendrée par des mutations sur l'un ou l'autre des 2 gènes suivants, le gène TSC1 et le gène TSC2<sup>23,24</sup>, qui sont tous les deux des gènes suppresseurs de tumeurs. NF1, NF2, TSC1 et TSC2

sont impliqués dans la régulation négative de la voie de transduction du signal mettant en avant un facteur de croissance pour la cellule. Il est donc probable que dans la NF et la sclérose tubéreuse, le risque de développer une tumeur cérébrale est majoré puisque les cellules cérébrales sont apprêtées à une croissance excessive et développent ainsi des mutations additionnelles permettant l'apparition d'un cancer.

- ✓ Le système immunitaire : les individus avec un système immunitaire défaillant tel que le syndrome d'immunodéficience acquise ont plus de risques de développer un lymphome cérébral<sup>25</sup>.
- ✓ Exposition chimique : les produits chimiques et les solvants sont parfois incriminés, mais les preuves ne sont pas concluantes. En 1998, une étude de J.F. Viel avait détecté une mortalité plus élevée chez 800 000 agriculteurs et ouvriers agricoles âgés de 35 à 74 ans dans 89 départements de France, avec une incidence significativement plus élevée de cancer du cerveau chez ceux les plus exposés aux pesticides<sup>26</sup>. Comme les agriculteurs les plus exposés, les particuliers utilisant des pesticides pour leurs plantes d'intérieur augmentent leur risque de développer une tumeur cérébrale<sup>27</sup>. Le risque est doublé chez les agriculteurs très exposés, toutes tumeurs cérébrales confondues, et il est plus que triplé pour les gliomes. L'auteur souligne que son échantillon était limité (221 adultes de Gironde affectés d'une tumeur cérébrale et 442 témoins non malades) et que le lien de cause à effet doit être validé sur un échantillon plus représentatif. D'autres études ne confirment pas ces résultats et n'observent pas d'augmentation du risque<sup>28</sup>. Des travaux, menés sur des rongeurs concluent à un lien avec les insecticides de la famille des organophosphorés, notamment le chlorpyrifos-éthyl<sup>29</sup>. Une étude plus large montre que si 19 molécules sont identifiées comme associées à un risque accru d'un ou plusieurs cancers, seul le chlorpyrifos-éthyl est associé au risque de cancer du cerveau<sup>30</sup>.
- ✓ Exposition aux rayonnements ionisants : l'exposition à une radiothérapie, notamment à un jeune âge, peut augmenter la probabilité de développer une tumeur cérébrale secondaire<sup>31</sup>.

## 5) Symptômes

Il est possible qu'une tumeur au cerveau ne cause aucun signe ni symptôme aux premiers stades de la maladie. Les signes et symptômes peuvent apparaître soudainement ou se manifester graduellement et s'aggraver au fil du temps. Les symptômes<sup>32</sup> apparaissent lorsque la tumeur :

- ✓ Se développe dans les tissus cérébraux voisins et perturbe le fonctionnement normal de cette région ;
- ✓ Fait enfler le cerveau, ce qui a pour effet d'accroître la pression à l'intérieur du crâne (pression intracrânienne) ;
- ✓ Repousse des parties du cerveau vers d'autres régions de ce même organe (hernie) ;
- ✓ Bloque le passage du liquide céphalorachidien.

Les signes et symptômes<sup>32</sup> d'une tumeur au cerveau sont entre autres ceux-ci :

- ✓ Mal de tête (intense le matin, susceptible de disparaître après vomissement) ;
- ✓ Crise d'épilepsie ;
- ✓ Troubles digestifs (nausées, vomissements, perte d'appétit) ;
- ✓ Troubles de la mémoire et du comportement ;
- ✓ Mouvements et positions du corps anormaux ;
- ✓ Difficulté à marcher ou à effectuer d'autres fonctions quotidiennes comme manger ;
- ✓ Faiblesse (muscles du visage, bras, jambe) ;
- ✓ Difficulté à avaler ;
- ✓ Difficulté à parler ou à comprendre les mots ;
- ✓ Troubles de la vue (vision légèrement floue, vision double, perte de la vision) ;
- ✓ Confusion ou désorientation.

## 6) Diagnostic

Le diagnostic se fait via un examen neurologique (langage, capacité visuelle, équilibre, force des membres, capacité à ressentir des stimuli sensoriels) et surtout via l'imagerie qui permet de différencier une lésion (accident vasculaire) d'une tumeur et d'en préciser le stade, la

localisation, le caractère éventuellement multiple. Les différentes techniques de diagnostic des tumeurs cérébrales sont :

### **a) Imagerie par résonance magnétique (IRM)**

Il s'agit d'une technique qui permet d'obtenir des images dans n'importe quel plan de l'espace (plan axial, sagittal, coronal). Elle permet une localisation précise des lésions, information cruciale pour la planification d'une intervention chirurgicale, d'en déterminer les caractéristiques morphologiques, d'établir un diagnostic différentiel. Le choix des différentes séquences est guidé par les indications. Les plus courantes :

- ✓ Séquences pondérées en T1 (liquide céphalo-rachidien [LCR] noir) : l'injection de gadolinium permet de rechercher une néovascularisation tumorale ou une rupture de la barrière hémato encéphalique (infarctus, lésion inflammatoire ou tumorale) ;
- ✓ Séquences pondérées en T2 (LCR blanc) ;
- ✓ Séquences FLAIR (Fluid Attenuation Inversion Recovery) : séquence pondérée en T2 avec suppression de l'hypersignal normal du LCR dans les espaces méningés, les ventricules et les structures kystiques liquidiennes pures. Elle est très utilisée pour l'imagerie de l'œdème. Elle permet une analyse des lésions corticales et péri-ventriculaires, et d'étudier le contenu des kystes (un kyste entièrement liquidien est blanc en T2 et noir en FLAIR) ;
- ✓ Séquence T2\* (ou T2 écho de gradient) : séquence très sensible aux hétérogénéités de champ magnétique. Elle permet de détecter des saignements (hémosidérine) avec une grande sensibilité ;
- ✓ Séquence de diffusion +++ : elle permet de détecter très précocement les ischémies cérébrales. Une plage ischémique apparaît en hypersignal en diffusion avec une baisse du coefficient apparent de diffusion des molécules d'eau. Cette anomalie est visible dès les premières minutes après le début des symptômes. Cette séquence est aujourd'hui utilisée également pour la détection des tumeurs.

La sémiologie lésionnelle s'exprime en hyposignal, hypersignal ou iso-signal par rapport au cerveau normal. Un tissu répond de façon variable selon la séquence choisie :

- ✓ Les lésions tissulaires sont en hyposignal T1 et hypersignal T2 ;
- ✓ L'œdème est en hyposignal T1 et hypersignal T2, donc difficilement dissociable de l'infiltration tumorale ;
- ✓ Les kystes (signal de l'eau) apparaissent en hyposignal T1 et hypersignal T2 franc de type liquidien (comme le LCR) ;
- ✓ Les calcifications sont difficilement analysables en IRM, elles sont le plus souvent en hyposignal T1 et T2 ;
- ✓ Le sang apparaît en hypersignal T1 et hyposignal T2.

L'imagerie tient une place importante pour diagnostiquer les principales tumeurs intracrâniennes chez l'adulte (métastases +++, méningiome +++, gliome +, adénome hypophysaire). La sémiologie des principales tumeurs est la suivante :

- ✓ Gliomes de bas grade (astrocytomes de grade I et II, oligodendrogliomes) : En IRM, lésion hypo-intense T1 et hyper-intense T2 ou FLAIR. Pas de prise de contraste. Œdème minime. Calcifications dans les oligodendrogliomes. Evolution vers un grade supérieur ;
- ✓ Gliomes de haut grade (astrocytomes anaplasiques de grade III, glioblastomes +++) et oligodendrogliomes anaplasiques) :
  - Prise de contraste +++ (néoangiogénèse) ;
  - Lésions mal limitées, hétérogènes. Œdème péri-tumoral important ;
  - Glioblastome +++ : zone de prise de contraste irrégulière en anneau entourant des foyers d'allure nécrotique.

## **b) Scanner cérébral**

Le scanner est un examen qui utilise les rayons X (comme une radiographie standard) mais dont les résultats sont traités par un ordinateur pour obtenir des vues du cerveau en coupe. Il est réalisé avant et après une injection d'iode, le scanner permet de voir la tumeur qui apparaît clairement et concentre souvent le produit iodé qui a été administré. La sémiologie lésionnelle s'exprime en :

- ✓ Isodensité : structure qui se rapproche du gris le plus moyen ;

- ✓ Hypodensité : structure moins dense (noir) que le cerveau normal. Ex : œdème, infarctus, inflammation, tumeur ;
- ✓ Hyperdensité : structure plus dense (blanc) que le cerveau normal. Ex : le sang frais, calcifications.

### c) Biopsie

Le terme de biopsie désigne le prélèvement d'un petit morceau de tissu biologique, d'un petit échantillon tumoral pour procéder à son analyse. La biopsie cérébrale permettra de diagnostiquer avec certitude le type de tumeur dont est porteur le patient pour pouvoir utiliser le traitement le plus approprié. Il n'est actuellement pas possible d'affirmer le diagnostic sur la seule base de l'imagerie, sauf cas très particulier. En plus des informations apportées par l'imagerie, il est indispensable de pouvoir obtenir un petit échantillon de la tumeur pour l'analyser. Les différentes façons de réaliser des biopsies cérébrales sont les biopsies en conditions stéréotaxiques guidées par l'image à crâne fermé et les biopsies dites à ciel ouvert :

- ✓ Biopsie en condition stéréotaxique : c'est une technique utilisée en neurochirurgie pour atteindre les zones du cerveau avec une précision millimétrique. Elle permet de définir la position d'une structure grâce à un système de coordonnées dans l'espace et de l'atteindre pour réaliser un prélèvement. L'espace de référence (dit stéréotaxique) est obtenu grâce à la fixation d'un cadre sur le crâne du patient comme illustré sur la **figure 1**. Un des systèmes les plus utilisés en Europe repose sur le principe de l'arc de Leksell qui permet au neurochirurgien de réaliser la biopsie selon la trajectoire de son choix (**figure 2**). Dans 90 à 95% des cas, la réalisation de biopsies stéréotaxiques permet d'établir un diagnostic anatomopathologique de certitude ;

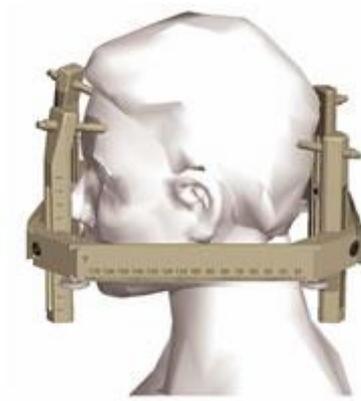


Figure 1 : Exemple de cadre de stéréotaxie fixé sur le crâne (modèle G de Leksell)<sup>33</sup>



Figure 2 : Principe de l'arc de Leksell (multiples trajectoires biopsiques possibles)<sup>33</sup>

- ✓ Biopsie cérébrale à ciel ouvert : Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire et plus approprié de réaliser le prélèvement d'une quantité substantielle de tissu pathologique. Une craniotomie (ouverture du crâne par la découpe d'un petit volet osseux) est alors réalisée permettant un accès optimal à la lésion et d'obtenir un prélèvement de plus grande taille.

#### **d) Exérèse (totale ou partielle)**

Pour la plupart des tumeurs du SNC, l'intervention d'exérèse qu'elle soit totale ou partielle est généralement tentée comme principal élément du traitement, avec pour objectif de diminuer les symptômes du patient comme l'hypertension intracrânienne, préserver les fonctions cognitives du patient et d'établir un diagnostic histologique. Cette pratique est fondée sur le principe d'une amélioration de la médiane de survie pour les patients ayant reçue une exérèse par rapport aux patients ayant reçue une biopsie seule<sup>34</sup>. L'élimination totale de la tumeur primaire maligne par la chirurgie seule est rarement atteinte. Il peut aussi également y avoir des zones résiduelles et parfois des récives où des tumeurs bénignes peuvent réapparaître en tumeurs malignes (anaplasiques). Il convient donc très

souvent, après contrôle, de traiter ces tumeurs par radiothérapie pour éviter la récurrence. Des techniques péri-opératoires ont été développées pour permettre de retirer chirurgicalement le plus de tumeur possible tout en préservant l'état fonctionnel. Par exemple, les craniotomies avec les résections stéréotaxiques des gliomes primaires peuvent être réalisées chez certains patients consentants en temps réel lorsqu'ils sont éveillés avec surveillance de leur fonction neurologique<sup>35</sup> qu'on appelle la chirurgie d'éveil, ce qui permet d'éviter une atteinte des zones fonctionnelles.

## 7) Facteurs de pronostic

De nombreuses altérations génétiques sont apparues ces dernières années comme de puissants facteurs de pronostic dans les gliomes (astrocytome, oligodendrogliome, gliome mixte, glioblastome), et ces altérations génétiques peuvent influencer la réponse du patient au traitement. Les altérations spécifiques sont :

- ✓ La 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) : c'est une enzyme qui intervient dans la réparation de l'ADN endommagé par alkylation. Son rôle est de retirer les adduits cytotoxiques et mutagènes en position O<sup>6</sup> de la guanine de l'ADN<sup>36</sup>. L'alkylation de l'ADN en position O<sup>6</sup> de la guanine est une étape importante de mutation génétique dans la formation des cancers, due à la tendance de la guanine méthylée en position 6 de s'apparier avec la thymine pendant la réplication de l'ADN, ce qui entraîne une inversion des paires de base de l'ADN guanine-cytosine et adénine-thymine<sup>37</sup>. La MGMT protège les cellules de ses lésions en transférant le groupement alkyl en position 6 de la guanine vers une cystéine active à l'intérieur de sa propre séquence, cette réaction de transfert consomme une molécule de MGMT pour chaque lésion réparée<sup>36</sup>. L'inactivation du gène MGMT conduit à l'apparition de tumeur, une étude a démontré que l'inactivation épigénétique de MGMT joue un rôle primordial dans la néoplasie<sup>38</sup>.
- ✓ La mutation du gène isocitrate déshydrogénase (IDH) : il s'agit d'une enzyme oxydo-réductase qui catalyse la décarboxylation de l'isocitrate en  $\alpha$ -cétoglutarate au sein du cycle de Krebs. Il en existe trois formes, IDH1, IDH2 et IDH3. IDH1 peut être trouvé dans le cytoplasme et dans les peroxysomes, elle est fortement exprimée dans le

foie, c'est une protéine qui joue un rôle primordial dans le métabolisme cellulaire des lipides et du glucose. Il a été démontré qu'elle intervenait fortement dans la défense de l'organisme contre les dérivés réactifs de l'oxygène et les rayonnements<sup>39</sup>. IDH2 est situé dans la mitochondrie, il est fortement exprimé dans le cœur, les muscles et les lymphocytes activés. Il joue un rôle dans la régulation du cycle de Krebs et, comme IDH1, il a été démontré qu'il avait un rôle protecteur contre le stress oxydant<sup>39</sup>. IDH3 est localisé également dans la mitochondrie et joue un rôle central dans la régulation du cycle de Krebs<sup>39</sup>. En 2008, une étude de séquençage de génome sur 149 patients atteints de glioblastome a permis d'identifier 18 patients porteurs de mutations du gène IDH1<sup>40</sup>. Il a été également démontré que les patients qui n'étaient pas porteurs du gène de la mutation IDH1 étaient souvent affectés par une altération du gène IDH2<sup>41</sup>. Les mutations affectant IDH1 et IDH2 sont retrouvées plus fréquemment chez les patients atteints de gliomes de grade II-III et glioblastomes secondaires (70-75%) que chez les patients atteints de glioblastomes primaires (5%)<sup>42</sup>. Les mutations touchant conjointement IDH1 et IDH2 sont retrouvées beaucoup plus fréquemment chez les patients jeunes, de plus elles sont associées à un meilleur pronostic<sup>43</sup>. Une étude a également démontré que ces mutations affectant les gènes IDH sont probablement oncogènes : elles s'amorcent très tôt dans le développement des gliomes, changent la fonction de ces enzymes entraînant la production de 2-hydroxyglutarate, un possible oncométabolite, c'est-à-dire que c'est une molécule qui, due à son accumulation dans une cellule, entraîne des dysfonctionnements propices à la carcinogénèse<sup>41</sup>. De plus ces mutations conduisent à une augmentation de la méthylation dans les gliomes : ils seraient des facteurs prédictifs de réponses aux rayonnements et aux agents alkylants avec un effet positif sur le pronostic de survie des malades<sup>41</sup>.

- ✓ La co-délétion des chromosomes 1p et 19q : Environ 50-80% des oligodendrogliomes diagnostiqués démontrent une délétion combinée des chromosomes 1p et 19q. Les modifications d'allèles du chromosome 1 et 19 sont des événements fréquents dans les gliomes, ils sont des indicateurs puissants de la réponse chimiothérapeutique, des rayonnements et de la survie prolongée dans les oligodendrogliomes<sup>44</sup>. La perte d'allèle du chromosome 19q se produit fréquemment dans les gliomes malins,

suggérant que 19q est un gène dont la délétion est responsable des tumeurs gliales et peut être tumorigène dans les oligodendrogliomes<sup>45</sup> avec un impact négatif sur la survie pour les glioblastomes<sup>46</sup>.

## **8) Traitement**

Le traitement par radiothérapie et chimiothérapie varie en fonction de l'histologie et du site anatomique de la tumeur. Par exemple, pour le glioblastome, le traitement de référence est l'utilisation combinée de la chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie. Les histoires naturelles des tumeurs du SNC sont variables, elles sont dépendantes des facteurs histologiques et moléculaires. Par conséquent, les recommandations de stratégies thérapeutiques évoluent de la même manière. Le traitement standard pour les tumeurs primaires du SNC est le suivant :

- ✓ La chirurgie de la tumeur ;
- ✓ Le traitement par la radiothérapie ;
- ✓ Le traitement par la chimiothérapie ;
- ✓ La surveillance active (IRM, scanner).

### **a) La chirurgie**

Nous avons déjà vu dans la partie I.6.d que l'exérèse de la tumeur constitue le traitement de première intention dans la plupart des tumeurs cérébrales.

### **b) La radiothérapie**

La radiothérapie est une méthode de traitement locorégional des cancers, utilisant des radiations pour détruire les cellules cancéreuses en bloquant leur capacité à se multiplier. L'irradiation a pour but de détruire toutes les cellules tumorales tout en épargnant les tissus sains périphériques. La radiothérapie constitue un traitement majeur pour les patients atteints d'un gliome de haut grade. En effet, de nombreuses études randomisées ont démontrées l'efficacité d'un traitement par radiothérapie postopératoire pour les patients

atteints d'un gliome de haut grade. Un regroupement de six études randomisées a permis de démontrer des résultats statistiquement significatif en terme d'amélioration de la médiane de survie en faveur de la radiothérapie postopératoire par rapport à une abstention de traitement par radiothérapie<sup>47</sup>. Une autre étude randomisée comparant un traitement par radiothérapie postopératoire à une dose de 60 grays (Gy), c'est-à-dire 30 fractions de 2 Gy pendant 6 semaines vs une radiothérapie postopératoire à une dose de 45 Gy, c'est-à-dire 25 fractions pendant 4 semaines a permis de mettre en évidence une survie supérieure pour le 1<sup>er</sup> groupe<sup>48</sup> (médiane de survie de 12 mois vs 9 mois). La norme acceptée pour la radiothérapie externe est donc de 60 Gy pour les gliomes de haut grade. Pour les gliomes de bas grade (c'est-à-dire astrocytome de bas grade, oligodendrogliome et oligoastrocytome), le rôle direct de la radiothérapie postopératoire n'est pas aussi clair que pour les tumeurs de haut grade. L'Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer [EORTC]) a attribué aléatoirement chez 311 patients porteurs d'une tumeur de bas grade, un traitement soit par radiothérapie postopératoire soit une surveillance de la maladie (EORTC-22845<sup>49,50</sup>). Après un suivi médian de 93 mois des patients ayant participé à l'essai, la médiane de SSP de la maladie est de 5,3 ans pour le bras radiothérapie vs 3,4 ans pour le bras contrôle<sup>49,50</sup>. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative en termes de SG, la médiane de SG pour le bras radiothérapie est de 7,4 ans tandis qu'elle est de 7,2 ans pour le bras contrôle. Cela s'explique par une survie plus longue après progression de la maladie pour le bras contrôle par rapport au bras radiothérapie (3,4 ans pour le bras contrôle vs 1 an pour le bras radiothérapie). La qualité de vie des patients n'a pas été étudiée par les investigateurs, on ne sait donc pas si dans le bras radiothérapie le retard de rechute initial se traduit par une amélioration de la qualité de vie du patient. Un traitement précoce par radiothérapie postopératoire permet donc d'améliorer de façon significative la SSP des patients atteints d'une tumeur de bas grade mais pas la SG. Il n'y a pas d'étude randomisée pour définir l'intérêt de réitérer un traitement par radiothérapie après progression de la maladie, ou le développement de certains cancers induits par la radiothérapie. On trouve seulement dans la littérature un nombre limité de cas traitant de ces sujets, rendant l'interprétation difficile<sup>51</sup>. La décision de réitérer un traitement par radiothérapie doit être effectué avec

prudence à cause du risque d'induire un désordre neurocognitif ou une nécrose radio-induite.

### **c) La chimiothérapie**

#### La chimiothérapie systémique :

Pendant de nombreuses années, la carmustine (Bicnu®) était le traitement habituel de chimiothérapie en complément de la chirurgie et de la radiothérapie pour les gliomes malins. Cette stratégie est fondée sur un essai randomisé RTOG-8302 (Radiation Therapy Oncology Group) qui a permis de démontrer un bénéfice de survie à long terme (18 mois) en faveur du schéma radiothérapie suivie d'une chimiothérapie par carmustine par rapport à la radiothérapie seule<sup>52</sup>. De même, l'association radiothérapie en combinaison avec un nitrosourée a permis de démontrer une amélioration de la survie par rapport à la semustine seul<sup>52</sup>. Un impact modeste sur la survie avec un schéma thérapeutique comprenant une chimiothérapie à base de nitrosourée pour traiter les gliomes malins s'est confirmé dans une meta-analyse regroupant des données individuelles de 12 essais randomisés<sup>53</sup>. Un vaste essai multicentrique pour des patients atteints de glioblastome menée par l'EORTC-National Cancer Institute of Canada a permis de démontrer des résultats statistiquement significatifs en termes de bénéfices cliniques et de survie avec un schéma thérapeutique concomitant associant radiothérapie et le témozolomide<sup>1</sup>. En se basant sur les résultats de cette étude, le témozolomide, agent alkylant oral, a remplacé le Bicnu® comme traitement de référence pour les gliomes malins. Des essais randomisés menés à long terme concernant les gliomes<sup>54</sup> de bas grade (grade II selon WHO 2007), haut grade (grade III selon WHO 2007) et les oligodendrogliomes anaplasiques<sup>55,56</sup> (grade III selon WHO 2007) ont pu démontrer des résultats séduisants permettant de prolonger la survie des patients avec l'addition d'une chimiothérapie adjuvante à base de procarbazine, lomustine et vincristine (PCV). En effet, pour les gliomes<sup>54</sup> de grade II, un schéma thérapeutique à base de radiothérapie suivie d'une chimiothérapie à base de PCV a permis d'améliorer la SSP et la SG par rapport à la radiothérapie seule. De même, pour les oligodendrogliomes anaplasiques<sup>55,56</sup>, un traitement à base de radiothérapie suivie de 6 cycles d'une chimiothérapie adjuvante à base de PCV, a permis d'améliorer significativement la SSP et la SG de la maladie comparé à la radiothérapie

seule. De plus il a également été observé dans cette étude que pour les patients porteurs de la co-délétion 1p/19q, un bénéfice de réponse supplémentaire à la chimiothérapie adjuvante par PCV.

#### La chimiothérapie locale :

La chimiothérapie localisée est un concept permettant de délivrer des hautes doses de chimiothérapie, tout en évitant la toxicité au niveau systémique. Cette idée est attrayante du fait que les décès chez les patients porteurs de gliomes malins sont pratiquement tous dus à une incapacité à contrôler la pathologie intracrânienne plutôt que les métastases à distance. Un implant de carmustine (Gliadel®) a été développé pour répondre à cet objectif. L'implant contient 3,85% de carmustine et jusqu'à 8 implants peuvent être insérés dans la tumeur au moment de la résection, chaque implant contient 7,7 milligrammes (mg) de carmustine. La dose maximale autorisée par patient est de 61,6 mg (8 implants) et la durée de traitement est environ de 2-3 semaines. Deux essais randomisés contrôlés par placebo concernant cette méthode locale de chimiothérapie ont montré un avantage en termes de SG avec un schéma utilisant la radiothérapie associée avec Gliadel® comparé à la radiothérapie seule. Dans ces 2 études l'âge limite était de 65 ans. Un essai de faible envergure s'est clôturé en raison d'un manque de disponibilité continue des implants de carmustine après une inclusion de 32 patients atteints d'un gliome de haut grade<sup>57</sup>. Bien que la SG a été meilleure dans le bras implant de carmustine (médiane de survie de 58,1 semaines vs 39,9 semaines), il y avait un déséquilibre dans les 2 bras étudiés, seulement 11 patients sur 16 étaient porteurs d'un glioblastome pour le bras carmustine alors 16 patients sur 16 étaient porteurs d'un glioblastome pour le bras placebo. Une autre étude multicentrique chez 240 patients atteints d'un gliome primaire malin, dont 207 étaient porteurs d'un glioblastome a été beaucoup plus informative sur le sujet<sup>58</sup>. Après une chirurgie initiale, les patients ont reçu soit des implants de carmustine, soit des implants de placebo, suivi d'un traitement par radiothérapie (55-60 Gy). La chimiothérapie systémique n'était pas autorisée avant récurrence, exceptée pour les oligodendrogliomes anaplasiques (n=9). Contrairement à l'étude précédente, les caractéristiques des patients étaient bien équilibrées entre les 2 bras étudiés. La médiane de survie dans les 2 bras est de 13,8 mois pour les patients traités avec

des implants de carmustine et de 11,6 mois pour les patients traités avec des implants de placebo.

#### **d) La surveillance active**

La surveillance active est appropriée dans certaines circonstances. Grâce au recours fréquent aux techniques d'imagerie cérébrale de plus en plus sensibles, la détection de tumeurs de bas grade asymptomatiques s'est relativement bien améliorée, ces tumeurs se développent lentement et peuvent être surveillées en toute sécurité chez le patient, avec un traitement différé jusqu'à ce que la tumeur grossisse ou que des symptômes se développent<sup>59</sup>.

#### **9) Echelle de performance**

Une échelle de performance permet d'évaluer en oncologie, l'état de santé général et les activités du quotidien effectuées par des patients atteints de cancer. Cette évaluation peut par exemple déterminer si leur état permet l'administration d'une chimiothérapie, si les doses doivent être ajustées. Elle permet également de mesurer l'intensité requise des soins palliatifs. Les différents systèmes d'évaluations sont :

- ✓ Le Performance Status (OMS) ;
- ✓ L'indice de Karnofsky ;
- ✓ La classe recursive partitioning analysis (RPA).

#### **a) Le Performance Status**

L'échelle de l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), publiée par Oken *et al.* En 1982, également appelée « échelle de l'OMS » ou « échelle de Zubrod », d'après C. Gordon Zubrod, s'étend sur six valeurs, de 0 à 5, où 0 représente un bon état de santé et 5 le décès<sup>60</sup>. Son avantage sur l'échelle de Karnofsky réside dans sa simplicité. Le **tableau II** ci-dessous illustre les descriptions de l'état de santé en fonction des six valeurs :

**Tableau II : Echelle de Zubrod ECOG/OMS<sup>61</sup>**

Indice	Description
0	Asymptomatique (activité normale : aucune restriction à poursuivre les activités précédant l'affection)
1	Symptomatique (gêné pour les activités physiques soutenues mais capable de se déplacer seul et d'assurer un travail léger ou sédentaire, par exemple un travail de bureau ou le ménage)
2	Symptomatique, alité moins de 50% de la journée (capable de se déplacer seul et de s'occuper de soi-même mais incapable de produire un travail léger)
3	Symptomatique, alité plus de 50% de la journée, sans y être confiné (capable de se prendre soin de soi-même de manière limitée, alité ou confiné au fauteuil plus de 50% de la journée)
4	Confiné au lit (totalement dépendant, incapable de prendre soin de soi-même, confiné au lit ou au fauteuil)
5	Mort

Le Performance Status est une estimation du niveau de fonctionnement actuel du patient et de sa capacité à s'autogérer. Il a été démontré à plusieurs reprises que le Performance Status est un facteur de pronostic important pour la survie<sup>61</sup> dans la majorité des formes de cancer, c'est-à-dire le cancer du sein, le cancer de l'ovaire, le cancer bronchique à petites cellules et le cancer bronchique non à petites cellules.

## b) Indice de Karnofsky

L'échelle de Karnofsky court de 100 à 0, où 100 représente la pleine santé et 0 la mort. Les praticiens cotent parfois par intervalles standardisés, de 10 en 10. Cette échelle d'évaluation porte le nom du Dr David A. Karnofsky, qui décrit cette échelle en 1949 avec le Dr Joseph H. Burchenal<sup>62</sup>. L'objectif initial de son élaboration est de fournir aux thérapeutes une évaluation des capacités de leur patient de survivre à une chimiothérapie anticancéreuse<sup>63</sup>. L'échelle de Karnofsky est illustrée au niveau du **tableau III** ci-dessous :

**Tableau III : Echelle de Karnofsky<sup>62</sup>**

Indice	Description
100	Normal ; aucune plainte, aucun signe de maladie
90	En mesure de poursuivre une activité normale ; signes ou symptômes mineurs de maladie
80	Activité normale, avec un effort ; quelques signes ou symptômes de maladie
70	Autonome ; incapable de poursuivre une activité normale ou de travailler de façon active
60	Nécessité occasionnelle d'assistance mais capacité de pourvoir à ses besoins essentiels
50	Nécessité d'aide considérable à la personne, soins médicaux fréquents
40	Invalide ; nécessité de soins et d'assistance spécifiques
30	Complètement invalide ; indication d'hospitalisation, pas de risque imminent de décès
20	Très malade ; hospitalisation nécessaire, traitement actif ou de support nécessaire
10	Moribond ; issue fatale proche
0	Décédé

Une étude menée chez des patients atteints de glioblastome multiforme a permis de démontrer une relation étroite entre un bon score de Karnofsky initial (80%) et une amélioration de la médiane de survie globale à long terme<sup>64</sup>.

### c) La classe RPA

La classe RPA<sup>71</sup> a été utilisée pour établir des groupes pronostics. Le partitionnement récursif est une méthode basée sur l'utilisation d'arbres de décision comme modèles prédictifs. Il utilise l'estimateur de Kaplan-Meier<sup>72</sup> pour estimer la fonction de survie et le test de Wilcoxon<sup>73</sup>, test d'hypothèse statistique non paramétrique, pour établir des branches dans l'arbre décisionnel. En fait, cette méthode prend en compte l'ensemble des seuils de découpage de toutes les variables qui font partie du modèle. Ces seuils permettent de diviser l'ensemble des données de départ en deux populations relativement homogènes qui sont considérablement différentes en ce qui concerne la survie. Lorsque l'on ne peut plus

effectuer de division, les feuilles de l'arbre RPA sont alors considérées comme des nœuds terminaux. Si des nœuds terminaux sont similaires en ce qui concerne le profil de survie basé sur le test de Wilcoxon, ils sont fusionnés pour pouvoir obtenir des classes de RPA bien distinctes.

Une analyse réursive par répartition (RPA) de facteurs pronostics dans 3 essais cliniques RTOG incluant 1578 patients porteurs de glioblastomes ou d'astrocytomes anaplasiques a été effectuée au début des années 90<sup>74</sup>. Cette analyse a permis de générer 6 classes pronostiques de survie (la classe I-II pour l'astrocytome anaplasique, la classe III à VI pour le glioblastome) avec une durée de survie médiane allant de 58,6 mois à 4,6 mois et un pourcentage de survie globale à 2 ans allant de 76% à 4%. Le tableau IV ci-dessous illustre la manière de classer un patient dans une des classes RPA :

**Tableau IV : Classification RPA<sup>65</sup>**

Classe RPA III	âge < 50 ans et OMS = 0
Classe RPA IV	âge < 50 ans et OMS = 1-2 ou âge > 50 ans et chirurgie complète ou partielle et MMS > 27
Classe RPA V	âge > 50 ans et MMS < 27 ou biopsie seule et OMS 1-2
Classe RPA VI	âge > 50 ans et OMS 3-4

Avec MMS = Mini-Mental State

Nous avons vu dans cette première grande partie que les tumeurs cérébrales sont représentées par une classification très diversifiée. Nous allons voir dans une deuxième grande partie les tumeurs neuroépithéliales dont la catégorie principale est le gliome (astrocytome, oligodendrogliome, gliomes mixtes).

### III) Gliomes

#### 1) Epidémiologie

Les gliomes représentent environ 80% de toutes les tumeurs cérébrales malignes de l'adulte<sup>66</sup> et dans ce groupe, le glioblastome est le plus fréquent. L'incidence des gliomes varient significativement selon le type histologique, l'âge du diagnostic, le sexe, l'ethnie et le pays. Les gliomes sont plus fréquents chez le sujet âgé et touchent en général plus fréquemment les hommes<sup>67</sup>, à l'exception de l'astrocytome pilocytique dont l'incidence est similaire chez les hommes et les femmes<sup>67</sup>. L'incidence des astrocytomes anaplasiques et glioblastomes augmente avec l'âge avec un pic d'incidence entre 75-84 ans tandis que les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes sont plus fréquents entre 35-44 ans. Aux Etats-Unis, les gliomes sont beaucoup plus fréquents chez les blancs non hispaniques que chez les noirs, asiatiques et les indiens d'Amérique<sup>68</sup>.

#### 2) Classification

La classification de l'OMS, la plus utilisée, résulte d'un consensus<sup>14</sup> (Kleihues, 2007). Elle repose sur des critères morphologiques qualitatifs et donc hautement subjectifs, d'où le taux élevé de discordances inter-observateurs<sup>69</sup>. En effet, l'origine cellulaire de ces tumeurs demeure encore hypothétique et l'on ne dispose actuellement d'aucun marqueur fiable de lignage, le diagnostic histologique reposant uniquement sur les similitudes des cellules tumorales avec les astrocytes ou les oligodendrocytes normaux. En se basant sur différents critères histologiques, ces tumeurs sont classées de I à IV selon leur degré de malignité<sup>70</sup> :

- ✓ Le grade I (tumeurs bénignes) correspond à des tumeurs à croissance lente et bien circonscrites. Selon la localisation, une ablation chirurgicale ou une biopsie peut être recommandée ;
- ✓ Le grade II correspond à des tumeurs à croissance lente, mais, contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises ;
- ✓ Le grade III (tumeurs malignes) correspond à des tumeurs anaplasiques. Dans les tumeurs de bas grade (I et II), des foyers de cellules anaplasiques (cellules ayant

perdu une partie de leurs caractères propres donc anormales) se développent activement. Leur évolution est plus rapide que celle des tumeurs de bas grade ;

- ✓ Le grade IV correspond à des tumeurs malignes. Ces tumeurs peuvent contenir divers types de cellules qui se multiplient rapidement et ayant une forte tendance nécrosante spontanée. Elles ne sont pas bien définies et s'infiltrent dans le cerveau.

Trois types de gliomes sont distingués : les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes divisés en grade. Les astrocytomes sont divisés en 4 grades : astrocytomes pilocytiques (grade I), astrocytomes diffus (grade II), astrocytomes anaplasiques (grade III) et glioblastomes multiformes (grade IV). Les oligodendrogliomes sont classés en grade II et grade III (ou anaplasiques), de même que les gliomes mixtes ou oligoastrocytomes. La seule analyse morphologique des gliomes n'est pas satisfaisante, des marqueurs moléculaires seront pris en compte dans la classification de ces tumeurs en complément de l'analyse morphologique, comme la perte des chromosomes 1p et 19q dans les oligodendrogliomes<sup>71</sup>. D'un point de vue clinique, il convient de distinguer les astrocytomes pilocytiques (grade I) des autres gliomes de bas grade (grade II). De même, dans les gliomes de haut grade, il convient de distinguer les oligodendrogliomes anaplasiques des astrocytomes anaplasiques et glioblastomes, car leur histoire naturelle et leur réponse au traitement diffèrent. Le **tableau V** ci-dessous récapitule les critères diagnostiques des gliomes selon la classification de l'OMS<sup>14</sup> (WHO, 2007) :

Tableau V : Critères diagnostiques des gliomes selon l'OMS<sup>14</sup> (WHO, 2007)

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
A II	Élevée	Modérée	Occasionnelles	≤ 1 mitose	Absente	Absente
A III	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée de façon diffuse ou focale	Présentes	Présente	Absente	Absente
GBM IV	Faible	Élevée	Marquées	Marquée	Présente	Présente
O II	Élevée	Modérée	Possibles	Occasionnelle	Absente	Absente
O III	Anaplasie focale ou dispersée	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible
OA II	Élevée	Faible ou modérée	?	Absente ou faible	Absente	Absente
OA III	?	Augmentée	Possibles	Possiblement forte	Possible	Possible

A II : Astrocytome grade II ; A III : Astrocytome grade III ; GBM : Glioblastome ; O II : Oligodendrogliome grade II ; O III : Oligodendrogliome grade III ; OA II : Oligoastrocytome grade II ; OA III : Oligoastrocytome grade III

Chacun de ces sous-types de gliomes vont faire l'objet d'une analyse détaillée pour apporter une meilleure compréhension du sujet.

### 3) Astrocytomes

#### a) Définition

L'astrocytome est une tumeur infiltrante et lentement évolutive, développée à partir des cellules astrocytaires. Ce sont les tumeurs cérébrales les plus fréquentes, elles représentent plus de la moitié des tumeurs cérébrales primitives. L'incidence est estimée à 1/12 500. L'astrocytome fait partie des gliomes, tumeurs développées à partir des cellules gliales, qui constituent le tissu de soutien des neurones, et dont font partie les cellules astrocytaires. C'est une tumeur infiltrante des hémisphères cérébraux de l'adulte, mais aussi du cervelet

chez l'enfant. L'astrocytome peut correspondre à des grades histologiques différents en fonction de la différenciation cellulaire. Parmi les tumeurs bénignes les plus fréquentes, on compte les astrocytomes pilocytiques juvéniles (grade I) et les astrocytomes diffus de bas grade ou fibrillaires (grade II). Les tumeurs malignes les plus fréquentes sont l'astrocytomes anaplasiques (grade III), les glioblastomes (de grade IV, la forme la plus sévère d'astrocytome).

## **b) Facteurs épidémiologiques**

Les facteurs de risque influençant la survenue d'un astrocytome sont peu connus. Nous avons vu dans la partie II.4), des syndromes génétiques familiaux pouvant expliquer la cause de développement d'un astrocytome. Pour rappel, ceux ayant été décrits sont la NF de type 1 et 2 (mutations des gènes NF1 (17q11) ou NF2 (22q12)), la sclérose tubéreuse 1 et 2 (mutations des gènes TSC1 (9q34) ou TSC2 (16p13)), le syndrome de Li-Fraumeni (mutation du gène TP53 (17p13)), le syndrome de Turcot (mutation du gène APC (5q21)) et le syndrome du rétinoblastome 1 (mutation du gène Rb1 (13q14))<sup>72</sup>.

Les causes épidémiologiques exogènes sont peu nombreuses. L'exposition aux radiations ionisantes favorise la survenue de ces tumeurs<sup>73</sup>. Une étude montre que des enfants traités par radiothérapie (seule ou en association à une chimiothérapie) dans un contexte de leucémie ou de tumeur cérébrale ont un risque 7 fois plus élevé de développer secondairement un gliome. Le pic de survenue est de 5 à 9 ans après le traitement et ce risque augmente pour les enfants âgés de moins de 5 ans au moment de l'irradiation<sup>74</sup>. L'existence d'un lien causal entre l'exposition aux radiations électromagnétiques non ionisantes, aux métaux lourds ou à certains virus et la survenue d'un astrocytome n'est actuellement pas validée dans la littérature<sup>72</sup>.

## **c) Astrocytome pilocytique (grade I)**

### **i) Incidence, caractéristiques cliniques et neuroradiologiques**

Les astrocytomes pilocytiques représentent 5-6% de l'ensemble des gliomes et sont les tumeurs du SNC les plus fréquentes de l'enfant<sup>72</sup>. Ces tumeurs apparaissent le plus souvent

au cours des 2 premières décades de vie, l'âge moyen du patient au moment du diagnostic étant de 12 ans<sup>72</sup>. De rares cas sont diagnostiqués après l'âge de 50 ans. Ces tumeurs se développent préférentiellement au niveau du parenchyme cérébelleux, du nerf optique, de la région diencephalique (chiasma optique, hypothalamus, thalamus et noyaux de la base) mais peuvent aussi s'observer au niveau des hémisphères cérébraux, du tronc cérébral et de la moelle épinière. Ces tumeurs se développent le plus souvent dans un contexte sporadique. Certains cas sont associés au syndrome de NF de type 1. Ainsi, 15% des patients souffrant de NF de type 1 vont développer un astrocytome pilocytique, celui-ci se localisant préférentiellement au niveau des voies optiques<sup>75</sup>. A l'imagerie, l'astrocytome pilocytique est une tumeur bien délimitée, souvent kystique, s'accompagnant d'une prise de contraste.

## ii) Critères anatomo-pathologiques

Les critères histologiques de diagnostic de l'astrocytome pilocytique décrits dans la classification de l'OMS<sup>14</sup> sont :

- ✓ Une tumeur biphasique caractérisée par une composante microkystique alternant avec une composante compacte ;
- ✓ Des cellules tumorales astrocytaires bipolaires ;
- ✓ Des fibres de Rosenthal et des corps granulaires éosinophiles.

De nombreuses atypies cellulaires (anisonucléose, pléomorphisme, multinucléation) sont observées, les mitoses sont peu nombreuses et l'endothélium vasculaire est souvent hyperplasié. Dans certains cas, on observe de la nécrose. En se référant au **tableau IV**, l'application des critères classiques aboutirait à une gradation III ou IV de la malignité de ces tumeurs, or l'observation clinique démontre qu'elles sont parfaitement indolentes<sup>72</sup>. Il faut néanmoins souligner que certains astrocytomes pilocytiques présentent une évolution clinique moins favorable caractérisée par des récurrences tumorales, une migration leptoméningée<sup>76</sup> et/ou un envahissement focal du parenchyme cérébral, les capacités d'invasion de ces tumeurs étant toutefois moindres que celles des astrocytomes diffus de grade II<sup>77</sup>. De rares cas de transformation maligne des astrocytomes pilocytiques ont été rapportés dans la littérature. Ils concernent majoritairement des patients ayant préalablement bénéficié d'une radiothérapie<sup>78</sup>. La classification de l'OMS (2007) reconnaît

l'astrocytome pilomyxoïde comme variant de l'astrocytome pilocytique. Cet astrocytome présente des caractéristiques anatomo-cliniques spécifiques et est associé à une évolutivité clinique similaire à celles des astrocytomes diffus de grade II<sup>14</sup>.

### **iii) Traitement**

L'astrocytome pilocytique est considérée comme une tumeur souvent guérissable. Les traitements standards de l'astrocytome pilocytique sont les suivantes<sup>79</sup> :

- Chirurgie seule si la tumeur est totalement résécable ;
- Chirurgie suivie d'un traitement par radiothérapie si présence d'une tumeur résiduelle suspecte ou connue.

Une étude sur la prise en charge de l'astrocytome pilocytique a permis de démontrer des résultats favorables lorsque la tumeur est totalement réséquée par rapport aux autres astrocytomes<sup>80</sup>. En revanche, quand une tumeur résiduelle persiste, le pronostic est moins satisfaisant. Cette étude a permis d'aborder la question du pronostic en cas de tumeur résiduelle après un traitement par radiothérapie post-chirurgie. Les résultats ont montré que le pronostic de SG était favorable, avec un pourcentage de SG à 2 ans de 97,6%, 94,6% à 5 ans et 94,6% à 10 ans. Les enfants ont un meilleur pronostic que les adultes du fait de la localisation de la tumeur. Les résections complètes ont le meilleur pronostic, c'est-à-dire aucune récurrence dans les 10 ans qui suivent le traitement par radiothérapie post-chirurgie. Le traitement par radiothérapie post-chirurgie permet de réprimer la tumeur résiduelle. Cette étude a permis de conclure que la stratégie optimale pour les astrocytomes pilocytiques est la chirurgie complète lorsque celle-ci est possible suivie d'une radiothérapie lorsqu'il existe une tumeur résiduelle pour réprimer la récurrence.

### **iv) Facteurs pronostiques**

Comme dit dans le paragraphe précédent, l'astrocytome pilocytique est une tumeur indolente associée à une évolutivité clinique favorable. Les taux de survie des patients à 5 et 10 ans atteignent 94,6%. Plusieurs cas de régression tumorale spontanée ont été rapportés<sup>81</sup>. Comme décrit auparavant, certains astrocytomes pilocytiques récidivent ou

disséminent le long des espaces leptoméningés. Les récurrences tumorales s'observent le plus souvent dans les 5 années qui suivent la résection chirurgicale initiale<sup>77</sup>. Les facteurs cliniques associés à la récurrence tumorale sont : la résection chirurgicale partielle, la localisation hypothalamo-chiasmatique, l'infiltration tumorale et le variant pilomyxoïde<sup>82</sup>. Takei H et ses collaborateurs ont subdivisé une série d'astrocytomes pilocytiques en se basant sur leur niveau d'expression du récepteur alpha du « Platelet-Derived Growth Factor » (PDGFR- $\alpha$ ) et de la protéine basique de la myéline (MBP). Ils montrent que les tumeurs qui surexpriment PDGFR- $\alpha$  récidivent plus rapidement que celles qui surexpriment MBP<sup>83</sup>. Les études basées sur l'expression immunohistochimique de la protéine p53<sup>84</sup> et de la cycline D1<sup>85</sup> n'apportent pas d'aide pronostique.

#### **d) L'astrocytome diffus (grade II)**

##### **i) Incidence, caractéristiques cliniques et neuroradiologiques**

Les astrocytomes diffus de grade II représentent 10 à 15% des astrocytomes<sup>14</sup>. Ces tumeurs s'observent le plus souvent chez l'adulte jeune, 60% étant diagnostiquées entre 20 et 45 ans. Les astrocytomes diffus de grade II se localisent préférentiellement au niveau du compartiment supratentorial (lobes frontaux, pariétaux et temporaux), mais peuvent s'observer dans toutes les régions du SNC<sup>14</sup>. Les astrocytomes de grade II se caractérisent à l'imagerie par des tumeurs mal délimitées et infiltrantes ; ces tumeurs sont homogènes et ne prennent pas le contraste.

##### **ii) Critères anatomo-pathologiques**

La caractéristique majeure de ces astrocytomes est l'infiltration diffuse du parenchyme cérébral. Les limites de ces tumeurs sont difficiles à définir et aucun plan de clivage n'est observé par le chirurgien. Microscopiquement, l'astrocytome diffus de grade II est constitué d'astrocytes bien différenciés agencés au sein d'une matrice fibrillaire. La cellularité est plus élevée que celle du parenchyme cérébral normal et des atypies cellulaires discrètes sont observées. L'activité mitotique est faible ou absente, l'endothélium des vaisseaux n'est pas hyperplasié et la nécrose est absente (**tableau IV**). Trois variants histologiques sont

classiquement décrits : les variants fibrillaire, protoplasmique et gémistocytique. Ils se définissent en fonction du type cellulaire prédominant. Le variant fibrillaire est le plus fréquent ; il se compose de cellules comportant des prolongements cytoplasmiques multipolaires formant une matrice fibrillaire riche. Le variant protoplasmique est rare et moins bien défini. Il se compose de cellules de petite taille, de forme étoilée, comportant des prolongements cytoplasmiques courts et agencés dans une matrice lâche microkystique. Chez l'enfant, ce variant peut être difficile à différencier de l'astrocytome pilocytique ou pilomyxoïde. Le variant gémistocytique se caractérise par la présence de plus de 20% d'astrocytes de type gémistocytique. Ce variant est associé à un comportement tumoral plus agressif et à une transformation anaplasique plus rapide<sup>86</sup>.

### iii) Traitement

Les astrocytomes diffus de grade II sont moins guérissables que les astrocytomes pilocytiques. Les traitements standards de l'astrocytome diffus de grade II sont les suivantes<sup>79</sup> :

- La chirurgie avec ou sans radiothérapie ;
- La chirurgie suivie d'un traitement par radiothérapie et chimiothérapie.

Une discussion existe entre le timing du traitement par la radiothérapie après la chirurgie. Un essai dans l'étude EORTC-22845 a permis de démontrer une augmentation de la SSP des patients ayant reçu précocement un traitement par radiothérapie<sup>49</sup>. Dans le même essai, il n'y avait pas de différence statistiquement significative en terme de SG entre les patients ayant reçu un traitement par radiothérapie post-chirurgie et ceux ayant été traité par radiothérapie au moment de la progression<sup>49</sup>.

Quelques médecins ont pris l'initiative de traiter ces tumeurs par la chirurgie seule lorsque le patient présentait des faibles facteurs de risques cliniques, comme un âge inférieur à 40 ans et le manque de prise de contraste au niveau du scanner. Pour les patients présentant des tumeurs de bas grade, considérées à haut risque, le traitement par radiothérapie suivie de 6 cycles de chimiothérapie par PCV constitue le schéma recommandé, celui-ci est basé sur des résultats menés à long terme de l'essai clinique randomisé RTOG-9802<sup>87</sup>. Dans cet essai, les patients porteurs de gliome de bas grade considéré à haut risque, sont définis comme des

patients âgés de 18 à 39 ans ayant subi une biopsie ou une exérèse partielle, ou des patients âgés de 40 ans ou plus. Ils ont aléatoirement attribués à un schéma de type radiothérapie seule à une dose totale de 54 Gy ou radiothérapie suivie par 6 cycles de chimiothérapie de type PCV. L'addition d'un schéma PCV à la radiothérapie a permis d'améliorer la médiane de SSP qui est passée de 4 ans à 10,4 ans et la médiane de SG de 7,8 ans à 13,3 ans. Cet essai RTOG-9802 a permis d'inclure des patients présentant une variété de tumeur comme l'astrocytome, l'oligodendrogliome et l'oligoastrocytome. Les patients présentant une histologie de type oligodendrogliome présentent un meilleur pronostic de survie. Une analyse des sous-ensembles des types histologiques suggèrent que l'addition de la chimiothérapie par PCV avantagerait surtout les tumeurs avec une tumeur oligodendrogliale, même si cette information n'est pas encore totalement validée<sup>54</sup>.

#### **iv) Facteurs pronostiques**

Les astrocytomes diffus de grade II se caractérisent par des taux de survie à 5 et 10 ans de 38% et 31% respectivement<sup>72</sup>. L'agressivité de ces tumeurs est liée à leur comportement infiltrant et à leur capacité à se transformer en astrocytomes anaplasiques et *in fine* en glioblastome. L'évolution des astrocytomes de grade II et la rapidité avec laquelle ces tumeurs vont progresser en astrocytomes de haut-grade sont actuellement impossible à évaluer<sup>14</sup>. Plusieurs facteurs cliniques sont associés à une survie plus longue : un âge jeune ( $\leq$  40 ans), un volume tumoral réduit et une résection chirurgicale large<sup>88</sup>. Le variant gémistocytique est associé à une progression tumorale plus rapide que les variants fibrillaire et protoplasmique<sup>88</sup>. L'implication pronostique des mutations du gène TP53 dans les astrocytomes de grade II est controversée<sup>89</sup>. La surexpression du récepteur à l'Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) et celle du PDGFR- $\alpha$  sont associées à une survie plus courte<sup>90</sup>.

#### **e) Les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes**

##### **i) L'astrocytome anaplasique (grade III)**

Les astrocytomes anaplasiques représentent 10% des astrocytomes et 7,6% de l'ensemble des gliomes<sup>72</sup>. L'âge moyen de diagnostic est de 45 ans<sup>14</sup>. Les localisations tumorales

correspondent à celles des astrocytomes diffus de grade II touchant préférentiellement les hémisphères cérébraux. Similairement aux astrocytomes diffus de grade II, ces tumeurs se caractérisent par une infiltration diffuse du parenchyme cérébral. Elles s'en différencient par une cellularité augmentée, des atypies cytologiques majorées et une activité mitotique élevée. Les vaisseaux de ces tumeurs peuvent être caractérisés par une hyperplasie endothéliale mais la nécrose est toujours absente (**tableau IV**). Les astrocytomes anaplasiques représentent un stade intermédiaire de progression vers le glioblastome. Ces tumeurs se caractérisent par un taux de survie à 5 ans de 29%<sup>72</sup>. La durée moyenne de progression en glioblastome est de 2 ans<sup>91</sup>. L'amplification du gène EGFR est rarement observée dans les astrocytomes anaplasiques (<10% cas), mais sa présence est associée à une survie plus courte des patients<sup>14</sup>.

## ii) **Traitement de l'astrocytome anaplasique (grade III)**

La prise en charge thérapeutique<sup>79</sup> de l'astrocytome anaplasique consiste en une résection chirurgicale large suivie d'un traitement adjuvant par radiothérapie et/ou chimiothérapie. Quelques sous-catégories d'astrocytomes anaplasiques sont agressives, ces tumeurs sont prises en charge de la même manière que les glioblastomes, c'est-à-dire chirurgie suivie d'une radiothérapie et souvent chimiothérapie par la suite. Cependant, la stratégie optimale pour ces tumeurs n'est pas encore totalement fondée. Deux essais cliniques<sup>92</sup> randomisés de phase III restreints aux patients atteints d'un gliome anaplasique sont actuellement en train d'inclure des patients mais les données d'efficacité ne sont pas encore disponibles. On ne sait pas si l'amélioration de la médiane de survie des patients atteints de glioblastome et traités par chimiothérapie peut être extrapolée aux patients porteurs d'un astrocytome anaplasique<sup>79</sup>.

La mutation affectant le gène IDH1 et IDH2 est présente dans 50-70% des astrocytomes anaplasiques diagnostiqués et est associée significativement à une amélioration de la SG<sup>93</sup>. L'analyse du statut mutationnel IDH1 et IDH2 pourra influencer sur la décision de la stratégie thérapeutique à appliquer.

### iii) Le glioblastome (grade IV)

Le glioblastome représente 69% des astrocytomes et 52% des gliomes<sup>72</sup>. Il se rencontre le plus souvent chez l'adulte et se localise préférentiellement au niveau des hémisphères cérébraux. Son pic d'incidence varie de 45 à 75 ans. Dix pourcents des glioblastomes se développent à partir d'un astrocytome diffus de grade II qui se transforme. Il s'agit des glioblastomes secondaires en opposition aux glioblastomes primaires ou « *de novo* ». Ces derniers, qui représentent la majorité des glioblastomes, se manifestent chez des patients plus âgés<sup>91</sup>. Les anomalies génétiques qui caractérisent la tumorigenèse des glioblastomes primaires et secondaires sont différentes. Les anomalies du gène EGFR sont caractéristiques des glioblastomes primaires et celles des gènes TP53 et IDH1 sont caractéristiques des glioblastomes secondaires et des astrocytomes diffus de grade II et III<sup>91</sup>. Morphologiquement, les glioblastomes primaires et secondaires sont identiques. Ce sont des tumeurs invasives, mal délimitées à l'imagerie, caractérisées par un centre nécrotique et une prise de contraste en cocarde. Microscopiquement, ces tumeurs sont hétérogènes, richement cellularisées et composées d'astrocytes pléïomorphes peu différenciés. Les atypies cellulaires sont marquées et les mitoses sont nombreuses. Ces tumeurs se caractérisent toujours par une hyperplasie endothéliale de type pseudoglomérulaire et la présence de foyers de nécrose (**tableau IV**). La survie moyenne des patients porteurs d'un glioblastome est faible avec un taux de survie à 5 ans estimé à 3,4%<sup>72</sup>. L'âge constitue le facteur pronostic le plus significatif, une survie plus longue étant observée chez les patients de moins de 50 ans<sup>94</sup>.

### iv) Traitement du glioblastome (grade IV)

Pour les patients atteints de glioblastome (WHO 2007, grade IV), le taux de guérison est très faible avec un traitement standard de référence<sup>79</sup>.

La méthylation du promoteur du gène 6-O-méthylguanine-ADN méthyltransférase (MGMT) codant pour une enzyme de réparation de l'ADN est un facteur de pronostic améliorant la SG des patients atteints de glioblastome<sup>95</sup>. La méthylation du promoteur MGMT et l'inactivation concomitante de l'enzyme de réparation de l'ADN peuvent également prédire la réponse à la

chimiothérapie par témozolomide<sup>95</sup>. Cependant, les données cliniques qui suggèrent que la méthylation de MGMT est un marqueur prédictif de réponse à la chimiothérapie par témozolomide sont encore incertaines.

Le traitement de référence des patients porteurs de glioblastome est la chirurgie de la tumeur suivie par un traitement concomitant associant radiothérapie et chimiothérapie par témozolomide puis suivie par 6 cycles de témozolomide d'entretien. L'addition de bévécizumab au traitement par radiothérapie et témozolomide n'a pas amélioré la SG. Le traitement de référence est fondé sur un essai clinique large, multicentrique, randomisé conduit par l'EORTC et le National Cancer Institute of Canada (NCIC). Cet essai a permis de signaler un bénéfice en terme de SG de l'utilisation concomitante radio-chimiothérapie par témozolomide comparé au traitement par radiothérapie seule<sup>1</sup>. Dans cet essai, 573 patients atteints de glioblastome ont été aléatoirement assignés à un traitement par radiothérapie stéréotaxique à 2-3 cm de marge du volume tumoral (60 Gy, 2 Gy par fraction, sur 6 semaines) seul ou en association avec le témozolomide (75 mg/m<sup>2</sup> per os par jour pendant la radiothérapie pour une période de 49 jours, suivie par une période de pause de 4 semaines avant de poursuivre sur 6 cycles de 5 doses quotidiennes tous les 28 jours à une posologie de 150 mg/m<sup>2</sup>, posologie augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup> à la fin du 1<sup>er</sup> cycle). La SG était significativement meilleur dans le groupe radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide (la SG à 3 ans était de 16% dans le groupe radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide et 4,4% dans le groupe radiothérapie seule). Une étude d'un sous-ensemble de corrélation moléculaire de l'essai EORTC-NCIC a clairement fourni la preuve que le silençage épigénétique du gène de réparation de l'ADN par la méthylation du promoteur de l'ADN était associée à une amélioration de la SG des patients porteurs de glioblastomes<sup>95</sup>. La méthylation du promoteur MGMT était associée à un facteur de bon pronostic, la médiane de SG pour les patients possédant une méthylation du promoteur MGMT était de 18,2 mois alors qu'elle était de 12,2 mois pour les patients ne possédant pas la méthylation du promoteur MGMT.

Pour vérifier si un traitement prolongé par témozolomide renforce la réponse au traitement des patients porteurs de glioblastome, un essai clinique de phase III RTOG 0525, randomisé,

multicentrique mené par le RTOG, l'EORTC et le « North Central Cancer Therapy Group » a comparé un traitement d'entretien standard par témozolomide (cycle de 5 doses quotidiennes tous les 28 jours) avec un schéma de dose densifiée (cycle de 21 doses quotidiennes tous les 28 jours). Tous les patients ont été traités par chirurgie suivie d'un traitement concomitant par radio-chimiothérapie par témozolomide. Les patients ont ensuite été assignés de façon aléatoire soit à un traitement standard d'entretien par témozolomide, soit à un traitement correspondant à un schéma de dose densifiée<sup>96</sup>. Environ 833 patients ont été attribués à l'un des deux bras de traitement, aucune différence statistiquement significative entre le traitement standard par témozolomide d'entretien et le schéma à dose densifiée n'a été observée en terme de médiane de SG (16,6 mois pour le traitement standard vs 14,9 mois pour le schéma à dose densifiée) et en terme de médiane de SSP (5,5 vs 6,7 mois). Un traitement prolongé par témozolomide, qui appauvrit l'enzyme MGMT intracellulaire, est prédit comme ayant une plus grande efficacité dans les tumeurs ayant une méthylation du promoteur MGMT. Pour tester cette hypothèse, le statut MGMT a été déterminé chez 86% des patients inclus aléatoirement. Aucune différence en termes d'efficacité n'a été observée chez l'un ou l'autre, méthylé ou non méthylé de l'enzyme MGMT. Il n'y a pas d'avantage en termes de SG entre l'utilisation d'un schéma à dose densifiée de témozolomide vs un traitement standard de témozolomide chez les patients atteints de glioblastome, indépendamment du statut MGMT. Cependant, cette étude a certifiée le fort pronostic de l'effet de la méthylation du promoteur MGMT car la médiane de SG était de 21,2 mois pour les patients avec méthylation vs 14 mois pour les patients sans méthylation. L'efficacité d'un schéma thérapeutique à dose densifiée de témozolomide pour les patients porteurs de glioblastome doit encore être étudiée.

En 2013, les données définitives de deux essais cliniques contrôlés vs placebo de phase III randomisés, multicentriques, menés en double aveugle chez des patients atteints de glioblastome ont été communiqués. Il s'agit de l'essai RTOG 0825<sup>12</sup> et l'essai sponsorisé par le laboratoire Roche AVAglío<sup>11</sup>. Le bévacizumab n'a pas amélioré la SG dans l'un ou l'autre des essais menés.

Le crossover était significatifs dans les deux essais menés. Environ 40% des patients de l'essai RTOG 0825 et 30% des patients de l'essai AVAaglio ont reçues du bévacizumab dès les premiers symptômes de progression de la maladie.

Dans l'essai RTOG 0825, les patients ont été assignés a recevoir aléatoirement soit un traitement standard (radio-chimiothérapie concomitante avec témozolomide) soit un traitement standard associé au bévacizumab. La SG et la SSP étaient les principaux objectifs<sup>12</sup>. L'addition de bévacizumab n'a pas amélioré la SG (la médiane de SG était de 16-17 mois pour chacun des 2 bras), inversement, il y a eu une amélioration de la médiane de SSP (10,7 mois dans le bras bévacizumab vs 7,3 mois dans le bras placebo). Le résultat concernant la SSP dans l'essai RTOG 0825 n'a pas répondu aux critères d'exigences prédéfinies.

Dans l'essai AVAaglio, les patients ont été assignés a recevoir aléatoirement soit un traitement standard (radio-chimiothérapie concomitante avec témozolomide) soit un traitement standard associé au bévacizumab. La SG et la SSP étaient les principaux objectifs<sup>11</sup>. L'addition de bévacizumab n'a pas amélioré la SG (la médiane de SG était de 16-17 mois pour chacun des 2 bras), en revanche, il y a eu une amélioration de la médiane de SSP (10,6 mois dans le bras bévacizumab vs 6,2 mois dans le bras placebo). Le résultat concernant la SSP était statistiquement significatif et associé avec un bénéfice clinique puisque les patients traités par bévacizumab demeurent autonomes beaucoup plus longtemps (9 mois dans le bras bévacizumab vs 6 mois dans le bras standard) jusqu'à ce que leur indice de Karnofsky se dégrade. Les patients traités par bévacizumab avaient également une initiation de traitement par corticoïde retardée (12,3 mois vs 3,7 mois) et beaucoup plus de patient étaient capables d'arrêter les corticoïdes s'ils en prenaient déjà initialement (66% dans le bras bévacizumab vs 47% dans le bras standard).

Les 2 essais menés ont des résultats contradictoires concernant la qualité de vie liée à la santé des patients et des bilans neurocognitifs. Dans l'essai AVAaglio, les patients traités par bévacizumab ont ressentis une amélioration de la qualité de vie, mais les patients traités par bévacizumab dans l'essai RTOG 0825 montrent une dégradation de la qualité de vie et des fonctions cognitives. Les causes de cette disparité sont imprécises.

En se basant sur ces résultats, il n'y a pas de preuve évidente que l'addition de bévacizumab au traitement standard par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide soit bénéfique pour tous les patients atteints de glioblastome. L'addition de bévacizumab peut être bénéfique pour certains sous-groupes de patients, mais ils ne sont pas encore connus.

## **f) Les oligodendrogliomes**

### **i) Description succincte**

Les oligodendrogliomes représentent 5-6% de l'ensemble des gliomes<sup>14</sup>. Ces tumeurs se localisent préférentiellement au niveau des hémisphères cérébraux, avec une prédominance pour le lobe frontal (50-65%). A l'imagerie, ces tumeurs sont mal délimitées et infiltrantes. Microscopiquement, les oligodendrogliomes sont constitués de cellules monomorphes caractérisées par des prolongements cytoplasmiques courts et des noyaux ronds uniformes bordés d'un halo périnucléaire. Les cellules tumorales sont agencées au sein d'un réseau vasculaire dense et branché. Des atypies cellulaires sont observées et des mitoses sont présentes. La transformation anaplasique de ces tumeurs (grade III) se caractérise par : une activité mitotique marquée, une hyperplasie endothéliale des vaisseaux et la présence de foyers de nécrose<sup>14</sup>. Certains oligodendrogliomes contiennent également des cellules tumorales de petite taille (microgémistocytes), dont les profils morphologiques et immunohistochimiques sont similaires à ceux des gémistocytes associés aux astrocytomes diffus. Par ailleurs, des astrocytes réactionnels sont souvent présents au sein de ces tumeurs, ce qui peut accroître la difficulté diagnostique.

L'anomalie génétique classiquement retrouvée dans les oligodendrogliomes est la délétion du bras court du chromosome 1 associée à celle du bras long du chromosome 19 (co-délétion 1p/19q). Cette anomalie génétique caractérise 60-80% des oligodendrogliomes (grade II et III). A l'inverse, elle n'est observée que dans 8-14% des astrocytomes diffus de grade II et 2-3% des glioblastomes<sup>97</sup>. Les mutations du gène TP53 ne sont observées que dans 10-30% des oligodendrogliomes<sup>98</sup>. En revanche, les mutations du gène IDH1 sont fréquentes dans les oligodendrogliomes, atteignant 79% de ces tumeurs<sup>99</sup>.

Les oligodendrogliomes se caractérisent par un taux de survie à 10 ans de 54% pour les tumeurs de grade II et de 34% pour les tumeurs de grade III<sup>14</sup>. Les facteurs cliniques associés

à une meilleure survie sont : l'âge jeune, la localisation frontale et la résection chirurgicale large<sup>14</sup>.

## ii) Traitement des oligodendrogliomes

Les patients atteints d'un oligodendrogliome (WHO grade II) ont généralement un meilleur pronostic que les patients atteints d'un astrocytome diffus. En effet, la codélétion 1p/19q est une anomalie génétique qui confère une meilleure sensibilité aux agents thérapeutiques<sup>71</sup> et est associée à une survie plus longue pour les patients porteurs d'un oligodendrogliome. La plupart des oligodendrogliomes progressent à la fin.

- ✓ Une discussion existe entre le timing du traitement par radiothérapie après la chirurgie. Une étude (EORTC-22845) de 300 patients porteurs de gliomes de bas grade ayant subi une exérèse ont ensuite été assignés aléatoirement, soit à un traitement par radiothérapie, soit à une surveillance post-chirurgie. Il a été observé aucune différence en termes de SG entre les 2 groupes<sup>49</sup> ;
- ✓ Pour les tumeurs de bas grade (WHO grade II) considérés à haut risque, le traitement par radiothérapie suivis de 6 cycles de chimiothérapie de type PCV est considéré comme le traitement standard basé sur des résultats menés à long terme de l'essai RTOG 9802<sup>87</sup>, essai randomisé pour les gliomes de bas grade à haut risque ;
- ✓ Notamment, dans l'essai RTOG 9802, cette étude a inclue des patients avec des tumeurs variées : astrocytomes, oligodendrogliomes et oligoastrocytomes. Cette étude rétrospective a permis de conclure que seulement les patients porteurs d'un oligodendrogliome avaient un bénéfice à l'addition d'une chimiothérapie de type PCV<sup>87</sup> ;
- ✓ La découverte des mutations IDH1 et IDH2, qui sont des facteurs pronostics importants de survie dans les gliomes diffus, a grandement aidée à identifier les patients considérés à haut risque. De plus, une grande proportion des oligodendrogliomes (WHO grade II) présentaient une codélétion 1p/19q, délétion connue comme étant un fort facteur pronostic d'amélioration de la SG. Par conséquent, la présence des mutations IDH1 et IDH2 ainsi que la codélétion 1p/19q doivent être incluses lors de l'évaluation des patients à haut risque. Les données

moléculaires de l'essai RTOG 9802 pour savoir quel profil de patient aura le plus de bénéfice à l'addition d'une chimiothérapie de type PCV ne sont pas encore disponibles.

Les patients atteints d'un oligodendrogliome anaplasique (WHO grade III) ont un faible taux de guérison avec un traitement local standard, mais leur pronostic est généralement meilleur que le pronostic des patients atteints d'un astrocytome anaplasique. Le pronostic est généralement meilleur pour les patients avec une codélétion 1p/19q, qui apparaît dans la majorité de ces tumeurs. Le traitement standard associe une chirurgie suivie d'une radiothérapie avec ou sans chimiothérapie<sup>100</sup> :

- ✓ Une étude randomisée de phase III, menée par l'EORTC, après un suivi de 11,7 ans a fini par démontrer une amélioration de la SSP et SG des patients atteints d'un oligodendrogliome anaplasique avec 6 cycles d'une chimiothérapie adjuvante de type PCV après radiothérapie comparée à la radiothérapie seule<sup>55</sup>. La SG était significativement plus longue dans le bras radiothérapie associée à la chimiothérapie par PCV (42,3 mois vs 30,6 mois). Les patients atteints d'une tumeur avec codélétion 1p/19q tirent davantage de bénéfices d'une chimiothérapie à base de PCV que ceux ne possédant pas la codélétion 1p/19q<sup>55</sup> ;
- ✓ En revanche, l'essai RTOG 9402 n'a pas démontré de différence significative au niveau de la médiane de SG entre un traitement intensif de 8 semaines de chimiothérapie par PCV suivie d'une radiothérapie du champ atteint et un traitement par radiothérapie seule<sup>56</sup> ;
- ✓ Un traitement postopératoire par radiothérapie seule a été comparé à un traitement postopératoire par chimiothérapie seule chez des patients porteurs d'un gliome anaplasique (incluant 144 astrocytomes, 91 oligoastrocytomes et 39 oligodendrogliomes) avec crossover des autres modalités de traitement au moment de la progression de la tumeur. Sur les 139 patients ayant été assignés aléatoirement un traitement par radiothérapie, 135 ont reçu aléatoirement, soit un traitement par PCV, soit un traitement par temozolomide<sup>101</sup>. Il n'a été constaté aucune différence en termes de SSP et SG dans les deux bras de traitement.

En se basant sur ces données, CODEL<sup>102</sup>, un essai permettant d'inclure au hasard des patients à recevoir un traitement, soit par radiothérapie seule (bras contrôle), soit par radiothérapie associé au témozolomide, soit un traitement par témozolomide seul (bras exploratoire) a été arrêté puisque le traitement par radiothérapie seule n'est plus considéré comme un traitement adéquat des patients porteurs d'un oligodendrogliome anaplasique avec présence d'une codélétion 1p/19q<sup>103</sup>. La chimiothérapie par PCV et témozolomide n'ont pas été comparée chez les patients porteurs d'un oligodendrogliome anaplasique, bien que dans un essai de gliome anaplasique de grade III, aucune différence de SG n'a été constatée entre une chimiothérapie de type PCV et témozolomide<sup>104</sup>.

## **g) Les oligoastrocytomes**

### **i) Description succincte**

Les oligoastrocytomes représentent 1,8% de l'ensemble des gliomes et 5 à 10% des gliomes diffus<sup>14</sup>. Ces tumeurs se caractérisent par un profil mixte associant des cellules tumorales au phénotype astrocytaire et des cellules tumorales au phénotype oligodendroglial. Le pourcentage minimal de chacune des deux composantes tumorales, nécessaire pour établir un diagnostic d'oligoastrocytome, n'est pas clairement établi dans la classification de l'OMS, compte tenu de la difficulté à estimer morphologiquement leur étendue respective. Cette difficulté est responsable d'une subjectivité diagnostique importante dans la prise en charge anatomo-pathologique de ces tumeurs et d'une faible reproductibilité inter observateur<sup>14</sup>. Comme décrit ci-dessus, l'absence d'outil diagnostique fiable complique le diagnostic anatomo-pathologique.

Les anomalies génétiques retrouvées dans les oligoastrocytomes sont : des mutations du gène IDH1 (74% à 94%), des mutations du gène TP53 (28% à 58%) et une codélétion 1p/19q (24% à 58%)<sup>99</sup>. Il est intéressant de noter que la majorité des oligoastrocytomes qui possèdent des mutations du gène TP53 n'ont pas de codélétion des chromosomes 1p/19q et vice versa<sup>105</sup>. Au sein des oligoastrocytomes, les anomalies génétiques décrites ci-dessus sont présentes de façon similaire dans les deux composantes tumorales (astrocytaire et oligodendrogliale)<sup>106</sup>. Par conséquent, les oligoastrocytomes constituent une entité

hétérogène d'un point de vue génétique, regroupant des tumeurs qui s'apparentent aux astrocytomes diffus et des tumeurs qui s'apparentent aux oligodendrogliomes.

## ii) **Traitement des oligoastrocytomes**

Du fait de leur similitude avec les astrocytomes diffus et les oligodendrogliomes, le traitement standard pour les oligoastrocytomes repose sur la stratégie thérapeutique de ces deux types de gliomes.

## **IV) Avastin® (bevacizumab)**

### **1) Description succincte**

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (en anglais : Vascular Endothelial Growth Factor ou VEGF). C'est un inhibiteur de l'angiogenèse, qui ralentit la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins. En effet, le bevacizumab se lie au VEGF, facteur clé de la vasculogenèse et de l'angiogenèse, et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ces récepteurs (VEGFR-1 et VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF fait régresser les vaisseaux tumoraux, normalise les vaisseaux tumoraux restants, et inhibe la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, inhibant ainsi la croissance tumorale.

Il est commercialisé sous le nom d'Avastin® par les laboratoires Roche depuis 2004. En février 2004, la FDA (Food and Drug Administration) autorise son utilisation dans le traitement du cancer colorectal métastatique en 1<sup>ère</sup> intention aux USA<sup>107</sup>. En France, la Haute Autorité de Santé (HAS) élargit progressivement ses indications au traitement du cancer du sein métastatique (mars 2007), du cancer bronchique non à petites cellules (août 2007), du cancer du rein avancé ou métastatique (décembre 2007) et du cancer épithélial de l'ovaire décembre 2012). A noter que la FDA a retiré l'indication du bévacizumab dans le traitement du cancer du sein métastatique en novembre 2011, jugeant que le rapport coût/efficacité était défavorable<sup>108</sup>. Le bévacizumab est également utilisé dans le traitement des glioblastomes, en 2<sup>ème</sup> ligne de traitement, aux Etats-Unis depuis 2009 et au Japon depuis 2013. En France, le comité des médicaments à usage humain (Committee for

Medicinal Products for Human Use [CHMP]) en mai 2014, a conclu que l'efficacité du médicament n'est pas suffisamment démontrée et a donc refusé l'AMM du produit dans le glioblastome en association à la radiothérapie et au témozolomide (Protocole AVAglio vu dans le paragraphe III.3.e.iv).

Nous allons maintenant nous intéresser à l'angiogenèse pour mieux comprendre les mécanismes mis en jeu et l'intérêt de l'utilisation du bévacizumab en oncologie.

## 2) Angiogenèse

L'angiogenèse est le processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins (néovascularisation) à partir de vaisseaux préexistants. Elle est contrôlée par différents activateurs et inhibiteurs produits par les cellules saines et tumorales. Les activateurs sont des molécules pro-angiogéniques (VEGF, fibroblast growth factor [FGF], PDGF), les inhibiteurs des molécules anti-angiogéniques (angiostatine, thrombospondine). Dans le cas de l'angiogenèse tumorale, la plupart des conditions pro-angiogéniques sont retrouvées simultanément et non régulées. Les facteurs pro-angiogéniques stimulent sans relâche l'angiogenèse tout au long de la croissance tumorale et ceci dans un contexte souvent largement inflammatoire. L'angiogenèse tumorale est alors anarchique et ne s'arrête jamais. Dans le cas de tumeurs solides, l'hypoxie est souvent le stimulus déclenchant l'angiogenèse tumorale. En se développant, une tumeur grossit par la multiplication anarchique de ces cellules. Dans un tissu tumoral avasculaire, les cellules situées au centre de la tumeur se retrouvent isolées et privées de nutriments et d'oxygène. Cette situation hypoxique conduit à une accumulation de HIF1 $\alpha$  (Hypoxia Inducible Factors) dans les cellules, facteur jouant un rôle important dans la promotion de l'angiogenèse<sup>109</sup>. La carence en nutriments, notamment en glucose dont les cellules tumorales ont davantage besoin que les cellules saines au vue de leur métabolisme aberrant, conduit également à une production de VEGF-A pro-angiogénique<sup>110</sup>. Des mutations peuvent également être responsables de l'angiogenèse tumorale. Si des gènes suppresseurs de tumeurs (P53) ou des oncogènes (Ras) sont mutés, il y a alors surproduction de VEGF-A<sup>111</sup>. L'activation anormale de l'oncogène Ras augmente l'expression d'ARN messager du VEGF et la diminution de synthèse de certains inhibiteurs de l'angiogenèse comme la thrombospondine. Le déséquilibre entre facteurs favorisant

l'angiogenèse et facteurs l'inhibant, l'activation anormale de l'oncogène Ras et la disparition de la synthèse des inhibiteurs de l'angiogenèse expliquerait la vascularisation accrue de ces cellules tumorales.

### **3) Efficacité clinique**

Après avoir détaillé les mécanismes d'angiogenèses et comment le bevacizumab pouvait le bloquer, nous allons maintenant nous intéresser à son efficacité clinique en association avec la chimiothérapie actuelle et les bénéfices apportés aux patients.

#### **a) Cancer colorectal métastatique (CCRm)**

La tolérance et l'efficacité à la posologie recommandée (5 mg/kg de poids corporel toutes les deux semaines) dans le CCRm ont été évaluées dans deux études cliniques randomisées, contrôlées, associant Avastin à une chimiothérapie de première ligne à base de fluoropyrimidine :

- ✓ AVF2107g : Administration hebdomadaire d'irinotécan/5-fluorouracile en bolus/acide folinique (IFL) pendant 4 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 6 semaines (protocole Saltz). Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, contrôlée, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie IFL en traitement de première ligne du CCRm. Huit cent treize patients ont été randomisés pour recevoir soit IFL + placebo (groupe 1), soit IFL + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines, groupe 2). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. Le critère principal d'efficacité de l'étude était la SG. L'association Avastin + IFL a conduit à une augmentation statistiquement significative de la SG (20,3 mois vs 15,6 mois), de la SSP (10,6 mois vs 6,2 mois).
- ✓ AVF0780g : Administration hebdomadaire de 5-fluorouracile en bolus/acide folinique (5 FU/AF) pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park). Il s'agissait d'une étude clinique de phase II, randomisée, contrôlée, ouverte, évaluant Avastin en association à une chimiothérapie 5

FU/AF comme traitement de première ligne du CCRm. Soixante-et-onze patients ont été randomisés pour recevoir 5-FU en bolus/AF ou 5-FU en bolus/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Les critères principaux de l'étude étaient le taux de réponse objective et la SSP de la maladie. L'association de Avastin (5 mg/kg toutes les deux semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit, par comparaison à la chimiothérapie 5-FU/AF seule, à l'augmentation du taux de réponse objective (40,0% vs 16,7%), à l'allongement de la SSP (9,0 mois vs 5,2 mois), ainsi qu'à une tendance à la prolongation de la SG (17,7 mois vs 13,6 mois).

- ✓ AVF2192g : Administration hebdomadaire de 5-FU/AF pendant 6 semaines consécutives par cycle, chaque cycle ayant une durée de 8 semaines (protocole Roswell Park) chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Il s'agissait d'une étude clinique de phase II randomisée, contrôlée et en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de l'Avastin en association à la chimiothérapie 5-FU/AF en traitement de première ligne du CCRm chez des patients pour lesquels un traitement de première ligne par l'irinotécan n'était pas indiqué de façon optimale. Cinq cents patients ont été randomisés dans le groupe 5-FU/AF + placebo et 104 dans le groupe 5-FU/AF + Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines). Tous les traitements ont été poursuivis jusqu'à progression de la maladie. L'association de Avastin (5 mg/kg toutes les 2 semaines) à la chimiothérapie 5-FU/AF a conduit à des taux de réponse objective plus élevés (26% vs 15,2%), à une prolongation significative de la SSP (9,2 mois vs 5,5 mois) et à une tendance à une SG plus longue (16,6 mois vs 12,9 mois) comparé à la chimiothérapie 5-FU/AF seule.

Deux études supplémentaires ont été conduites avec du bevacizumab chez des patients atteints d'un CCRm : en traitement de première ligne (NO16966), de seconde ligne chez des patients n'ayant pas été traité au préalable avec du bevacizumab (E3200). Le détail de ces études est la suivante :

- ✓ NO16966 : Il s'agissait d'une étude de phase III randomisée, en double aveugle (pour le bevacizumab), évaluant Avastin à la dose de 7,5 mg/kg en association à la capécitabine

orale et à l'oxaliplatine (XELOX), administré sur un schéma toutes les trois semaines ou Avastin à la dose de 5 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus, suivi du 5-fluorouracile en perfusion, associé à l'oxaliplatine (FOLFOX-4), administré sur un schéma toutes les deux semaines. L'étude comportait deux parties : une partie initiale (Partie I) au cours de laquelle les patients ont été randomisés, en ouvert, en deux bras de traitements différents (XELOX et FOLFOX-4) et une autre partie (Partie II) au cours de laquelle les patients ont été randomisés selon un plan factoriel 2x2 avec 4 bras de traitements (XELOX + placebo, FOLFOX-4 + placebo, XELOX + Avastin, FOLFOX-4 + Avastin). Dans la partie II, Avastin a été administré en double aveugle. Dans la partie II de l'étude, environ 350 patients ont été randomisés dans chacun des quatre groupes. Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la durée de SSP. Dans cette étude, il y avait deux objectifs principaux : démontrer la non-infériorité de XELOX par rapport à FOLFOX-4 et démontrer la supériorité d'Avastin associé à la chimiothérapie (FOLFOX-4 ou XELOX) comparé à la chimiothérapie seule. Ces deux objectifs principaux ont été atteints. La non-infériorité des bras contenant XELOX comparés aux bras contenant FOLFOX-4 a été démontrée en termes de SSP et de SG. Dans le bras traité par FOLFOX, la médiane de SSP était de 8,6 mois pour le bras placebo et de 9,4 mois pour le bras bevacizumab, les résultats correspondant dans le bras traité par XELOX étant de 7,4 vs 9,3 mois. Dans le bras FOLFOX, la médiane de SG était de 20,3 mois pour le bras placebo et 21,2 mois chez les patients traités par bevacizumab, les résultats correspondant dans le bras XELOX étant de 19,2 vs 21,4 mois.

- ✓ ECOG E3200 : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, contrôlée en ouvert, évaluant Avastin 10 mg/kg en association à la leucovorine et au 5-fluorouracile en bolus puis 5-fluorouracile en perfusion, avec l'oxaliplatine (FOLFOX-4), administrés selon un schéma toutes les 2 semaines chez les patients ayant déjà été traités précédemment (en seconde ligne) pour un CCR avancé. Le critère principal d'efficacité de l'étude a été la SG, définie par le temps entre la randomisation et le décès quelle que soit sa cause. L'ajout d'Avastin à FOLFOX-4 a prolongé la SG de manière significative (13,0 mois vs 10,8 mois). On constate également une augmentation significative de la SSP (7,5 mois vs 4,5 mois) et du taux de réponse objective (22,2% vs 8,6%). Aucune différence significative n'a été

observée en termes de durée de SG entre les patients qui ont reçu Avastin en monothérapie comparés à ceux qui ont été traités avec FOLFOX-4. La SSP et le taux de réponse objective ont été inférieurs dans le groupe avec Avastin en monothérapie comparé à celui avec FOLFOX-4.

## **b) Cancer du sein métastatique (CSm)**

Une large étude de phase III avait pour objectif d'évaluer l'effet d'Avastin en association à deux chimiothérapies distinctes, avec comme critère principal : la SSP. L'étude E2100 était une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en association au paclitaxel en première ligne de traitement des patients atteints de CSm ou en rechute locale et n'ayant pas reçu de chimiothérapie antérieure pour leur maladie métastatique ou en rechute locale. Les patients étaient randomisés pour recevoir soit du paclitaxel seul (90 mg/m<sup>2</sup> en perfusion I.V. d'1 heure une fois par semaine 3 semaines sur 4) soit du paclitaxel en association à Avastin (10 mg/kg en perfusion I.V. toutes les 2 semaines). Les patients étaient traités jusqu'à progression de la maladie. Cette étude a permis de démontrer une amélioration statistiquement significatif de la SSP de l'association d'Avastin en association au paclitaxel par rapport au paclitaxel seul (11,4 mois vs 5,8 mois).

## **c) Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC)**

La tolérance et l'efficacité d'Avastin associé à une chimiothérapie à base de sels de platine, en traitement de première ligne chez les patients atteints d'un CBNPC non épidermoïde, ont été étudiées dans les études E4599 et BO17704. Le détail de ces 2 études est décrit ci-dessous :

- ✓ Etude E4599 : il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée, multicentrique, évaluant Avastin en traitement de première ligne du CBNPC localement avancé métastatique ou en rechute, dès lors que l'histologie n'était pas à prédominance épidermoïde. Les patients ont été randomisés pour recevoir une chimiothérapie à base de sels de platine (perfusion de paclitaxel 200 mg/m<sup>2</sup> et de carboplatine AUC = 6) (PC) le

premier jour de chaque cycle de 3 semaines pendant 6 cycles maximum de PC, en association avec Avastin à la dose de 15 mg/kg le premier jour de chaque cycle de 3 semaines. Huit cents soixante-dix huit patients ont été randomisés dans les 2 groupes. Les résultats ont permis de démontrer un bénéfice en termes de SG (12,3 mois vs 10,3 mois) et de SSP (6,4 mois vs 4,8 mois) d'Avastin en association avec une chimiothérapie de type PC comparé au PC seul.

- ✓ Etude BO17704 : Il s'agissait d'une étude de phase III, randomisée, en double aveugle, évaluant Avastin en association au cisplatine et à la gemcitabine vs placebo en association au cisplatine et à la gemcitabine, en première ligne de traitement du CBNPC non épidermoïde localement avancé métastatique ou en rechute. L'objectif principal de l'étude était la SSP. Les patients ont été randomisés pour recevoir soit la chimiothérapie à base de sels de platine (CG) : 80 mg/m<sup>2</sup> de cisplatine à J1 et 1250 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabine à J1 et J8 de chaque cycle de 3 semaines jusqu'à 6 cycles associé au placebo, soit CG en association à Avastin à la dose de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg à J1 de chaque cycle de 3 semaines. Les résultats ont permis de démontrer un bénéfice en termes de SSP d'Avastin à la posologie de 7,5 mg/kg ou de 15 mg/kg en association avec une chimiothérapie de type CG par rapport à une chimiothérapie par CG seul (respectivement 6,7 mois et 6,5 mois vs 6,1 mois).

#### **d) Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm)**

L'étude B017705 de phase III, randomisée, en double aveugle, qui évaluait l'efficacité et la tolérance du bévaccinumab en association à l'interféron (IFN) alfa-2a comparativement à l'IFN alfa-2a seul, en traitement de première ligne du CRm. Six cents quarante-neuf patients ont été randomisés. Avastin à la posologie de 10 mg/kg toutes les 2 semaines était administré jusqu'à progression de la maladie. L'IFN alfa-2a était administré pendant 52 semaines ou jusqu'à progression de la maladie à une posologie initiale recommandée de 9 MUI trois fois par semaine, avec une réduction de la dose à 3 MUI trois fois par semaine autorisée en deux paliers. L'objectif principal de l'étude était la SG et les objectifs secondaires incluaient la SSP. L'addition d'Avastin à l'IFN alpha-2a a significativement augmenté la SSP (10,2 mois vs 5,4

mois) et le taux de réponse tumorale objective (31,4% vs 12,8%). Toutefois, l'augmentation de 2 mois du critère principal, la SG (23,3 mois vs 21,3 mois), n'a pas été statistiquement significative.

#### **e) Cancer de l'ovaire**

L'étude GOG0218, de phase III, randomisée en double aveugle, vs placebo, à trois bras, a permis d'évaluer l'effet de l'ajout du bévacizumab à une chimiothérapie par carboplatine et paclitaxel vs cette même chimiothérapie seule, chez des patientes atteintes d'un cancer épithélial de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, à des stades avancés. L'étude se divise en 3 bras. La population du groupe 1 recevra cinq cycles de placebo (à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) pendant 6 cycles, suivi du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. Les patientes du groupe 2 se verront administrer cinq cycles de bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) pendant 6 cycles, suivis du placebo seul pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois. Enfin, la population du groupe 3 seront traitées par cinq cycles de bévacizumab (15 mg/kg toutes les 3 semaines à partir du cycle 2) en association au carboplatine (AUC 6) et au paclitaxel (175 mg/m<sup>2</sup>) pendant 6 cycles, suivis du bévacizumab en monothérapie (15 mg/kg toutes les 3 semaines) pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 15 mois.

La SSP a été de 14,7 mois dans le groupe 3, bévacizumab concomitant à la chimiothérapie et poursuivi en monothérapie, (schéma posologique retenu par l'AMM) vs 10,6 mois dans le groupe 1, chimiothérapie seule, soit une différence de 4,1 mois en faveur du groupe 3. Aucune différence n'a été observée en termes de SSP entre les patientes ayant reçu le bévacizumab uniquement concomitant à la chimiothérapie (groupe 2) et ceux ayant la chimiothérapie seule (groupe 1). Aucune différence significative n'a été observée, ni sur la SG, ni sur le pourcentage de réponse, entre chacun des groupes comparés.

#### **4) Effets indésirables**

Le mécanisme d'action du bévacizumab explique les effets indésirables d'origine vasculaire, c'est-à-dire l'hypertension artérielle, les saignements et certaines complications observées notamment les perforations gastro-intestinales, les troubles de la cicatrisation, les risques hémorragiques.

Cependant, il est à noter que le contexte physiopathologique des patients traités a une incidence sur le risque de survenue de certains de ces événements indésirables. Ainsi, les perforations gastro-intestinales seront plus fréquentes chez les patients traités pour un CCRm. On rencontrera davantage d'hémorragies pulmonaires chez les patients soignés pour un CBNPC. De la même manière, les patients atteints d'un cancer auront un risque accru de développer un accident thromboembolique.

##### **a) Perforations gastro-intestinales et fistules**

Des perforations gastro-intestinales ont été rapportées dans les études cliniques avec une incidence inférieure à 1% dans le CSm ou le CBNPC non épidermoïde, jusqu'à 2% dans le CRm ou dans le cancer de l'ovaire en première ligne de traitement et jusqu'à 2,7% dans le CCRm. La survenue de ces troubles impose l'arrêt définitif du traitement.

##### **b) Cicatrisation des plaies**

Le bévacizumab est un médicament entraînant des retards de cicatrisation des plaies. En effet, le mécanisme d'action du bévacizumab provoquerait une mauvaise circulation qui engendrerait la déhiscence des cicatrices. Le traitement ne doit pas être initié pendant au moins 28 jours après une intervention chirurgicale lourde, ou tant que la plaie chirurgicale n'est pas totalement cicatrisée. En cas de complications de la cicatrisation d'une plaie pendant le traitement, celui-ci doit être interrompu jusqu'à la cicatrisation totale. Le traitement doit être suspendu 28 jours avant le début d'une intervention chirurgicale et 28 jours après celle-ci.

### **c) Hypertension artérielle**

L'hypertension artérielle est assez fréquente et doit souvent être traitée. Il s'agit de l'effet secondaire le plus fréquemment observé. Il apparaît le plus souvent quelques semaines après le début du traitement. L'hypertension artérielle est généralement bien contrôlée avec des anti-hypertenseurs oraux comme des inhibiteurs de l'enzyme de conversion, de l'angiotensine, des diurétiques et des inhibiteurs calciques. Elle a rarement conduit à un arrêt du traitement par Avastin ou à une hospitalisation. L'utilisation de diurétiques n'est pas recommandée pour contrôler l'hypertension artérielle des patients traités par une chimiothérapie à base de cisplatine. Une étude a montré que l'augmentation de la tension artérielle serait corrélée à l'efficacité du bévacizumab. L'apparition de l'hypertension traduirait une bonne inhibition de la voie VEGF<sup>112</sup>.

### **d) Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)**

Le SEPR est généralement une complication rare d'une élévation brutale de la pression artérielle survenant chez un patient chroniquement hypertendu. Le SEPR est un trouble neurologique rare, pouvant se manifester, entre autres, par les signes et symptômes suivants : attaques, céphalées, état mental altéré, troubles de la vision, cécité corticale, avec ou sans hypertension associée.

Cette atteinte est réversible avec l'arrêt du bévacizumab.

### **e) Protéinurie**

Les patients ayant des antécédents d'hypertension artérielle peuvent être exposés à un risque accru de protéinurie lorsqu'ils sont traités par Avastin. Dans les essais cliniques, une protéinurie a été rapportée chez des patients traités par bévacizumab. La protéinurie a varié en termes de sévérité, de cliniquement asymptomatique, transitoire, à l'état de traces jusqu'à un syndrome néphrotique (grade 4), cette protéinurie étant de grade 1 dans la majorité des cas. Une recherche de protéinurie est donc recommandée avant l'instauration

du traitement par bévacizumab. L'arrêt du traitement du à une protéinurie ne s'est avéré qu'exceptionnellement.

#### **f) Thromboembolies artérielles et veineuses**

L'incidence des évènements thromboemboliques artériels, incluant des accidents vasculaires cérébraux, des accidents ischémiques transitoires, des infarctus du myocarde ou de présenter des évènements thromboemboliques veineux, y compris une embolie pulmonaire a été plus élevée chez les patients recevant du bévacizumab en association à une chimiothérapie que chez les patients recevant une chimiothérapie seule. La survenue de ces accidents peut forcer l'arrêt définitif du traitement.

#### **g) Insuffisance cardiaque congestive**

Dans les études cliniques, une insuffisance cardiaque congestive a été observée, dans toutes les indications étudiées à ce jour. Le risque de survenue s'accroît cependant chez des patientes atteintes d'un cancer du sein métastatique. Des antécédents de traitement par anthracycline (comme la doxorubicine à toxicité cardiaque dose-dépendante et cumulative) ou de radiothérapie de la paroi thoracique gauche peuvent être des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Une amélioration des symptômes et/ou de la fonction ventriculaire gauche suite à un traitement médical approprié a été constatée pour la plupart des patients.

#### **h) Neutropénies et infections**

Une augmentation de l'incidence des neutropénies sévères, des neutropénies fébriles ou des infections avec ou sans neutropénie sévère (dont certaines fatales) a été observée chez des patients recevant une chimiothérapie myélotoxique associée au bévacizumab, comparé à ceux recevant une chimiothérapie seule. Cela a principalement été observé en association aux dérivés du platine ou aux chimiothérapies à base de taxane dans le CBNPC, le CSM, et en

association au paclitaxel et au topotécan dans le cancer du col de l'utérus persistant, en rechute ou métastatique.

### **i) Réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion**

Les patients peuvent être exposés à un risque de réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion. Comme avec toute perfusion d'un anticorps monoclonal humanisé, les patients doivent être étroitement surveillés pendant et après l'administration du bévacizumab. En cas de réaction, la perfusion doit être arrêtée et un traitement approprié doit être instauré. Une prémédication systématique n'est pas justifiée.

## V) Objectifs

L'objectif de cette étude rétrospective est d'évaluer en termes de SSP et de SG l'impact du bévacizumab lors de la prise en charge des glioblastomes au Centre Georges-François Leclerc (CGFL). L'un des objectifs secondaire est de mettre en évidence des covariables qui pourraient expliquer les différences observées en termes de réponse. Cette étude rétrospective a pour ambition de confirmer ou d'infirmer les résultats publiés par Gilbert<sup>12</sup>, essai randomisé comparatif par placebo mené en double aveugle dans laquelle un traitement par bévacizumab ou placebo débute lors du 4<sup>ème</sup> cycle de la radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide. Cette étude met en évidence une amélioration de la SSP, mais aucune différence statistiquement significative en termes de SG par rapport à un placebo. Notre étude permettra également de mettre en évidence des profils de patients répondeurs et non répondeurs. Ainsi, nous pourrons déterminer les situations dans lesquelles le bévacizumab pourrait s'avérer bénéfique pour le patient.

## VI) Matériels et méthodes

### 1) Description de l'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective des patients atteints de glioblastome, histologiquement confirmé par biopsie stéréotaxique ou exérèse (partiel ou complète) et traités par bévacizumab ou en association avec un autre anticancéreux au CGFL entre 2004 et 2014. Les données des patients ont été collectées à l'aide d'un formulaire de recueil établi par la Direction des Informations Médicales du CGFL et validé institutionnellement. La SSP et la SG ont été calculées et présentées en fonction des différents sous-groupes basés sur les caractéristiques individuelles.

### 2) Recueil des données des patients

Le formulaire suivant a servi de support de recueil pour permettre d'obtenir toutes les informations requises pour répondre aux objectifs de notre étude. Un modèle de ce formulaire est présenté en **annexe 1**. Cette fiche de recueil contient les éléments suivants :

- ✓ Un champ pour l'identité du patient (nom, prénom, date de naissance, sexe) ;
- ✓ La date du diagnostic de la tumeur cérébrale ;
- ✓ Le type de geste chirurgical (biopsie stéréotaxique, exérèse) ;
- ✓ Le type de tumeur (astrocytome grade III, oligodendrogliome grade III), si la tumeur diagnostiquée n'est ni un astrocytome de grade III, ni un oligodendrogliome de grade III, il s'agit d'un glioblastome ;
- ✓ La localisation du cerveau atteint (frontale, temporale, pariétale, occipitale, cérébelleuse, tronc cérébral) et la latéralisation de la tumeur (droite, gauche ou non applicable) ;
- ✓ Le statut mutationnel de la tumeur identifié par l'anatomopathologiste (délétion 1p/19q, méthylation MGMT, mutation de P53, IDH1) ;
- ✓ Les symptômes cliniques au diagnostic de la tumeur (céphalée, hypertension intracrânienne, troubles du comportement ou cognitifs, comitialité, déficit sensoriel sensitif et moteur) ;

- ✓ L'état du patient au diagnostic (statut OMS, indice de Karnofsky, classe recursive partitioning analysis [RPA]) ;
- ✓ L'utilisation ou non d'une chimiothérapie néoadjuvante avant traitement par radio-chimiothérapie concomitante (protocole Stupp) et si l'administration de bévacizumab a eu lieu ;
- ✓ La NFS (hémoglobine, leucocytes, polynucléaires neutrophiles, lymphocytes, monocytes et LDH) avant traitement par radio-chimiothérapie ;
- ✓ Le début du traitement par radio-chimiothérapie selon Stupp et si l'administration de bévacizumab a eu lieu ;
- ✓ Le début du traitement par témozolomide adjuvant et si l'administration de bévacizumab a eu lieu ;
- ✓ La date de progression de la maladie confirmée par imagerie ;
- ✓ L'utilisation ou non d'une seconde ligne de chimiothérapie, le type de chimiothérapie utilisée, l'administration ou non de bévacizumab et si un traitement local (radiothérapie stéréotaxique ou chirurgie) a été effectuée ;
- ✓ Le statut vital du patient (vivant ou décédé).

Les dossiers patients ayant fait l'objet du recueil sont les dossiers en cours de traitement au CGFL et ceux situés aux archives du CGFL. Les patients n'ayant pas bénéficiés d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide selon le « protocole de Stupp » ont été exclus de l'étude.

### **3) Analyse des statistiques**

L'analyse des statistiques des patients de notre étude a été réalisée de la façon suivante :

- ✓ Le logiciel en ligne utilisé est Biostatgv® ;
- ✓ Les moyennes, les médianes et les pourcentages ont été estimés à 95% ;
- ✓ Les comparaisons des durées médianes de SSP et SG ont été réalisées à l'aide du test de Wilcoxon – Mann Whitney pour comparer deux groupes d'échantillons ;
- ✓ Les comparaisons des durées médianes de SSP et SG ont été réalisées à l'aide du test de Kruskal-Wallis pour comparer des groupes d'échantillons supérieurs à deux ;
- ✓ Pour tous les tests, le seuil de significativité est fixé à 0,05.

## VII) Résultats

### 1) Analyse descriptive

#### a) Caractéristique des patients

Au CGFL, **326** patients ont été sélectionnés entre 2004 et 2014, **197** patients sont des hommes et **129** sont des femmes.

L'âge moyen au diagnostic tout sexe confondu est de **57,9** ans, celui des femmes est de **58,2** ans et chez les hommes la moyenne d'âge de diagnostic est de **57,7** ans.

Le plus jeune a **21** ans et le plus âgé a **82** ans, chez les femmes la plus jeune a **20** ans et la plus âgée a **86** ans. Le **tableau VI** représente les caractéristiques de la population de notre étude :

Tableau VI : Caractéristiques des patients

Caractéristiques	Patients (n=326)
<b>Âge (années)</b>	
Moyenne ( $\pm$ écart-type)	57,9 ( $\pm$ 12,3)
Médiane	59
Etendue	20-86
<b>Sexe [n (%)]</b>	
Homme	197 (60%)
Femme	129 (40%)

Avec n = nombre de sujets

#### b) Diagnostic

Nous allons maintenant nous intéresser aux résultats concernant les éléments du diagnostic. Sur les **326** patients de notre étude, **133** ont été diagnostiqués par biopsie stéréotaxique et **190** ont subies une exérèse (partielle ou complète). **Dix-neuf** patients sont porteurs d'un astrocytome de grade III, **35** patients d'un oligodendrogliome de grade III, **7** patients d'un oligoastrocytome et **265** patients d'un glioblastome.

On constate que les tumeurs cérébrales se développent le plus souvent du côté droit du cerveau (**50,6%**), touchant le plus souvent le lobe frontale (**37,1%**) et temporale (**35,6%**).

Notre étude a permis de montrer que les symptômes cliniques les plus fréquents sont les céphalées (**51,2%**), les déficits (moteurs, sensitifs, sensoriels) concernent environ **30%** des patients. Au moment du diagnostic, on constate que la plupart des patients présentait un bon état général avec des symptômes mineurs liés à la pathologie (OMS 1 [**42,6%**], Karnofsky moyen à **80%**). Le **tableau VII** représente les éléments du diagnostic de notre étude :

**Tableau VII : Eléments du diagnostic**

<b>Eléments du diagnostic</b>	<b>Patients (n=326)</b>
<b>Diagnostic [n (%)]</b>	
Biopsie stéréotaxique	133 (40,8%)
Exérèse (partiel ou complète)	190 (58,3%)
Inconnue	3 (0,9%)
<b>Tumeur cérébrale [n (%)]</b>	
Astrocytome de grade III	19 (5,8%)
Oligodendrogliome de grade III	35 (10,7%)
Oligoastrocytome	7 (2,1%)
Glioblastome	265 (81,4%)
<b>Latéralisation de la tumeur [n (%)]</b>	
Droite	165 (50,6%)
Gauche	144 (44,2%)
Bilatérale	8 (2,4%)
Inconnue	9 (2,8%)
<b>Localisation de la tumeur [n (%)]</b>	
Frontale	121 (37,1%)
Temporale	116 (35,6%)
Pariétale	56 (17,2%)
Occipitale	17 (5,2%)
Cérébelleuse	5 (1,5%)

Tronc cérébral	2 (0,6%)
Multifocale	1 (0,3%)
Inconnue	8 (2,5%)

---

**Statut mutationnel [P (%) – N (%) – I (%)]**

Délétion 1p/19q	3 (0,9%) – 15 (4,6%) – 308 (94,5%)
Méthylation MGMT	33 (10,1%) – 35 (10,7%) – 258 (79,2%)
Mutation de P53	110 (33,7%) – 23 (7,0%) – 193 (59,3%)
IDH1	6 (1,8%) – 72 (22,0%) – 248 (76,2%)

---

**Symptômes [P (%) – N (%) – I (%)]**

Céphalées, hypertension intracrânienne	167 (51,2%) – 158 (48,5%) – 1 (0,3%)
Troubles du comportement ou cognitifs	151 (46,3%) – 173 (53,0%) – 2 (0,7%)
Comitialité	100 (30,7) – 225 (69,0%) – 1 (0,3%)
Déficit sensoriel	127 (38,9%) – 197 (60,4%) – 2 (0,7%)
Déficit sensitif	70 (21,5%) – 255 (78,2%) – 1 (0,3%)
Déficit moteur	91 (27,9%) – 235 (72,1%) – 0 (0,0%)

---

**Etat du patient au diagnostic**

*Statut OMS [n (%)]*

0	107 (32,9%)
1	139 (42,6%)
2	50 (15,3%)
3	19 (5,8%)
4	3 (0,9%)
Inconnue	8 (2,5%)

*Indice de Karnofsky (%)*

Moyenne (± écart-type)	80 ± 16%
Médiane	90 %
Etendue	30% – 100%

*Classe RPA [n (%)]*

III	42 (12,9%)
IV	190 (58,3%)
V	66 (20,2%)

VI	20 (6,1%)
Inconnue	8 (2,5%)

Avec P = positive, N = négative, I = inconnue, n = nombre de sujets

### c) Traitement

Un traitement par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide fait partie des critères d'inclusions de notre étude : les **326** patients de l'étude ont donc en commun une stratégie thérapeutique de type « protocole de Stupp ».

Nous allons dans un premier temps nous intéresser à la chimiothérapie néoadjuvante. Cette stratégie a pour objectif de réduire au maximum la taille de la tumeur avant de débiter une radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide si le volume initial de la tumeur est jugé trop important.

Dans notre étude, **30** patients ont bénéficiés d'une chimiothérapie néoadjuvante, ce qui représente **9,2%** des patients. Le détail de cette chimiothérapie néoadjuvante est illustré dans le **tableau VIII** ci-dessous :

**Tableau VIII : Résultats concernant la chimiothérapie néoadjuvante**

Type de chimiothérapie néoadjuvante	Patient (n=30)
<b>Avec bévacizumab [n(%)]</b>	<b>23 (76,6%)</b>
bévacizumab	1 (3,3%)
bévacizumab + témozolomide	8 (26,6%)
bévacizumab + irinotécan	12 (40,0%)
bévacizumab + fotémustine	2 (6,7%)
<b>Sans bévacizumab [n(%)]</b>	<b>7 (23,4%)</b>
carmustine + témozolomide	1 (3,3%)
carmustine	4 (13,4%)
témozolomide	2 (6,7%)

Avec n = nombre de sujets

Nous allons maintenant nous intéresser aux résultats concernant le traitement par le « protocole de Stupp ». Comme mentionné précédemment **100%** des patients de l'étude ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante selon le « protocole de Stupp ». La durée de traitement par radio-chimiothérapie<sup>1</sup> concomitante par témozolomide est de 42 jours. Il faut noter que **73** patients de l'étude n'ont pu bénéficier du traitement par témozolomide d'entretien, ce qui représente **22,4%** des patients. Le **tableau IX** ci-dessous illustre les résultats obtenus avec ce protocole :

**Tableau IX : Résultats concernant le « protocole de Stupp »**

<b>Protocole de Stupp</b>	<b>Patients</b>
<b>Radio-chimiothérapie concomitante [n(%)]</b>	<b>326 (100%)</b>
<i>Sans bévacizumab</i>	<i>299 (91,7%)</i>
<i>Avec bévacizumab</i>	<i>27 (8,3%)</i>
<b>Témozolomide d'entretien [n(%)]</b>	<b>253 (77,6%)</b>
<i>Sans bévacizumab</i>	<i>232 (71,2%)</i>
Durée du traitement moyen ( $\pm$ écart-type)	5,3 ( $\pm$ 5,7 mois)
Médiane (mois)	4,5 mois
Etendue (mois)	0,1-40,7
<i>Avec bévacizumab</i>	<i>21 (6,4%)</i>
Durée du traitement moyen ( $\pm$ écart-type)	5,8 ( $\pm$ 4,8 mois)
Médiane (mois)	5,1 mois
Etendue (mois)	0,6-20,8

Avec n = nombre de sujets

On ne constate aucune différence statistiquement significative entre la durée médiane de traitement par témozolomide d'entretien avec ou sans bévacizumab (5,1 mois vs 4,5 mois, valeur du  $p = 0,24$ ).

Nous allons maintenant nous intéresser aux éléments concernant le traitement de récurrence après progression de la maladie. Dans notre étude, **236** patients ont progressés, **207** patients ont reçus un traitement de deuxième ligne, ce qui correspond à **63,5%** des

patients. Le **tableau X** ci-dessous résume les différents éléments concernant la progression de la maladie après un « protocole de Stupp » :

**Tableau X : Résultats concernant le traitement de récurrence après progression de la maladie**

Caractéristiques	Patients
<b>Progression [oui (%) – non (%) – NA (%)]</b>	<b>236 (72,4%) – 27 (8,3%) – 63 (19,3%)</b>
<b>Traitement de récurrence [oui (%) – non (%) – NA (%)]</b>	<b>207 (63,5%) – 54 (16,5%) – 65 (20%)</b>
<i>Traitement local [n(%)]</i>	<i>207 (63,5%)</i>
oui	34 (10,5%)
chirurgie	26 (8,0%)
radiothérapie stéréotaxique	8 (2,5%)
non	173 (53,0%)
<i>Chimiothérapie de deuxième ligne [n(%)]</i>	<i>207 (63,5%)</i>
oui	204 (62,5%)
avec bévacizumab	171 (52,5%)
sans bévacizumab	33 (10%)
non	3 (1%)

Avec NA = non applicable, n = nombre de sujets

Dans notre étude, nous avons **261** patients décédés, ce qui représente **80%** de l'ensemble des patients de l'étude. Les patients en vie sont les patients en cours de traitements lors du recueil.

## 2) **Survie**

Nous allons maintenant nous intéresser à la survie des patients lors de l'utilisation du bévacizumab chez les patients atteints de glioblastome en comparant les différentes stratégies thérapeutiques de notre étude. Par définition, la SG est l'intervalle de temps entre la date de début du traitement et la date de décès, la SSP est l'intervalle de temps entre la

date de début d'un traitement et la date de première progression ou le décès, quelle que soit sa cause.

Dans un premier temps, nous allons nous intéresser à la médiane de SSP des patients atteints de glioblastome lors du « protocole de Stupp » et des patients ayant reçu du bévacizumab également lors du « protocole de Stupp ». Les patients initialement traités par chimiothérapie néoadjuvante n'ont pas été inclus dans cette étude de SSP. Le **tableau XI** illustre ces résultats :

**Tableau XI : Médiane de SSP des patients atteints de glioblastome lors du « protocole de Stupp » avec ou sans bévacizumab**

Protocole de Stupp	Patient (n=218)	
	<i>avec bévacizumab</i>	<i>sans bévacizumab</i>
	<i>(n=16)</i>	<i>(n=202)</i>
Médiane de SSP (mois)	5,8 mois	5,9 mois

Avec SSP = survie sans progression, n = nombre de sujets

On ne constate aucune différence statistiquement significative entre la durée médiane de SSP des patients traités par « un protocole de Stupp » avec ou sans bévacizumab (5,8 mois vs 5,9 mois, valeur du  $p = 0,60$ ).

Les résultats concernant la médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastome ayant progressé après un traitement standard par le « protocole de Stupp » et traités par une chimiothérapie de deuxième ligne sont présentés dans le **tableau XII** ci-dessous. Les traitements de deuxième ligne sont : le bévacizumab seul, le bévacizumab associé à la fotémustine ou le bévacizumab associé à l'irinotécan. Les patients initialement traités par chimiothérapie néoadjuvante ont été exclus, de même que les patients ayant été traités par bévacizumab pendant la radio-chimiothérapie concomitante et le témozolomide d'entretien.

**Tableau XII : Médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastome ayant reçue une chimiothérapie de deuxième ligne**

<b>Chimiothérapie de deuxième ligne</b>	<b>Médiane de SSP (mois)</b>	<b>Médiane de SG (mois)</b>
bévacizumab (n=33)	5,8 mois	14,2 mois
bévacizumab + fotémustine (n=15)	7,2 mois	16,4 mois
bévacizumab + irinotécan (n=39)	6,8 mois	17,4 mois

Avec SSP = survie sans progression, SG = survie globale, n = nombre de sujets

On ne constate aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP (5,8 mois vs 7,2 mois vs 6,8 mois, valeur du  $p = 0,93$ ) et SG (14,2 mois vs 16,4 mois vs 17,4 mois, valeur du  $p = 0,64$ ) entre les différentes chimiothérapies de deuxième ligne étudiées (bévacizumab seul, bévacizumab associé à la fotémustine, bévacizumab associé à l'irinotécan).

Les résultats concernant la médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastomes traités par bévacizumab après progression par un « protocole de Stupp » en fonction des statuts mutationnels et de l'état du patient au diagnostic sont présentés dans le **tableau XIII** ci-dessous. Les patients initialement traités par chimiothérapie néoadjuvante ont été exclus de l'étude, de même que les patients ayant été traités par bévacizumab pendant la radiochimiothérapie concomitante et le témozolomide d'entretien.

**Tableau XIII : Médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastome traités par bévacizumab en fonction des statuts mutationnels et de l'état du patient au diagnostic**

<b>Traitement de deuxième ligne par bévacizumab</b>	<b>Médiane de SSP (mois)</b>	<b>Médiane de SG (mois)</b>
<i>Statut mutationnel (n)</i>		
MGMT		
positive (n=7)	5,8 mois	13,9 mois
négative (n=5)	6,1 mois	14,5 mois
P53		
positive (n=16)	5,4 mois	14,2 mois
négative (n=3)	12,9 mois	20,8 mois
<i>Classe RPA (n)</i>		
III (n=4)	5,3 mois	13,6 mois
IV (n=20)	7,2 mois	15,4 mois
V (n=9)	4,1 mois	12,5 mois

Avec SSP = survie sans progression, SG = survie globale, n = nombre de sujets

Aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP (5,8 mois vs 6,1 mois, valeur du  $p = 0,75$ ) et SG (13,9 mois vs 14,5 mois, valeur du  $p = 1$ ) n'est observée dans les deux groupes en fonction du statut MGMT.

Aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP (5,4 mois vs 12,9 mois, valeur du  $p = 0,61$ ) et SG (14,2 mois vs 20,8 mois, valeur du  $p = 0,61$ ) n'est observée dans les deux groupes en fonction de du statut génétique de P53.

Aucune différence statistiquement significative n'est observée entre les trois classes RPA (III à V) en termes de durée médiane de SSP (5,3 mois vs 7,2 mois vs 4,1 mois, valeur du  $p = 0,12$ ) et SG (13,6 mois vs 15,4 mois vs 12,5 mois, valeur du  $p = 0,47$ ).

## VIII) Discussion

L'objectif de cette étude est d'évaluer en termes de SSP et de SG l'impact du bévacicumab lors de la prise en charge des glioblastomes au CGFL. L'un des objectifs secondaire est de mettre en évidence des covariables qui pourraient expliquer ces différences en termes de réponse et ainsi d'établir des profils de patients répondeurs et non répondeurs. La méthode a permis d'obtenir des résultats hétérogènes permettant ainsi d'ouvrir une discussion en fonction des résultats.

### 1) Discussion de la méthode

Le recueil a été réalisé à l'aide d'un formulaire de recueil établi par la Direction des Informations Médicales du CGFL dont un modèle est contenu dans **l'annexe 1**. Il est important de souligner que les patients incluent dans notre étude regroupent des patients ayant bénéficiés du « protocole de Stupp » originaire de Dijon mais également de Besançon. En venant se faire traiter à Dijon, les patients de Besançon n'ont jamais reçu de bévacicumab. En effet, l'utilisation du bévacicumab chez les patients atteints de glioblastome n'a pas été validée institutionnellement au CHU de Besançon. Le recueil des données de notre étude comprend donc également des patients traités initialement au CHU de Besançon par le « protocole de Stupp ».

L'analyse statistique des résultats a été réalisée à l'aide de test non paramétrique comme le test de Mann-Whitney permettant de comparer deux groupes d'échantillons et le test de Kruskal-Wallis permettant de comparer plus de deux groupes d'échantillons. En effet, un test paramétrique présuppose que les variables à étudier suivent une distribution normale avec égalité des variances décrite par des paramètres. Nous ne disposons pas d'outil permettant de vérifier la normalité des distributions, par conséquent l'utilisation de test non paramétrique a été plus judicieux puisque c'est un test dont le modèle ne précise pas les conditions que doivent remplir les paramètres de la population.

## 2) Discussion des résultats

### a) Analyse descriptive

Les résultats descriptifs concernant les caractéristiques des patients de notre étude révèlent que les hommes sont beaucoup plus atteints que les femmes : **60%** des patients atteints sont représentés par des hommes (**197** patients). De plus, elles concernent souvent le sujet âgé, en effet la moyenne d'âge des patients de notre étude est de **58 ans** ( $\pm 12,3$  ans) avec une médiane d'âge de **59 ans**. En comparant ces résultats avec les données épidémiologiques sur les tumeurs cérébrales, on constate que ces résultats se rapprochent des données retrouvées dans la littérature. En effet elles sont plus fréquentes chez le sujet âgé et touchent en général plus fréquemment les hommes<sup>67</sup> avec un pic d'incidence entre 45 ans et 70 ans pour le glioblastome.

Les résultats concernant les éléments du diagnostic ont permis d'estimer la fréquence des gliomes recensés dans notre étude. Pour rappel, les glioblastomes sont plus fréquents dans notre étude, ils représentent **81,4%** de l'ensemble des tumeurs cérébrales, viennent ensuite les oligodendrogliomes de grade III avec une fréquence estimée de **10,7%**, les astrocytomes de grade III avec une fréquence estimée de **5,8%** et les oligoastrocytomes (gliomes mixtes) avec une fréquence estimée d'environ **2,1%**. Ces résultats sont en accord avec les données épidémiologiques qui montrent que les glioblastomes<sup>72</sup> arrivent en tête des gliomes avec une fréquence estimée à **52%** et que les oligoastrocytomes<sup>14</sup> (gliomes mixtes) fait partie des tumeurs cérébrales retrouvées le moins fréquemment dans la catégorie des gliomes, avec une fréquence estimée à **1,8%**. En revanche, les données épidémiologiques précisées dans la littérature retrouvent plus fréquemment des astrocytomes<sup>72</sup> de grade III avec une fréquence estimée à **7,6%** par rapport aux oligodendrogliomes<sup>14</sup> de grade III avec une fréquence estimée à **6%**.

Les résultats montrent une prédominance hémisphérique droite (**50,6%**) avec une prédominance frontale et temporale de plus de **70%** de l'ensemble des gliomes de notre étude. La littérature concernant les données sémiologiques montrent que chez l'adulte, les gliomes se développent le plus souvent dans les hémisphères cérébraux et plus précisément

dans le lobe frontal ou le lobe temporal. Le développement de ces tumeurs est responsable de certains symptômes cliniques relevés dans notre étude, la moitié de nos patients présentent des céphalées (**51,2%**) et des troubles du comportement ou cognitifs (**46,3%**), en revanche deux tiers des patients ne présentent pas de crise comitiale et de déficit (sensoriel, moteur, sensitif) au moment du diagnostic de la tumeur cérébrale.

Les résultats concernant le statut mutationnel de la tumeur sont très hétérogènes. La présence ou l'absence de la délétion 1p/19q est inconnue dans plus de **90%** des cas : elle est seulement présente dans **0,9%** des patients de notre étude. Pour rappel, la délétion 1p/19q est une anomalie génétique présente dans 60-80% des oligodendrogliomes (grade II et III). A l'inverse, elle n'est observée que dans 2-3% des glioblastomes<sup>97</sup>. La faible fréquence de la délétion 1p/19q présentée dans notre étude s'explique par le taux faible des oligodendrogliomes de grade III diagnostiqué dans notre étude (**10,7%**), de plus cette délétion 1p/19q intéresse le plus souvent les oligodendrogliomes de grade III puisqu'elle est associée à un meilleur pronostic et une meilleure sensibilité aux agents thérapeutiques<sup>71</sup> dans ce type de tumeur, c'est pourquoi elle n'est pas recherchée systématiquement.

La méthylation MGMT est positive dans environ **10%** des cas et inconnue dans **80%** des cas de l'ensemble des gliomes diagnostiqués dans notre étude. Pour rappel la méthylation MGMT est un facteur pronostic corrélé à une amélioration de la SG des patients atteints de glioblastome<sup>95</sup>, elles suggèrent également que la méthylation de MGMT est un marqueur prédictif de réponse à la chimiothérapie par témozolomide, cependant ces données sont encore incertaines. On constate que la recherche de la méthylation MGMT n'est pas effectuée de façon systématique au CGFL, celle-ci s'explique par le fait que la connaissance de la méthylation MGMT ne change en aucun cas la stratégie thérapeutique de première intention, à savoir une radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide.

Les résultats de notre étude concernant la recherche de la mutation P53 a permis de montrer qu'elle est présente chez au moins un tiers des patients et que cette anomalie génétique est inconnue dans environ **60%** des patients de notre étude. Les données épidémiologiques suggèrent que les anomalies génétiques affectant la mutation P53 sont caractéristiques des glioblastomes secondaires et des astrocytomes diffus de grade II et III<sup>91</sup>. En effet, les astrocytomes diffus de grade II ont cette capacité de se transformer en

astrocytomes anaplasiques et *in fine* en glioblastome, conséquence de leur caractère agressif et leur comportement infiltrant. Tout au long de notre recueil, nous avons effectivement été confronté à des patients atteints de gliomes de bas grade qui ont bénéficiés d'une surveillance de leur maladie après exérèse ayant par la suite évoluée en glioblastome.

Les résultats concernant le statut mutationnel IDH1 ont permis de démontrer que **2%** des patients de notre étude étaient mutés IDH1 et que cette anomalie génétique était inconnue dans environ **60%** de nos patients. Pour rappel, la mutation affectant le gène IDH1 et IDH2 est présent dans 50-70% des astrocytomes anaplasiques diagnostiqués et est associée significativement à une amélioration de la SG<sup>93</sup>. Dans notre étude, le taux faible d'astrocytomes de grade III (**5,8%**) explique pourquoi cette recherche n'est pas effectuée systématiquement et que la recherche positive de la mutation soit exceptionnelle.

Nous allons maintenant nous intéresser aux résultats concernant l'état du patient au diagnostic. On constate qu'environ **75%** de nos patients présentent un bon état général (statut OMS 0-1) et conservent une activité normale avec quelque effort. En effet l'indice de Karnofsky moyen relevé dans notre étude est égal à **80 ± 16%** et la médiane est égale à **90%**. Ces données ont permis d'attribuer une classe RPA à chacun de nos patients. Pour rappel, la classification RPA<sup>113</sup> a été développée pour comparer des classes de survie et établir des groupes pronostics, dans notre étude cette classification s'échelonne de III à VI. Cette classification repose sur une analyse réursive par répartition de 3 essais cliniques RTOG<sup>113</sup> incluant des patients porteurs de glioblastomes ou astrocytomes anaplasiques, ce qui a permis de générer 6 classes pronostiques de survie, la classe I-II pour l'astrocytome anaplasique et la classe III à VI pour le glioblastome, classification utilisée dans notre étude. On constate que c'est la classe RPA IV qui est relevée le plus souvent dans notre étude avec une fréquence estimée à **58%**.

Intéressons nous cette fois-ci aux résultats concernant le « protocole de Stupp » de notre étude. On rappelle que le traitement par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide fait partie des critères d'inclusions de notre étude, **100%** des patients ont donc bénéficiés du « protocole de Stupp », c'est-à-dire nos **326** patients. Certains patients de

l'étude ont également pu bénéficier en association au traitement par radio-chimiothérapie concomitante, de l'addition d'un traitement par bévacicumab à la posologie de 10 mg/kg tous les quinze jours. Dans notre étude, on obtient **299** patients ayant bénéficiés d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide et **27** patients ayant bénéficiés de ce même traitement en association avec le bévacicumab. La durée d'un traitement par radio-chimiothérapie concomitante selon le modèle de Stupp<sup>1</sup> est de 42 jours.

Concernant le traitement par témozolomide d'entretien, **253** patients en ont bénéficiés, c'est-à-dire que **73** patients de notre étude n'ont pas reçus de traitement d'entretien. Le protocole de Stupp<sup>1</sup> précise que la durée de traitement par témozolomide d'entretien est de six mois, c'est-à-dire six cycles de 5 doses quotidiennes tous les 28 jours. Cette stratégie est fondée sur un essai<sup>114</sup> clinique de phase II, montrant un bénéfice clinique, une meilleure tolérance et sécurité du traitement associée à un allongement de la survie globale. Parmi les patients ayant bénéficiés du traitement par témozolomide d'entretien, **21** ont été traités avec l'addition de bévacicumab à la posologie de 10 mg/kg tous les quinze jours et **232** patients ont été traités sans bévacicumab. Dans notre étude, on constate que la durée médiane de traitement par témozolomide d'entretien sans l'addition de bévacicumab est égale à **4,5** mois vs **5,1** mois avec l'addition de bévacicumab (valeur du  $p = 0,24$ ). Cette analyse statistique permet de dire qu'il n'y a pas de différence statistiquement significative entre les durées médianes de traitement par témozolomide d'entretien dans les deux populations avec ou sans bévacicumab. Plusieurs raisons expliquent cette situation, certains patients ont présentés au cours de leur radio-chimiothérapie concomitante des effets indésirables du traitement par témozolomide, dont le principal est la thrombopénie qui malgré une interruption du traitement persiste. D'autres patients ont tout simplement vu leur état se dégrader au cours du traitement entraînant une progression de la maladie jusqu'au décès. Stupp<sup>1</sup> *et al*, retrouvent des explications similaires. Dans son étude, 287 patients ont été traités par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide, 85% de ces patients ont complétés ce traitement jusqu'au bout. Trente-sept patients de l'étude de Stupp<sup>1</sup> *et al*, ont reçus le traitement par témozolomide de façon discontinue à cause de ses effets toxiques (14 patients), d'une progression de la maladie (11 patients) ou autre (12 patients). Deux cents vingt-trois patients dans le bras radio-chimiothérapie concomitante

par témozolomide ont ensuite bénéficiés d'un traitement par témozolomide d'entretien, dont 47% de ces patients ont pu recevoir six cycles de 5 doses quotidiennes. La raison principale de l'interruption du traitement par témozolomide adjuvant était la progression de la maladie. Seulement 8% des patients ont reçus le traitement par témozolomide adjuvant de façon discontinue à cause de ses effets toxiques.

Les résultats concernant le traitement de récurrence montrent que **207** patients en ont bénéficiés, seulement **34** patients ont bénéficiés d'un traitement local, soit par exérèse (**26** patients), soit par radiothérapie stéréotaxique (**8** patients). Plus de **50%** des patients ont reçues comme chimiothérapie de deuxième ligne, une stratégie thérapeutique comprenant du bévacizumab seul ou en association à un autre anticancéreux (irinotécan, fotémustine).

## **b) Analyse de la survie**

Nous allons maintenant discuter de la SSP et SG des patients lors de l'utilisation du bévacizumab chez les patients atteints de glioblastome en comparant les différentes stratégies thérapeutiques de notre étude.

Dans un premier temps, nous allons analyser la médiane de SSP des patients atteints de glioblastome traités par « le protocole de Stupp » avec ou sans bévacizumab. Cette analyse n'inclut pas les patients ayant été traités initialement par chimiothérapie néo-adjuvante. Notre travail a permis de recenser **218** patients porteurs de glioblastome ayant été traités par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide dont **16** patients en association avec le bévacizumab à la posologie de 10 mg/kg tous les quinze jours. On observe une médiane de SSP pour les patients ayant été traités par radio-chimiothérapie concomitante sans bévacizumab égale à **5,8** mois vs **5,9** mois pour les patients ayant été traités par radio-chimiothérapie concomitante en association avec le bévacizumab (valeur du  $p = 0,60$ ). Cette analyse statistique suggère qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP en association ou non avec le bévacizumab. Il n'y a donc pas d'amélioration statistiquement significative de la médiane de SSP en faveur de l'association avec le bévacizumab. Nos résultats diffèrent de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, dont l'étude porte également sur l'addition du bévacizumab vs placebo lors du traitement par radio-chimiothérapie

concomitante, dans laquelle il a pu mettre en évidence une prolongation de la médiane de SSP en faveur du bévacizumab égale à 10,7 mois vs 7,3 mois même si elle n'a pas répondu aux critères d'exigences prédéfinies. Cette différence entre notre résultat de médiane de SSP et celui de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, peut s'expliquer par la méthode d'introduction du bévacizumab dans son étude. Dans son étude bévacizumab vs placebo, le traitement par bévacizumab ou placebo a débuté au cours de la quatrième semaine du traitement par radio-chimiothérapie concomitante et été poursuivie pour 12 cycles de traitement d'entretien. Les critères d'inclusions des patients dans l'étude de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, étaient drastiques. Les patients inclus dans son étude avaient un Karnofsky égale à 70% au minimum, une pathologie cardiovasculaire et accident vasculaire cérébral récente étaient des critères d'exclusions. De même, avant l'inclusion dans son étude, les patients devaient recevoir une dose stable de corticoïdes, voire une décroissance de celui-ci cinq jours avant l'inclusion dans l'étude. Il a été également requis dans son étude, la soumission d'un bloc d'un tissu de tumeur inclus en paraffine d'une dimension minimale d'1cm<sup>2</sup> avant l'initiation de la radiothérapie. Nos patients n'ont pas été triés en fonction de ces caractéristiques.

Les résultats concernant la durée médiane de SSP et SG des patients ayant reçus comme traitement de deuxième ligne une chimiothérapie par bévacizumab seul ou en association avec un autre anticancéreux (irinotécan, fotémustine) sont présentés ci-dessous. Les patients ayant été traités initialement par une chimiothérapie néo-adjuvante n'étaient pas inclus dans cette analyse, de même que les patients ayant reçus du bévacizumab pendant la radio-chimiothérapie concomitante et le témozolomide d'entretien.

Dans notre étude, nous avons obtenue **33** patients ayant reçu une chimiothérapie de deuxième ligne à base de bévacizumab seul. La médiane de SSP est égale à **5,8** mois et la médiane de SG est égale à **14,2** mois. Gilbert<sup>12</sup> *et al*, a mis en évidence une durée médiane de SSP égale à 10,7 mois et une durée médiane de SG égale à 15,7 mois. Si nous comparons notre résultat et celui de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, les résultats sont en faveur d'une amélioration de la SSP lors de l'addition du bévacizumab pendant la radio-chimiothérapie concomitante et témozolomide d'entretien. Cette différence entre notre résultat de médiane de SSP et celui de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, peut s'expliquer par la méthode d'introduction du bévacizumab dans son étude. Dans son étude bévacizumab vs placebo, le traitement par bévacizumab ou placebo a

débuté au cours de la quatrième semaine du traitement par radio-chimiothérapie concomitante et été poursuivie pour 12 cycles de traitement d'entretien. Au moment de la progression de la maladie dans l'étude de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, le traitement par bévacizumab a pu être débuté si le traitement initial était un placebo ou poursuivie si le traitement initial était bévacizumab. Dans notre étude, le traitement par bévacizumab a débuté lors de la progression de la maladie, c'est-à-dire en deuxième ligne de traitement. Inversement, on observe presque aucune différence en termes de durée médiane de SG entre notre étude et celle de Gilbert<sup>12</sup> (14,2 mois dans notre étude et 15,7 mois dans l'étude de Gilbert).

L'utilisation d'une chimiothérapie de deuxième ligne associant bévacizumab et irinotécan a été effectuée pour **39** patients de notre étude. En comparant le groupe chimiothérapie de deuxième ligne par bévacizumab seul et le groupe chimiothérapie de récurrence par l'association bévacizumab et l'irinotécan, on obtient une durée médiane de SSP de **5,8** mois vs **6,8** mois (valeur du  $p = 0,93$ ) et une durée médiane de SG de **14,2** mois vs **17,4** mois (valeur du  $p = 0,64$ ). Cette analyse statistique permet de démontrer qu'il n'y aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG lors d'une chimiothérapie de deuxième ligne par bévacizumab seul par rapport à l'association bévacizumab et l'irinotécan même si l'on observe une prolongation de la durée médiane de SG de 3,2 mois en faveur de l'irinotécan. Des auteurs ont montrés l'intérêt d'utiliser l'irinotécan en association avec le bévacizumab. En effet, Vredenburgh<sup>9</sup> *et al*, a permis de démontrer que l'association bévacizumab et l'irinotécan est efficace contre le glioblastome multiforme avec une moindre toxicité. De même, l'étude de Friedmann<sup>8</sup> *et al*, a permis de conclure que le bévacizumab seul ou en association avec l'irinotécan était bien toléré et efficace contre le glioblastome multiforme. Son étude a permis de démontrer une durée médiane de SSP égale à 4,2 mois vs 5,6 mois et une durée médiane de SG égale à 9,2 mois vs 8,7 mois lors de l'utilisation bévacizumab seul vs l'association bévacizumab et l'irinotécan. Cependant aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les durées médianes de SSP et SG dans les deux groupes dans l'étude de Friedmann<sup>8</sup> *et al*.

L'utilisation d'une chimiothérapie de récurrence associant bévacizumab et fotémustine a été effectuée pour **15** patients de notre étude. En comparant le groupe chimiothérapie de récurrence par bévacizumab seul et le groupe chimiothérapie de récurrence par l'association bévacizumab/fotémustine, on obtient une durée médiane de SSP de **5,8** mois vs **7,2** mois

(valeur du  $p = 0,93$ ) et une durée médiane de SG de **14,2** mois vs **16,4** mois (valeur du  $p = 0,64$ ). Cette analyse statistique permet de démontrer qu'il n'y aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG lors d'une chimiothérapie de récurrence par bévacizumab seul par rapport à l'association bévacizumab/fotémustine même si l'on observe une prolongation de la durée médiane de SG de 2,2 mois en faveur de fotémustine. Une étude similaire de phase II a été menée par Soffiatti<sup>115</sup> *et al.* Cinquante-quatre patients porteurs de glioblastome étaient inclus dans son étude. Ces patients ont bénéficiés du traitement par l'association bévacizumab et fotémustine lors de la progression de la maladie après un traitement par radiochimiothérapie concomitante et témozolomide d'entretien. La durée médiane de SSP était de 5,2 mois et la durée médiane de SG était de 9,1 mois dans son étude. Trente-huit patients avaient une réponse radiologique avec une amélioration des fonctions neurologiques associés à une décroissance des corticoïdes. Douze patients de son étude ont reçus le traitement par fotémustine de façon discontinue du fait d'une toxicité hématologique de grade 3. Son étude n'a pas permis de démontrer une supériorité de l'association bévacizumab et fotémustine par rapport à l'utilisation de bévacizumab seul et fotémustine seul. En comparant les résultats de Soffiatti<sup>115</sup> *et al.*, par rapport à notre étude, nous constatons que les résultats de durée médiane de SSP sont quasiment identiques (5,2 mois dans l'étude de Soffiatti<sup>115</sup> *et al.*, et 7,2 mois dans notre étude). Inversement nous constatons une différence de durée médiane de SG de 7,3 mois (9,1 mois dans l'étude de Soffiatti<sup>115</sup> *et al.*, et 16,4 mois dans notre étude). Cette différence entre les durées médianes de SG peut s'expliquer par la différence d'introduction du traitement dans les 2 études. Dans l'étude de Soffiatti<sup>115</sup> *et al.*, le traitement consiste en une phase d'induction par bévacizumab au premier jour et deux semaines plus tard, associé au fotémustine au premier jour et huitième jour. Il s'ensuit un intervalle de trois semaines avant un traitement d'entretien associant bévacizumab et fotémustine toutes les trois semaines jusqu'à progression de la maladie. Dans notre étude, les patients ont bénéficiés du traitement associant bévacizumab et fotémustine toutes les deux semaines. En cas de toxicité hématologique de type thrombopénie, le fotémustine était interrompu jusqu'à restauration de la toxicité hématologique avec poursuite du bévacizumab toutes les deux semaines. Lorsque le bilan

hématologique permettait la reprise du fotémustine, celui était instauré de façon mensuelle associé au bévacizumab toutes les deux semaines.

Nous allons maintenant étudier l'influence du statut mutationnel de la tumeur sur la survie du patient traité par bévacizumab. Dans notre étude, **7** patients présentaient une méthylation MGMT tandis que **5** patients présentaient un MGMT non-méthylé. Pour rappel, la méthylation MGMT<sup>95</sup> est associée à un fort pronostic de survie. On constate que la médiane de SSP pour les patients présentant une méthylation MGMT est égale à **5,8** mois vs **6,1** mois pour les patients présentant un MGMT non méthylé (valeur du  $p = 0,75$ ), de même la médiane de SG est égale à **13,9** mois vs **14,5** mois (valeur du  $p = 1$ ). Cette analyse statistique montre qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG en fonction du statut MGMT pour les patients porteurs de glioblastome et traités par bévacizumab. Au vue de ces résultats, la méthylation MGMT n'apporterait de bénéfice en termes d'amélioration de la SG des patients porteurs de glioblastome et traités par bévacizumab, contrairement au traitement par radio-chimiothérapie concomitante par témozolomide où on observe une amélioration statistiquement significative de la SG des patients porteurs de la méthylation MGMT.

La protéine P53 est connue comme étant un mauvais facteur pronostic de survie. Dans notre étude, nous avons recensés **16** patients présentant une anomalie génétique de la protéine P53 et **3** patients ne présentant pas cette anomalie génétique. La médiane de SSP des patients présentant une mutation génétique de la protéine P53 est égale à **5,4** mois vs **13,9** mois pour les patients ne présentant pas cette anomalie génétique (valeur du  $p = 0,61$ ), de même, la médiane de SG est égale à **14,2** mois vs **20,8** mois (valeur du  $p = 0,42$ ). On ne constate aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG en fonction du statut mutationnel P53 même si l'on observe une différence de SSP de 8,8 mois et une différence de SG de 6,9 mois en fonction du statut mutationnel P53.

Les résultats concernant l'état du patient au diagnostic en fonction de la classification RPA permet d'ouvrir la discussion. Dans cette étude, nous avons **3** patients dans la classe RPA III, **20** patients dans la classe RPA IV et **9** patients dans la classe RPA V. La durée médiane de SSP

respectivement pour chacune des trois classes recensés est égale à **5,3** mois vs **7,2** mois vs **4,1** mois (valeur du  $p = 0,12$ ), celle pour la durée médiane de SG est égale à **13,6** mois vs **15,4** mois vs **12,5** mois (valeur du  $p = 0,47$ ). Cette analyse statistique montre qu'il n'y a aucune différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG en fonction des classes RPA III à V. Ce qui signifie que la classification RPA n'influence pas sur la survie des patients. Cette étude diffère de celle de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, où il permet de mettre en avant une différence statistiquement significative entre les durées médianes de SSP et SG en fonction de la classification RPA allant de III à V pour les patients traités par bévacizumab. Il obtient comme durée médiane de SSP pour chaque classe RPA allant de III à V une durée de 14,9 mois vs 10,8 mois vs 9,8 mois et une durée médiane de SG de 20,6 mois vs 15,7 mois vs 12,6 mois. Cette différence entre notre étude et celui de Gilbert<sup>12</sup> *et al*, peut s'expliquer par les raisons évoquer précédemment : une différence d'introduction du bévacizumab et des critères d'inclusions différentes aux nôtres. On constate donc que plus la classe RPA est élevée, moins la survie est longue. Cette observation s'observe dans notre étude pour la classe RPA III et V mais pas pour la IV.

## CONCLUSIONS

Notre étude a permis de conclure qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative en termes de survie lors de l'utilisation du bévacizumab dans les différentes stratégies thérapeutiques observées. On observe toutefois une différence en termes de survie pour certain statut mutationnel comme la protéine P53 mais non statistiquement significative. En comparant les résultats avec la littérature, on constate que certains auteurs comme Gilbert ont pu démontrer notamment un intérêt clinique (statistiquement significatif) en termes de survie sans progression lors de l'utilisation du bévacizumab. Notre étude a également permis de démontrer une augmentation de la survie globale lors de l'association bévacizumab et fotémustine par rapport à l'étude de Soffietti<sup>115</sup>. Ces différences en termes de survie ont plusieurs explications comme des critères d'inclusions des patients et une stratégie d'utilisation différente du bévacizumab pour chaque étude.

L'impact du bévacizumab dans la prise en charge des glioblastomes demeure incertain. En se basant sur ces résultats et des conclusions émises par le comité des médicaments à usage humain, il paraît peu judicieux de poursuivre le traitement par bévacizumab des patients atteints de glioblastomes.

Le Directeur de Thèse

Le Président

Vu pour l'autorisation de  
soutenance

Dijon, le

Le Doyen,

## Bibliographie

1. Stupp, R. *et al.* Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 987–996 (2005).
2. Yung, W. K. A. *et al.* A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br. J. Cancer* **83**, 588–593 (2000).
3. Stupp, R. *et al.* Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* **10**, 459–466 (2009).
4. Chinot, O. L. *et al.* AVAglio: Phase 3 trial of bevacizumab plus temozolomide and radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma multiforme. *Adv. Ther.* **28**, 334–340 (2011).
5. Chi, A. S., Sorensen, A. G., Jain, R. K. & Batchelor, T. T. Angiogenesis as a Therapeutic Target in Malignant Gliomas. *The Oncologist* **14**, 621–636 (2009).
6. Plate, K. H., Breier, G., Weich, H. A. & Risau, W. Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo. *Nature* **359**, 845–848 (1992).
7. Ferrara, N., Hillan, K. J. & Novotny, W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody for cancer therapy. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **333**, 328–335 (2005).
8. Friedman, H. S. *et al.* Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4733–4740 (2009).
9. Vredenburgh, J. J. *et al.* Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J. Clin. Oncol.* **25**, 4722–4729 (2007).
10. Kreisl, T. N. *et al.* Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *J. Clin. Oncol.* **27**, 740–745 (2009).
11. Chinot, O. L. *et al.* Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **370**, 709–722 (2014).
12. Gilbert, M. R. *et al.* A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **370**, 699–708 (2014).
13. Brain, other CNS and intracranial tumours incidence statistics. *Cancer Research UK* at <<http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/brain-tumours/incidence>> (consulté le 15/07/15)

14. Louis, D. N. *et al.* The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **114**, 97–109 (2007).
15. Nayak, L. & Iwamoto, F. M. Primary Brain Tumors in the Elderly. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **10**, 252–258 (2010).
16. Merchant, T. E., Pollack, I. F. & Loeffler, J. S. Brain tumors across the age spectrum: biology, therapy, and late effects. *Semin. Radiat. Oncol.* **20**, 58–66 (2010).
17. Porter, K. R., McCarthy, B. J., Freels, S., Kim, Y. & Davis, F. G. Prevalence estimates for primary brain tumors in the United States by age, gender, behavior, and histology. *Neuro-Oncol.* **12**, 520–527 (2010).
18. Reilly, K. M. Brain Tumor Susceptibility: the Role of Genetic Factors and Uses of Mouse Models to Unravel Risk. *Brain Pathol. Zurich Switz.* **19**, 121–131 (2009).
19. Malkin, D. Li-Fraumeni Syndrome. *Genes Cancer* **2**, 475–484 (2011).
20. Ruijs, M. W. *et al.* The contribution of CHEK2 to the TP53-negative Li-Fraumeni phenotype. *Hered. Cancer Clin. Pract.* **7**, 4 (2009).
21. Hamilton, S. R. *et al.* The Molecular Basis of Turcot's Syndrome. *N. Engl. J. Med.* **332**, 839–847 (1995).
22. Margaret R. Wallace. Neurofibromatosis: Phenotype, Natural History, and Pathogenesis. *Am. J. Hum. Genet.* **67**, 264 (2000).
23. Kwiatkowski, D. J. & Manning, B. D. Tuberous sclerosis: a GAP at the crossroads of multiple signaling pathways. *Hum. Mol. Genet.* **14**, R251–R258 (2005).
24. Astrinidis, A. & Henske, E. P. Tuberous sclerosis complex: linking growth and energy signaling pathways with human disease. *Oncogene* **24**, 7475–7481 (2005).
25. Algazi, A. P., Kadoch, C. & Rubenstein, J. L. Biology and treatment of primary central nervous system lymphoma. *Neurotherapeutics* **6**, 587–597 (2009).
26. Viel, J.-F., Challier, B., Pitard, A. & Pobel, D. Brain Cancer Mortality among French Farmers: The Vineyard Pesticide Hypothesis. *Arch. Environ. Health Int. J.* **53**, 65–70 (1998).
27. Provost, D. *et al.* Brain tumours and exposure to pesticides: a case–control study in southwestern France. *Occup. Environ. Med.* **64**, 509–514 (2007).
28. Yiin, J. H. *et al.* The upper midwest health study: a case–control study of pesticide applicators and risk of glioma. *Environ. Health* **11**, 39 (2012).
29. Slotkin, T. A. & Seidler, F. J. DEVELOPMENTAL NEUROTOXICITY OF ORGANOPHOSPHATES TARGETS CELL CYCLE AND APOPTOSIS, REVEALED BY

- TRANSCRIPTIONAL PROFILES IN VIVO AND IN VITRO. *Neurotoxicol. Teratol.* **34**, 232–241 (2012).
30. Weichenthal, S., Moase, C. & Chan, P. A review of pesticide exposure and cancer incidence in the agricultural health study cohort. *Ciênc. Amp Saúde Coletiva* **17**, 255–270 (2012).
  31. Relling, M. V. *et al.* High incidence of secondary brain tumours after radiotherapy and antimetabolites. *The Lancet* **354**, 34–39 (1999).
  32. Brain Tumor - Symptoms and Signs. *Cancer.Net* at <<http://www.cancer.net/cancer-types/brain-tumor/symptoms-and-signs>>
  33. Benedict, S. H., Schlesinger, D. J., Goetsch, S. J. & Kavanagh, B. D. *Stereotactic Radiosurgery and Stereotactic Body Radiation Therapy*. (CRC Press, 2014).
  34. Laws, E. R. *et al.* Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant glioma: data from the Glioma Outcomes Project. *J. Neurosurg.* **99**, 467–473 (2003).
  35. Meyer, F. B. *et al.* Awake Craniotomy for Aggressive Resection of Primary Gliomas Located in Eloquent Brain. *Mayo Clin. Proc.* **76**, 677–687 (2001).
  36. Pegg, A. E. Mammalian O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase: Regulation and Importance in Response to Alkylating Carcinogenic and Therapeutic Agents. *Cancer Res.* **50**, 6119–6129 (1990).
  37. Coulondre, C. & Miller, J. H. Genetic studies of the lac repressor: IV. Mutagenic specificity in the lacI gene of Escherichia coli. *J. Mol. Biol.* **117**, 577–606 (1977).
  38. Esteller, M., Hamilton, S. R., Burger, P. C., Baylin, S. B. & Herman, J. G. Inactivation of the DNA Repair Gene O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase by Promoter Hypermethylation is a Common Event in Primary Human Neoplasia. *Cancer Res.* **59**, 793–797 (1999).
  39. Krell, D. *et al.* Screen for IDH1, IDH2, IDH3, D2HGDH and L2HGDH Mutations in Glioblastoma. *PLoS ONE* **6**, (2011).
  40. Parsons, D. W. *et al.* An Integrated Genomic Analysis of Human Glioblastoma Multiforme. *Science* **321**, 1807 (2008).
  41. Cohen, A., Holmen, S. & Colman, H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **13**, 345 (2013).
  42. Nanne K Kloosterhof, L. B. C. B. Isocitrate dehydrogenase-1 mutations: a fundamentally new understanding of diffuse glioma? *Lancet Oncol* **12**, 83–91. *Lancet Oncol.* **12**, 83–91 (2011).

43. Hartmann, C. *et al.* Type and frequency of IDH1 and IDH2 mutations are related to astrocytic and oligodendroglial differentiation and age: a study of 1,010 diffuse gliomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **118**, 469–474 (2009).
44. Rostomily, R. C. *et al.* Quantitative Proteomic Analysis of Oligodendrogliomas With and Without 1p/19q Deletion. *J. Proteome Res.* **9**, 2610–2618 (2010).
45. Wharton, S. B. *et al.* Subtypes of oligodendroglioma defined by 1p,19q deletions, differ in the proportion of apoptotic cells but not in replication-licensed non-proliferating cells. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **113**, 119–127 (2007).
46. Kaneshiro, D., Kobayashi, T., Chao, S. T., Suh, J. & Prayson, R. A. Chromosome 1p and 19q deletions in glioblastoma multiforme. *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol. AIMM Off. Publ. Soc. Appl. Immunohistochem.* **17**, 512–516 (2009).
47. Laperriere, N., Zuraw, L. & Cairncross, G. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother. Oncol.* **64**, 259–273 (2002).
48. Bleehen, N. M. & Stenning, S. P. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. *Br. J. Cancer* **64**, 769–774 (1991).
49. van den Bent, M. J. *et al.* Long-term efficacy of early versus delayed radiotherapy for low-grade astrocytoma and oligodendroglioma in adults: the EORTC 22845 randomised trial. *Lancet Lond. Engl.* **366**, 985–990 (2005).
50. Karim, A. B. M. F. *et al.* Randomized trial on the efficacy of radiotherapy for cerebral low-grade glioma in the adult: European Organization for Research and Treatment of Cancer Study 22845 with the Medical Research Council study BRO4: an interim analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **52**, 316–324 (2002).
51. Paulino, A. C., Mai, W. Y., Chintagumpala, M., Taher, A. & Teh, B. S. Radiation-Induced Malignant Gliomas: Is There a Role for Reirradiation? *Int. J. Radiat. Oncol. • Biol. • Phys.* **71**, 1381–1387 (2008).
52. Walker, M. D. *et al.* Randomized Comparisons of Radiotherapy and Nitrosoureas for the Treatment of Malignant Glioma after Surgery. *N. Engl. J. Med.* **303**, 1323–1329 (1980).
53. Chemotherapy in adult high-grade glioma: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials. *The Lancet* **359**, 1011–1018 (2002).
54. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J. Clin. Oncol.* at <<http://meetinglibrary.asco.org/content/127483-144>>

55. Bent, M. J. van den *et al.* Adjuvant Procarbazine, Lomustine, and Vincristine Chemotherapy in Newly Diagnosed Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Follow-Up of EORTC Brain Tumor Group Study 26951. *J. Clin. Oncol.* **31**, 344–350 (2013).
56. Cairncross, G. *et al.* Phase III Trial of Chemoradiotherapy for Anaplastic Oligodendroglioma: Long-Term Results of RTOG 9402. *J. Clin. Oncol.* **31**, 337–343 (2013).
57. Interstitial Chemotherapy with Carmustine-loaded Polymers fo... : Neurosurgery. *LWW* at [http://journals.lww.com/neurosurgery/Fulltext/1997/07000/Interstitial\\_Chemotherapy\\_with\\_Carmustine\\_loaded.11.aspx](http://journals.lww.com/neurosurgery/Fulltext/1997/07000/Interstitial_Chemotherapy_with_Carmustine_loaded.11.aspx) (consulté le 03/08/15)
58. Westphal, M. *et al.* A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma. *Neuro-Oncol.* **5**, 79–88 (2003).
59. Yano, S. & Kuratsu, J. Indications for surgery in patients with asymptomatic meningiomas based on an extensive experience. *J. Neurosurg.* **105**, 538–543 (2006).
60. Oken, M. M. *et al.* Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Clin. Oncol.* **5**, 649–655 (1982).
61. Sørensen, J. B., Klee, M., Palshof, T. & Hansen, H. H. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. *Br. J. Cancer* **67**, 773–775 (1993).
62. Karnofsky, D. A. & Burchenal, J. The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer. In: Macleod CM, editor. Evaluation of chemotherapeutic agents. Columbia: Columbia University Press. 196 (1949).
63. Karnofsky, D. A. & Burchenal, J. H. Present status of clinical cancer chemotherapy. *Am. J. Med.* **8**, 767–788 (1950).
64. Krex, D. *et al.* Long-term survival with glioblastoma multiforme. *Brain* **130**, 2596–2606 (2007).
65. Mirimanoff, R.-O. *et al.* Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J. Clin. Oncol.* **24**, 2563–2569 (2006).
66. Ostrom, Q. T. *et al.* The epidemiology of glioma in adults: a ‘state of the science’ review. *Neuro-Oncol.* **16**, 896–913 (2014).
67. Dubrow, R. & Darefsky, A. S. Demographic variation in incidence of adult glioma by subtype, United States, 1992-2007. *BMC Cancer* **11**, 325 (2011).

68. Ostrom, Q. T. *et al.* CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-Oncol.* **16**, iv1–iv63 (2014).
69. Coons, S. W., Johnson, P. C., Scheithauer, B. W., Yates, A. J. & Pearl, D. K. Improving diagnostic accuracy and interobserver concordance in the classification and grading of primary gliomas. *Cancer* **79**, 1381–1393 (1997).
70. Ringertz, N. Grading of gliomas. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* **27**, 51–64 (1950).
71. Cairncross, J. G. *et al.* Specific Genetic Predictors of Chemotherapeutic Response and Survival in Patients With Anaplastic Oligodendrogliomas. *J. Natl. Cancer Inst.* **90**, 1473–1479 (1998).
72. Bondy, M. L. *et al.* Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). *Cancer* **113**, 1953–1968 (2008).
73. Claus, E. B. *et al.* Dental X-rays and Risk of Meningioma. *Cancer* **118**, 4530–4537 (2012).
74. Neglia, J. P. *et al.* New Primary Neoplasms of the Central Nervous System in Survivors of Childhood Cancer: a Report From the Childhood Cancer Survivor Study. *J. Natl. Cancer Inst.* **98**, 1528–1537 (2006).
75. von Deimling, A. *et al.* Deletions on the long arm of chromosome 17 in pilocytic astrocytoma. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **86**, 81–85 (1993).
76. Buschmann, U., Gers, B. & Hildebrandt, G. Pilocytic astrocytomas with leptomeningeal dissemination: biological behavior, clinical course, and therapeutical options. *Childs Nerv. Syst.* **19**, 298–304 (2003).
77. Fernandez, C. *et al.* Pilocytic astrocytomas in children: prognostic factors--a retrospective study of 80 cases. *Neurosurgery* **53**, 544–553; discussion 554–555 (2003).
78. Dirks, P. B. *et al.* Development of anaplastic changes in low-grade astrocytomas of childhood. *Neurosurgery* **34**, 68–78 (1994).
79. Information, N. C. for B., Pike, U. S. N. L. of M. 8600 R., MD, B. & Usa, 20894. Adult Central Nervous System Tumors Treatment (PDQ®). *PubMed Health* (2015). at <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/PMH0032627/>> (consulté le 26/08/15)
80. Kayama, T., Tominaga, T. & Yoshimoto, T. Management of pilocytic astrocytoma. *Neurosurg. Rev.* **19**, 217–220 (1996).
81. Schmandt, S. M., Packer, R. J., Vezina, L. G. & Jane, J. Spontaneous Regression of Low-Grade Astrocytomas in Childhood. *Pediatr. Neurosurg.* **32**, 132–136 (2000).

82. Stüer, C. *et al.* Frequent recurrence and progression in pilocytic astrocytoma in adults. *Cancer* **110**, 2799–2808 (2007).
83. Takei, H. *et al.* Expression of oligodendroglial differentiation markers in pilocytic astrocytomas identifies two clinical subsets and shows a significant correlation with proliferation index and progression free survival. *J. Neurooncol.* **86**, 183–190 (2007).
84. Haapasalo *et al.* Clinicopathological correlation of cell proliferation, apoptosis and p53 in cerebellar pilocytic astrocytomas. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* **25**, 134–142 (1999).
85. Machen, S. K. & Prayson, R. A. Cyclin D1 and MIB-1 immunohistochemistry in pilocytic astrocytomas: a study of 48 cases. *Hum. Pathol.* **29**, 1511–1516 (1998).
86. Watanabe, K., Tachibana, O., Yonekawa, Y., Kleihues, P. & Ohgaki, H. Role of gemistocytes in astrocytoma progression. *Lab. Investig. J. Tech. Methods Pathol.* **76**, 277–284 (1997).
87. Phase III study of radiation therapy (RT) with or without procarbazine, CCNU, and vincristine (PCV) in low-grade glioma: RTOG 9802 with Alliance, ECOG, and SWOG. *J. Clin. Oncol.* at <<http://meetinglibrary.asco.org/content/127483-144>>
88. Peraud, A., Ansari, H., Bise, K. & Reulen, H. J. Clinical outcome of supratentorial astrocytoma WHO grade II. *Acta Neurochir. (Wien)* **140**, 1213–1222 (1998).
89. Ständer, M., Peraud, A., Leroch, B. & Kreth, F. W. Prognostic impact of TP53 mutation status for adult patients with supratentorial World Health Organization Grade II astrocytoma or oligoastrocytoma. *Cancer* **101**, 1028–1035 (2004).
90. Varela, M. *et al.* EGF-R and PDGF-R, but not bcl-2, overexpression predict overall survival in patients with low-grade astrocytomas. *J. Surg. Oncol.* **86**, 34–40 (2004).
91. Ohgaki, H. & Kleihues, P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am. J. Pathol.* **170**, 1445–1453 (2007).
92. Clinical Trials (PDQ®). *National Cancer Institute* at <<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view>> (consulté le 09/09/15)
93. Yan, H. *et al.* IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *N. Engl. J. Med.* **360**, 765–773 (2009).
94. Ohgaki, H. *et al.* Genetic Pathways to Glioblastoma A Population-Based Study. *Cancer Res.* **64**, 6892–6899 (2004).
95. Hegi, M. E. *et al.* MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N. Engl. J. Med.* **352**, 997–1003 (2005).

96. Gilbert, M. R. *et al.* Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *J. Clin. Oncol.* **31**, 4085–4091 (2013).
97. Fontaine, D., Vandebos, F., Lebrun, C., Paquis, V. & Frenay, M. [Diagnostic and prognostic values of 1p and 19q deletions in adult gliomas: critical review of the literature and implications in daily clinical practice]. *Rev. Neurol. (Paris)* **164**, 595–604 (2008).
98. Ueki, K. *et al.* Correlation of Histology and Molecular Genetic Analysis of 1p, 19q, 10q, TP53, EGFR, CDK4, and CDKN2A in 91 Astrocytic and Oligodendroglial Tumors. *Clin. Cancer Res.* **8**, 196–201 (2002).
99. Watanabe, T., Nobusawa, S., Kleihues, P. & Ohgaki, H. IDH1 Mutations Are Early Events in the Development of Astrocytomas and Oligodendrogliomas. *Am. J. Pathol.* **174**, 1149–1153 (2009).
100. Bent, M. J. van den *et al.* Second-line chemotherapy with temozolomide in recurrent oligodendroglioma after PCV (procarbazine, lomustine and vincristine) chemotherapy: EORTC Brain Tumor Group phase II study 26972. *Ann. Oncol.* **14**, 599–602 (2003).
101. Wick, W. *et al.* NOA-04 Randomized Phase III Trial of Sequential Radiochemotherapy of Anaplastic Glioma With Procarbazine, Lomustine, and Vincristine or Temozolomide. *J. Clin. Oncol.* **27**, 5874–5880 (2009).
102. Clinical Trials (PDQ®). *National Cancer Institute* at <<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/clinical-trials/search/view>> (consulté le 16/09/15)
103. Gilbert, M. R. Minding the Ps and Qs: Perseverance and Quality Studies Lead to Major Advances in Patients With Anaplastic Oligodendroglioma. *J. Clin. Oncol.* **31**, 299–300 (2013).
104. Brada, M. *et al.* Temozolomide Versus Procarbazine, Lomustine, and Vincristine in Recurrent High-Grade Glioma. *J. Clin. Oncol.* **28**, 4601–4608 (2010).
105. Mueller, W. *et al.* Genetic Signature of Oligoastrocytomas Correlates with Tumor Location and Denotes Distinct Molecular Subsets. *Am. J. Pathol.* **161**, 313–319 (2002).
106. Qu, M. *et al.* Genetically distinct astrocytic and oligodendroglial components in oligoastrocytomas. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **113**, 129–136 (2006).
107. FDA Approval for Bevacizumab. *National Cancer Institute* at <<http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bevacizumab>> (consulté le 18/09/15)
108. Montero, A. J., Avancha, K., Glück, S. & Lopes, G. A cost-benefit analysis of bevacizumab in combination with paclitaxel in the first-line treatment of patients with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res. Treat.* **132**, 747–751 (2011).

109. Pugh, C. W. & Ratcliffe, P. J. Regulation of angiogenesis by hypoxia: role of the HIF system. *Nat. Med.* **9**, 677–684 (2003).
110. Shweiki, D., Neeman, M., Itin, A. & Keshet, E. Induction of vascular endothelial growth factor expression by hypoxia and by glucose deficiency in multicell spheroids: implications for tumor angiogenesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **92**, 768–772 (1995).
111. Rak, J., Yu, J. L., Klement, G. & Kerbel, R. S. Oncogenes and Angiogenesis: Signaling Three-Dimensional Tumor Growth. *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.* **5**, 24–33 (2000).
112. Syrigos, K. N., Karapanagiotou, E., Boura, P., Manegold, C. & Harrington, K. Bevacizumab-induced hypertension: pathogenesis and management. *BioDrugs Clin. Immunother. Biopharm. Gene Ther.* **25**, 159–169 (2011).
113. Curran, W. J. *et al.* Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials. *J. Natl. Cancer Inst.* **85**, 704–710 (1993).
114. Stupp, R. *et al.* Promising survival for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme treated with concomitant radiation plus temozolomide followed by adjuvant temozolomide. *J. Clin. Oncol. Off. J. Am. Soc. Clin. Oncol.* **20**, 1375–1382 (2002).
115. Soffietti, R. *et al.* Bevacizumab and fotemustine for recurrent glioblastoma: a phase II study of AINO (Italian Association of Neuro-Oncology). *J. Neurooncol.* **116**, 533–541 (2014).

## Liste des tableaux

Tableau I : Classification simplifiée des tumeurs du SNC <sup>15</sup> (d'après WHO, 2007).....	5
Tableau II : Echelle de Zubrod ECOG/OMS <sup>67</sup> .....	20
Tableau III : Echelle de Karnofsky <sup>68</sup> .....	21
Tableau IV : Classification RPA <sup>71</sup> .....	23
Tableau V : Critères diagnostiques des gliomes selon l'OMS <sup>15</sup> (WHO, 2007).....	26
Tableau VI : Caractéristiques des patients .....	57
Tableau VII : Eléments du diagnostic .....	58
Tableau VIII : Résultats concernant la chimiothérapie néoadjuvante .....	60
Tableau IX : Résultats concernant le « protocole de Stupp » .....	61
Tableau X : Résultats concernant le traitement de récurrence après progression de la maladie .....	62
Tableau XI : Médiane de SSP des patients atteints de glioblastome lors du « protocole de Stupp » avec ou sans bévacizumab.....	63
Tableau XII : Médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastome ayant reçue une chimiothérapie de deuxième ligne.....	64
Tableau XIII : Médiane de SSP et SG des patients atteints de glioblastome traités par bévacizumab en fonction des statuts mutationnels et de l'état du patient au diagnostic .....	65

## Liste des figures

- Figure 1 : Exemple de cadre de stéréotaxie fixé sur le crâne (modèle G de Leksell)<sup>35</sup> ..... 13
- Figure 2 : Principe de l'arc de Leksell (multiples trajectoires biopsiques possibles)<sup>35</sup> ..... 13

## Liste des annexes

Annexe 1 : Formulaire de recueil des patients atteints de glioblastome au CGFL ..... 95

## Table des matières

Remerciements .....	6
Liste des abréviations.....	9
Plan du mémoire .....	1
I) Introduction .....	2
II) Tumeurs cérébrales .....	4
1) Définition.....	4
2) Epidémiologie en Europe et dans le monde .....	4
3) Classification histologique et pathologie moléculaire .....	4
4) Causes.....	6
5) Symptômes.....	9
6) Diagnostic .....	9
a) Imagerie par résonance magnétique (IRM) .....	10
b) Scanner cérébral.....	11
c) Biopsie .....	12
d) Exérèse (totale ou partielle) .....	13
7) Facteurs de pronostic.....	14
8) Traitement.....	16
a) La chirurgie .....	16
b) La radiothérapie.....	16
c) La chimiothérapie .....	18

d) La surveillance active .....	20
9) Echelle de performance .....	20
a) Le Performance Status.....	20
b) Indice de Karnofsky.....	21
c) La classe RPA.....	22
III) Gliomes.....	24
1) Epidémiologie.....	24
2) Classification.....	24
3) Astrocytomes .....	26
a) Définition .....	26
b) Facteurs épidémiologiques.....	27
c) Astrocytome pilocytique (grade I).....	27
i) Incidence, caractéristiques cliniques et neuroradiologiques .....	27
ii) Critères anatomo-pathologiques.....	28
iii) Traitement .....	29
iv) Facteurs pronostiques .....	29
d) L'astrocytome diffus (grade II).....	30
i) Incidence, caractéristiques cliniques et neuroradiologiques .....	30
ii) Critères anatomo-pathologiques.....	30
iii) Traitement .....	31
iv) Facteurs pronostiques .....	32

e)	Les astrocytomes anaplasiques et les glioblastomes .....	32
i)	L'astrocytome anaplasique (grade III) .....	32
ii)	Traitement de l'astrocytome anaplasique (grade III) .....	33
iii)	Le glioblastome (grade IV) .....	34
iv)	Traitement du glioblastome (grade IV).....	34
f)	Les oligodendrogliomes.....	38
i)	Description succincte .....	38
ii)	Traitement des oligodendrogliomes.....	39
g)	Les oligoastrocytomes .....	41
i)	Description succincte .....	41
ii)	Traitement des oligoastrocytomes .....	42
IV)	Avastin® (bevacizumab).....	42
1)	Description succincte .....	42
2)	Angiogenèse .....	43
3)	Efficacité clinique .....	44
a)	Cancer colorectal métastatique (CCRm) .....	44
b)	Cancer du sein métastatique (CSm) .....	47
c)	Cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC).....	47
d)	Cancer du rein avancé et/ou métastatique (CRm).....	48
e)	Cancer de l'ovaire .....	49
4)	Effets indésirables .....	50

a)	Perforations gastro-intestinales et fistules .....	50
b)	Cicatrisation des plaies .....	50
c)	Hypertension artérielle.....	51
d)	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) .....	51
e)	Protéinurie .....	51
f)	Thromboembolies artérielles et veineuses .....	52
g)	Insuffisance cardiaque congestive .....	52
h)	Neutropénies et infections .....	52
i)	Réactions d'hypersensibilité liées à la perfusion .....	53
V)	Objectifs .....	54
VI)	Matériels et méthodes .....	55
1)	Description de l'étude .....	55
2)	Recueil des données des patients .....	55
3)	Analyse des statistiques .....	56
VII)	Résultats .....	57
1)	Analyse descriptive.....	57
a)	Caractéristique des patients.....	57
b)	Diagnostic .....	57
c)	Traitement .....	60
2)	Survie.....	62
VIII)	Discussion.....	66

1) Discussion de la méthode .....	66
2) Discussion des résultats .....	67
a) Analyse descriptive .....	67
b) Analyse de la survie .....	71
CONCLUSIONS .....	77
Bibliographie .....	78
Liste des tableaux.....	87
Liste des figures.....	88
Liste des figures.....	88
Liste des annexes.....	89
Table des matières .....	90
RESUMÉ .....	99

Annexe 1 : Formulaire de recueil des patients atteints de glioblastome au CGFL

Etude de l'effet du Bevacizumab sur la survie des patients atteints de glioblastome

N° inclusion : |\_|\_|\_|\_|

Initiales Nom : |\_|\_|\_|

Initiales Prénom : |\_|\_|

Date Naissance : |\_|\_|\_| / |\_|\_|\_|\_|\_| (mois/année)

Sexe :  masculin  féminin

**DIAGNOSTIC DU GLIOBLASTOME :**

Date : |\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|\_|

Biopsie stéréotaxique  Chirurgie (résection macroscopique ou partielle)

Astrocytome Gr III  oui  non

Oligodendrogliome Gr III  oui  non

**Tumeur :**

Latéralisation :  droite  gauche  non applicable

Localisation :  frontale  temporale  pariétale  occipitale  cérébelleuse  Tronc cérébral

Statut mutationnel :

- |                    |                                   |                                   |                                   |
|--------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|-----------------------------------|
| - Délétion 1p/19q  | <input type="checkbox"/> positive | <input type="checkbox"/> négative | <input type="checkbox"/> inconnue |
| - Méthylation MGMT | <input type="checkbox"/> présence | <input type="checkbox"/> absence  | <input type="checkbox"/> inconnue |
| - Mutation de P53  | <input type="checkbox"/> présence | <input type="checkbox"/> absence  | <input type="checkbox"/> inconnue |
| - IDH1             | <input type="checkbox"/> muté     | <input type="checkbox"/> non muté | <input type="checkbox"/> inconnu  |

**Symptômes :**

Céphalées, hypertension intra-cranienne  oui  non  inconnu

Troubles du comportement ou cognitifs  oui  non  inconnu

Comitialité  oui  non  inconnu

Déficit sensoriel  oui  non  inconnu

Déficit sensitif  oui  non  inconnu

Déficit moteur  oui  non  inconnu

**Etat du patient au diagnostic :**

Statut OMS :  0  1  2  3  4  5

Indice de Karnofsky : |\_|\_|\_|\_| %

Classe RPA  I  II  III  IV  V  VI

**CHIMIOThERAPIE NEOADJUVANTE**

oui  non

Si oui, type : \_\_\_\_\_ (en clair)

Administration de Bevacizumab :  oui  non

Si oui, Date de début : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de fin : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**TRAITEMENT** :

oui  non

**NFS** avant traitement :

Hb : \_\_\_\_\_ g/dl

Leucocytes : \_\_\_\_\_ Giga/l

Polynucléaires neutrophiles : \_\_\_\_\_ Giga/l

Lymphocytes : \_\_\_\_\_ Giga/l

Monocytes : \_\_\_\_\_ Giga/l

LDH \_\_\_\_\_ UI/l - norme inf \_\_\_\_\_, norme sup \_\_\_\_\_

- **Radio/chimiothérapie par TEMODAL** selon Stupp  oui  non

Date de début : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de fin : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Administration de Bevacizumab :  oui  non

Si oui, Date de début : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de fin : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

- **Traitement par TEMODAL** Adjuvant  oui  non

Date de début : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de fin : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Administration de Bevacizumab  oui  non

Si oui, Date de début : \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Date de fin : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

**PROGRESSION :**  oui  non  non applicable

Date : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_| (IRM, Scanner ou 1ère ligne de chimio de récurrence)

Si IRM :

Hémorragie intra-cérébrale :  oui  non

**TRAITEMENT DE RECURRENCE :**  oui  non  non applicable

- Traitement local :  oui  non - si oui : Date :

Type :  chirurgie  RT stéréotaxique

- Chimiothérapie :  oui  non

Taille : cm

Poids 1ère cure CT : kg

N° ligne	Nom	Date de début	Date de fin
1			
2			
3			

**NFS** avant L1 chimiothérapie :

Hb : |\_|\_|,|\_| g/dl

Leucocytes : |\_\_\_\_\_| Giga/l

Polynucléaires neutrophiles : |\_\_\_\_\_| Giga/l

Lymphocytes : |\_\_\_\_\_| Giga/l

Monocytes : |\_\_\_\_\_| Giga/l

LDH |\_\_\_\_\_| UI/l - norme inf |\_\_\_\_\_|, norme sup |\_\_\_\_\_|

- Administration de Bevacizumab  oui  non

si oui, dose de la 1<sup>ère</sup> cure : |\_\_\_\_\_| mg

Date de début : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

Date de fin : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

**STATUT VITAL :**

Date de dernières nouvelles : |\_|\_|/|\_|\_|/|\_|\_|\_|\_|

vivant

décédé

**TITRE DE LA THÈSE :** Étude de l'effet du bévacizumab sur la survie des patients atteints de glioblastome au Centre Georges François Leclerc entre 2004 et 2014.

**AUTEUR :** Mr TANG Raksamy

## **RESUMÉ**

L'objectif de cette étude est d'évaluer en termes de survie l'impact du bévacizumab lors de la prise en charge des glioblastomes au Centre Georges-François Leclerc. Il s'agit d'une étude rétrospective des patients atteints de glioblastome traités par bévacizumab ou en association avec un autre anticancéreux au Centre Georges-François Leclerc entre 2004 et 2014. **Trois cents vingt-six patients** ont été sélectionnés, **33** patients ont été traités en deuxième ligne de traitement par du bévacizumab seul, **15** patients par l'association bévacizumab et fotémustine, **33** patients par l'association bévacizumab et l'irinotécan. Aucune différence statistiquement significative n'est mise en évidence entre les durées médianes de survie sans progression (5,8 mois vs 7,2 mois vs 6,8 mois, valeur du  $p = 0,93$ ) et survie globale (14,2 mois vs 16,4 mois vs 17,4 mois, valeur du  $p = 0,64$ ). Ces résultats et les conclusions émises par le comité des médicaments à usage humain suggèrent qu'il est peu judicieux de poursuivre le traitement par bévacizumab des patients atteints de glioblastomes.

**MOTS-CLÉS :** glioblastome, bévacizumab, fotémustine, irinotécan, survie sans progression, survie globale.

Dijon, le  
Pour accord,

Le Président du Jury,

Vu le Vice-Doyen,

Y. ARTUR

