

Université de Strasbourg  
FACULTE DE PHARMACIE DE STRASBOURG

---

Année 2016

N° \_\_\_\_\_

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES  
DE PHARMACIE HOSPITALIERE

Tenant lieu de

MEMOIRE DU DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présenté et soutenu par Charlotte BESSON

**Analyse rétrospective de l'utilisation du Bévacicumab en association  
à l'Irinotecan chez les patients atteints de glioblastome récidivant  
au Centre Paul Strauss entre 2007 et 2013**

Soutenu le 26 avril 2016

Président du jury : **Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier** (PU-PH)  
Université de Strasbourg, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg

Membres du jury : **Docteur Béatrice Demoré** (MCU-PH), Université de Lorraine, Centre  
Hospitalier Universitaire de Nancy  
**Docteur Roland Schott**, oncologue, Centre Paul Strauss, Strasbourg  
**Docteur Nelly Etienne-Selloum** (MCU-PH), Université de Strasbourg,  
Centre Paul Strauss, Strasbourg (Directeur de thèse)

Approuvé par le Président de l'université de Strasbourg en date du



**UNIVERSITE DE STRASBOURG  
FACULTE DE PHARMACIE**

Doyen : Jean-Pierre GIES

Directeurs-adjoints : Line BOUREL (enseignement)  
Clarisse MAECHLING (enseignement)  
Thierry VANDAMME (recherche)

Étudiant : Victor ZINS

Responsable administratif : Alain MULLER

**LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT-CHERCHEUR**

**Professeurs :**

Philippe	ANDRÉ	Bactériologie
Alain	BERETZ	Pharmacologie
Philippe	BOUCHER	Physiologie
Line	BOUREL	Chimie thérapeutique
Philippe	GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre	GIES	Pharmacologie moléculaire
Marcel	HIBERT	Chimie organique
Esther	KELLENBERGER	Bio-Informatique
Marie-Claude	KILHOFFER	Biologie moléculaire
Maxime	LEHMANN	Biologie cellulaire
Annelise	LOBSTEIN	Pharmacognosie
Eric	MARCHIONI	Chimie analytique
Yves	MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves	PABST	Droit Economie pharm.
Françoise	PONS	Toxicologie
Valérie	SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence	TOTI	Pharmacologie
Thierry	VANDAMME	Biogalénique
Pascal	WEHRLÉ	Pharmacie galénique

**Professeurs-praticiens hospitaliers**

Jean-Marc	LESSINGER	Biochimie
Pauline	SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève	UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

**PAST :**

Pierre	LEVEAU	Droit et économie pharm.
Donat	MEYER	Ingénierie pharmaceutique
Caroline	WILLER - WEHRLÉ	Pharmacie d'officine

**Maitres de Conférences :**

Karine	ALARCON	Chimie bioorganique
Nicolas	ANTON	Pharmacie biogalénique
Youri	ARNTZ	Biophysique moléculaire
Martine	BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Nathalie	BOULANGER	Parasitologie
Alain	BOURGUIGNAT	Biochimie
Métanie	BOURJOT	Pharmacognosie
Emmanuel	BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique	BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne	CASSET	Toxicologie
Thierry	CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela	CHIPER	Pharmacie biogalénique
Marcella	DE GIORGI	Pharmacochimie
Pascal	DIDIER	Biophotonique
Serge	DUMONT	Biologie cellulaire
Saïd	ENNAHAR	Chimie analytique
Gisèle	HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Béatrice	HEURTAULT	Pharmacie galénique
Sonia	LORDEL	Chimie analytique
Clarisse	MAECHLING	Chimie physique
Rachel	MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Nathalie	NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sylvie	PERROTEY	Parasitologie
Frédéric	PRZYBILLA	Biostatistiques
Eléonore	REAL	Biochimie
Andreas	REISCH	Biophysique
Yveline	RIVAL	Chimie organique
Carole	RONZANI	Toxicologie
Claude	SCHNEIDER	Biochimie
Emilie	SICK	Pharmacologie
Maria-Vittoria	SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme	TERRAND	Physiopathologie
Nassera	TOUNSI	Chimie physique
Aurélie	URBAIN	Pharmacognosie
Bruno	VAN OVERLOOP	Physiologie
Catherine	VONTHRON	Pharmacognosie
Maria	ZENIOU	Chimiogénomique

**Maitres de conférences - praticiens hospitaliers**

Nelly	ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie
Julien	GODET	Biophysique - Biostatistiques
Bruno	MICHEL	Pharmaco-économie

**Assistant hospitalo-universitaire**

Julie	BRUNET	Parasitologie
-------	--------	---------------

# SERMENT DE GALIEN

## 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 dévoiler à personne les secrets  
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu  
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,  
que je sois moi-même honoré  
et estimé de mes confrères  
et de mes patients.

# Remerciements

A Nelly Etienne-Selloum, pour avoir dirigé ce travail. Merci d'avoir accepté de m'encadrer, merci pour tous tes conseils et ton aide. Merci également pour ce que j'ai pu apprendre à tes côtés pendant l'année passée au Centre Paul Strauss.

A Geneviève Ubeaud-Sequier, pour me faire l'honneur de présider ce jury et de juger mon travail.

A Roland Schott, pour avoir accepté de juger mon travail. Merci pour vos conseils et vos encouragements.

A Béatrice Demoré, pour avoir la gentillesse de juger ce travail et de me faire l'honneur de sa présence au sein de ce jury.

A Michel Velten, pour les analyses statistiques et les conseils apportés pour la réalisation de ce travail. Merci à vous.

A toutes les personnes avec qui j'ai pu travailler au Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, pharmaciens, préparateurs, agents administratifs... Chaque stage a été riche en rencontres.

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Hospitalier de Mulhouse. J'y ai passé six mois enrichissants tant au niveau professionnel que personnel. Et ce n'est pas si mal Mulhouse !

A toute l'équipe de la pharmacie du Centre Paul Strauss. Merci pour cette excellente année passée à vos côtés, pour votre accueil, votre soutien et pour tout ce que vous m'avez appris.

A toute l'Equipe Opérationnelle d'Hygiène avec qui il est a été très agréable de travailler et d'apprendre. Merci pour votre soutien ces six derniers mois, et particulièrement à mes deux compatriotes de bureau.

A tous les internes que j'ai croisé durant l'internat, ceux avec qui j'ai travaillé, ceux avec qui j'ai partagé de chouettes aventures, ceux avec qui je suis allée en AG, ceux avec qui j'ai vécu intensément ces quatre années, ceux qui ne disparaîtront pas malgré les kilomètres.

A tous les improvisateurs du mercredi pour tous ces moments de rire, de détente, d'histoires folles, qui ont grandement aidé à ce que ce travail aboutisse.

A tous les bénévoles de l'antenne de MSF de Strasbourg, que j'ai un peu abandonné ces derniers temps. Merci de m'avoir accueilli à mon retour de mission. Merci de m'avoir fait confiance et pour tous vos encouragements.

A toutes les personnes avec qui j'ai travaillé où que j'ai simplement croisé en Centrafrique. Cette aventure exceptionnelle m'a fait grandir, m'a ouvert de nouveaux horizons. Nous nous recroiserons.

A mes amis parisiens, ceux qui sont partis loin et ceux qui ont animé Strasbourg quelques week-end... Merci de ne pas m'avoir abandonné quand j'ai vogué vers l'Est.

A ma famille, toute ma famille :  
Mes grand -mères, mon grand-père,  
Mes cousins, mes cousines, mes petits cousins, mes petites cousines,  
Mes oncles, mes tantes,  
Ma marraine,  
Ma sœur, mon frère et sa bella Italienne,  
Mes nièces,  
Mon père, ma mère et son renard argenté,  
Vous pensiez que ça n'arriverait jamais...et bien si, c'est terminé ! Merci, merci, merci et merci ! Si vous ne m'aviez pas nourri, hébergé, encouragé, chatouillé, diverti, tout ça ne serait jamais arrivé...

Et enfin, à Strasbourg, cette ville que j'ai découverte il y a 4 ans, et que je vais quitter le cœur lourd.

## Table des matières

LISTE DES TABLEAUX .....	11
LISTE DES FIGURES.....	12
INTRODUCTION .....	13
PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE.....	14
I. Les Glioblastomes.....	15
1) Classification des gliomes.....	15
2) Epidémiologie .....	16
a. Facteurs de risque .....	16
b. Incidence .....	17
c. Pronostic.....	18
3) Diagnostic .....	23
a. Clinique.....	23
b. Imagerie.....	23
c. Anatomopathologie.....	23
4) Prise en charge, recommandations.....	24
a. Traitement de première ligne .....	24
b. Cas particulier des patients âgés.....	28
c. Prise en charge des récurrences .....	29
d. Traitements des récurrences : « recommandations » internationales.....	33
5) Evaluation de la réponse tumorale et suivi.....	33
II. Bévacizumab et Irinotécan .....	35
1) Néo-angiogenèse et Bévacizumab .....	35
a. Néo-angiogenèse.....	35
b. Bévacizumab (Avastin®) .....	35
2) Irinotécan .....	39
3) Rationnel de l'association Bévacizumab – Irinotécan .....	40
III. Revue de la littérature : Bévacizumab - Irinotécan .....	40

IV.	Utilisation hors AMM du Bévacizumab .....	45
PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE .....		48
I.	Objectifs.....	49
II.	Matériel et méthode .....	49
1)	Sélection de la population de l'étude.....	49
2)	Description de la grille de recueil .....	50
3)	Saisie et traitement des données.....	51
III.	Résultats .....	52
1)	Description de la population .....	52
2)	Prise en charge de la tumeur initiale.....	54
3)	Récidive .....	55
a.	Caractéristiques.....	55
b.	Quels traitements après progression ? .....	56
c.	Traitement par Bévacizumab- Irinotécan.....	61
4)	Tolérance du Bévacizumab.....	63
5)	Analyse de survie.....	65
a.	Survie sans progression du traitement adjuvant .....	65
b.	Survie Globale.....	66
c.	Survie sans progression après récurrence .....	67
d.	Survie globale après récurrence.....	68
e.	Influence de la méthylation du promoteur du gène <i>MGMT</i> .....	69
f.	Influence de l'âge au moment du diagnostic .....	70
g.	Influence du score OMS .....	71
h.	Influence d'une reprise chirurgicale après récurrence .....	72
i.	Influence d'une ré-irradiation .....	73
IV.	Discussion .....	74
1)	La population.....	74
2)	Prise en charge .....	75

a. Tumeur initiale .....	75
b. Récidive .....	76
c. Bévacizumab – Irinotécan .....	77
3) Tolérance.....	77
4) Analyse de survie.....	78
V. Conclusion .....	80
ANNEXE : GRILLE DE RECUEIL .....	82
BIBLIOGRAPHIE .....	83

## LISTE DES ABREVIATIONS

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANOCEF : Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française

ANSM : Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé

ARS : Agence Régionale de Santé

BEV : Bévacicumab

CARBO : Carboplatine

CBTRUS : *Central Brain Tumor Registry of the United States*

CHMP : *Committee for Medicinal Products for Human*

CPS: Centre Paul Strauss

EANO: *European Association of Neuro-Oncology*

EMA : *European Medicines Agency*

EORTC : *European Organisation for Research and Treatment of Cancer*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FDA: *Food and Drug Administration*

HAS : Haute Autorité de Santé

HTIC: Hypertension Intracrânienne

IC: Intervalle de confiance

INCa : Institut National du Cancer

IRI: Irinotécan

I V : Intra Veineuse

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KPS : *Karnofsky Performans Status*

LOM : Lomustine

MMSE : *Mini Mental State Examination*

NCCN : *National Comprehensive Cancer Network*

NCIC : *National Cancer Institute of Canada*

OMEDIT : Observatoire du médicament, des dispositifs médicaux et de l'innovation thérapeutique

Omit : Observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCB : Procarbazine

PS : *Performance Status*

RCP (d'un médicament) : Résumé des Caractéristiques du Produit

RCP (au sujet d'un patient) : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire

RT : Radiothérapie

RTOG: *Radiation Therapy Oncology Group*

RTU : Recommandation Temporaire d'Utilisation

SG: Survie Globale

SNC: Système Nerveux Central

SSP: Survie Sans Progression

TCGA: *The Cancer Genome Atlas*

TMZ: Témazolomide

TTF : *Tumor-Treating Fields*

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

VP16: Etoposide

VS : versus

## LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU I: CLASSIFICATION DES GLIOMES SELON L'OMS (2007) .....	15
TABLEAU II: SCORE FONCTIONNEL DE KARNOFSKY.....	19
TABLEAU III : INDICES DE PERFORMANCE OMS .....	20
TABLEAU IV : CRITERES D'EVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE (GROUPE RANO).....	34
TABLEAU V : ETUDES EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DU BEVACIZUMAB EN <b>MONOTHERAPIE</b> (GLIOBLASTOME EN RECIDIVE).....	38
Tableau VI : : ESSAIS CLINIQUES PROSPECTIFS EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L'ASSOCIATION BEVACIZUMAB-IRINOTECAN.....	43
TABLEAU VII : ETUDES RETROSPECTIVES EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L'ASSOCIATION BEVACIZUMAB-IRINOTECAN.....	44
TABLEAU VIII : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE.....	53
TABLEAU IX : METHYLATION DU PROMOTEUR DU GENE MGMT CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE.....	53
TABLEAU X : PROTOCOLES UTILISES AU CENTRE PAUL STRAUSS DANS LE TRAITEMENT DES GLIOBLASTOMES A PARTIR DE LA 2EME LIGNE .....	57
TABLEAU XI: PROTOCOLE BEV-IRI : EVENEMENTS INDESIRABLES .....	64

## LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : INCIDENCE DES GLIOBLASTOMES SELON L'AGE ET LE SEXE (11) REGISTRE DE GIRONDE 2000-2004 ..	17
FIGURE 2 : MECANISME D'ACTION DU TEMOZOLOMIDE ET INFLUENCE DE L'ACTION DE LA MGMT SUR SES PROPRIETES CYTOTOXIQUES (32).....	21
FIGURE 3 : MECANISME D'ACTION DU TEMOZOLOMIDE (38).....	25
FIGURE 4 : ESTIMATIONS DE LA SURVIE GLOBALE PAR GROUPE DE TRAITEMENT SELON LA METHODE KAPLAN-MEYER – ANALYSE A 5 ANS DE L'ESSAI EORTC-NCIC (21) .....	26
FIGURE 5: PROTOCOLE STUPP (EORTC-NCIC)(43) .....	27
FIGURE 6 : DELAI (JOURS) ENTRE LE DIAGNOSTIC DE LA TUMEUR INITIALE ET L'INITIATION DU PROTOCOLE STUPP POUR LES PATIENTS DE L'ETUDE.....	54
FIGURE 7 : NOMBRE DE CYCLES DE TEMOZOLOMIDE PAR PATIENT DURANT LA PHASE ADJUVANTE DU PROTOCOLE STUPP .....	55
FIGURE 8 : REPARTITION DES PROTOCOLES PRESCRITS EN 2EME LIGNE (N=82).....	58
FIGURE 9 : REPARTITION DES PROTOCOLES PRESCRITS EN 3EME LIGNE (N=45).....	59
FIGURE 10 : REPARTITION DES TRAITEMENTS DE 4EME LIGNE (N=8) .....	60
FIGURE 11: PROTOCOLE BEV-IRI : NOMBRE D'ADMINISTRATION DE DOSES DE BEVACIZUMAB PAR PATIENTS.....	62
FIGURE 12 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=82).....	65
FIGURE 13 : COURBE DE SURVIE GLOBALE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=80) .....	66
FIGURE 14 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION APRES RECIDIVE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=82) .....	67
FIGURE 15 : COURBE DE SURVIE APRES RECIDIVE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=80) .....	68
FIGURE 16 : IMPACT DU STATUT MGMT SUR LE DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET L'INITIATION DU PROTOCOLE BEV- IRI .....	69
FIGURE 17 : IMPACT DE L'AGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC SUR LA SURVIE GLOBALE .....	70
FIGURE 18 : IMPACT DU SCORE OMS SUR LA SURVIE GLOBALE .....	71
FIGURE 19 : IMPACT DE LA REPRISE CHIRURGICALE SUR LE DELAI ENTRE LA RECIDIVE ET LA DATE DE DERNIERES NOUVELLES .....	72
FIGURE 20 : IMPACT DE LA RE-IRRADIATION SUR LE DELAI ENTRE LA RECIDIVE ET LA DATE DE DERNIERES NOUVELLES .....	73

## INTRODUCTION

Le gliome de grade IV, ou glioblastome, est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive. L'incidence, en France, est estimée à environ 2400 nouveaux cas par an. Sans traitement, la survie des patients n'est que de quelques mois.

La prise en charge de ce gliome a connu une évolution majeure en 2005 avec l'essai validant l'utilisation en post-opératoire de la radio-chimiothérapie concomitante, également appelé « protocole STUPP ». La survie globale est alors estimée à 14,6 mois et la survie sans progression à 6,9 mois. Néanmoins, la progression est quasiment inéluctable. Contrairement au traitement de première ligne, il n'existe pas de standard pour le traitement de deuxième ligne. Le choix de ce traitement se fait donc en fonction des référentiels locaux.

Un des traitements utilisés pour la prise en charge de la récurrence du glioblastome est un anticorps monoclonal anti-angiogénique, le Bévécizumab (Avastin®). Aux Etats-Unis, en 2009, la FDA a autorisé son utilisation dans les glioblastomes en rechute. En Europe, l'extension d'indication demandée la même année et a été refusée. Une enquête nationale pilotée par les OMEDIT et une étude rétrospective réalisée au Centre Paul Strauss démontrent l'importance de l'utilisation hors AMM du Bévécizumab dans le cadre des glioblastomes récidivants, ainsi que son impact financier.

Dans un premier temps, nous décrivons ce qui caractérise le glioblastome ainsi que les recommandations définissant sa prise en charge.

Dans un second temps, nous présenterons l'étude rétrospective réalisée au Centre Paul Strauss évaluant l'utilisation du Bévécizumab en association à l'Irinotécan chez les patients atteints de glioblastome récidivant entre 2007 et 2013.

# **PARTIE 1 : CONTEXTE DE L'ETUDE**

## I. Les Glioblastomes

### 1) Classification des gliomes

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a proposé en 1993 une classification anatomo-pathologique des tumeurs du système nerveux central (SNC) qui a été mise à jour en 2007 (1). Les tumeurs du SNC sont regroupées en trois grandes catégories : tumeurs neuroépithéliales, tumeurs méningées primitives et tumeurs des nerfs périphériques. Les gliomes appartiennent à la catégorie « tumeurs neuroépithéliales » et représentent la majorité des tumeurs cérébrales (2). Ces tumeurs peuvent être bénignes ou malignes. La classification repose sur des critères histologiques et des critères de grades de malignité. Au sein des tumeurs neuroépithéliales, la classification distingue trois types histologiques, définis à partir du type de cellules gliales prédominant. Les cellules gliales retrouvées, qui forment l'environnement des neurones, peuvent être des astrocytes (support structural) ou des oligodendrocytes (élaboration de la gaine de myéline). Ainsi les trois types correspondent aux tumeurs astrocytaires (gliomes), aux tumeurs oligodendrogiales et aux tumeurs mixtes (oligoastrocytomes). L'autre volet de la classification repose sur les critères histologiques de malignité (densité cellulaire, atypies nucléaires, mitoses, prolifération vasculaire, nécrose) et décrit ainsi quatre grades de malignité, allant du grade I (gliome bénin) au grade IV (glioblastome). Cette classification est actuellement la plus utilisée et reconnue comme le standard international pour le diagnostic et le pronostic de ces tumeurs. Une révision a été opérée, intégrant des données moléculaires et devrait être publiée en mai 2016 (3).

TABLEAU I: CLASSIFICATION DES GLIOMES SELON L'OMS (2007)

Type de gliome	Grade
<b>ASTROCYTOMES</b>	
Astrocytome pilocytique	I
Astrocytome diffus	II
Astrocytome anaplasique	III
Glioblastome	IV
<b>OLIGODENDROGLIOMES</b>	
Oligodendrogliome	II
Oligodendrogliome anaplasique	III

Bien qu'utilisée très largement, la classification proposée par l'OMS présente des limites en raison de son manque de reproductibilité et du caractère subjectif lors de l'analyse des critères morphologiques qualitatifs (4). En France, une autre classification a été proposée par l'hôpital Saint-Anne, intégrant cette fois les données cliniques et les données d'imagerie (5). Elle ne distingue que trois catégories de tumeurs cérébrales : oligodendrocytomes, oligodendrogliomes et glioblastomes. Deux grades y sont associés. Le grade A correspond à l'absence d'hyperplasie vasculaire et de prise de contraste et le grade B correspond à la présence d'une hyperplasie vasculaire et/ou une prise de contraste.

Historiquement, il était admis que les gliomes se développaient aux dépens de la glie, à partir de chaque type cellulaire différencié. Actuellement, de multiples publications suggèrent que les gliomes de haut grade proviendraient de cellules souches neurales se différenciant en cellules tumorales. Ces cellules souches trouveraient leur origine dans la zone supra ventriculaire et migreraient jusqu'au site tumoral (6–8).

En 2006, Phillips a établi trois sous-types de glioblastomes en fonction des caractéristiques moléculaires : les glioblastomes proneuraux, de bon pronostic, et les glioblastomes proliférants et mésenchymateux, tous deux de mauvais pronostic (8). Cette analyse est complétée par les travaux du TCGA (*The Cancer Genome Atlas*) qui, à partir de l'analyse de l'expression de gènes, a défini quatre sous-groupes de glioblastomes : proneural, neural, classique et mésenchymateux, se différenciant par leurs profils génomiques se rapportant aux gènes *EGFR*, *NF1*, *PDGFRA* et *IDH1* (9). Cette classification n'est pas utilisée dans la pratique clinique mais constitue une base, entre autres, pour la recherche de thérapies ciblées.

## **2) Epidémiologie**

### **a. Facteurs de risque**

La détermination de facteurs de risque par les épidémiologistes à partir des études est difficile en raison de la taille limitée des échantillons (maladie rare), des différences de méthodologie et des sources d'informations (10). Néanmoins, des facteurs de risque intrinsèques à l'individu et extrinsèques ont pu être identifiés (10–12). L'origine ethnique, le sexe, l'âge sont des caractéristiques individuelles influençant les taux d'incidence. Selon un travail effectué en Israël, la population caucasienne serait plus touchée. En fonction des études, les glioblastomes prédominent chez l'homme dans un ratio de 1,5 à 1,8 / 1.

Certains polymorphismes génétiques augmenteraient le risque de survenue d'un gliome. En revanche, un terrain atopique (eczéma, asthme...) et la présence d'une maladie auto-immune (sclérose en

plaque, polyarthrite rhumatoïde...) réduiraient le risque d'apparition d'un gliome. Concernant les facteurs extrinsèques, l'exposition aux radiations ionisantes est un facteur de risque établi. Des résultats d'études discordants ne permettent pas de conclure sur l'influence de l'alimentation, des pesticides et des champs électromagnétiques (10–12).

#### b. Incidence

Les gliomes représentent la majorité des tumeurs cérébrales malignes. L'incidence de ces tumeurs diffère en fonction des régions géographiques, qui pourrait s'expliquer en partie par les variations des moyens diagnostics utilisés. Selon une étude de Ostrom en 2014 synthétisant les données épidémiologiques obtenues à partir de différents registres, les taux globaux d'incidence des gliomes ajustés à l'âge et ajusté à la population nationale de chaque étude varient entre 4,67 (Finlande) et 5,73 (Grèce) pour 100 000 personnes (13). En France, le registre de la Gironde comprenant les gliomes diagnostiqués entre 2000 à 2004, rapporte un taux d'incidence de 7,83 pour 100 000 habitants. Concernant l'incidence des glioblastomes s'étendant sur une période allant de 2000 à 2004 les taux déterminés à partir des registres de Finlande, Etats-Unis (CBTRUS), Autriche sont respectivement de 2 / 100 000, 3,09 / 100 000 et 3,40 / 100 000. Sur cette même période, l'incidence en Gironde est de 4,96 / 100 000 personnes (12). L'incidence, en France, est estimée à 2400 nouveaux cas par an (14). Dans la plupart des pays, l'incidence des glioblastomes a augmenté entre les années 1970 et 1990. Cela peut s'expliquer par le vieillissement de la population (augmentation des cas avec l'âge) mais également par l'amélioration de l'accès à l'imagerie (apparition des scanners puis des IRM). Selon le registre de la Gironde (2000 – 2004), l'incidence des glioblastomes augmente de façon linéaire jusqu'à 75 ans, puis diminue (figure 1). Selon un recensement national réalisé entre 2004 et 2009, l'âge médian des patients atteints de glioblastome est de 63 ans (14).

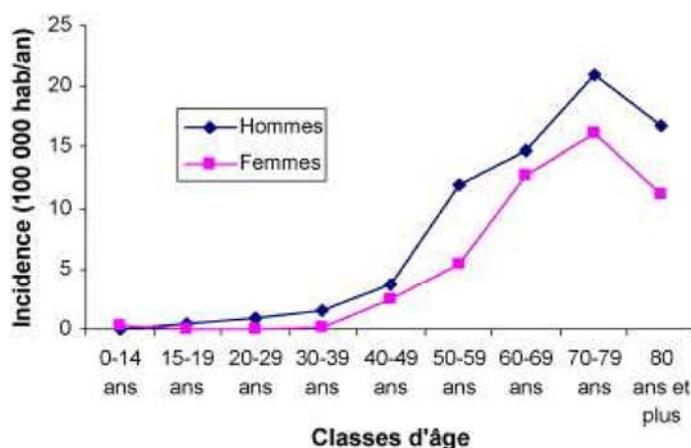


FIGURE 1 : INCIDENCE DES GLIOBLASTOMES SELON L'ÂGE ET LE SEXE (11) REGISTRE DE GIRONDE 2000-2004

### c. Pronostic

Depuis 2005, le pronostic des glioblastomes a connu une évolution notable, en partie grâce à l'étude de phase II EORTC-NCIC évaluant l'utilisation en post opératoire de la radio-chimiothérapie concomitante. Cet essai comparait l'association du Témzolomide et de la radiothérapie (radio-chimiothérapie concomitante), à la radiothérapie seule. L'analyse à 5 ans conclut à une médiane de survie globale de 14,6 mois (vs 12,1 mois avec RT seule). La médiane de survie sans progression (SSP) est de 6,9 mois, les taux de survie à 2 et 4 ans s'élèvent respectivement à 26,5% et 12% (15). Dans un autre essai randomisé de phase II, les taux de SSP à 6 mois et à 18 mois sont évalués respectivement à 67% et 10% (16).

Depuis, d'autres essais ont été menés, comparant la radio-chimiothérapie concomitante qui est devenue le standard de prise en charge, à d'autres schémas et délivrant de nouvelles données de survie. Au cours de l'année 2014, deux essais randomisés réalisés en double aveugle ont comparé en première ligne de traitement la radio-chimiothérapie concomitante associée au placebo et la radio-chimiothérapie concomitante associée au Bévacizumab : l'essai AVAGlio (17) et l'essai RTOG0825 (18). Dans le bras placebo, le schéma de traitement était identique à l'étude EORTC-NCIC. Les médianes de survies globales obtenues sont respectivement de 16,7 mois et 16,1 mois. Dans l'essai de Gilbert et collaborateurs, comparant le schéma classique (bras contrôle) à un schéma de doses intensifiées de Témzolomide (75 à 100 mg/m<sup>2</sup>/ jour pendant 21 jours sur 28 jours), le bras contrôle obtient une médiane de survie de 16,6 mois (19), résultat proche des études citées précédemment. Très récemment, l'équipe de Stupp, a comparé le protocole STUPP classique à ce même protocole associé à un traitement local, le *Tumor-Treating Fields* (TTF), fournissant, via un dispositif positionné sur le scalp, des champs électriques alternatifs de faible intensité altérant le processus mitotique. Seuls les résultats intermédiaires sont connus, la médiane de survie obtenue est de 15,6 mois (20). Dans cette étude, la randomisation s'effectuant à la fin de la phase RT-TMZ, les patients ayant un mauvais pronostic étaient exclus.

La synthèse des données faite à partir des principales études publiées entre 2005 et 2015 estime la médiane de survie entre 14,6 mois et 16,7 mois (17–21). La divergence de ces résultats pourrait s'expliquer par la taille des cohortes, la proportion de patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT, l'âge ou encore, la méthode de randomisation.

Malgré l'avènement de la radio-chimiothérapie concomitante, la plupart des glioblastomes récidive. Après la seconde ligne, la médiane de survie globale est estimée entre 3 et 9 mois et la SSP à 6 mois entre 10 et 20 % (22,23).

Différents facteurs pronostiques ont pu être identifiés (24). Parmi ces facteurs, l'on peut distinguer :

- L'âge

Le seuil péjoratif est estimé, dans la majorité des études, à 60 ans. Par ailleurs, l'âge semble être corrélé de manière linéaire au pronostic, qui est moins bon lorsque l'âge augmente. Cela est lié à un état clinique et fonctionnel moins favorable mais également au fait que les patients âgés sont moins souvent opérés ou bénéficient moins souvent d'une résection complète.

- Etat clinique : l'indice de Karnofsky et indice de performance OMS

Ces indices de performance servent à apprécier l'état du malade. Un score fonctionnel de Karnofsky supérieur à 70 % ou un score OMS inférieur à 2 est corrélé à une survie plus longue.

TABLEAU II: SCORE FONCTIONNEL DE KARNOFSKY

Définition	%	Critères
Capable de mener une activité normale et de travailler ; pas besoin de soins particuliers	100	Normal ; pas de plaintes ; pas d'évidence de maladie
	90	Capable d'une activité normale ; signes ou symptômes mineurs en relation avec la maladie
	80	Activité normale avec effort ; signes ou symptômes de la maladie
Incapable de travailler ; capable de vivre à domicile et de subvenir à la plupart de ses besoins	70	Capacité de subvenir à ses besoins ; incapable d'avoir une activité normale et professionnelle active
	60	Requiert une assistance occasionnelle mais est capable de subvenir à la plupart de ses besoins
	50	Requiert une assistance et des soins médicaux fréquents
Incapable de subvenir à ses besoins ; requiert un équivalent de soins institutionnels ou hospitaliers	40	Invalide ; requiert des soins et une assistance importants
	30	Sévèrement invalide ; hospitalisation indiquée bien que le décès ne soit pas imminent
	20	Extrêmement malade ; hospitalisation nécessaire ; traitement actif de soutien nécessaire
	10	Mourant ; mort imminente
	0	Décédé

TABLEAU III : INDICES DE PERFORMANCE OMS

Score	Situation clinique
0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction
1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
3	Capables de seulement quelques soins personnels. Alité ou en chaise plus de 50 % du temps
4	Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou en chaise en permanence

- Facteurs génétiques

L'étude des mécanismes du processus tumoral a permis d'identifier différentes altérations génétiques impliquées dans la gliomagenèse. La variabilité des réponses différentes aux traitements au sein des mêmes sous types histologiques a poussé les équipes à rechercher des marqueurs moléculaires utiles pour la pratique clinique, c'est-à-dire ayant une valeur diagnostique, mais également pronostique et prédictive de la réponse au traitement.

Actuellement, la recherche de trois marqueurs moléculaires est réalisée en routine pour les gliomes : les mutations des gènes *IDH1* et *IDH2*, la co-délétion chromosomique 1p et 19q et la méthylation du promoteur du gène de la méthylguanine méthyltransferase (MGMT).

*IDH 1/2*

Les gènes *IDH1* et *IDH2* codent pour deux isoformes d'un enzyme, l'isocitrate déshydrogénase. Les mutations de ces enzymes entraînent l'accumulation d'un oncométabolite, le 2-hydroxyglutarate. Ces mutations sont observées principalement dans les gliomes de grade II, de grade III et dans les glioblastomes secondaires. Des formes mutées peuvent être observées dans les glioblastomes, plutôt chez des sujets jeunes et sont associées à un pronostic plus favorable (25,26).

Co-délétion 1p19q

La co-délétion chromosomique 1p19q est caractéristique des oligodendrogliomes. En effet, dans une méta-analyse incluant 2666 patients, la co-délétion a été identifiée dans 63,3% des oligodendrogliomes et dans seulement 2,9% des glioblastomes (27). La présence de la co-délétion n'a pas d'impact sur la survie pour les glioblastomes (28). En revanche, pour les oligodendrogliomes, cette aberration génétique est associée à une meilleure réponse à la chimiothérapie et à une survie prolongée, orientant de ce fait la prise en charge thérapeutique (29).

- MGMT

La MGMT est une enzyme de réparation de l'ADN qui agit en supprimant des groupements méthyl au niveau de l'ADN, permettant ainsi de réparer les altérations causées par certains alkylants, comme le Témzolomide (TMZ) (figure 2). Une inhibition de la MGMT rend donc la tumeur plus chimio sensible. Un des mécanismes d'inactivation de cette enzyme retrouvé dans les glioblastomes est la régulation épigénétique (par méthylation) de la région promotrice du gène *MGMT*. Dans un essai de phase II, Hegi a montré que les patients porteurs de cette méthylation et traités par TMZ avaient une survie significativement plus longue. En effet, dans le groupe « méthylyé », la survie globale médiane était de 18,2 mois versus 12, 2 pour le groupe « non méthylyé » ( $p < 0,01$ ) (30). Chez les patients de plus de 70 ans et traités par TMZ seul, la présence de cette modification implique une amélioration de la SSP, de la survie ainsi que de la qualité de vie (31).

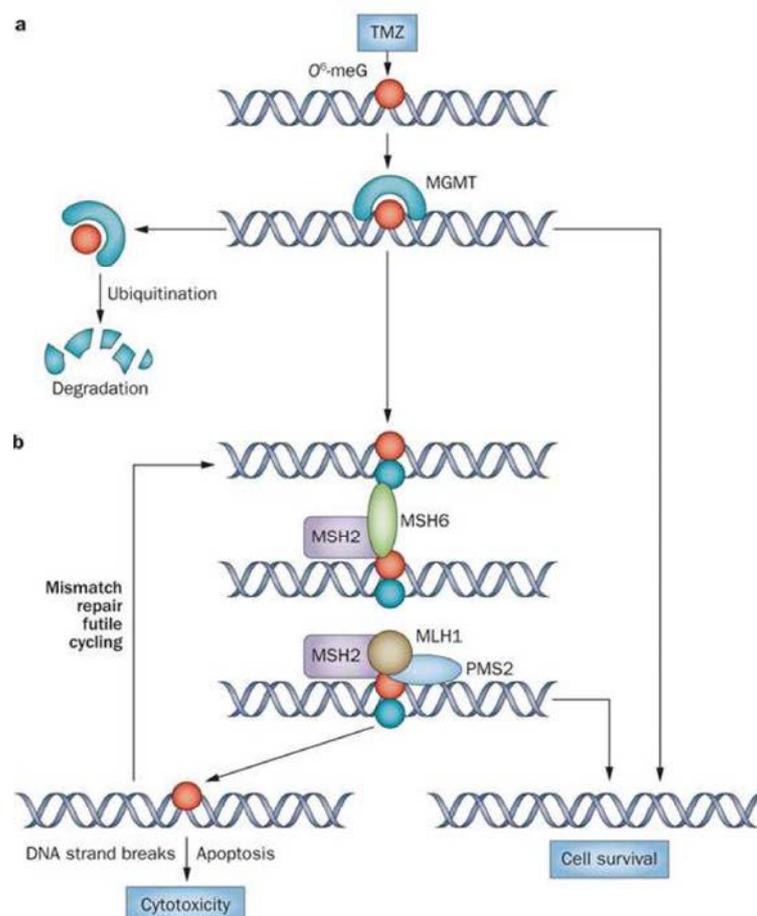


FIGURE 2 : MECANISME D'ACTION DU TEMOZOLOMIDE ET INFLUENCE DE L'ACTION DE LA MGMT SUR SES PROPRIETES CYTOTOXIQUES (32)

D'autres marqueurs moléculaires peuvent également être recherchés :

- EGFR

Le récepteur EGFR à activité tyrosine kinase est surexprimé dans environ 50% des glioblastomes. Dans 20 à 30% des tumeurs, une mutation du gène *EGFR* conduit à l'expression d'un récepteur muté, EGFRvIII. La survie semble être réduite chez les patients présentant cette mutation. Des essais cliniques actuellement en cours visent à évaluer des thérapies ciblées dirigées spécifiquement contre ce mutant (25,33).

- TERT

La mutation du promoteur du gène *TERT* (*telomerase reverse transcriptase*) est la mutation la plus fréquente dans le glioblastome. Cette mutation serait associée à une survie globale plus courte (34)

- TP53

Les mutations du gène *TP53* aboutissent à l'accumulation d'une protéine p53 non fonctionnelle (perte de la fonction suppresseur de tumeur). Ces mutations sont observées dans les gliomes de grade II, III et les glioblastomes secondaires. Leur identification chez les patients pourrait ainsi constituer un marqueur diagnostique (26).

- ATRX

Des mutations du gène *ATRX* (Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X) sont observées dans les gliomes de grade II et les glioblastomes secondaires. La recherche de ces mutations, qui sont par ailleurs souvent associées aux mutations des gènes *IDH1* et *TP53*, pourraient également être utiles au diagnostic (25,26).

Actuellement, chez les patients atteints de glioblastome, seule la méthylation du promoteur du gène *MGMT* est utilisée comme marqueur prédictif de la réponse au TMZ et peut avoir un impact sur les décisions thérapeutiques.

- L'exérèse chirurgicale

Les patients ayant bénéficié d'une résection chirurgicale de leur tumeur ont une survie significativement prolongée par rapport à ceux chez qui seule une biopsie à visée diagnostique a été réalisée. Il a également été montré un gain de survie en cas de résection totale par comparaison avec une résection partielle. En effet, l'essai conduit par Stupp retrouve une médiane de survie de 18,3 mois si l'exérèse est complète, de 13,5 mois si la résection n'est que partielle et de 9,4 mois en cas de biopsie simple (15). Néanmoins, cette étude n'incluait pas les patients de plus de 70 ans. Plus récemment, une méta-analyse conduite par l'équipe de Li incluant 1618 patients a également montré une différence

significative en termes de survie et de SSP entre les patients ayant bénéficié d'une résection complète en comparaison de la résection partielle ( $P < 0,01$ ), et de la biopsie ( $P < 0,01$ ) (35).

### **3) Diagnostic**

Le diagnostic du glioblastome est à la fois clinique, radiologique et anatomopathologique.

#### **a. Clinique**

Un glioblastome peut être révélé par trois types de symptômes liés à la tumeur (36). Ces symptômes ne sont pas spécifiques et diffèrent en fonction de la localisation. L'hypertension intracrânienne (HTIC) induite par la tumeur provoque des céphalées ne cédant pas aux traitements habituels et qui s'accompagnent souvent de nausées voire de vomissements. Le dérèglement de l'activité neuronale peut entraîner des crises d'épilepsie partielles ou généralisées qui sont très souvent à l'origine de la suspicion de tumeur cérébrale. Enfin, il peut exister des troubles fonctionnels, qui sont directement liés à la localisation de la tumeur et donc aux fonctions gérées par la zone de cerveau concernée (troubles de la vision, modifications de la personnalité, difficulté d'élocution...). L'évolution pouvant être rapide, des signes cliniques frustrés doivent rapidement conduire à la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM).

#### **b. Imagerie**

L'examen de référence est l'IRM. Le scanner peut être utilisé en cas de contre-indication à l'IRM ou de non disponibilité. L'IRM doit comporter les séquences permettant d'étudier la morphologie cérébrale : séquences T1 avant puis après injection de produit de contraste (gadolinium), séquences T2, séquences FLAIR et explorer les 3 plans de l'espace (37). L'examen initial sert de référence et doit être reproduit à l'identique lors du suivi du patient. Ce bilan pré thérapeutique peut être complété à l'aide d'autres explorations : spectroscopie-IRM (mesure les principaux métabolites dans le tissu tumoral), IRM fonctionnelle d'activation (visualisation des aires fonctionnelles spécifiques), IRM de perfusion (permet de calculer le volume sanguin cérébral relatif qui est corrélé à la micro vascularisation) et IRM de diffusion.

#### **c. Anatomopathologie**

Le diagnostic final repose sur l'analyse anatomopathologique de la tumeur effectuée à partir d'un prélèvement tissulaire. Cet examen permet de déterminer le type tumoral et le grade de la tumeur. A

partir de l'échantillon, des analyses de biologie moléculaire sont également effectuées : recherche de la co-délétion 1p19q, recherche de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* ainsi que la recherche de mutations des gènes *IDH1/2* (26).

Ce prélèvement est réalisé dans le cadre de l'exérèse chirurgicale, correspondant à la première étape de prise en charge du patient. Si l'exérèse chirurgicale n'est pas praticable, une biopsie stéréotaxique est proposée.

#### **4) Prise en charge, recommandations**

La prise en charge thérapeutique doit se faire le plus rapidement possible. Comme pour toute maladie oncologique, le schéma thérapeutique est défini lors de la Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP).

##### a. Traitement de première ligne

- *Chirurgie*

La première étape est la prise en charge chirurgicale. La qualité de la chirurgie étant un facteur ayant une influence sur le pronostic, l'exérèse doit être la plus large possible. En raison du caractère infiltrant de la tumeur, l'exérèse n'est souvent que partielle. L'analyse histologique réalisée sur la pièce opératoire ou sur la biopsie permet d'établir le diagnostic de certitude.

- *Radio-chimiothérapie concomitante*

Après la chirurgie, la stratégie thérapeutique consiste en l'association de radiothérapie (RT) et de chimiothérapie par TMZ puis l'administration du TMZ seul. Ce protocole est également appelé « protocole STUPP ».

Le TMZ (Témodal®) est un agent alkylant. Il s'agit d'une prodrogue qui se décompose à pH physiologique pour donner naissance à son métabolite actif, le 5-(3-méthyl-1-triazéno)imidazole-4-carboxide (MTIC). Ce métabolite va exercer une cytotoxicité directe principalement par la méthylation de la guanine (en position O<sup>6</sup>) entrant dans la composition de l'ADN. D'autres positions moins critiques peuvent être affectées (ex : N<sup>7</sup> de la guanine et N<sup>3</sup> de l'adénine).

Les lésions cytotoxiques qui sont développées entraînent une réparation aberrante de l'ADN méthylé conduisant à l'apoptose cellulaire (Figure 2 et 3).

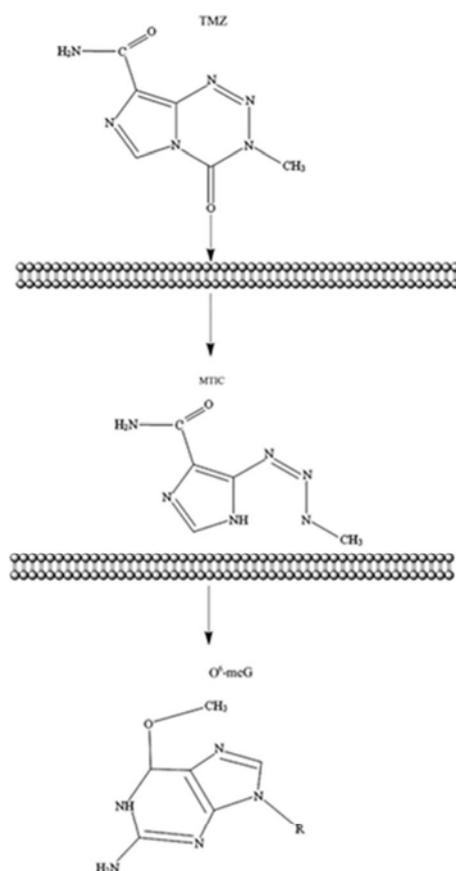


FIGURE 3 : MECANISME D'ACTION DU TEMOZOLOMIDE (38)

L'association RT-TMZ a été étudiée lors d'un essai conduit conjointement par l'Organisation Européenne de Recherche et Traitement du Cancer (EORTC) et l'Institut National du Cancer au Canada (NCIC). Les résultats très positifs de cette étude publiés en 2005 ont amenés à utiliser le « protocole STUPP » comme schéma standard pour la prise en charge des patients de moins de 70 ans atteints de glioblastome (39). Cet essai randomisé multicentrique a inclus 573 patients d'âge médian 56 ans. Le suivi médian a été de 28 mois. Il existe une réduction relative de 37% du risque de décès dans le groupe RT-TMZ par rapport au groupe RT seule (HR = 0,63 ; P<0,001). La survie médiane a été améliorée de 2,1 mois (14,6 mois RT-TMZ versus 12,1 mois RT seule) et la SSP médiane de 1,9 mois (6,9 mois RT-TMZ versus 5 mois RT seule).

Une analyse de survie à 5 ans a été réalisée par la même équipe, avec un suivi médian de 61 mois. Les résultats et les conclusions sont identiques à la publication de 2005 (21). Ci-dessous les courbes de survie des groupes traités par l'association RT-TMZ ou la RT seule, publiées à l'issue des 5 ans d'analyse.

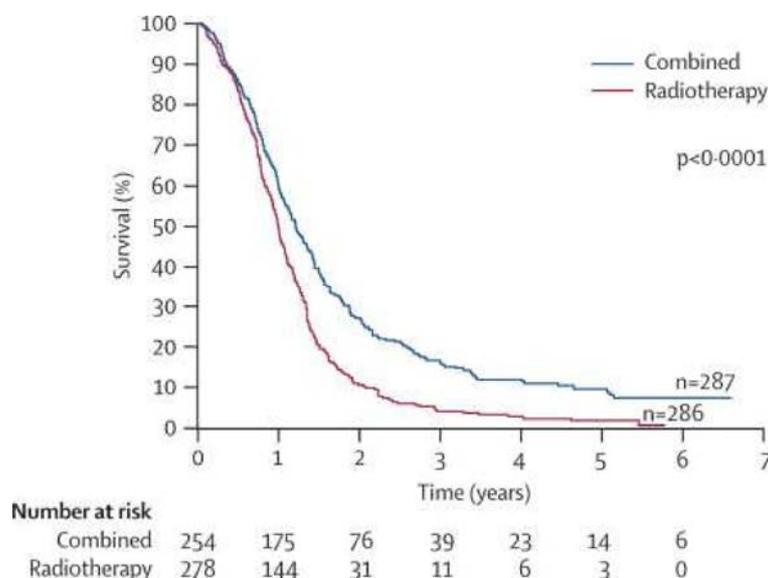


FIGURE 4 : ESTIMATIONS DE LA SURVIE GLOBALE PAR GROUPE DE TRAITEMENT SELON LA METHODE KAPLAN-MEYER – ANALYSE A 5 ANS DE L'ESSAI EORTC-NCIC (21)

Ce schéma de traitement est repris dans le référentiel de l'Association des Neuro-Oncologues d'Expression Française (ANOCEF) pour la prise en charge des gliomes de l'adulte publié en 2012 (40).

La radiothérapie et le TMZ sont débutés dans un délai de 4 à 6 semaines après la chirurgie.

La dose totale de RT est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy 5 jours par semaine. Parallèlement, le TMZ est administré à la dose de 75 mg/m<sup>2</sup> tous les jours, 7 jours sur 7, à partir du premier jour de la radiothérapie. Cette phase dure environ 6 semaines. Le TMZ doit être pris en étant à jeun depuis 4h, en raison d'une diminution de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe lors de la prise avec un repas (41), et 1h avant la séance de RT afin de bénéficier de la synergie d'action des deux approches thérapeutiques.

- *Chimiothérapie adjuvante*

La chimiothérapie adjuvante débute environ 4 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie. Le TMZ est administré à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 5 jours lors de la première cure (J1 = J29).

Si la tolérance hématologique est satisfaisante, la dose est augmentée à 200 mg/m<sup>2</sup>/ lors des cures suivantes. Généralement, 6 cycles de 1 mois sont administrés. La phase adjuvante peut atteindre 12 cycles, notamment en cas de résidu tumoral stable sur l'imagerie (42).

### Soins de support associés

Le risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci* conduit à recommander systématiquement une antibioprophylaxie orale par Cotrimoxazole (BACTRIM FORTE® : 3cp/semaine) lors de la phase de radio-chimiothérapie concomitante. Cette prophylaxie peut être poursuivie lors de la phase de chimiothérapie adjuvante si le taux de lymphocytes est inférieur à 300 / mm<sup>3</sup> ou si une corticothérapie à forte dose est associée.

Pour pallier à une intolérance digestive, un traitement antiémétique par sétrons lors des jours de prise du TMZ peut-être proposé.

Ci-dessous le schéma du traitement combiné associant la radiothérapie standard et une chimiothérapie concomitante par TMZ.

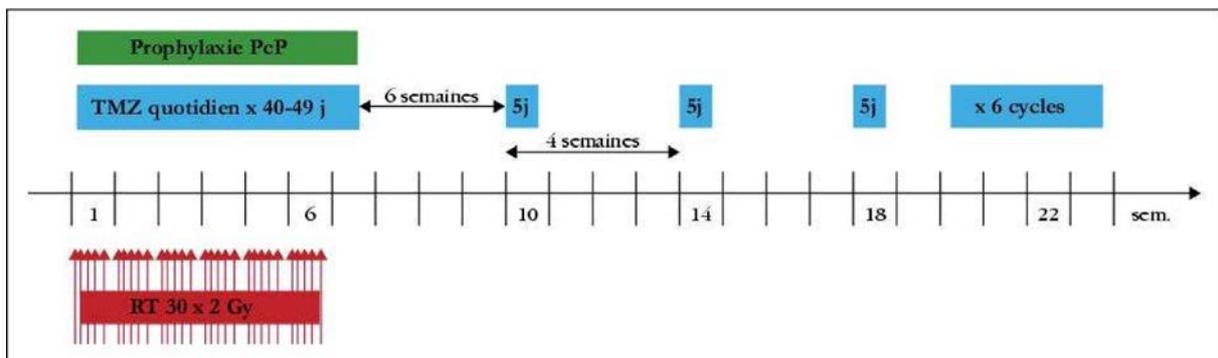


FIGURE 5: PROTOCOLE STUPP (EORTC-NCIC)(43)

### Classification RPA

Les classes pronostiques RPA (*recursive partitioning analysis*) ont été proposées en 1993 à partir de trois essais conduits par le groupe RTOG (*Radiation Therapy Oncology Group*) et se déclinent en six classes (44). Les patients sont classés en différentes catégories à partir de l'examen clinique, du minimal test (MMSE) et du compte rendu opératoire. Les glioblastomes sont classés dans les groupes III à VI, dont les pronostics sont de plus en plus péjoratifs.

Cette classification a été adaptée par le groupe de travail EORTC en 2006 et est la suivante (45) :

- Classe III : âge < 50 ans et PS (performance status) OMS = 0
- Classe IV : âge < 50 ans et PS OMS 1-2 ou âge > 50 ans et chirurgie complète ou partielle et MMS > 27
- Classe V : âge > 50 ans et MMS < 27 ou biopsie seule et PS OMS 1-2
- Classe VI : âge > 50 ans et PS OMS 3-4

Les patients appartenant aux classes III et IV doivent être traités par le protocole STUPP (21).

#### b. Cas particulier des patients âgés

Les patients de plus de 70 ans n'ont pas été pris en compte dans l'étude EORTC-NCIC. Actuellement, leur prise en charge optimale n'est pas bien définie (46).

La résection n'est pas systématiquement recommandée, la décision doit tenir compte de l'état général, des comorbidités, des signes neurologiques et des caractéristiques de la tumeur.

Une étude comparant la radiothérapie à des soins de support chez des patients de plus de 70 ans en bon état général a montré une amélioration significative de la survie, sans détérioration de la qualité de vie ou de l'état cognitif (47). Cela a permis d'établir comme standard la prise en charge par radiothérapie adjuvante des glioblastomes dans cette population. Chez les sujets jeunes, la dose standard de radiothérapie est de 60 Gy administrée en 30 fractions sur 6 semaines. Un essai prospectif chez des patients de plus de 60 ans comparant une radiothérapie standard à une radiothérapie hypofractionnée (40 Gy en 15 fractions sur 3 semaines) n'a pas montré de différence significative entre les médianes de survie (48).

L'intérêt de l'ajout du TMZ en concomitant ou adjuvant à la radiothérapie chez les sujets âgés n'a pas encore été établi.

Le premier essai de phase III randomisé de l'EORTC, dont les résultats n'ont pas encore été publiés, permettra peut-être de statuer sur ce point (49).

Un essai de phase III randomisé a comparé chez des sujets de plus de 60 ans en bon état général la chimiothérapie seule par TMZ, la radiothérapie standard et la radiothérapie hypofractionnée. Les médianes de survies n'étaient pas significativement différentes. En revanche, la méthylation du promoteur du gène codant pour MGMT a été retenue comme valeur prédictive dans le bras TMZ (50). Cet avantage a également été rapporté dans une méta-analyse récente réalisée à partir de 16 études (51). Ainsi, chez les patients présentant une méthylation du promoteur du gène *MGMT*, le TMZ seul serait plus efficace que la radiothérapie seule.

### c. Prise en charge des récurrences

Il faut distinguer la récurrence vraie, qui se définit comme une progression tumorale vraie, de la pseudo-progression, qui peut apparaître 1 à 12 semaines après la fin de la radio-chimiothérapie. En effet, il a été montré qu'une altération transitoire de la barrière hémato-encéphalique pouvait entraîner une majoration des lésions visibles à l'IRM, susceptibles de disparaître lors de la poursuite du traitement par TMZ. En cas de doute, l'IRM avec une séquence de perfusion peut être réalisée (52).

La mise à jour des critères d'évaluation de la réponse, publiée en 2010 par le groupe de travail RANO (*Response Assessment in Neuro Oncology*), suggère que dans les 12 semaines après le fin de la radiothérapie, la progression ne peut être déterminée que dans certains cas (53). Pour exemple, le Réseau de Cancérologie de Midi Pyrénées recommande qu'en dehors de cas particuliers, le traitement par TMZ soit poursuivi avec un contrôle par IRM à l'issue des 12 semaines après la fin de la radiothérapie (soit deux cycles de traitement adjuvant).

Contrairement à la prise en charge initiale du glioblastome, il n'existe pas de standard de traitement établi pour la récurrence. Le choix de la stratégie thérapeutique doit être systématiquement discuté en RCP et la possibilité d'inclure le patient dans un essai clinique doit être évaluée.

Les différents réseaux régionaux émettent donc leurs propres recommandations. Le Réseau Régional de Cancérologie Alsace (CAROL) a pris comme référentiel celui publié par l'ANOCEF, actualisé en décembre 2012 (40). Nous allons ici présenter les différentes options qui peuvent être envisagées dans le cadre de ce référentiel.

#### **- reprise chirurgicale**

Une reprise neurochirurgicale est à envisager si le patient est en bon état général et si une résection large et de bonne qualité est possible. Une étude réalisée sur 34 patients a amené les auteurs à définir un score aidant à la décision à partir de trois critères : MMSE < 2, volume de la tumeur < 50 cm<sup>3</sup> et KPS > 80% (54).

Toutefois, aucune étude n'affirme formellement l'intérêt d'une seconde résection chirurgicale chez les patients atteints de glioblastome (55).

#### **- Implants de Carmustine (GLIADEL®)**

Dans le cadre de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), le Gliadel® est indiqué en traitement d'appoint de la chirurgie chez les patients atteints d'un glioblastome multiforme récurrent attesté histologiquement pour lequel une résection chirurgicale est indiquée. Les implants sont positionnés au niveau de la cavité de résection. Une revue Cochrane publiée en 2011 a recensé un seul essai randomisé versus placebo ayant inclus 222 glioblastomes en récurrence. Aucun allongement significatif

de la survie n'a été montré avec le Gliadel® (HR 0,53 ; P = 0,2) (56). Toutefois, une méta analyse publiée plus récemment est arrivée à une conclusion différente. En effet, à partir de 60 études incluant à la fois des patients nouvellement diagnostiqués et en rechute, il est montré que le Gliadel® allonge les taux de survie de façon significative dans les deux groupes de patients (P=0,043) (57).

L'effet indésirable le plus fréquent est l'infection sur site opératoire.

#### **- ré-irradiation**

En fonction de la dose préalablement reçue, une ré-irradiation en condition stéréotaxique peut être réalisée. Elle peut être envisagée chez les patients ayant un score de Karnowsky (KPS) > à 60%, présentant une tumeur dont la taille est inférieure à 40 mm et pour qui la progression est apparue plus de six mois après la chirurgie (58). La radiothérapie en conditions stéréotaxiques et en mode fractionné, à moins de 4 Gy/fraction est à privilégier.

Une analyse rétrospective récente évaluant l'efficacité et la tolérance de la stéréo-radiothérapie en situation de récurrence de glioblastome, a conclu en un avantage potentiel sur la survie et de faibles taux de complications (59).

#### **- chimiothérapies et thérapies ciblées**

- Reprise du Témzolomide

Différents schémas ont été étudiés, schéma à dose standard et schéma à doses intensifiées. L'objectif de l'utilisation du TMZ à dose intensifiée est de saturer la MGMT et par conséquent de limiter la résistance (60).

- Dose standard : 50 - 200 mg/m<sup>2</sup>/j X 5 Jours toutes les 4 semaines

- Dose intensifiée :

- 100 à 150 mg/m<sup>2</sup>/j de J1 à J7 puis de J15 à J21. Reprise à J28
- 75 à 100 mg/m<sup>2</sup>/j pendant 21 jours / 28
- 40 - 50 mg/m<sup>2</sup>/j en continu

Selon une méta-analyse récente comparant ces trois schémas parmi 33 études, le 1<sup>er</sup> schéma correspondant à 7 jours de traitement suivi de 7 jours de repos serait supérieur au schéma standard en termes de survie sans progression à 6 mois (p=0,039) et à 12 mois (p=0,007). Le 2<sup>ème</sup> schéma correspondant à 21 jours de traitement serait supérieur au schéma standard en termes de taux de survie globale à 6 mois (p=0,005) et à 12 mois (p=0,004). Enfin, en termes de taux de réponse (réponse partielle et réponse complète) et de bénéfice clinique (réponse partielle, réponse complète et

stabilisation), il n'a pas été montré de différence significative entre le schéma standard et les deux autres.

Toutefois, le taux de lymphopénie de grade 3 - 4 est supérieur dans les schémas à dose intensifiée (61).

- Bélustine (LOMUSTINE®) : Agent alkylant, nitroso-urée.  
AMM : tumeurs cérébrales primitives et secondaires.  
Schéma standard : 130 mg/m<sup>2</sup>/j à J1 toutes les 6 semaines par voie orale en monothérapie. Le taux de réponse de la SSP à 6 mois après récurrence est évalué à 19%, et la survie après récurrence à 7,1 mois (58). La Bélustine présente une toxicité hématologique cumulative et un risque de fibrose pulmonaire.
- Carmustine (BICNU®) : Agent alkylant, nitroso-urée  
AMM : tumeurs cérébrales primitives et secondaires  
Soit 30 mg/m<sup>2</sup>/j par voie IV pendant 3 jours toutes les 6 semaines (schéma adopté dans les études EORTC)  
Soit 150 mg/m<sup>2</sup> par voie IV toutes les 6 semaines  
Les taux de réponse et la survie sont équivalents aux nitroso-urée PO (Belustine)
- Fotémustine (MUPHORAN®) : Agent alkylant, nitroso-urée  
AMM : tumeurs cérébrales malignes primitives.  
Schéma standard : 100 mg/m<sup>2</sup> J1-J7-J14 suivi 4 semaines plus tard par un traitement d'entretien par 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines.  
Selon deux études utilisant le schéma standard, les taux de réponse sont compris entre 48 et 62% et les médianes de survie globale entre 8,1 et 9,1 mois après le début du traitement par Fotémustine (62). La principale toxicité correspond à une myélosuppression donnant des thrombocytopénies de grade 3, neutropénie de grade 4 et anémie de grade 3.

- PCV : Procarbazine + Bélustine + Vincristine. Schéma standard : 1 cycle toutes les 6 semaines

Procarbazine (NATULAN®)

- ✓ Agent alkylant, dérivé de la méthylhydrazine
- ✓ AMM : tumeur cérébrale
- ✓ Posologie : 60 mg/ m<sup>2</sup>/j *per os* de J8 à J21

Bélustine (LOMUSTINE®) :

- ✓ Agent alkylant, nitroso-urée
- ✓ AMM : tumeurs cérébrales primitives et secondaires
- ✓ Posologie : 110 mg/m<sup>2</sup> à J1

Vincristine :

- ✓ Vincaalcaloïde
- ✓ AMM : pas d'indication dans les tumeurs cérébrales
- ✓ Posologie : 1,4 mg/m<sup>2</sup>/ j (max 2mg) à J8 et J29

Deux études rétrospectives reprenant une cohorte de 150 patients ont donné les résultats suivants : taux de SSP à 6 mois entre 30 et 38% et le taux de survie globale entre 7,6 et 7,9 mois (63,64). La toxicité est essentiellement hématologique (26% grade 3 et 4).

- Carboplatine + Etoposide

Carboplatine

- ✓ Agent alkylant, sel de platine
- ✓ AMM : pas d'indication dans les tumeurs cérébrales

Etoposide

- ✓ Inhibiteur de topoisomérase 2
- ✓ AMM : pas d'indication dans les tumeurs cérébrales

Cette association est mentionnée dans le référentiel de l'ANOCEF mais sans précision quant au schéma posologique qui diffère en fonction des essais. Selon les essais retenus, le taux de réponse (réponse partielle et réponse complète) est compris entre 20 et 30% mais l'impact sur la survie sans progression et la survie globale n'a pas été démontrée.

- Bévacicumab (AVASTIN®)

- ✓ Anti angiogénique
- ✓ AMM : pas d'indication dans les tumeurs cérébrales
- ✓ 10 mg/kg IV tous les 15 jours

L'association avec l'Irinotécan n'a pas été retenue par le référentiel ANOCEF. Aucune autre association avec le Bévacizumab n'a été retenue.

d. Traitements des récurrences : « recommandations » internationales

- National Comprehensive Cancer Network (NCCN) (65)

La version 2.2014 recommande, sur le même plan : Bévacizumab en monothérapie, Bévacizumab en association à une chimiothérapie (Irinotécan, Carmustine/Lomustine, Témzolomide), Témzolomide en monothérapie, Lomustine ou Carmustine en monothérapie, le schéma PCV ou une chimiothérapie à base de platine.

- European Association of Neuro-Oncology (EANO) (66)

Dans cet article publié en 2014, les auteurs rapportent les stratégies thérapeutiques utilisées en Europe. Les trois stratégies thérapeutiques utilisées sont le Témzolomide utilisé avec des schémas posologiques alternatifs, les chimiothérapies à base de nitroso-urées et le Bévacizumab.

- European Society for Medical Oncology (ESMO) (67)

Les recommandations publiées en 2014 par l'équipe de Stupp citent comme traitement de 2<sup>nd</sup> ligne le Témzolomide, le schéma PCV, les nitroso-urées en monothérapie et le Bévacizumab.

## **5) Evaluation de la réponse tumorale et suivi**

L'évaluation clinique post-thérapeutique et le suivi sont réalisés de façon multidisciplinaire par l'oncologue, neurochirurgien et radiothérapeute. L'INCa recommande une consultation annuelle avec le radiothérapeute.

Les premiers critères d'évaluation de la réponse au traitement, correspondants à ceux utilisés dans la plupart des essais cliniques, ont été proposés par Macdonald (68) en 1990. En 2010, le groupe de travail RANO (53) a publié de nouvelles recommandations d'évaluation de la réponse au traitement. L'évaluation de la réponse comporte des critères cliniques et des critères d'imagerie (tableau IV). En plus des consultations avec les différents spécialistes, il est recommandé de réaliser une IRM tous les

trois mois. Afin d'interpréter au mieux les résultats, les IRM doivent être réalisées dans le même centre.

TABLEAU IV : CRITERES D'ÉVALUATION DE LA REPONSE THERAPEUTIQUE (GROUPE RANO)

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM	Commentaires
<b>Réponse complète (RC)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration ou stabilité clinique</li> <li>- Sevrage complet des corticoïdes (sauf posologie de substitution)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste (T 1 gadolinium) pendant au moins 4 semaines</li> <li>- Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR</li> <li>- Pas de nouvelles lésions</li> </ul>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
<b>Réponse partielle (RP)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Amélioration ou stabilité clinique</li> <li>- Dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence</li> <li>- Pas de nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</li> <li>- Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes</li> </ul>	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
<b>Stabilité</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de réponse complète, partielle ou de progression</li> <li>- Dose stable ou diminuée des corticoïdes</li> </ul>	* Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR sous une dose stable ou diminuée de corticoïdes	
<b>Progression</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur (épilepsie, effets adverses de médicaments, complication des traitements, accident vasculaire, infection)</li> <li>- Augmentation de la dose des corticoïdes rendue nécessaire par la détérioration clinique</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles (soit avant le traitement, soit au moment de la meilleure réponse)</li> <li>- Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité : irradiation, démyélinisation, accident ischémique, infection, épilepsie, modifications post-opératoires, autres effets des traitements.</li> <li>- Toutes nouvelles lésions mesurables ou non mesurables</li> <li>- Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique</li> </ul>	

## II. Bévacizumab et Irinotécan

### 1) Néo-angiogenèse et Bévacizumab

#### a. Néo-angiogenèse

La néo-angiogenèse est un processus de croissance de nouveaux vaisseaux sanguins, à partir des vaisseaux pré-existants. Ce phénomène est utilisé par les tumeurs afin de se développer et de se disséminer. En effet, les néo-vaisseaux permettent les apports nutritifs, les apports en oxygène ainsi que l'élimination des déchets produits.

La néo-angiogenèse physiologique résulte d'un équilibre entre les facteurs pro et anti-angiogéniques. La néo-angiogenèse tumorale résulte d'un déséquilibre entre ces facteurs, aboutissant à l'augmentation de la production des facteurs pro-angiogéniques par le stroma tumoral.

Le principal facteur pro-angiogénique impliqué est le VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*). Le VEGF est sécrété en partie par les cellules tumorales gliales. En se liant aux récepteurs de type tyrosine-kinase (VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3) présents à la surface des cellules endothéliales, il favorise le recrutement, la multiplication et la migration des nouvelles cellules endothéliales nécessaires à la formation de nouveaux vaisseaux et à la croissance tumorale.

Les glioblastomes font partie des tumeurs les plus vascularisées. Les néo-vaisseaux formés sont structurellement et fonctionnellement anormaux. Il est établi que la présence d'un taux élevé de VEGF dans les tumeurs gliales est associé à un mauvais pronostic (69). La néo-angiogenèse tumorale constitue donc une véritable cible pour le traitement du glioblastome.

#### b. Bévacizumab (Avastin®)

Le Bévacizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé se liant au VEGF-A circulant. Il inhibe ainsi la liaison du VEGF à ses récepteurs à activité tyrosine kinase, VEGFR1 (Flt1) et VEGFR2 (Kdr). Cela induit la régression des vaisseaux tumoraux, la normalisation des vaisseaux tumoraux restants, l'inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux et par conséquent, de la croissance tumorale (70).

En Europe, la première indication du Bévacizumab a été obtenue en janvier 2005 dans le cancer colorectal métastatique. Des extensions d'indication ont ensuite été obtenues pour d'autres localisations : cancer du sein, cancer du poumon, cancer du rein, cancer de l'ovaire, des trompes de Fallope et cancer du col de l'utérus.

En 2009, le Bévacicumab a été approuvé par la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, pour le traitement des glioblastomes en rechute (71). L'autorisation s'est appuyée sur deux essais de phase II, l'essai pivot AVF3708g , et l'essai NCI 06-C-0064E (72). La première étude, ouverte, multicentrique, randomisée et non comparative avait comme objectif principal de déterminer le taux de réponse objective (réponse complète et partielle associée à une stabilisation ou diminution des corticoïdes) chez les patients atteints de glioblastome et traités lors de la rechute par Bévacicumab en monothérapie à la posologie de 10 mg/kg IV tous les 15 jours. 85 patients ont été inclus. L'analyse faite par la FDA a montré un taux de réponse objective de 25,9%. Les taux de SSP à 6 mois et la médiane de survie globale sont respectivement de 36% et 9,3 mois. Les résultats ont été publiés en 2009 par Friedman (73). Dans le second essai monocentrique ayant inclus 56 patients, seul le taux de réponse objective était évalué. Il a été estimé à 19,6%.

En Union Européenne, l'utilisation du Bévacicumab en traitement du glioblastome a été évaluée à deux reprises par l'*European Medicines Agency* (EMA). Une première extension d'indication a été demandée en 2009 pour l'utilisation du Bévacicumab en monothérapie ou en association à l'Irinotécan en traitement des patients atteints d'un glioblastome après rechute. Le CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human*) a refusé cette demande en s'appuyant sur la nature du critère de jugement principal de l'étude pivot (taux de réponse objective), ainsi que sur l'absence de bras contrôle. En 2014, une nouvelle demande d'extension d'indication a été faite pour l'utilisation du Bévacicumab en association au Témzolomide en première ligne de traitement des glioblastomes s'appuyant sur les résultats d'un essai de phase III, l'essai AVAGLIO (17). Le CHMP a également refusé cette indication s'appuyant sur l'absence de différence observée en survie globale. De plus, l'amélioration de la survie sans progression n'a pas été jugée pertinente en raison de la difficulté à apprécier la réponse tumorale en imagerie.

Trois essais de phase II et une étude rétrospective (73–76) ont évalué le Bévacicumab en monothérapie à la dose de 10mg/kg toutes les 2 semaines et de 15mg/kg toutes les 3 semaines.

Les taux de SSP à 6 mois sont compris entre 25% et 42,6%, avec une médiane de SSP comprise entre 2,8 et 4,2 mois et une médiane de survie globale comprise entre 6,5 et 9,2 mois. L'étude rétrospective menée par l'équipe de Chamberlain entre 2005 et 2008 sur une cohorte de 50 patients a retrouvé un taux de SSP à 6 mois de 42%, une SSP médiane de 1 mois et une survie globale médiane de 8,5 mois.

### Profil de tolérance

Selon le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)(70) du Bévacizumab, les effets indésirables les plus fréquemment observés sont : hypertension artérielle, fatigue ou asthénie, diarrhée, douleur abdominale. Les effets indésirables les plus graves rapportés dans le RCP sont les suivants : perforations gastro-intestinales, hémorragies et thromboembolies artérielles ou veineuses.

Dans les quatre études évaluant le Bévacizumab pour le traitement du glioblastome, les évènements de grade 3 et 4 étaient hypertension, évènements thromboemboliques et fatigue (30).

TABLEAU V : ETUDES EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DU BEVACIZUMAB EN MONOTHERAPIE (GLIOBLASTOME EN RECIDIVE)

Référence	Caractéristiques de l'étude	Age médian (ans)	Schéma posologique	Inclusions	1ère ligne	Score	n	Taux de réponse (%)	PFS6 (%)	mPFS (mois)	mOS (mois)	Toxicité
Cohen et al (2009)(71)	Phase II, ouvert, multicentrique, randomisé, non comparative (Etude pivotale FDA AIVF3708g)	54	2 bras (bev / bev +iri) mais seule le bras bev a été analysé : bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS ≥ 70%	85	RP : 25,9	36		9,3	Convulsion / fatigue / HTA / TVP
Cohen et al (2009)(71)	Phase II, ouvert, monocentrique, randomisé, non comparative ( NCI 06-C-0064E FDA)	54	bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ		56	19,6	NA	NA	NA	Convulsion / fatigue / HTA / TVP
Friedman et al (2009)(73)	Phase II, multicentrique, ouvert (AVF3708g)	54	bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS ≥ 70%	85	RC : 1,2 / RP : 27,1	42,6	4,2	9,2	Fatigue (45,2%) / maux de tête (36,9%) / HTA (29,8%)
Kreisl et al (2009)(74)	Phase II	53	bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS ≥ 60%	48	RC : 2 / RP : 33	29	3,7	7,2	Evènement thromboembolique, HTA
Raizer et al (2010)(75)	Phase II	52	bev 15mg/kg iv ts les 21 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS ≥ 60%	50		25	2,8	6,5	Fatigue / HTA / maux de tête
Chamberlain et al (2010)(76)	Rétrospectif (2005-2008)	64	bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS ≥ 60%	50	RC : 0 / RP : 42	42	11	8,5	Fatigue / leucopénie / HTA

Abréviations : Age m : Age médian ; SSP6 : survie sans progression à 6 mois après récidive ; mSSP : médiane de survie sans progression après récidive ;

mSG : médiane de survie globale après récidive ; m : mois ; bev : Bévacizumab ; iv : intra veineux ; RT : radiothérapie ; TMZ : Témzolomide ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; KPS : Karnofsky performance status à l'inclusion ; TVP : thrombose veineuse profonde

## 2) Irinotécan

L'Irinotécan est un cytotoxique, inhibiteur sélectif de l'ADN topoisomérase I, qui traverse la barrière hématoencéphalique. Il est indiqué en monothérapie ou en association dans le traitement du cancer colorectal (77). Selon le stade et le profil moléculaire de la tumeur, l'Irinotécan peut être associé au 5-fluorouracile, au Cetuximab ou au Bévacicumab. Associé au Bévacicumab et au 5-fluorouracile, l'Irinotécan est administré par perfusion intra veineuse toutes les deux semaines à une dose de 180 mg/m<sup>2</sup>.

L'Irinotécan a été étudié dans plusieurs essais de phase I et II, en monothérapie, pour le traitement du glioblastome récidivant.

Trois essais, conduits par l'équipe de Friedman en 1999 (78) et par l'équipe de Cloughesy en 2003 (79) ont conclu en une activité de l'Irinotécan associée à une faible toxicité. Le premier essai réalisé chez 60 patients avec comme schéma posologique 125 mg/m<sup>2</sup> d'Irinotécan toutes les semaines pendant quatre semaines suivi d'une pause de deux semaines a montré 15% de réponse partielle. L'équipe de Cloughesy a mené deux études, la première chez 14 patients proposant un schéma de 300 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines, et la seconde chez 26 patients avec le schéma identique mais possibilité d'une augmentation de dose par palier de 100 mg/m<sup>2</sup> en fonction des toxicités. Dans cette seconde étude, les doses se sont échelonnées entre 400 mg/m<sup>2</sup> et 1700 mg/m<sup>2</sup>. Les taux de réponse objective sont respectivement de 2% et 3% et les taux de réponse partielle également de 2% et 3%. D'autres études évaluant l'Irinotécan à des doses allant de 350 mg/m<sup>2</sup> à 750 mg/m<sup>2</sup> toutes les trois semaines ont conclu en une efficacité limitée de cette molécule en monothérapie (80–83). Les taux de réponses rapportés ne sont pas supérieurs à 15%, ces taux sont proches de ceux que l'on peut retrouver avec d'autres molécules (22) (Interferon-β, Carboplatine, Procarbazine).

L'Irinotécan est une prodrogue qui est métabolisée en métabolite actif SN-38 et métabolites inactifs, APC et SN-38 glucuronide (SN-38G). Les antiépileptiques inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Phénytoïne, Fosphénytoïne, Phénobarbital), qui sont souvent retrouvés chez les patients souffrant de glioblastome, interagissent avec le métabolisme de l'Irinotécan en augmentant les quantités de SN-38 (84). C'est pour cela que des posologies plus élevées sont appliquées lorsque ces anti-épileptiques sont associés.

### Profil de tolérance

Les effets indésirables relevés dans le RCP sont la survenue d'une diarrhée précoce et tardive (syndrome cholinergique), d'une neutropénie, d'une anémie, d'une thrombocytopénie, d'une alopecie et d'une fièvre en l'absence d'infection.

### **3) Rationnel de l'association Bévacizumab – Irinotécan**

L'hypothèse qui établit que, en normalisant la vascularisation tumorale, le Bévacizumab permettrait de réduire l'hypoxie tissulaire et d'augmenter la concentration intra-tumorale du cytotoxique, est actuellement controversée (85). En restaurant la structure de la barrière hémato-encéphalique, barrière d'avantage perméable dans le glioblastome du fait de son altération, le Bévacizumab ne faciliterait pas la pénétration intra-tumorale de l'Irinotécan. En revanche, la réduction de l'œdème de la tumeur due à l'anti-angiogénique permettrait une meilleure pénétration du cytotoxique (86).

L'Irinotécan se distingue du Témzolomide, utilisé en 1<sup>ère</sup> ligne, par son mécanisme d'action. L'utilisation d'un inhibiteur de la topoisomérase I permettrait de conserver une activité sur les cellules tumorales ayant développé une résistance aux alkylants.

L'association Bévacizumab-Irinotécan a l'AMM depuis 2005, en 1<sup>ère</sup> ligne de traitement du cancer colorectal métastatique, en association au 5-Fluorouracile. Le protocole est le suivant :

Bévacizumab 5 à 10 mg/kg IV tous les 15 jours + Irinotécan 180 mg/m<sup>2</sup> IV tous les 15 jours + 5-FU

En 2013, la FDA a étendu l'indication de cette association au traitement de 2<sup>nd</sup> ligne du cancer colorectal métastatique.

### **III. Revue de la littérature : Bévacizumab - Irinotécan**

L'association du Bévacizumab et de l'Irinotécan a fait l'objet de plusieurs essais cliniques de phase II au niveau international ainsi que d'études rétrospectives au sein de différents établissements de soins. Nous nous intéressons ici aux caractéristiques et aux résultats des études évaluant cette association dans le cadre du traitement du glioblastome récidivant.

Aucun des essais ne comporte de bras comparatif. Les résultats obtenus sont généralement comparés aux données historiques. Deux publications sont prises comme références dans les différents essais pour les données de survie.

Le premier article, une méta analyse publiée par l'équipe de E.T. Wong dans le *Journal of Clinical Oncology* en 1999 a rapporté les données de survie de patients atteints de gliome de grade III ou IV récidivant après radiothérapie et traités par diverses chimiothérapies (interféron- $\beta$ , Carboplatine, Procarbazine, Ménogaril) (22). Huit essais cliniques englobaient une cohorte de 225 glioblastomes et 150 astrocytomes anaplasiques. Concernant les glioblastomes, le taux de SSP à 6 mois était de 15% et la médiane de SSP de 9 semaines.

Le second article publié par l'équipe de WKA Yung en 2000 dans le *British Journal of Cancer* rapporte les résultats d'un essai de phase II comparant le Témzolomide à la Procarbazine, traitement de référence, chez les patients ayant un glioblastome en récurrence (23). 112 patients étaient inclus dans le bras Témzolomide (TMZ), et 113 patients dans le bras Procarbazine (PCB). Le taux de SSP à 6 mois était de 21 % pour le bras TMZ versus 8% pour le bras PCB. La médiane de SSP était de 12,4 semaines dans le bras TMZ et 8,32 semaines pour le bras PCB.

Les essais évaluant l'efficacité et la tolérance de l'association Bévécizumab - Irinotécan ont inclus des patients de plus de 18 ans, traités en première ligne par l'association Témzolomide – Radiothérapie. Certains essais imposaient un score de performance, indice KPS  $\geq$  70% ou score OMS  $\leq$  2. Le protocole de traitement est identique à tous les essais, administration de Bévécizumab en perfusion I.V à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines, associé à une administration d'Irinotécan en perfusion intraveineuse toutes les deux semaines. Comme dans les essais évaluant l'Irinotécan en monothérapie, la dose administrée d'Irinotécan est modifiée en fonction ou non d'une prescription concomitante d'antiépileptiques inducteurs enzymatiques, soit 125 mg/m<sup>2</sup> en absence d'inducteurs et 340 mg/m<sup>2</sup> en présence d'inducteurs. Seule l'étude rétrospective menée par l'équipe de Mayer présente un schéma posologique différent : Bévécizumab 5 à 10 mg/kg et Irinotécan 100 à 200 mg/m<sup>2</sup> ou 340 mg/m<sup>2</sup> (87). L'âge médian des cohortes pour les essais cliniques est compris entre 46 et 57 ans, et pour les cohortes des études rétrospectives entre 45 et 53 ans. Le premier essai évaluant l'association en traitement de 2<sup>ème</sup> ligne du glioblastome a été mené par Stark-Vance en 2005 sur 11 patients et a trouvé un taux de réponse de 43% (88). Seuls les taux de réponse ont été évalués (réponse complète, réponse partielle stabilisation). Vredenburg, en 2007, a mené un essai évaluant deux cohortes. Une première cohorte de patients traitées par Bévécizumab – Irinotécan selon le schéma classique, constituée par les 23 premiers patients inclus dans l'essai et une seconde cohorte de patients traités par Bévécizumab 15 mg/Kg toutes les trois semaines et Irinotécan à la dose classique à J1 J8 J22 et J29 constituée par les 12 patients suivants. Les résultats issus de la première cohorte ont tout d'abord été analysés. Le taux de SSP à 6 mois y est de 30%, la médiane de SSP de 4,7 mois et la médiane SG de 9,3 mois (89). Parallèlement, les résultats de la réunion de deux cohortes ont été analysés, retrouvant un taux de SSP à 6 mois de 46%, une médiane de SSP de 5,6 mois et la médiane de SG de 9,8 mois (90).

L'équipe de Friedman a publié, en 2009, une étude importante à double bras, comparant le Bévécizumab en monothérapie (bras 1, 85 patients) à l'association Bévécizumab-Irinotécan (bras 2, 82 patients) (73). Le taux de SSP à 6 mois qui atteint 50,3% trouvé dans le bras 2 est supérieur au taux de SSP du bras avec le Bévécizumab en monothérapie et supérieur aux résultats des autres essais présentés ici. La médiane de SSP obtenue est de 5,6 mois et la médiane SG de 8,7 mois.

Concernant les études rétrospectives, la plus importante a été réalisée dans 18 établissements de Bretagne et du Pays de la Loire entre 2007 et 2009 et concerne une cohorte de 162 patients (91,92). Le taux de SSP à 6 mois s'élève à 60%, la médiane de SSP à 5,6 mois et la médiane de SG à 8,1 mois. Pour les trois autres études rétrospectives, les taux de SSP à 6 mois sont compris entre 25 et 63,7%, la médiane de SSP entre 4 et 7,6 mois, et médiane de SG entre 7,7 et 11,5 mois (87,91,93).

Tous les essais, prospectifs ou rétrospectifs, ont montré des résultats d'efficacité supérieurs aux contrôles historiques (22,23).

En termes de tolérance, les effets indésirables communs à tous les essais incluent les accidents thromboemboliques (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde), une protéinurie de grade 2 à 3 ainsi qu'une hypertension artérielle. Des cas d'hémorragie cérébrale ont été rapportés. Des effets indésirables de type digestif sont survenus avec des nausées, vomissements, diarrhées. En termes de toxicité hématologique, il a été observé des neutropénies, lymphopénies et thrombocytopénies.

Il est intéressant de noter que dans l'essai comportant deux cohortes avec des schémas posologiques différents, la cohorte 2 (Bévacizumab 15 mg/Kg J1-J22 – Irinotécan 12/340 mg/m<sup>2</sup> J1-8-22 et 29) a présenté une meilleure tolérance (90).

Les études prospectives et rétrospectives évaluant le protocole Bévacizumab – Irinotécan sont synthétisées dans les tableaux ci-dessous.

Tableau VI : : ESSAIS CLINIQUES PROSPECTIFS EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L'ASSOCIATION BEVACIZUMAB-IRINOTECAN

Référence	Caractéristiques de l'étude	Age m (ans)	Schéma posologique	Inclusions	1ère ligne	Score	n	Taux de réponse (%)	SSP6 (%)	mSSP (m)	mSG (m)	Toxicité
Stark-Vance (2005) (88)	NA		bev 5mg/kg iv ts les 15jrs+ iri 125mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive			11	43	30	NA	NA	
Vredenburg et al (a) (2007) (89)	Phase II	49	bev 10mg/kg iv + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT +TMZ	KPS ≥ 60%	23	RC : 4,3 / RP : 56,5 / SM : 34,8 / PM : 4,3	30	4,7 (20s)	9,3 (40s)	Accident thromboembolique : EP (2), TVP (1), AVC (1) / protéinurie de grade 2 (2)
Vredenburg et al (b) (2007) (90)	Phase II - 2 cohortes	48	<b>Bras 1 :</b> bev 10mg/kg iv + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs / <b>Bras 2 :</b> bev 15mg/kg iv ts les 21 jrs + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> j1-8-22-29 (1 cycle = 6 semaines)	Gliome grade IV en récidive	RT +TMZ		C 1 : 23 / C 2 : 12	NA	46	5,6 (24s)	9,8 (42s)	protéinurie de grade 2-3; évènement thromboembolique, tox gastrointestinale - Meilleure tolérance pour la cohorte 2
Guiu et al (2008) (94)	Analyse de la réponse radiologique précoce à 2 mois - 8 équipes de l'ANOCEF	52	bev 10mg/kg iv + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade III-IV en récidive	RT et/ou TMZ		77 (49 GBM)	RC:1 / RP : 35 / SM : 39 / PM : 16	NA	NA	NA	Accident thromboembolique : TVP (4), EP(2), IDM (1) / Hémorragie cérébrale / Hématotoxicité grade III-IV (2)
Friedman et al (2009) (73)	Phase II, multicentrique, ouvert	57	bev 10mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive (1ère et 2ème)	RT+T MZ	KPS ≥ 70%	82	RC: 2,4 / RP : 35,4	50,3 (1ère récidive :49 - 2ème récidive : 57,1)	5,6	8,7	65,8% ≥ grade 3 - Convulsion (13,9%) / Neutropénie (8,9%) / Fatigue (8,9%) / Hémorragie cérébrale (3)
Poulsen et al (2009) (95)	Phase II, monocentrique (Danemark)	46	bev 10 mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade III-IV en récidive (2ème)	RT+T MZ	OMS ≤ 2	52	RC ou RP : 25	32 (grade IV : 40)	5,5	7,5 (grade IV : 7)	hémorragie cérébrale / Arythmie / Perforation intestinale / diarrhée
Moller et al (2012) (96)	Phase 2, multicentrique	51	bev 10 mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT + TMZ	OMS ≤ 2	32	25 (SM : 59)	28	5,2	7,9	grade 3-4 : Thrombose / Protéinurie / Neutropénie / Lymphopénie / Thrombocytémie

TABLEAU VII : ETUDES RETROSPECTIVES EVALUANT L'EFFICACITE ET LA TOLERANCE DE L'ASSOCIATION BEVACIZUMAB-IRINOTECAN

Référence	Caractéristiques de l'étude	Age m (ans)	Schéma posologique	Inclusions	1ère ligne	Score	n	Taux de réponse (%)	SSP6 (%)	mSSP (m)	mSG (m)	Toxicité
<b>Mayer et al (2008) (87)</b>	Rétrospectif (2005-2007 New Haven, USA)	50	bev 5-10mg/kg iv + iri 100-200/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ		31	NA	25	4	8	Accident thromboembolique : IDM (1), veineux (4) / Hémorragie intra cérébrale (5)
<b>Zuniga et al (2009) (97)</b>	Rétrospectif (2005 - 2008, Hôpital Henri Ford, USA)	53	bev 10 mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	KPS > 50%	37	RC : 5 / RP : 62 / SM 16 / PM : 8	63,7	7,6	11,5	HTA grade 2-3 (13) / Protéinurie grade III (1) / Perforation gastro intestinale (1) / nausées-vomissements sévères (4)
<b>Grudé et al (2010) (91)</b>	Rétrospectif (2007-2009, 18 établissements : bretagne/pays de la loire)	53	bev 10 mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ		162		60	5,6	8,1	grade 3-4 : HTA (2) / Hématologique (21) / Digestif (11) / Accident thromboembolique : EP (2), TVP (2), AI(1)
<b>Mesti et al (2015) (93)</b>	Rétrospectif (2008-2011, Slovénie)	44,7	bev 10 mg/kg iv ts les 15 jrs + iri 125/340 mg/m <sup>2</sup> iv ts les 15 jrs	Gliome grade IV en récidive	RT+TMZ	OMS ≤ 2	13		52,6	6,8	7,7	Hématologique / HTA / Protéinurie / Vomissement / Diarrhée

Abréviations : Age m : Age médian ; SSP6 : survie sans progression à 6 mois ; mSSP : survie sans progression médiane après récidive ; mSG : survie globale médiane après récidive ; m : mois ; bev : Bévacizumab ; iri : Irinotécan ; iv : intra veineux ; RT : radiothérapie ; TMZ : Témzolomide ; KPS : Karnofsky performance status à l'inclusion ; RC : réponse complète ; RP : réponse partielle ; SM : stabilisation de la maladie ; PM : progression de la maladie ; IDM : infarctus du myocarde, EP : embolie pulmonaire ; TVP : thrombose veineuse profonde ; AI : accident ischémique

Le Bévacicumab a par ailleurs été étudié plus récemment en association avec un autre cytotoxique, la Lomustine, dans un essai clinique de phase II multicentrique, non comparatif (BELOB) (98). Cet essai, publié en 2014 par une équipe hollandaise, a évalué trois stratégies médicamenteuses chez 148 patients atteints d'un glioblastome en première rechute : Bévacicumab en monothérapie (n=50), Lomustine en monothérapie (n=46) et l'association Bévacicumab – Lomustine (n=52). Le Bévacicumab était administré en perfusion I.V à la dose de 10 mg/kg toutes les deux semaines, la posologie de Lomustine a été diminuée de 110 mg/m<sup>2</sup> toutes les six semaines par voie orale à 90 mg/m<sup>2</sup> toutes les six semaines pour des raisons de toxicité. La survie globale à 9 mois, qui était le critère de jugement principal, a été de 38% chez les patients traités par le Bévacicumab en monothérapie, de 43% chez patients traités par la Lomustine en monothérapie et de 63% chez les patients traités par l'association (supérieur au seuil fixé à 55%, devant permettre de considérer le traitement comme prometteur). Les médianes de SSP étaient respectivement de 3 mois, 1 mois et 4 mois et les médianes de SG respectivement de 8 mois, 8 mois et 12 mois dans les groupes de traitement par Bévacicumab seul, lomustine seule ou l'association des deux traitements. Les auteurs ont conclu que les résultats intéressants justifiaient la mise en place d'un essai de phase III.

#### **IV. Utilisation hors AMM du Bévacicumab**

Le Bévacicumab est inscrit sur la liste des agents anticancéreux hors groupe homogène de séjour (GHS), facturés en sus de la tarification à l'activité (T2A). Le remboursement par l'assurance maladie de ces molécules onéreuses implique, de la part de l'établissement de santé, une justification d'utilisation et le respect du le Contrat de Bon Usage (CBU) des médicaments et des produits et prestations. Le CBU, mentionné à l'article L. 162-22-7 (99) du code de la sécurité sociale, est conclu entre l'Agence Régionale de Santé (ARS), l'assurance maladie et l'établissement de soins. En contrepartie du respect des engagements souscrits par l'établissement de santé, le remboursement intégral de la part prise en charge par les régimes obligatoires d'assurance maladie est garanti à l'établissement. Si l'ARS constate des prescriptions non conformes aux référentiels, elle peut conclure un avenant annuel au CBU comportant des mesures nécessaires à l'amélioration des pratiques de prescription. Une retenue financière peut être appliquée.

Concernant les prescriptions, quatre situations sont possibles :

- Les indications de l'AMM
- Les situations temporairement acceptables (protocoles thérapeutiques temporaires (PTT), recommandations temporaires d'utilisation (RTU)) définies par la Haute Autorité de Santé (HAS), l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits (ANSM) ou l'Institut National du Cancer (INCa)
- Les prescriptions hors référentiel. En l'absence d'alternative pour le patient, lorsque le prescripteur ne se conforme pas aux dispositions précédentes, il porte au dossier médical l'argumentation qui l'a conduit à prescrire, en faisant référence aux travaux des sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture
- Les situations non acceptables pour lesquelles le rapport bénéfice/risque est défavorable

L'instruction n° DSS/1C/DGOS/PF2/2015/265 du 31 juillet 2015 (100) relative à la mise en œuvre en 2015 des dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage demande aux ARS de poursuivre le suivi et le contrôle des pratiques de prescription des produits de la liste en sus. Il est proposé de suivre plus particulièrement six molécules dites « traceurs » : AVASTIN® (Bévacizumab), SOLIRIS® (Eculizumab) YERVOY® (Ipilimumab), JEVTANA® (Cabazitaxel), PERJETA® (Pertuzumab), KADCYLA® (Trastuzumab emtansine).

Afin d'avoir un aperçu des prescriptions non conformes au référentiel de bon usage, l'instruction n°36 du 31 janvier 2013 a prévu l'organisation d'une enquête nationale pilotée par les Observatoires des Médicaments, des Dispositifs médicaux et de l'Innovation Thérapeutique (OMEDIT).

Le recueil concernait les six médicaments traceurs de l'année 2013 : ALIMTA® (Pemetrexed), AVASTIN® (Bévacizumab), ERBITUX® (Cetuximab), HERCEPTIN® (Trastuzumab), MABTHERA® (Rituximab), VECTIBIX® (Panitumumab) et a été réalisé dans 19 régions sur 26, sur une période de trois mois de décembre 2013 à février 2014) (101).

Parmi les six médicaments traceurs, le Bévacizumab représente le médicament le plus prescrit hors référentiel. Sur 6694 prescriptions, 16,4% relèvent de situations hors AMM, principalement dues à l'utilisation dans le glioblastome. En effet, 7% des patients ont été traités par Bévacizumab dans le cadre d'une tumeur cérébrale. Les glioblastomes en rechute représentent 86% de l'échantillon.

Faisant suite à cette enquête et à de nouvelles données publiées depuis l'évaluation par l'EMA en 2009 (essai BELOB (98)), l'INCa a fait une demande de Recommandation Temporaire d'Utilisation (RTU) pour le Bévacizumab en traitement des glioblastomes en rechute, sans préciser les modalités d'utilisation (association et/ou monothérapie). Cette demande a été effectuée en avril 2015 auprès de l'ANSM et

énonce que le pronostic sombre de la pathologie, l'absence d'alternative et le fait que des référentiels recommandent le Bévacizumab dans cette indication explique le nombre important de prescriptions hors AMM observées en France. La population cible est estimée à 1500 nouveaux patients par an.

En France, il existe une véritable disparité régionale. Selon les recommandations locales, l'indication du Bévacizumab dans les tumeurs cérébrales n'est pas acceptée (ex : CHU de Besançon), est acceptée pour toutes les formes de tumeurs cérébrales, ou est acceptée en deuxième ligne pour le glioblastome mais n'est pas acceptée pour l'oligodendrogliome (ex : OMEDIT ALSACE). L'autorisation de l'utilisation s'appuie sur les publications de Vredenburgh (89,90).

L'équipe pharmaceutique du Centre Paul Strauss a souhaité évaluer l'impact économique des prescriptions de Bévacizumab en regard des indications et des recommandations, en réalisant une étude rétrospective (102). Entre janvier 2013 et juin 2013, 59 patients ont été traité par Bévacizumab. 20% des prescriptions concernait les tumeurs cérébrales, 13% des indications dans le cadre de la 2<sup>ème</sup> ligne de traitement du glioblastome, considérées comme temporairement acceptables, et 7% des indications dans le cadre du traitement de l'oligodendrogliome, considérées comme non acceptables selon le référentiel de l'OMEDIT Alsace, en vigueur à cette période.

L'utilisation du Bévacizumab dans ces indications à un impact financier considérable. En effet, au Centre Paul Strauss et sur la période d'étude, un tiers des dépenses totales du Bévacizumab est lié aux tumeurs cérébrales. A noter que le Bévacizumab est responsable de 50% des dépenses de médicaments de la liste en sus.

Au regard des conséquences financières dans cette indication qui n'a pas l'aval des autorités de santé, nous avons souhaité évaluer le bénéfice apporté par l'utilisation du Bévacizumab associé à l'Irinotécan chez les patients atteint de glioblastome ayant récidivé.

## **PARTIE 2 : ETUDE RETROSPECTIVE**

## **I. Objectifs**

L'objectif principal de cette étude est de réaliser une analyse de la survie globale au sein de la cohorte de patients du Centre Paul Strauss (CPS) traités en 2<sup>ème</sup> ligne par le protocole Bévacizumab – Irinotécan pour leur glioblastome entre 2007 et 2013. La médiane de survie globale sera comparée à celle des différentes études prospectives et rétrospectives évaluant le même schéma thérapeutique.

Secondairement, nous chercherons à établir l'influence de plusieurs variables sur la survie déterminant d'éventuels sous-groupes avec un meilleur pronostic. La survie sans progression sera également évaluée en comparaison des études précédentes.

Enfin, cette étude a pour objet de décrire la prise en charge de ces patients au CPS (schéma thérapeutique, tolérance).

## **II. Matériel et méthode**

### **1) Sélection de la population de l'étude**

Afin de sélectionner la population de l'étude, une requête est réalisée à partir du logiciel de prescription de chimiothérapie qui était en vigueur au CPS jusqu'en février 2014, le logiciel AS400®.

L'objectif de la requête est d'établir la cohorte de patients traités par le protocole « Bévacizumab (bev) – Irinotécan (iri) », pour la localisation « encéphale », de janvier 2007 à décembre 2013 au CPS.

Deux protocoles « bev-iri » régulièrement prescrits sont retenus :

- bev 10 mg/kg + iri 125mg/ m<sup>2</sup>; J1-J15
- bev 15 mg/kg J1 + iri 125 mg/m<sup>2</sup> J1-J8; J1=J22

Seuls les patients dont le diagnostic de glioblastome a été posé sont sélectionnés. Le diagnostic doit être établi par analyse anatomopathologique après exérèse tumorale ou biopsie.

Les patients ayant été inclus dans un essai clinique durant la prise en charge de leur glioblastome sont exclus de l'étude.

Les patients n'ayant pas été traités, en première ligne, par le protocole standard (STUPP = chimiothérapie concomitante à la radiothérapie) sont exclus également.

Les patients inclus dans la cohorte sont donc définis par les caractéristiques suivantes : diagnostic anatomopathologique de glioblastome, traité en première ligne par Témzolomide associé à la radiothérapie, récidivant, dont la récurrence est traitée par l'association Bévacizumab - Irinotécan entre janvier 2007 et décembre 2013 et n'ayant pas participé à un essai thérapeutique pour la prise en charge du glioblastome.

## **2) Description de la grille de recueil**

Le recueil des données est effectué à partir de quatre sources : le dossier patient informatisé, le dossier patient papier, les archives de chimiothérapie du logiciel AS400® utilisé au CPS jusqu'en février 2014 et le logiciel de prescription des chimiothérapies CHIMIO® utilisé au CPS depuis février 2014.

La grille de recueil comporte différents items permettant d'établir les caractéristiques des patients, les caractéristiques et la prise en charge de la tumeur primitive, la prise en charge de la récurrence ainsi que les données de tolérance (cf. ANNEXE).

Dans un premier temps, les données recueillies portent sur le patient : numéro de dossier, date de naissance, sexe. Les comorbidités associées sont classées en trois catégories : métabolique, cardiovasculaire et carcinologique.

Les données permettant de décrire les caractéristiques de la tumeur primitive sont les suivantes : date de diagnostic du glioblastome (date de l'analyse anatomopathologique), antécédent ou non de gliome de bas grade, méthylation ou non du promoteur du gène *MGMT*. L'information concernant le statut *MGMT* étant incomplète dans certains dossiers de patient, une requête auprès du laboratoire de biologie moléculaire du CHU de Strasbourg en charge de cette analyse a été effectuée. Le laboratoire considère qu'il y a présence de méthylation lorsque le rapport ADN méthylé sur ADN non méthylé est supérieur à 5%. La recherche de la co-délétion 1p19q n'a pas été relevée car cette altération n'est pas caractéristique des glioblastomes et n'influence pas leur pronostic. La prise de traitement anti-épileptique est également renseignée, distinguant les anti-épileptiques inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Phénytoïne, Fosphénytoïne, Phénobarbital) et les non inducteurs enzymatiques.

Afin de décrire la prise en charge de la tumeur primitive, différentes informations sont recueillies : le type de chirurgie (simple biopsie, chirurgie partielle ou chirurgie complète), la date de début et de fin du traitement post-opératoire par TMZ et radiothérapie ainsi que le nombre de cycles de TMZ en traitement d'entretien réalisés. La date de fin de traitement post-opératoire correspond à la date de fin du dernier cycle de TMZ.

La seconde partie du recueil de données s'intéresse à la récurrence. La date de la récurrence correspondant à la date de l'IRM l'objectivant, ainsi que le score pronostic OMS du patient au moment de la récurrence sont relevés. Pour chaque patient, l'existence d'une reprise chirurgicale, d'une ré-irradiation ainsi que la mise en place d'implants de Carmustine (Gliadel®) sont recherchés. Toutes les lignes de traitement administrées sont relevées ainsi que le nombre total d'administrations pour chaque protocole. Concernant le protocole bev-iri, le schéma posologique choisi lors de l'initiation est également précisé. Les dates de début et de fin de traitement par Bévacizumab sont recueillies, ainsi que le motif d'arrêt : décès, progression, toxicité. En cas de progression, la date correspondant à la date de l'IRM objectivant la progression sous Bévacizumab est renseignée. En l'absence d'imagerie, la date correspond à la consultation ayant conclu en une progression clinique.

Enfin, la date de dernières nouvelles (DDN) ainsi que le statut du patient à la DDN (décédé, vivant, perdu de vue) sont recueillis.

La troisième partie du recueil de données s'intéresse aux données de tolérance sous Bévacizumab - Irinotécan. La toxicité est évaluée et gradée selon la *Common terminology criteria for adverse events* (CTCAE v 4.03 juin 2010 (103)). Lorsque la toxicité n'est pas gradée dans le dossier patient, il est défini qu'il s'agit d'une toxicité de grade supérieur à 2 lorsqu'il y a eu une intervention médicale.

### **3) Saisie et traitement des données**

Les données sont saisies dans un tableur Excel.

L'analyse de survie a été réalisée avec le logiciel SAS Version 9.3 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) avec l'aide du Pr Michel VELTEN.

Pour l'analyse des différents délais, la méthode de Kaplan-Meier a été utilisée.

Les délais recherchés sont les suivants :

- **Survie sans progression après récurrence** : délai entre l'initiation du protocole Bévacizumab - Irinotécan et la progression ou décès.
- **Survie après récurrence** : délai entre la mise en route du protocole Bévacizumab - Irinotécan et la date de dernières nouvelles
- **Survie sans progression** : délai entre l'initiation du protocole STUPP et la date de récurrence
- **Survie globale** : délai entre diagnostic initial de glioblastome et la date de dernières nouvelles

Les comparaisons ont été effectuées avec le test du log-rank. Une valeur de p inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

### III. Résultats

#### 1) Description de la population

Cette étude rétrospective a inclus 82 patients. Parmi les patients répondant aux critères de glioblastome récidivant traité par bev-iri, 14 patients sont exclus de l'étude. En effet, 10 patients ont participé à des essais cliniques, 2 patients n'ont pas été traités par le protocole STUPP mais par l'association de TMZ et de Cisplatine et 2 patients sont perdus de vue.

55 patients étaient des hommes et 27 des femmes, soit un sex-ratio de 2 hommes pour 1 femme. L'âge médian au moment du diagnostic du glioblastome était de 59 ans avec des extrêmes allant de 25 à 80 ans.

Pour 5 patients de l'étude, le glioblastome est survenu après un gliome de bas grade, correspondant donc à un glioblastome secondaire.

Les comorbidités ont été relevées et regroupées en trois catégories : comorbidités de type métabolique (diabète, hypercholestérolémie), de type cardiovasculaire (hypertension artérielle, troubles du rythme, cardiopathie) et de type carcinologique (adénome prostatique, mélanome, tumeur phyllode, adénocarcinome du colon, carcinome de la thyroïde). Plus de la moitié des patients (62%) ne présentent aucune comorbidité, 24 (29%) présentent un seul type de comorbidité, 6 (7%) présentent deux types de comorbidités et seulement 1 patient présente trois types de comorbidités associés. L'hypertension artérielle, présente chez 18% des patients, est la comorbidité la plus fréquente, suivie de l'hypercholestérolémie, présente chez 13% des patients.

Une des conséquences de la tumeur peut être l'apparition de crises d'épilepsie, qui sont contrôlées par la prise d'anti-épileptiques. Certains de ces anti-épileptiques, inducteurs enzymatiques, entrent en interaction avec d'autres molécules, notamment l'Irinotécan. Sur 64 patients recevant des antiépileptiques (78% des patients de la cohorte) lors de l'initiation du protocole bev-iri, les anti-épileptiques inducteurs enzymatiques ont été prescrits seulement pour 6 patients (9%).

Le score de performance, établi à partir de l'échelle de l'OMS, a été relevé au moment de l'initiation du protocole bev-iri. Pour la plupart des patients (94%), le traitement a été initié alors qu'ils présentaient un score inférieur ou égal à 2. Cinq patients présentaient un état clinique et fonctionnel équivalent à un score OMS de 0. Aucun patient ne présentait un score OMS 4.

Ces caractéristiques sont synthétisées dans le tableau VIII.

TABLEAU VIII : CARACTERISTIQUES DES PATIENTS DE L'ETUDE

<b>Nombre de patients</b>	<b>82</b>	
<b>Age</b>	<b>ans</b>	
<b>Médian</b>	59	
<b>Extrêmes</b>	25-80	
<b>Sexe</b>	<b>nb patients</b>	
<b>Femmes</b>	27	
<b>Hommes</b>	55	
<b>Comorbidités</b>	<b>nb patients</b>	<b>%</b>
<b>Métabolique</b>	14	<b>17</b>
<b>Cardiovasculaire</b>	17	<b>21</b>
<b>Carcinologique</b>	8	<b>10</b>
<b>Aucune</b>	51	<b>62</b>
<b>Antiépileptiques</b>	<b>nb patients</b>	<b>%</b>
<b>Absence</b>	18	<b>22</b>
<b>Présence</b>	64	<b>78</b>
<b>Induct. enzymatiques</b>	6	<b>9</b>
<b>Non induct. enzymatiques</b>	58	<b>91</b>
<b>Score OMS</b>	<b>nb patients</b>	<b>%</b>
<b>0</b>	5	<b>6</b>
<b>1</b>	58	<b>71</b>
<b>2</b>	14	<b>17</b>
<b>3</b>	5	<b>6</b>
<b>4</b>	0	<b>0</b>

Concernant les caractéristiques moléculaires de la tumeur, le résultat de la recherche de méthylation du promoteur du gène *MGMT* a été retrouvé chez 58 patients de l'étude (71%). Le laboratoire de biologie moléculaire effectuant l'analyse n'a pas retrouvé cette information pour 20 patients et 4 patients étaient inconnus du système informatique (patients pour lesquels le diagnostic a probablement été réalisé dans un autre centre). Parmi les tumeurs pour lesquelles nous avons le résultat, 40% présentaient une méthylation (meilleure réponse théorique au protocole STUPP) et 60% ne présentaient pas de méthylation du promoteur du gène *MGMT*.

TABLEAU IX : METHYLATION DU PROMOTEUR DU GENE MGMT CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE

<b>Statut MGMT</b>	<b>Nb patients</b>	<b>%</b>
<b>Connu</b>	<b>58</b>	<b>71</b>
<b>Méthylé</b>	23	40%
<b>Non méthylé</b>	35	60%
<b>Inconnu</b>	<b>24</b>	<b>29</b>

## 2) Prise en charge de la tumeur initiale

La première étape de la prise en charge thérapeutique est la résection chirurgicale de la tumeur. Le délai entre les premiers éléments diagnostics (clinique et imagerie) et la résection chirurgicale ne peut être établi, en effet, la date de diagnostic retenue pour l'étude correspond à la date de l'analyse anatomopathologique réalisée sur la biopsie ou la pièce opératoire. Treize patients (16%) ont bénéficié d'une biopsie, 33 patients (40%) d'une résection chirurgicale partielle et 36 patients (44%) d'une résection chirurgicale totale.

Tous les patients ont été traités par le protocole STUPP (critère d'inclusion). Le délai moyen entre le diagnostic de la tumeur initiale et l'initiation de la radio-chimiothérapie concomitante est de 48,3 jours et varie entre 17 et 79 jours (figure 6). Le délai médian est de 47 jours. Selon les recommandations de l'ANOCEF, le protocole STUPP doit être initié dans les 42 jours après le diagnostic.

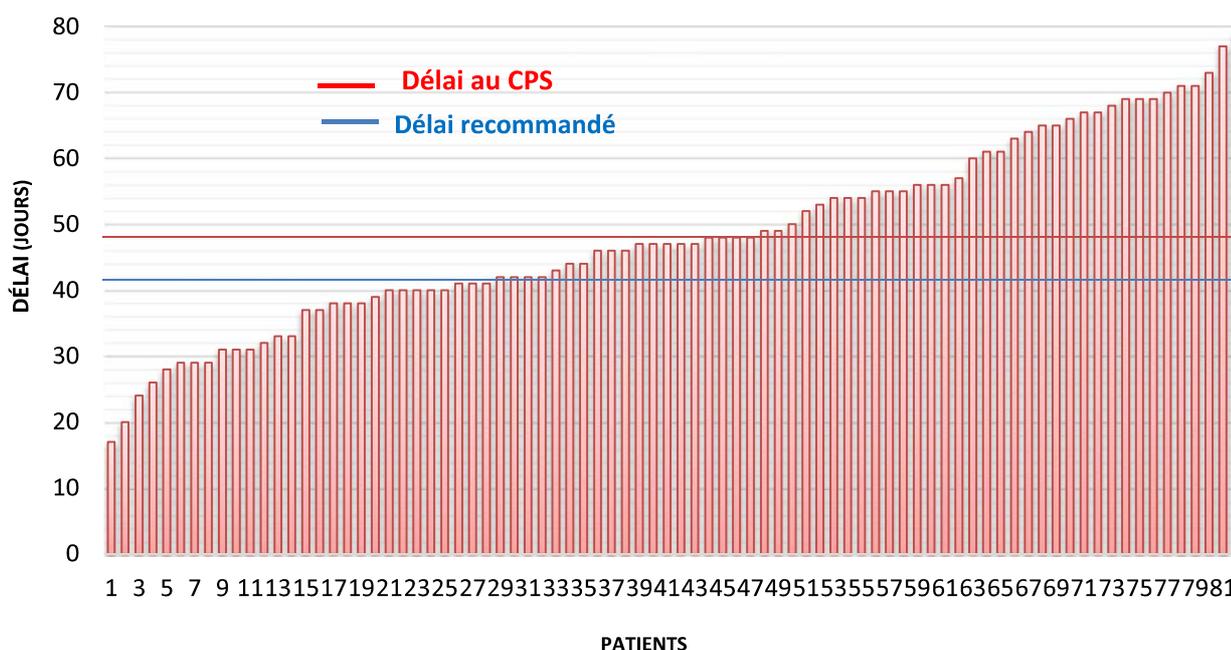


FIGURE 6 : DELAI (JOURS) ENTRE LE DIAGNOSTIC DE LA TUMEUR INITIALE ET L'INITIATION DU PROTOCOLE STUPP POUR LES PATIENTS DE L'ETUDE

Les séances de radiothérapies conformationnelles ont été effectuées au Centre Paul Strauss, à raison d'une dose de 2Gy par séance durant 30 séances, associées à la prise de TMZ à une dose de 75mg/m<sup>2</sup> par jour. Selon le protocole STUPP, 6 cycles de TMZ sont administrés lors de la phase adjuvante. Dans

certains cas, le traitement peut être poursuivi jusqu'à 12 cycles. Dans cette étude, la phase adjuvante compte, en moyenne, 5 cycles de TMZ mais varie entre 1 et 12 cycles selon les patients.

Soixante-douze patients de la cohorte (88%) ont eu entre 1 et 6 cycles mais 38 patients (46%) ont bénéficié de moins de 5 cycles. Parmi ces patients, 4 ont bénéficié d'un seul cycle de TMZ. Un patient pour cause de pneumocystose et les 3 autres patients en raison d'une progression précoce.

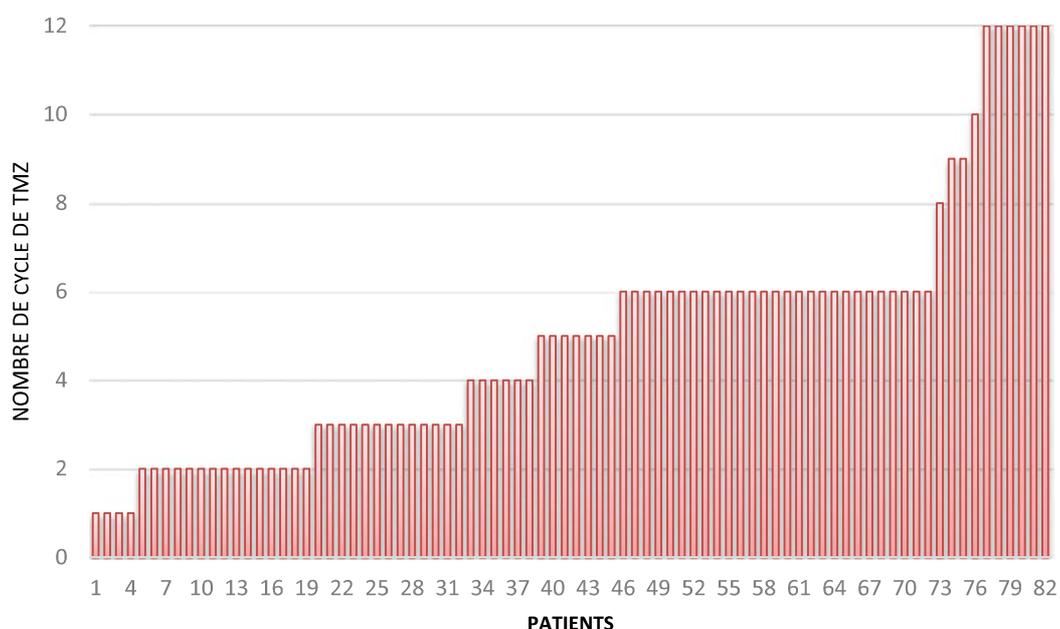


FIGURE 7 : NOMBRE DE CYCLES DE TEMOZOLOMIDE PAR PATIENT DURANT LA PHASE ADJUVANTE DU PROTOCOLE STUPP

Le TMZ a été repris après progression pour 8 patients de l'étude. Tous avaient bénéficié d'un protocole STUPP complet (6 cycles pour 6 patients, 9 cycles pour 1 patient et 12 cycles pour 1 patient). Cette reprise est généralement initiée après une récurrence chez des patients qui n'ont bénéficié que d'une résection partielle et/ou qui ont bien toléré le TMZ. Deux patients ont bénéficié de 2 cycles supplémentaires, trois patients de 3 cycles, un patient de 5 cycles et deux patients de 6 cycles.

### 3) Récidive

#### a. Caractéristiques

Une nouvelle résection chirurgicale a pu être réalisée pour 19 patients soit 23% des patients de la cohorte. Parmi ces 19 patients, seulement 4 ont bénéficié de la pose d'implants de Carmustine (Gliadel®) en traitement d'appoint de la chirurgie.

Une ré-irradiation peut également être réalisée lors de la prise en charge de la récurrence. 8 patients de l'étude ont bénéficié d'une ré-irradiation en conditions stéréotaxiques. La ré-irradiation a été réalisée à différents moments : avant la caractérisation de la progression ayant conduit au traitement par Bev-Iri pour 5 patients, entre la caractérisation de la progression et le traitement par Bev-Iri pour 1 patient et après la fin du traitement par Bev-Iri pour 3 patients.

TABLEAU XI : CARACTERISTIQUES DE LA PRISE EN CHARGE DE LA RECURRENCE (CHIRURGIE, GLIADEL®, RE-IRRADIATION)

	Nb de patients	%
<b>Chirurgie</b>		
Oui	19	23%
Non	63	77%
<b>Gliadel®</b>		
Oui	4	5%
Non	78	95%
<b>Ré-irradiation</b>		
Oui	8	10%
Non	74	90%

b. Quels traitements après progression ?

Les lignes de traitements post-progression ont été relevées. Les patients ont pu bénéficier jusqu'à cinq lignes de traitement différentes au cours de leurs parcours. A noter qu'au moment de l'analyse des données, deux patients étaient encore vivants, l'un en était à sa troisième ligne de traitement et l'autre à sa quatrième ligne. Etant donné les critères d'inclusion, la totalité des patients ont bénéficié d'une deuxième ligne. En revanche, seulement 55% des patients ont bénéficié d'une troisième ligne, 10% d'une quatrième ligne et 2% d'une cinquième ligne.

Huit protocoles différents sont utilisés lors des progressions. L'utilisation du Bévacicumab en maintenance, après arrêt de la chimiothérapie associée (Irinotécan ou Lomustine) n'est pas prise en compte comme un nouveau protocole ou comme une nouvelle ligne de traitement.

Les protocoles sont résumés dans le tableau suivant :

TABLEAU X : PROTOCOLES UTILISES AU CENTRE PAUL STRAUSS DANS LE TRAITEMENT DES GLIOBLASTOMES A PARTIR DE LA 2EME LIGNE

Protocole	Fréquence	Molécule	Dose	Schéma		
<b>Bev-Iri</b>	J1 = 15	<i>Bévacizumab</i>	10 mg/kg	J1		
		<i>Irinotécan</i>	125 mg/m <sup>2</sup>	J1		
	J1 = J21	<i>Bévacizumab</i>	15 mg/kg	J1		
		<i>Irinotécan</i>	125 mg/m <sup>2</sup>	J1	J8	
<b>Carbo-Vp16</b>	J1 = J21	<i>Carboplatine</i>	AUC = 5	J1		
		<i>Etoposide</i>	120 mg/ m <sup>2</sup>	J1 à J3		
<b>PCV</b>	J1 = J42	<i>Lomustine</i>	110 mg/ m <sup>2</sup>	J1		
		<i>Vincristine</i>	1,4 mg/ m <sup>2</sup>	J8	J22	
		<i>Procarbazine</i>	60 mg/ m <sup>2</sup>	J8 à J21		
<b>Carmustine</b>	J1 = J42	<i>Carmustine</i>	200 mg/ m <sup>2</sup>	J1		
<b>Bev-Lom</b>	J1 = J42	<i>Bévacizumab</i>	10 mg/kg	J1	J14	J28
		<i>Lomustine</i>	80 mg/ m <sup>2</sup>	J1		
<b>Bev-Carbo</b>	J1 = J28	<i>Bévacizumab</i>	10 mg/kg	J1		
		<i>Carboplatine</i>	AUC = 4	J1		
<b>Fotémustine</b>	J1 = J28	<i>Fotémustine</i>				
		Attaque	100 mg/ m <sup>2</sup>	J1	J8	J15
		Entretien	100 mg/ m <sup>2</sup>	J1		

Le détail des protocoles prescrits par ligne de traitement est représenté dans les figures 8, 9 et 10.

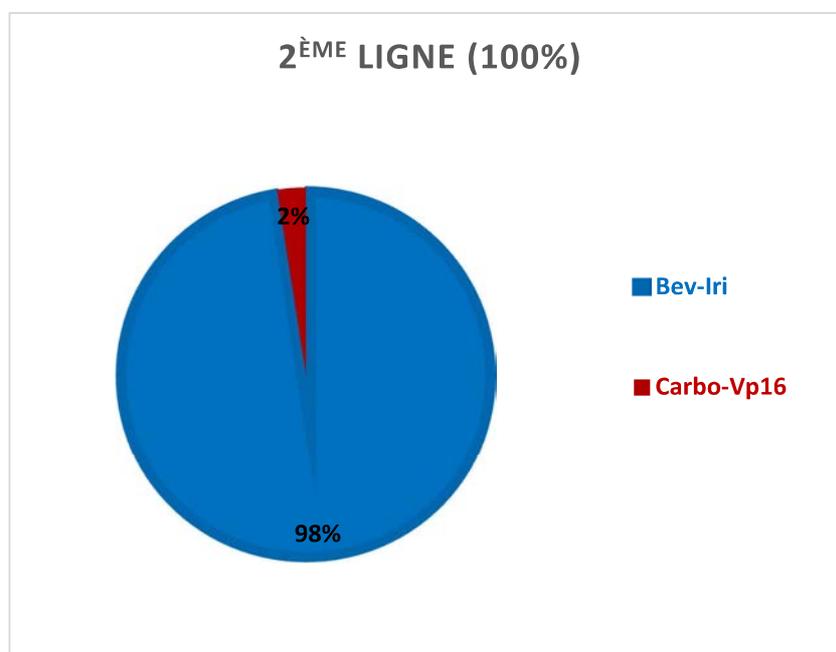


FIGURE 8 : REPARTITION DES PROTOCOLES PRESCRITS EN 2EME LIGNE (N=82)

En 2<sup>ème</sup> ligne, seuls deux patients n'ont pas été traités par le protocole Bev-Iri, mais par l'association de Carboplatine et d'Etoposide. Ils ont chacun bénéficié de 6 administrations. Le détail de l'administration du protocole Bev-Iri sera explicité dans le paragraphe III.3.c « Traitement par Bévacizumab – Irinotécan ».

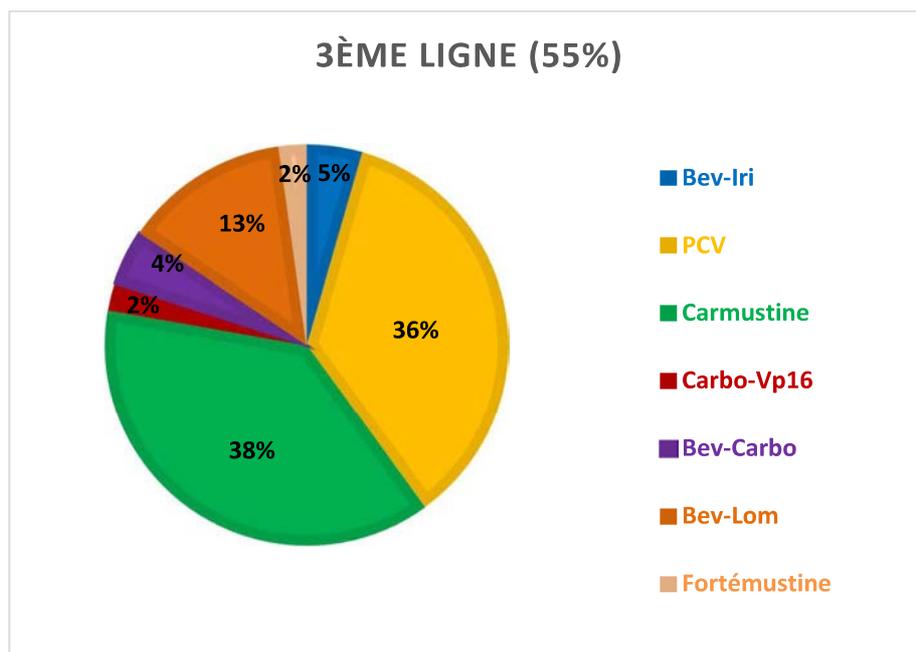


FIGURE 9 : REPARTITION DES PROTOCOLES PRESCRITS EN 3EME LIGNE (N=45)

En 3<sup>ème</sup> ligne, le protocole Bev-Iri est utilisé pour les 2 patients initialement traités par Carbo-Vp16 après leur progression.

Les deux protocoles majoritairement prescrits sont la poly chimiothérapie par PCV, avec un nombre moyen de 2 administrations avant progression (de 1 à 4) et la Carmustine avec un nombre moyen de 2 administrations avant progression (de 1 à 5).

Le Bévacicumab peut être associé à la Lomustine. Les six patients ayant bénéficié de ce protocole en 3<sup>ème</sup> ligne n'ont pas eu de 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Deux patients ont arrêté la Lomustine et maintenu le Bev, un de ces patients était toujours traité par le Bev en maintenance au moment de l'analyse et en était à 9 administrations. En moyenne, les patients ont reçu 4 administrations de ce protocole de 1 à 9 administrations).

Le Bévacicumab peut également être associé au Carboplatine. Deux patients, après une phase de maintenance par Bévacicumab seul ont eu 2 et 3 administrations de Bev-Carbo avant de décéder.

L'association Carbo-Vp16 a été administrée à 1 patient qui a progressé après 6 administrations. Enfin, 1 patient a reçu 2 administrations de Fotémustine puis est décédé.

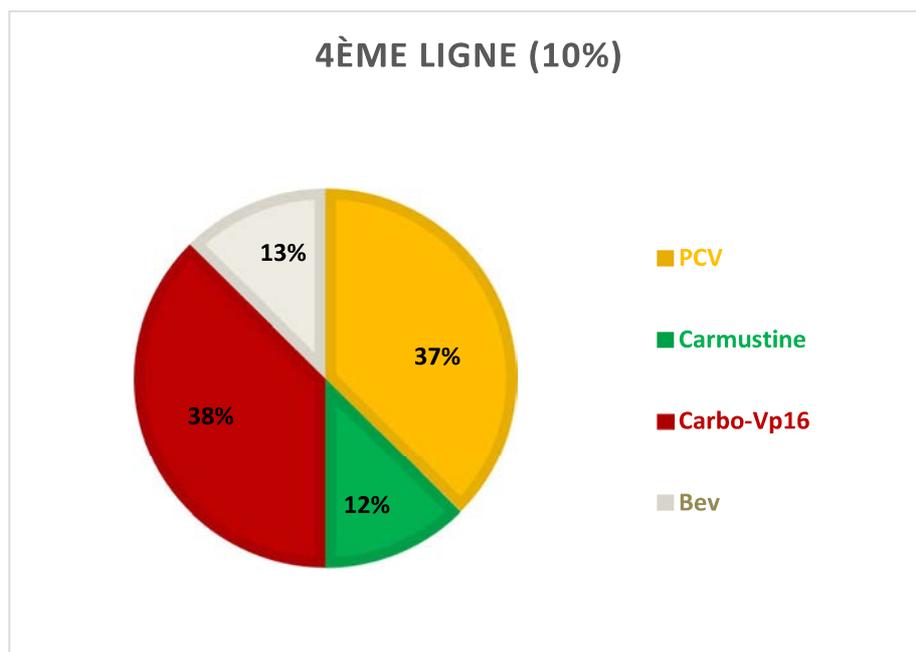


FIGURE 10 : REPARTITION DES TRAITEMENTS DE 4EME LIGNE (N=8)

Seulement 10% des patients ont reçu une 4<sup>ème</sup> ligne de traitement. Trois patients ont été traités par le protocole PCV mais ont reçu seulement 1 administration puis ont progressé et sont décédés. Trois patients ont été traités par le protocole Carbo-Vp16, deux patients l'ont reçu en dernière ligne et un patient, après 4 administrations, a bénéficié d'une 5<sup>ème</sup> ligne. Un seul patient a été traité par Carmustine (1 administration), ce qui correspond à sa dernière ligne de traitement.

Un seul patient a reçu le Bevacizumab en monothérapie. Ce patient, qui présente un glioblastome avec une composante oligodendrocytaire, a reçu 17 administrations de Bev avant de switcher vers le protocole Bev-Carbo en 5<sup>ème</sup> ligne.

Deux patients ont bénéficié d'une 5<sup>ème</sup> ligne de traitement. Le premier patient, cité précédemment, qui présente un glioblastome avec une composante oligodendrocytaire de meilleur pronostic, a reçu 3 administrations de l'association Bev-Carbo avant progression. Le second patient a quant à lui reçu 3 administrations de Carmustine avant de progresser.

### c. Traitement par Bévacizumab- Irinotécan

#### Généralités

L'association de Bévacizumab et de l'Irinotécan correspond au traitement de deuxième ligne pour 80 patients (98%). Deux patients ont bénéficié de ce protocole en troisième ligne.

Pour rappel, deux schémas posologiques sont utilisés, un premier schéma (schéma A) avec une dose de Bévacizumab de 10 mg/kg administrée toutes les deux semaines et un second schéma (schéma B) avec une dose de Bévacizumab de 15 mg/kg administrée toutes les trois semaines. La dose d'Irinotécan est identique, 125 mg/m<sup>2</sup>, et administrée à J1 et J15 dans le schéma A et J1 et J8 dans le schéma B. Environ 70% des patients ont été traités avec le schéma A. Le schéma posologique a été relevé à l'initiation du traitement et ne tient donc pas compte des éventuels changements entre schéma A et schéma B tout au long du parcours.

Le délai entre la date de la récurrence précédant le traitement par Bev-Iri, déterminée par l'IRM, et l'initiation par Bev-Iri varie entre 0 et 187 jours. Ce délai est d'autant plus important que les patients bénéficient d'une nouvelle résection chirurgicale. Le délai moyen d'instauration pour les patients bénéficiant d'une seconde résection chirurgicale est de 79 jours versus 27 jours pour les autres patients. En effet, le Bévacizumab est susceptible d'altérer la cicatrisation des plaies et son utilisation doit être programmée à distance de la chirurgie.

L'administration du protocole a été relevée en nombre de doses de Bévacizumab administrées, permettant ainsi de s'affranchir de la différence entre les deux schémas posologiques et de leur utilisation alternative au cours du temps.

Le nombre d'administrations varie entre 1 et 45 doses. La moyenne est de 13 administrations par patient. Environ la moitié de la cohorte a reçu 11 administrations de Bévacizumab.

La répartition du nombre de patients en fonction du nombre d'administration de doses de Bévacizumab est représentée par la figure suivante :

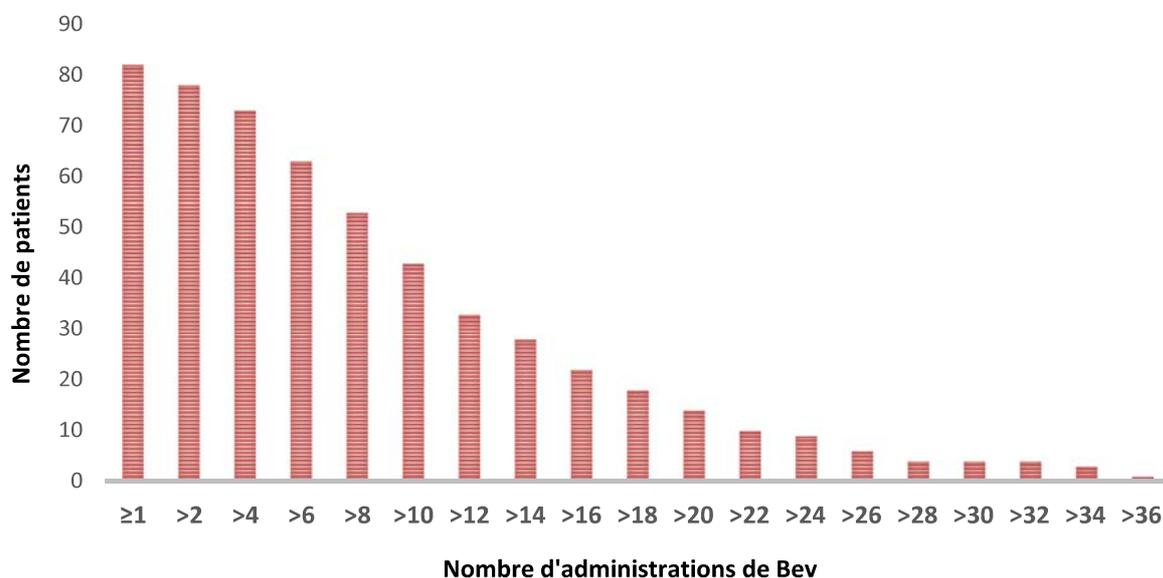


FIGURE 11: PROTOCOLE BEV-IRI : NOMBRE D'ADMINISTRATION DE DOSES DE BEVACIZUMAB PAR PATIENTS

### Arrêt de l'Irinotécan

L'Irinotécan a été arrêté pour quatorze patients de l'étude (17%) dans deux situations différentes. Soit un arrêt pour cause de toxicité avec maintien du Bévacizumab en monothérapie, soit un arrêt pour cause de progression de la tumeur correspondant à un changement de ligne de traitement par Bévacizumab-Lomustine.

Neuf patients ont arrêté l'Irinotécan suite à une toxicité, majoritairement digestive. L'arrêt le plus précoce a été réalisé au bout de 3 mois de traitement. En moyenne, l'Irinotécan a été arrêté au bout de 14 mois de traitement.

Pour les quatre autres patients, après progression, l'Irinotécan a été remplacé par la Lomustine.

La justification de l'arrêt de l'Irinotécan n'a pas été retrouvée pour 1 patient l'ayant arrêté au bout de 3 mois.

### Bévacizumab en maintenance

Le Bev a été maintenu en monothérapie pour 9 patients. Le nombre d'administrations varie entre 3 et 27. Cela constitue la dernière ligne de traitement pour 6 patients. Les 3 autres patients, après progression ont reçu une dernière ligne de traitement par Bev-Carbo (2 patients) ou Bev-Lom (1 patient).

### Arrêt Bévacizumab

Les causes d'arrêt relevées sont la progression tumorale objectivée par l'IRM ou explicité dans le dossier du patient, le décès et la toxicité.

Douze patients (15%) qui étaient sous Bev-Iri sont décédés sans que la progression ne soit établie. Ils ont eu entre 1 et 18 doses de Bev. Les patients ayant seulement reçu 1 et 2 doses de Bev présentaient respectivement un score OMS de 3 et 2. Pour les patients dont la progression n'a pas été objectivée par l'IRM, le décès est tout de même imputé au glioblastome.

Quatre patients (5%) ont interrompu le protocole en raison d'une toxicité (embolie pulmonaire, syndrome néphrotique, protéinurie, lésions hémorragiques au niveau de la région frontale). Pour trois de ces patients, le protocole Bev-Iri a été remplacé par le protocole PCV. Le dernier patient a présenté une progression 1 mois après l'arrêt du Bévacizumab.

### **4) Tolérance du Bévacizumab**

Soixante patients (73%) ont présenté au moins un évènement indésirable. Les évènements indésirables survenus sont essentiellement de Grade 1 et 2, en effet, cela représente 92% de tous les évènements indésirables relevés. Un seul évènement de grade 4 a été relevé, correspondant à une embolie pulmonaire massive.

Parmi les évènements les plus fréquents, tous grades confondus, nous retrouvons les nausées et vomissements (19%), les diarrhées (17%), la fatigue (16%), l'hypertension artérielle (16%) et les évènements hémorragiques (10%). Les évènements hémorragiques correspondent à des épistaxis (n=9), des gingivorragies (n=2) et une hémorragie intracérébrale minime (n=1). Les évènements thromboemboliques de grade 2 sont des thromboses veineuses.

Les évènements les plus graves (grade 3 et grade 4) se sont manifestés par une hypertension artérielle, une protéinurie, des évènements thromboemboliques, des nausées et une neutropénie. Les évènements thromboemboliques survenus sont des embolies pulmonaires.

Certains évènements ont conduit à l'arrêt du Bévacizumab et au changement de ligne de traitement à savoir une protéinurie de grade 3 pour 2 patients et une embolie pulmonaire (évènement thromboembolique de grade 2) pour un patient. Un patient a présenté un choc obstructif sur une embolie pulmonaire massive après 3 cures de Bev – Iri (grade 4). Ce patient est décédé deux semaines après l'arrêt du traitement.

Les évènements indésirables selon les grades sont synthétisés dans le tableau suivant :

TABLEAU XI: PROTOCOLE BEV-IRI : EVENEMENTS INDESIRABLES

Toxicité	Nombre d'évènements			
	Grade 1	Grade 2	Grade 3	Grade 4
<b>Hypertension artérielle</b>	9	8	3	
<b>Protéinurie</b>	3	2	2	
<b>Evènement thromboembolique</b>		2	1	1
<b>Evènement hémorragique</b>	10	2		
<b>Nausées / Vomissements</b>	17	6	1	
<b>Céphalées</b>	5			
<b>Fatigue</b>	15	5		
<b>Diarrhées</b>	13	8		
<b>Neutropénie</b>	4	1	2	
<b>Mucite</b>		4		

## 5) Analyse de survie

### a. Survie sans progression du traitement adjuvant

La survie sans progression correspond au délai entre l'initiation du protocole STUPP, traitement de la tumeur initiale, et la date de la récurrence à l'origine du traitement de deuxième ligne. Ce délai est exprimé en mois.

**La survie sans progression médiane suite au traitement adjuvant est de 7,3 mois.** L'intervalle de confiance à 95% est compris entre 5,4 et 8,3 mois.

Ci-dessous, l'estimation de la survie sans progression par la méthode de Kaplan-Meier.

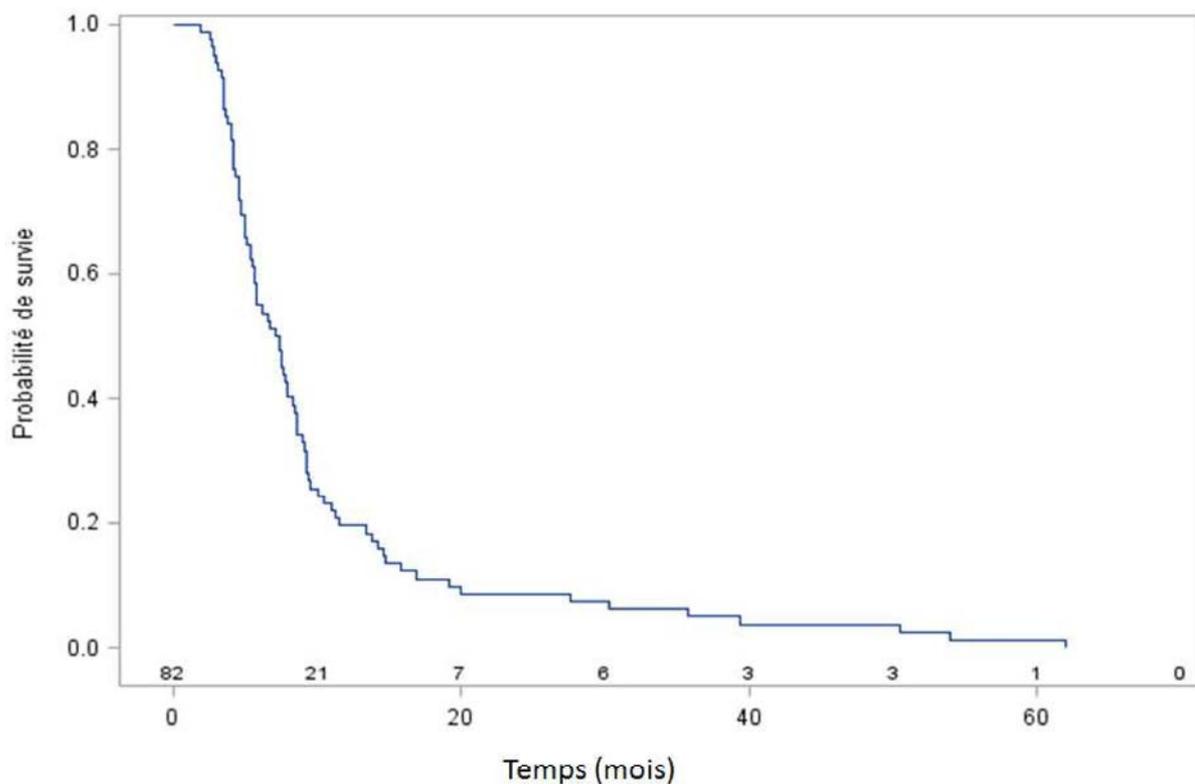


FIGURE 12 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=82)

## b. Survie Globale

La survie globale correspond au délai entre la date de diagnostic et la date de dernières nouvelles. Seuls les patients décédés au moment de la date de dernières nouvelles sont inclus dans le calcul. Ce délai est exprimé en mois. Deux patients, vivants au moment de l'analyse, sont censurés.

**La survie globale médiane est de 23 mois.** L'intervalle de confiance à 95% est compris entre 20,5 et 24,9 mois.

Ci-dessous, l'estimation de la survie globale par la méthode de Kaplan-Meier.

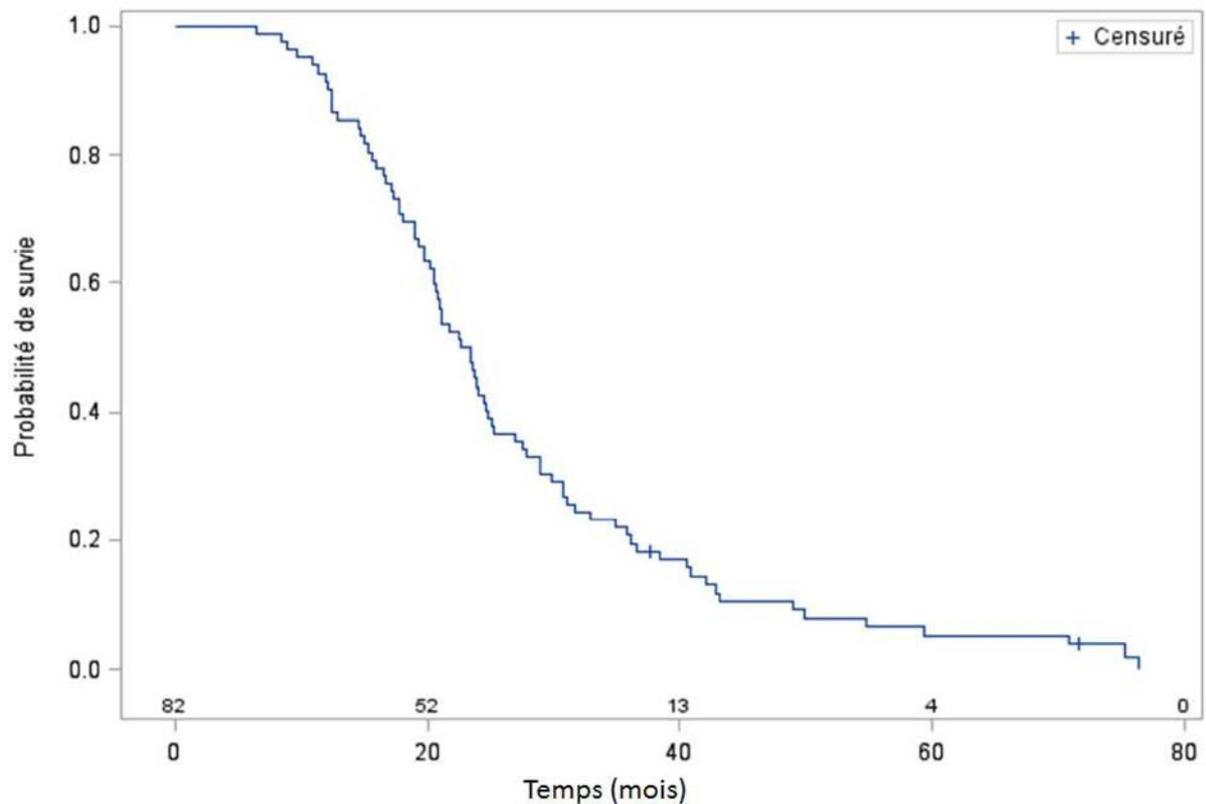


FIGURE 13 : COURBE DE SURVIE GLOBALE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=80)

c. Survie sans progression après récurrence

La survie sans progression après récurrence correspond au délai entre l'initiation du protocole Bévacizumab – Irinotécan et le décès ou la progression tumorale ayant conduit à l'arrêt du Bévacizumab. Ce délai est exprimé en mois. Tous les patients de la cohorte sont inclus dans l'analyse.

**La médiane de survie sans progression après récurrence prise en charge par le protocole Bev-Iri est de 6,5 mois.** L'intervalle de confiance à 95% est compris entre 5,7 et 7,8 mois.

Le taux de survie sans progression à 6 mois est de 54%.

Ci-dessous, l'estimation de la survie sans progression après récurrence par la méthode de Kaplan-Meier.

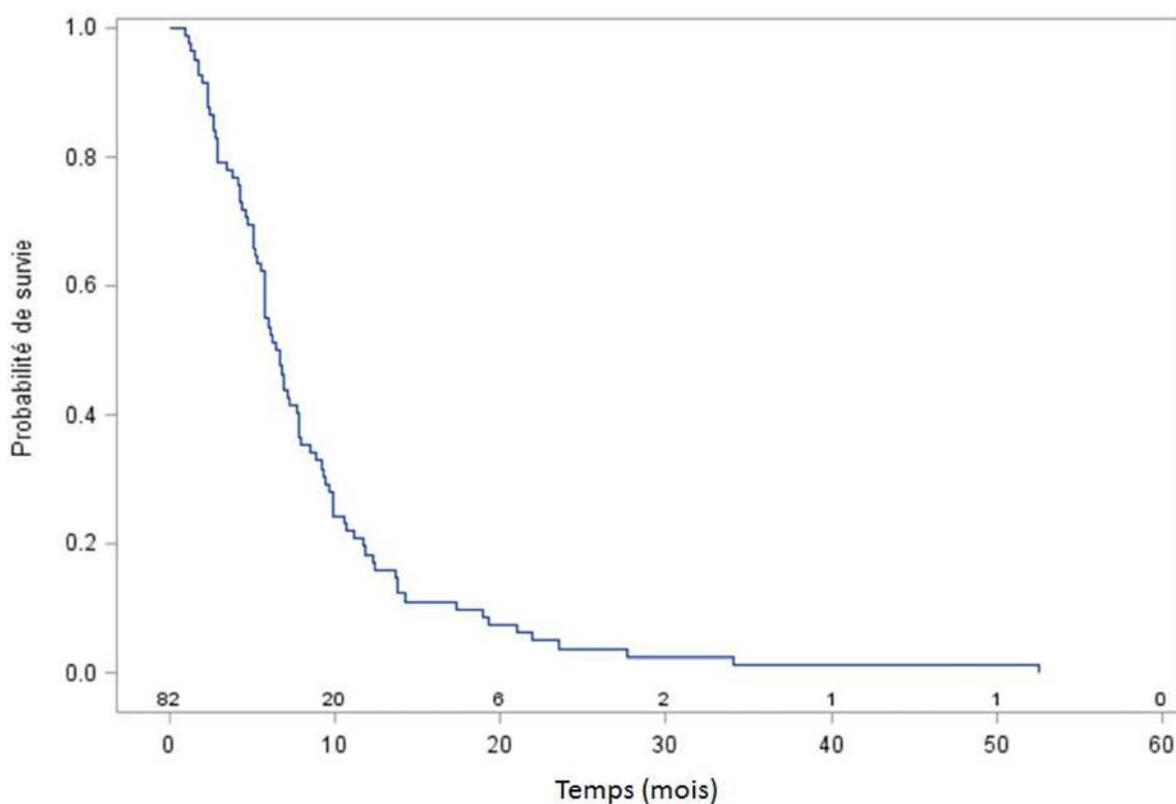


FIGURE 14 : COURBE DE SURVIE SANS PROGRESSION APRES RECURRENCE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=82)

#### d. Survie globale après récurrence

La survie globale après récurrence correspond au délai entre l'initiation du protocole Bévacicumab – Irinotecan et la date de dernières nouvelles. Seuls les patients décédés au moment de la date de dernières nouvelles sont inclus dans le calcul. Ce délai est exprimé en mois. Deux patients, vivants au moment de l'analyse, sont censurés.

**La médiane de survie globale après récurrence prise en charge par le protocole Bev-Iri est de 10,7 mois.**  
L'intervalle de confiance à 95% est compris entre 8,5 et 12,5 mois.

Le taux de survie globale à 9 mois est de 57%

Ci-dessous, l'estimation de la survie globale après récurrence par la méthode de Kaplan-Meier.

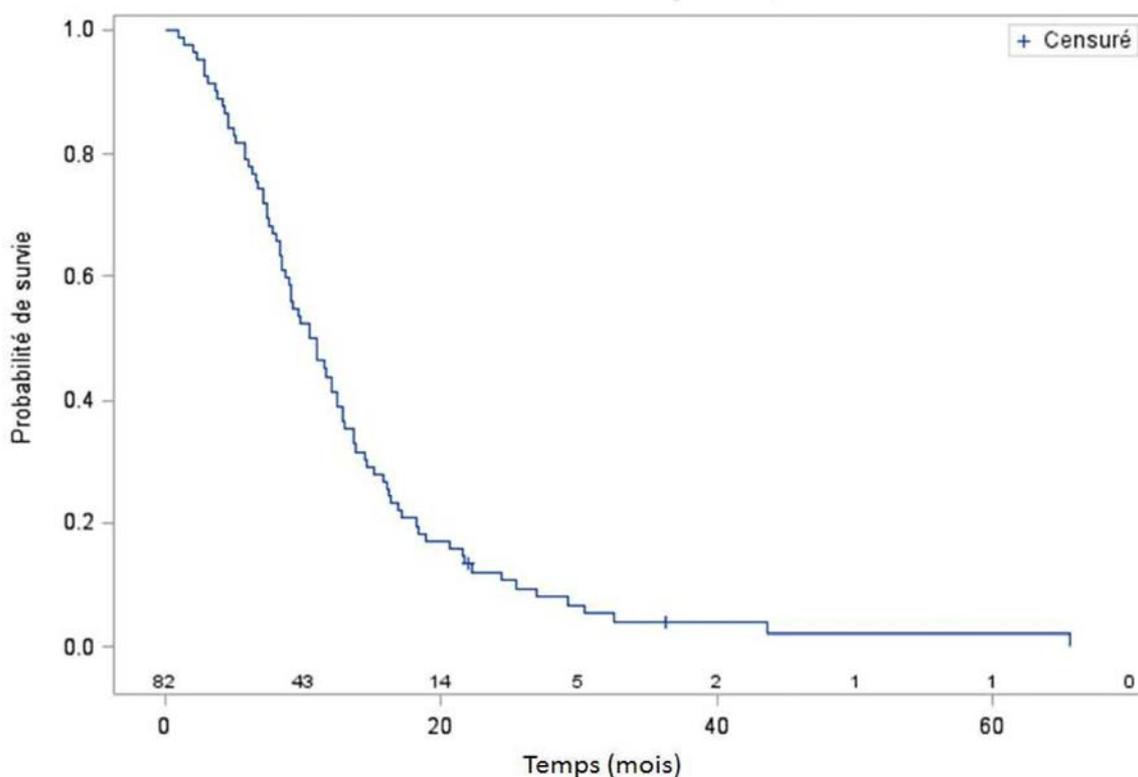


FIGURE 15 : COURBE DE SURVIE APRES RECIDIVE PAR LA METHODE DE KAPLAN-MEIER (N=80)

e. Influence de la méthylation du promoteur du gène *MGMT*

La méthylation ou non du promoteur du gène *MGMT*, appelé statut *MGMT*, est connu pour une partie de la cohorte. Les patients sont répartis en trois groupes : « *MGMT* non méthylé » n=35 ; « *MGMT* méthylé » n=23 (meilleur pronostic théorique) et « statut *MGMT* inconnu » n=24.

Le délai entre le diagnostic et l'initiation du protocole Bev-Iri a été calculé pour les trois groupes. Il est, respectivement de, 9,8 mois (IC 95% [27,9 – 12,3]), 8,8 mois (IC 95% [6,4 – 10,2]) et 10,4 mois (IC 95% [8,4 – 13,2]) selon que le statut est non méthylé, méthylé ou inconnu. La différence entre les trois groupes n'est pas significative (p=0,9255) suggérant que le statut *MGMT* n'a pas d'influence sur le pronostic des patients de la cohorte présente.

Ci-dessous, la comparaison de ce délai entre les trois groupes par la méthode de Kaplan-Meier.

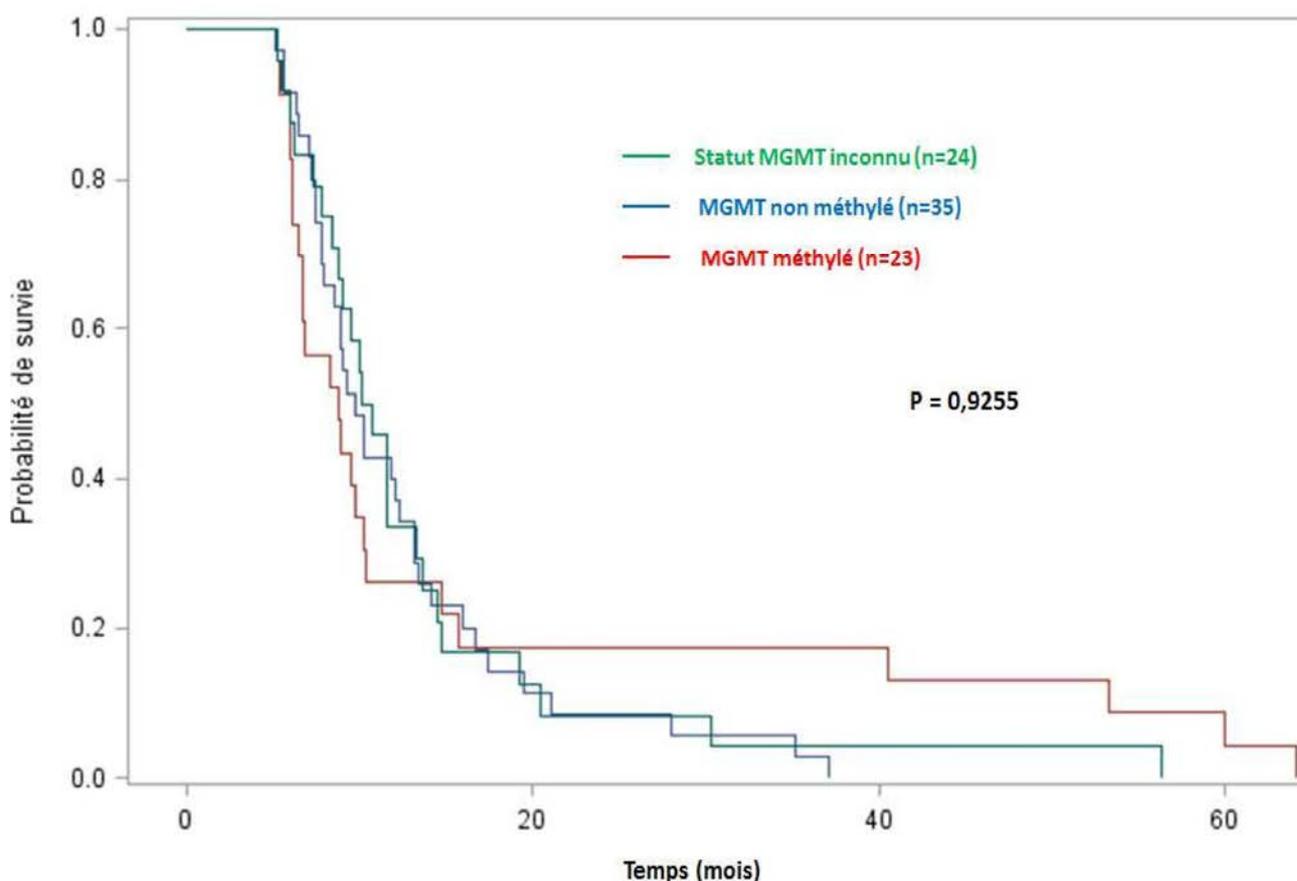


FIGURE 16 : IMPACT DU STATUT *MGMT* SUR LE DELAI ENTRE LE DIAGNOSTIC ET L'INITIATION DU PROTOCOLE BEV-IRI

f. Influence de l'âge au moment du diagnostic

Il existe des recommandations de prise en charge uniquement pour les patients de moins de 70 ans.

Dans le groupe des moins de 70 ans (n= 73), la survie globale médiane est de 23,4 mois IC 95% [20,5 – 25,0] et de 20,5 mois IC 95% [6,4 – 4 ,38] dans le groupe des plus de 70 ans (n=9). Deux patients encore vivants sont censurés dans le premier groupe. La différence de survie entre les deux groupes n'est pas significative (p=0,6283).

Ci-dessous, la comparaison de la survie dans le groupe « moins de 70 ans » et « plus de 70 ans » par la méthode de Kaplan-Meier.

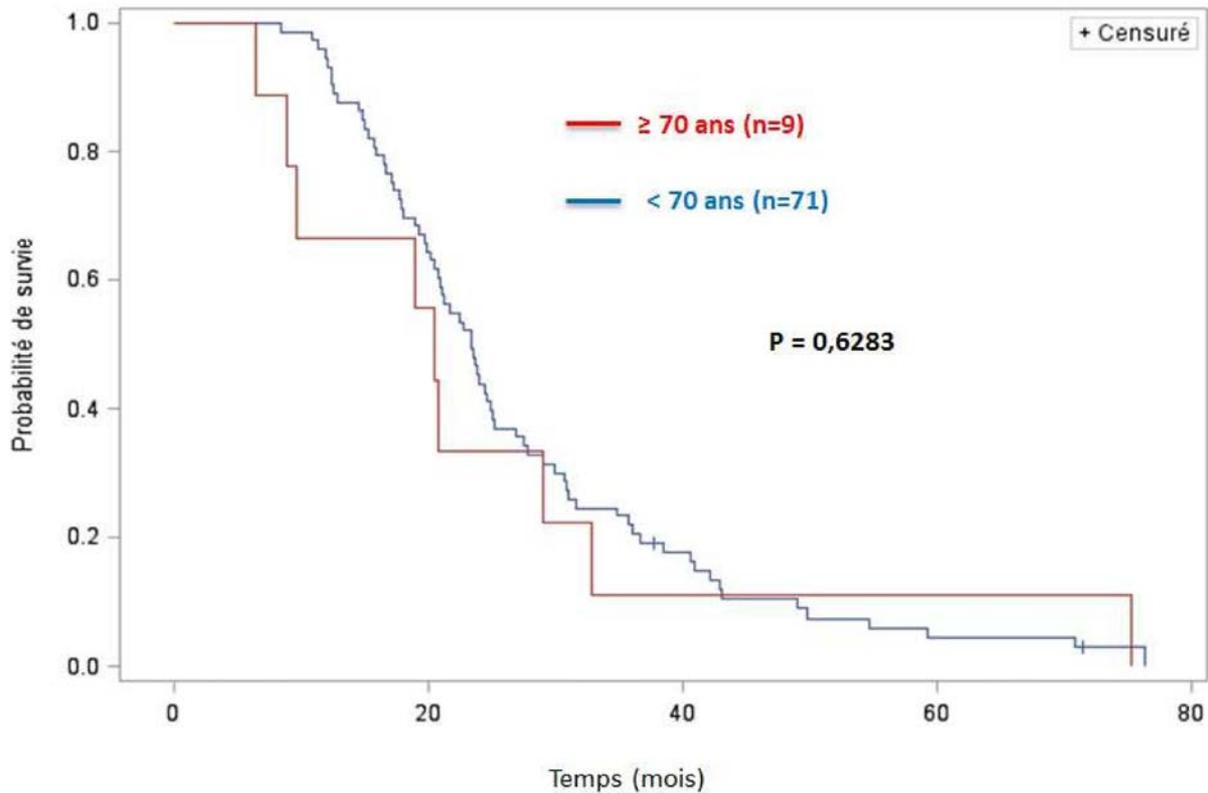


FIGURE 17 : IMPACT DE L'ÂGE AU MOMENT DU DIAGNOSTIC SUR LA SURVIE GLOBALE

g. Influence du score OMS

Le score OMS a été relevé au moment de l'initiation du protocole Bev-Iri.

Quatre sous-groupes sont identifiés en fonction du score OMS : 0 (n=5), 1 (n=58), 2 (n=14) ou 3 (n=5). Deux patients, encore vivants, sont censurés dans le groupe OMS 1.

Les médianes de survie globale sont respectivement de 27,8 mois (IC 95% [9,8-76,4]), 23,5 mois (IC 95% [20,8-25,2]), 19,4 mois (IC 95% [11,9-40,6]), et 12,0 mois (IC 95% [6,4-54,7]), selon le score OMS 0, 1, 2 ou 3. La différence de survie entre ces groupes n'est pas significative (p=0,4634).

Ci-dessous, la comparaison de la survie globale dans les groupes « OMS 0 », « OMS 1 », « OMS 2 » et « OMS 3 » par la méthode de Kaplan-Meier.

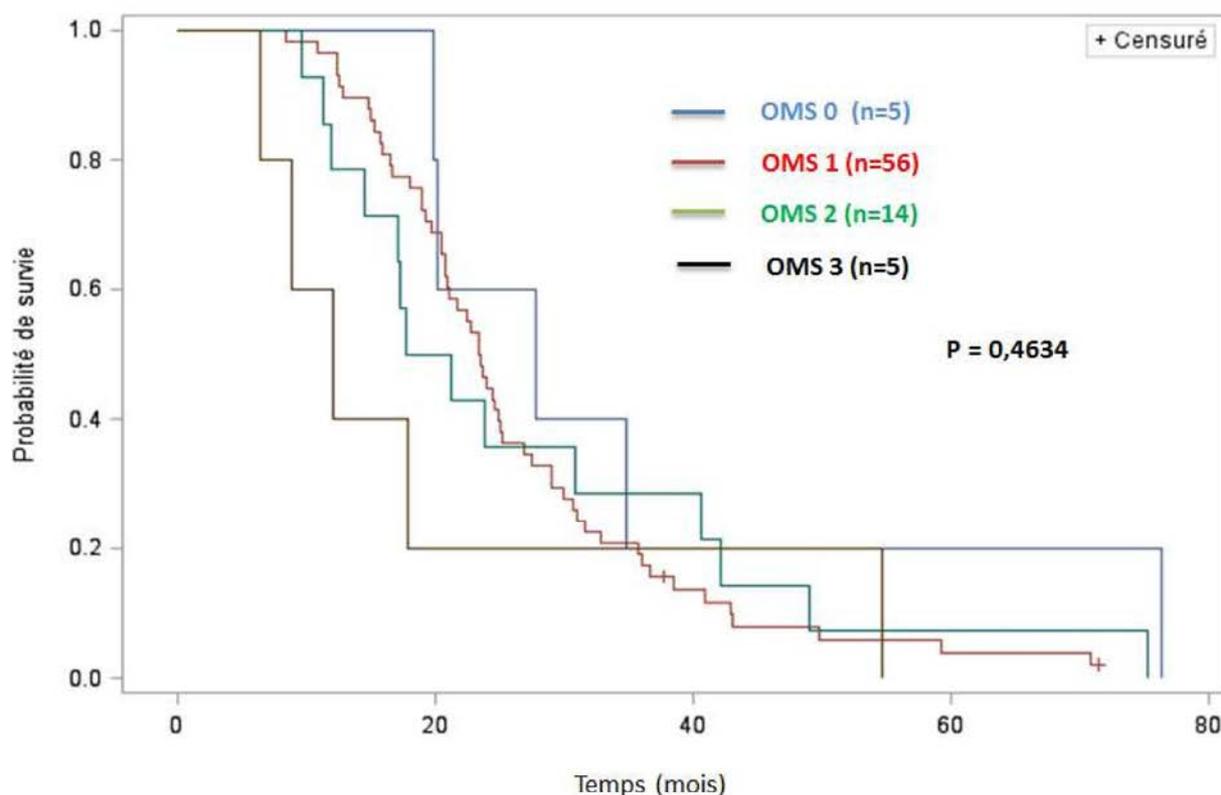


FIGURE 18 : IMPACT DU SCORE OMS SUR LA SURVIE GLOBALE

#### h. Influence d'une reprise chirurgicale après récurrence

Dix-neuf patients ont bénéficié d'une nouvelle résection chirurgicale après récurrence.

Le délai entre la récurrence ayant conduit au traitement de deuxième ligne et la date de dernières nouvelles a été calculé pour les deux groupes, avec et sans nouvelle résection chirurgicale post-récurrence. Un patient, encore vivant, est censuré dans le groupe « résection chirurgicale » et un patient, encore vivant, est censuré dans le groupe « sans résection chirurgicale ».

Une nouvelle résection a un impact favorable sur la survie. En effet, le délai médian obtenu dans le groupe « résection chirurgicale » est de 17,1 mois avec un IC à 95% compris entre 10,9 et 21,1 mois versus 11,2 mois avec un IC à 95% compris entre 8,7 et 13,1 mois dans le groupe « sans résection chirurgicale » ( $p=0,0289$ ).

Ci-dessous, la comparaison de ce délai dans le groupe « résection chirurgicale » et « sans résection chirurgicale » par la méthode de Kaplan-Meier.

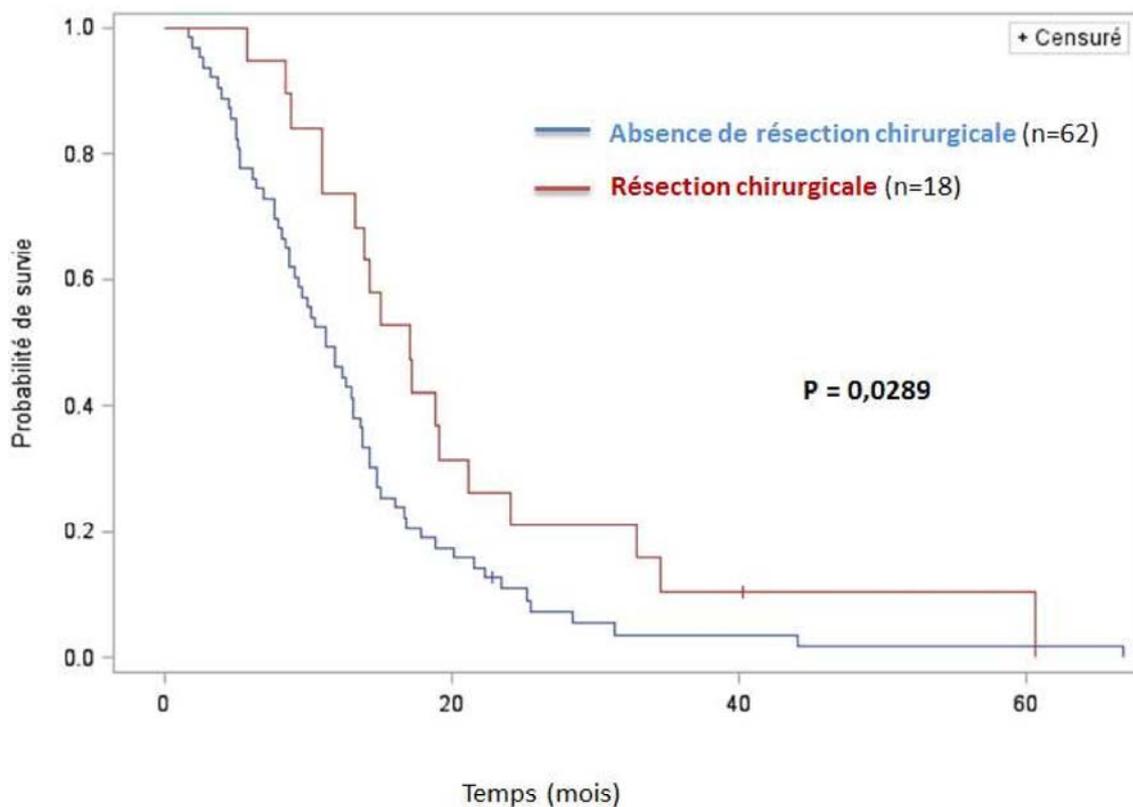


FIGURE 19 : IMPACT DE LA REPRIS CHIRURGICALE SUR LE DELAI ENTRE LA RECIDIVE ET LA DATE DE DERNIERES NOUVELLES

i. Influence d'une ré-irradiation

Huit patients ont bénéficié d'une seconde ré-irradiation.

Le délai entre la récurrence ayant conduit au traitement de deuxième ligne et la date de dernières nouvelles a été calculé pour les deux groupes, avec ou sans ré-irradiation.

Ce délai est de 14,5 mois (IC95% [8,4-44]) pour le premier groupe, et de 12,2 mois (IC95% [9,6-13,9]) pour le second groupe. Le bénéfice d'une ré-irradiation n'est pas démontré ( $p=0,1100$ ).

Ci-dessous, la comparaison de ce délai dans le groupe « ré-irradiation » et « absence de ré-irradiation » par la méthode de Kaplan-Meier.

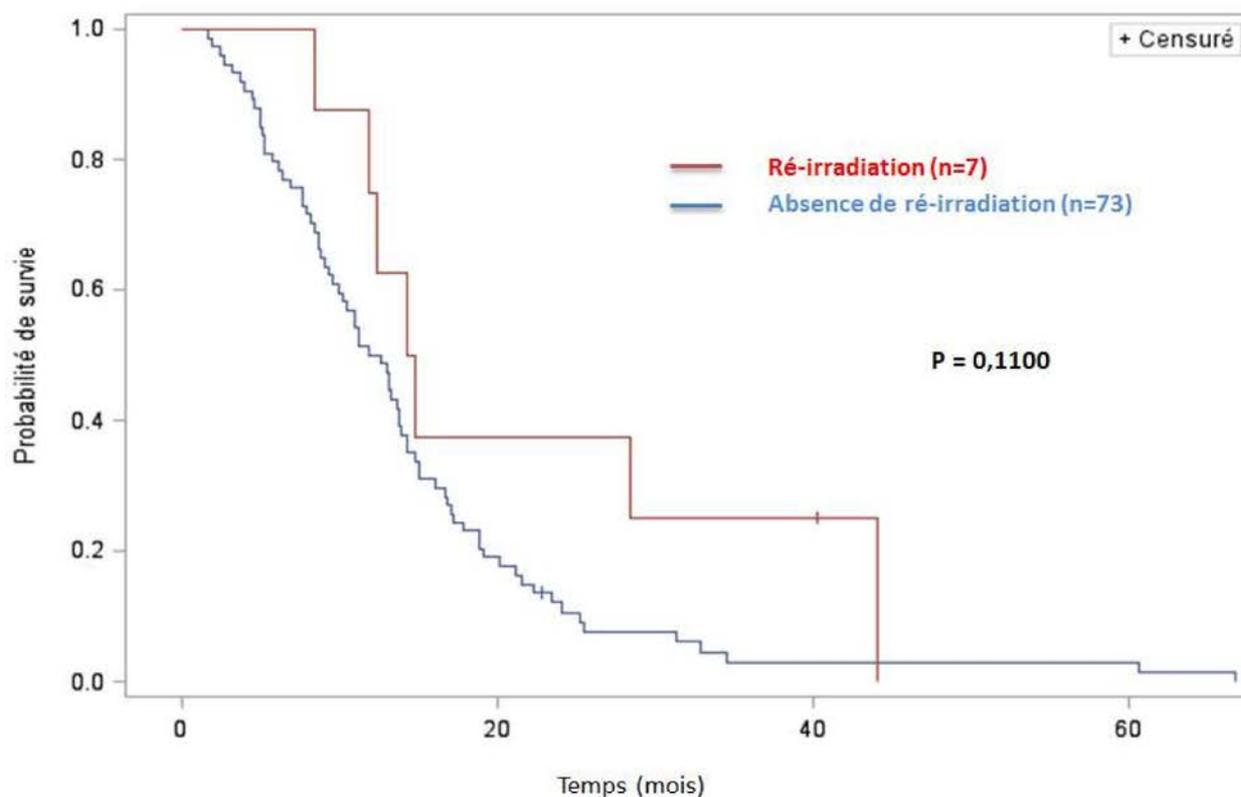


FIGURE 20 : IMPACT DE LA RE-IRRADIATION SUR LE DELAI ENTRE LA RECIDIVE ET LA DATE DE DERNIERES NOUVELLES

## IV. Discussion

### 1) La population

Cette étude rétrospective a inclus 82 patients atteints d'un glioblastome ayant récidivé. Le sex ratio de 2 hommes pour 1 femme est légèrement supérieur au sex ratio décrit dans la littérature, estimé entre 1,5 et 1,8 homme pour 1 femme. Une estimation de l'âge médian a été faite au sein de la population française atteinte de glioblastome et s'élève à 63 ans. L'échantillon de patients traités au Centre Paul Strauss, qui présente un âge médian de 59 ans, est donc globalement plus jeune.

En revanche, l'âge médian de la cohorte est supérieur à l'âge médian des patients inclus dans les essais cliniques prospectifs évaluant le protocole Bevacizumab – Irinotecan. En effet, en fonction des essais, l'âge de la population varie entre 48 et 57 ans au moment du diagnostic (73,89,90,94–96). Les patients inclus dans les essais rétrospectifs sont également plus jeunes, et ont entre 45 et 53 ans (87,91,93,97). L'âge est établi comme étant un facteur de mauvais pronostic. Malgré cela, la survie globale après récurrence des patients de notre étude est meilleure que dans la plupart des essais. De plus, nous n'observons pas de différence significative de survie globale entre les patients de moins de 70 ans et ceux de plus de 70 ans. Ce résultat est toutefois à prendre avec précautions en raison de la taille du groupe de patients de plus de 70 ans, qui représente seulement 11% de la cohorte.

Plus de la moitié des patients (n=51) n'ont aucun antécédent ou co-morbidité. Ce sont les maladies cardiovasculaires qui sont le plus associées, avec en tête, l'hypertension artérielle, ne différant pas des données de la population française générale. Cette information étant manquante dans les précédents essais prospectifs ou rétrospectifs, il n'est pas possible de comparer les populations de patients sur cet aspect.

La recherche de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* a été retrouvée pour 70% des sujets. Cette méthylation a été définie par la présence de plus de 5% d'ADN méthylé par rapport à l'ADN non-méthylé. La présence de la méthylation, qui est un facteur de bon pronostic (30), n'est présente que pour 40% de cet échantillon. Néanmoins, ce meilleur pronostic théorique n'est pas retrouvé dans la cohorte de la présente étude ( $p=0.9255$ ,  $n=58$ ). Contrairement à l'étude de Hegi (30), tous les patients n'ont pas bénéficié d'une phase adjuvante complète par Témzolomide (45%), limitant l'interprétation de l'effet de la méthylation. De plus, le cut-off choisi de 5% de méthylation pour définir le groupe « méthylé » dans notre étude n'est peut-être pas le plus approprié. En effet, les travaux récents de Brigliadori et al. suggèrent que le cut-off de 30% permet plus justement de définir les patients avec un meilleur pronostic en fonction de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* (104).

Un bon état général (score OMS inférieur à 2) est corrélé à une survie plus longue pour le patient (27). Nous n'avons pas relevé le score de performance lors de la prise en charge initiale mais lors de l'initiation du traitement par Bévécizumab – Irinotécan. Nous n'observons pas de différence significative en termes de survie entre les quatre groupes de patients selon leur score OMS au moment de la récurrence de 0, 1, 2 ou 3 ( $p=0,4634$ ). Toutefois, ce résultat est à pondérer par le fait que les effectifs des quatre groupes ne sont pas homogènes et limités pour les scores extrêmes (0 et 3).

## 2) Prise en charge

### a. Tumeur initiale

Une résection chirurgicale a pu être réalisée chez une grande majorité des patients ( $n=69$ ). Le glioblastome évoluant vite, la prise en charge doit s'effectuer le plus rapidement possible. Il est recommandé de débiter la radio-chimiothérapie concomitante dans les six semaines après le diagnostic. Tous les patients ont été traités par le protocole STUPP, mais le délai médian entre la chirurgie et l'initiation de STUPP, de 47 jours, est supérieur au délai recommandé. Ce délai pourrait s'expliquer par une problématique organisationnelle. En effet, après avoir posé le diagnostic, le dossier doit passer en RCP, le protocole de radiothérapie doit être établi avec le radiothérapeute (scanner dosimétrique, IRM dosimétrique) et la chimiothérapie doit être initiée par l'oncologue. De plus, ce délai est important pour les cinq patients ayant développé un glioblastome secondairement à un gliome de bas grade (entre 55 et 79 jours), car dans ce cas le pronostic est meilleur (105). Même s'il est recommandé d'initier la radio chimiothérapie rapidement, un délai plus long n'a pas été clairement évalué. Néanmoins, une étude publiée récemment, évaluant l'impact de ce délai sur une cohorte de 692 patients, montre qu'il n'y a pas d'impact significatif sur la survie globale ( $p=0,153$ ) et la survie sans progression ( $p=0,918$ ) (106). Le délai médian obtenu est de 42 jours et varie entre 3 et 252 jours.

Tous les patients ont terminé la phase de radio-chimiothérapie concomitante. En revanche, le nombre de cycles reçu durant la phase adjuvante est très variable. Plus de la moitié des patients ( $n=45$ ) n'a pas bénéficié des 6 cycles de Témazolomide prévus durant cette phase, cinq patients en raison d'une toxicité (hématologique, pneumocystose) et les autres en raison de la mise en évidence d'une progression.

Les patients de plus de 70 ans ( $n=9$ ) ont bénéficié d'une prise en charge initiale identique à celle des patients plus jeunes.

## b. Récidive

Dans un premier temps, la prise en charge de la récurrence peut être non médicamenteuse. Même si l'intérêt d'une nouvelle résection chirurgicale n'est pas affirmé, cela peut être envisagé en fonction de la taille de la tumeur chez des patients en bon état général. Le score de performance ayant été relevé au moment de l'initiation du protocole Bévacicumab – Irinotécan, nous ne connaissons pas l'état des patients ayant bénéficié d'une nouvelle résection (n=19). L'intérêt de la pose d'implants de Carmustine (Gliadel®) n'a pas été établi ce qui pourrait justifier le fait que seulement 4 patients en ont bénéficié. Une ré-irradiation est également envisageable en fonction de la taille de la tumeur et de l'état général du patient et est recommandée seulement si la progression est apparue plus de six mois après la chirurgie, ce qui est le cas pour les 8 patients ré-irradiés.

Pour certains patients (n=8), le Témzolomide a été repris à dose standard avant d'initier une deuxième ligne de traitement. Le choix a été fait indépendamment de la présence ou non de la méthylation du promoteur du gène *MGMT*. La reprise du Témzolomide est présente dans le référentiel ANOCEF, sans toutefois déterminer les conditions ni recommander un schéma de dose (dose standard ou dose intensifiée).

Le référentiel ANOCEF, ainsi que les recommandations internationales (*National Comprehensive Cancer Network, European Association of Neuro-Oncology, European Society for Medical Oncology*), mettent sur le même plan les différents traitements proposés en deuxième ligne.

Au Centre Paul Strauss, sur la période de l'étude, la deuxième ligne de traitement correspond systématiquement à l'association Bévacicumab – Irinotécan, à l'exception de deux patients (critère d'inclusion). Ces deux patients ont présenté une première récurrence en février et juillet 2007, tandis que le premier patient traité par Bev-Iri l'a été en décembre 2007. Ils ont donc reçu ce protocole en troisième ligne. L'association de l'anti angiogénique avec l'Irinotécan ou tout autre molécule n'est pas retenu dans le référentiel ANOCEF, référentiel sur lequel s'appuie le réseau régional de cancérologie Alsace, justifié par le fait que cela n'apporte pas d'avantage en terme de survie par rapport au Bévacicumab seul (40). De la même façon, les sociétés savantes Européennes (EANO, ESMO) ne recommandent le Bévacicumab qu'en monothérapie. Seul le NCCN recommande l'utilisation du Bévacicumab associé à une chimiothérapie (Irinotécan, Carmustine/Lomustine, Témzolomide). Rappelons que l'anti angiogénique est autorisé par la FDA en récurrence.

Un peu plus de la moitié de la population (n=45) a pu bénéficier d'une troisième ligne de traitement. La Carmustine en monothérapie, et la poly chimiothérapie par PCV, correspondent aux protocoles les plus prescrits (n=33). Bien que seule la Carmustine ait l'AMM dans les tumeurs cérébrales, ces deux protocoles sont recommandés au niveau national et international. En troisième ligne, nous retrouvons

également le Bévacicumab associé à d'autres cytotoxiques, la Lomustine (n=6) et le Carboplatine (n=2), associations citées uniquement dans les recommandations américaines. Les deux patients vivants au moment de l'analyse, étaient traités en troisième ligne par le protocole Bev-Lom. De façon anecdotique, deux autres protocoles sont prescrits : l'association de Carboplatine et d'Etoposide (n=1), la Fortémustine (n=1), tous deux cités dans les recommandations de l'ANOCEF.

En quatrième ligne de traitement, trois protocoles précédemment cités sont retrouvés : PCV, Carmustine en monothérapie et Carboplatine – Etoposide. Le Bévacicumab en monothérapie est prescrit seulement chez un patient particulier présentant un glioblastome avec une composante oligodendrocytaire.

### c. Bévacicumab – Irinotécan

Au Centre Paul Strauss, deux schémas thérapeutiques sont validés. En cours de traitement, l'oncologue peut changer de schéma. Ces changements n'ont pas été relevés. Contrairement à ce qui est pratiqué dans les essais cliniques prospectifs et retrouvé dans les études rétrospectives, la dose d'Irinotécan n'est pas adaptée au type d'anti-épileptique associé. Cependant, les anti-épileptiques inducteurs enzymatiques (Carbamazépine, Oxcarbamazépine, Phénytoïne, Fosphénytoïne, Phénobarbital), plus difficiles à manier du fait des interactions médicamenteuses ne sont plus prescrits en 1<sup>ère</sup> intention, d'autant plus que le panel d'anti-épileptiques disponible sur le marché est important. En effet, seulement six patients de la cohorte ont reçu ce type d'anti-épileptique. Ces patients n'ont pas présenté plus d'intolérances que les autres, seulement un patient a arrêté l'Irinotécan pour cause d'intolérance après 16 mois de traitement.

Pour certains patients, le Bévacicumab est poursuivi en maintenance en monothérapie à la dose de 10 mg/kg tous les 15 jours ou 15 mg/kg tous les 21 jours. Cette attitude est suivie pour des patients présentant une réponse au protocole Bev-Iri mais ne tolérant plus l'Irinotécan.

## 3) Tolérance

Les évènements indésirables retrouvés sont semblables à ceux décrits dans les essais prospectifs et rétrospectifs évaluant l'association Bévacicumab – Irinotécan ainsi que dans les résumés des caractéristiques du produit des deux molécules. Plus de 90% des évènements indésirables sont de grade 1 et 2. A noter qu'un tiers des patients ayant développé une hypertension artérielle présentait une HTA dans ses antécédents. Les évènements indésirables les plus graves causés par le Bévacicumab décrits dans le RCP correspondent à une perforation gastro intestinale, non observée dans notre étude, des hémorragies, aucune supérieure à un grade 2 dans notre étude et des évènements

thromboemboliques artériels. Ces derniers se sont manifestés par deux embolies pulmonaires de grade 3 et 4. Très peu de patients ont dû interrompre le traitement pour cause d'intolérance.

L'Irinotécan a également été globalement bien supporté, arrêté seulement pour quelques patients en raison d'intolérance digestive.

#### **4) Analyse de survie**

Au sein de la cohorte du Centre Paul Strauss, la médiane de survie sans progression suite au traitement adjuvant est estimée à 7,2 mois et la médiane de survie globale à 23 mois. La médiane de SSP estimée est proche du résultat de l'étude EORTC-NCIC (6,9 mois), à l'origine de la standardisation de la prise en charge par le protocole STUPP (39). En revanche, la médiane de survie globale est supérieure à cette même étude (14,6 mois), ainsi qu'aux études plus récentes évoquées précédemment qui trouvent des médianes de survie globale comprises entre 15,6 et 16,7 mois (17–20).

Dans les différents essais cliniques évaluant l'association Bévacicumab – Irinotécan, les auteurs se réfèrent aux contrôles historiques (Wong (22) et Yung (23)), qui trouvent, après récurrence, un taux de survie sans progression à 6 mois de 15% et 8% ainsi qu'une survie sans progression médiane de 2,1 mois et 2,0 mois. Dans notre étude rétrospective, après récurrence, l'estimation du taux de SSP à 6 mois est de 54%, la SSP médiane de 6,5 mois (IC 95% [5,7 – 7,8]) et la médiane de survie de 10,7 mois (IC 95% [8,5 – 12,5]). Les données obtenues sont donc nettement supérieures aux données de survie issues des contrôles historiques. Les données d'efficacité de l'association Bev-Iri prises en compte dans la demande de RTU faite par l'INCa sont celles issues d'essais cliniques de phase II menés par Vredenburgh en 2007 (89) et Friedman en 2009 (73). L'effectif de l'essai de Vredenburgh est moins important que celui de notre étude (n=23 vs n=82) et la population, dont l'âge médian est de 49 ans, est beaucoup plus jeune (vs 59 ans). La population de l'essai de Friedman, qui compte 82 patients présentant un âge médian de 57 ans, est plus proche de l'effectif de notre étude. Dans les deux essais, les scores de performance minimums étaient imposés lors de l'inclusion. Les populations de ces essais, avec un score OMS moyen de 0,7 et 0,6, présentent donc un meilleur état général lors de l'initiation de traitement que la population de notre étude, dont le score OMS moyen est de 1,2. Les populations n'étant pas homogène, la comparaison statistique des différentes données de survie n'est pas applicable. Néanmoins, les taux de SSP à 6 mois, la médiane de SSP et la médiane de survie après récurrence de notre population suggèrent l'efficacité de l'association Bev-Iri sur un effectif important et en moins bon état général. En effet, Vredenburgh et Friedman retrouvent respectivement un taux de

SSP à 6 mois de 30% et 50,3%, une médiane de SSP de 4,7 et 5,6 mois et une médiane de survie de 9,3 et 8,7 mois.

Il est également intéressant de regarder les essais rétrospectifs. En France, l'Observatoire des médicaments et des innovations thérapeutiques (Omit) de Bretagne et Pays de Loire, dont la nouvelle appellation est l'OMEDIT, a évalué les résultats obtenus chez 162 patients (multicentrique) traités par Bev-Iri entre juillet 2007 et décembre 2009 pour un glioblastome récidivant (91,92). Pour cette population d'âge médian de 53 ans, le taux de SSP à 6 mois est supérieur au taux que l'on retrouve dans notre étude (60% vs 54%). En revanche, la médiane de SSP et la médiane de SG, respectivement de 5,6 mois et 8,1 mois, sont moins favorables. Les populations présentent un état général comparable. A noter que le score OMS est inconnu pour 22% des patients de l'étude de l'Omit. Une nouvelle résection chirurgicale a pu être pratiquée dans des proportions comparables, pour 25% des patients de l'étude de l'Omit et pour 23% des patients de notre étude.

Une autre étude rétrospective, monocentrique, menée aux Etats-Unis entre 2005 et 2008 par Zuniga, a inclus 37 patients d'âge médian 53 ans (97). Les données de survie obtenues sont supérieures aux autres études rétrospectives, y compris la nôtre, ainsi qu'aux essais cliniques prospectifs. Le taux de SSP à 6 mois est de 63,7% (vs 54%), la médiane de SSP de 7,6 mois (vs 6,5 mois) et la médiane de survie de 11,5 mois (vs 10,7 mois). La population de cette étude est plus jeune et présente un score OMS moyen de 0,9, légèrement inférieur à celui de notre cohorte.

Différents paramètres varient au sein des études. Nous avons pu montrer qu'une nouvelle résection chirurgicale avait un impact significatif sur la survie après récurrence avec un avantage pour le groupe ayant bénéficié d'une reprise chirurgicale ( $P=0,0289$ ). En revanche, pour les patients chez qui une ré-irradiation était pratiquée, nous n'avons pu montrer un avantage en termes de survie ( $p=0,1100$ ). Ce résultat est à interpréter en tenant compte du fait que seulement huit patients de la cohorte ont bénéficié d'une ré-irradiation.

La localisation de la tumeur (temporal, pariétal, frontal...) n'a pas été relevée. Cette donnée n'est pas constamment disponible dans les essais mais il est établi que cela influence la survie.

Récemment, une équipe Danoise a cherché à identifier des marqueurs cliniques capables de prédire la réponse et la survie chez les patients atteints de glioblastome en récurrence traités par Bévécizumab – Irinotécan (107). Trois facteurs prédictifs négatifs sur la survie globale sont ressortis : l'utilisation des corticoïdes (HR 1.70,  $p=0.004$ ), la présence d'un déficit cognitif (HR 1.40,  $p=0.03$ ) et un aspect multifocal (HR 1.56,  $p<0.0001$ ). Les corticoïdes sont également évalués dans les essais cités précédemment, car il est montré que le Bévécizumab permet une diminution des doses nécessaires.

Du fait du caractère prospectif de notre étude et de la difficulté à relever de façon exhaustive ces informations dans les dossiers des patients, nous n'avons pas pu analyser cet effet.

Un autre paramètre intéressant à évaluer est l'amélioration de la qualité de vie, se traduisant, en partie, par l'état général des patients. Le score OMS n'ayant été relevé qu'au moment de l'initiation du traitement par Bévacizumab – Irinotécan, cet impact n'est pas qualifiable dans notre étude.

Comme cela a été mentionné précédemment, certaines recommandations associent le Bévacizumab à d'autres cytotoxiques, dont la Lomustine. Au Centre Paul Strauss, durant la période de l'étude, ce protocole était prescrit en troisième ligne. L'essai multicentrique de phase II BELOB, sur lequel s'appuie également l'INCa pour la demande de RTU, a évalué trois stratégies, après une première récurrence, chez 153 patients préalablement traités préalablement par le protocole STUPP : Lomustine en monothérapie, Bévacizumab en monothérapie et association Bévacizumab – Lomustine (98). La survie globale à 9 mois après récurrence, critère de jugement principal, est supérieure chez les patients traités par Bev-Lom (63%) que dans les deux autres groupes, Bévacizumab (38%) et Lomustine (43%), justifiant l'intérêt de cette association. Nous pouvons comparer ces résultats au taux de survie globale à 9 mois après récurrence prise en charge par le protocole Bev – Iri qui est de 57%. En revanche, nous ne connaissons pas la survie globale après une deuxième récurrence des patients traités par l'association Bév – Lom dont l'effectif est très faible (n=6).

Plus récemment, à partir de tumeurs de patients traités par Bev-Lom au cours de l'essai BELOB, l'équipe de Erdem-Eraslan a étudié le profilage des gènes et a conclu à un avantage dans la survie sans progression avec une tendance vers un avantage dans la survie totale dans le sous-groupe glioblastome classique, non retrouvés dans les autres sous-groupes (proneural, mésenchymal, neural) (108). Un essai de phase III sera néanmoins nécessaire pour valider cette approche thérapeutique.

## **V. Conclusion**

L'utilisation du Bévacizumab dans les tumeurs cérébrales, non autorisée par l'Agence Régionale de Santé Alsace (suppression du groupe « temporairement acceptable » en 2014) et l'ANSM, représente une part importante des dépenses du Centre Paul Strauss. L'étude rétrospective réalisée au CPS sur une période allant de 2007 à 2013 a permis de montrer que les données de survie obtenues avec le Bévacizumab étaient supérieures aux données historiques. Ces résultats sont également proches, voir supérieurs aux résultats décrits dans la littérature au niveau des essais évaluant l'association de l'anti-angiogénique avec l'Irinotécan, aussi bien prospectifs que rétrospectifs. Des

sous-groupes de meilleur pronostic en fonction de l'âge, de l'état général, de la méthylation du promoteur du gène *MGMT* n'ont pu être établis. Seule une reprise chirurgicale semble avoir un effet bénéfique sur la survie. Toutefois, les faibles effectifs dans ces différents sous-groupes ne permettent pas de conclure sur l'influence de ces facteurs.

Ces résultats, associés à des données de tolérance acceptables, peuvent justifier le choix qui est fait au Centre Paul Strauss et vont dans le sens de la demande de recommandation temporaire d'utilisation faite en avril 2015 par l'INCa auprès de l'ANSM, qui n'a, pour le moment, pas trouvé de réponse. Toutefois, cette demande ne se positionnait que sur l'utilisation de l'anti-angiogénique et non sur une chimiothérapie associée. Un des freins à l'obtention d'avancées dans les autorisations est l'absence d'études randomisées comparatives de phase III. Compte tenu des résultats des essais de phase II déjà réalisés, il semble nécessaire de conduire, notamment, un essai de phase III comparant les associations Bévacizumab – Irinotécan, Bévacizumab – Lomustine et une chimiothérapie de deuxième ligne sans anti-angiogénique.

Depuis 2005 et l'essai EORTC-NCIC, aucune avancée n'a été réalisée pour la prise en charge de la tumeur initiale. L'anti-angiogénique a également été évalué pour la prise en charge de la tumeur initiale, en association avec la radio-chimiothérapie concomitante dans deux essais de phase III, l'essai AVAglio et RTOG 0825. Mais le bénéfice sur la survie globale n'a pas été démontré et l'analyse de sous-groupes n'a pas permis de déterminer des marqueurs prédictifs de la réponse au traitement.

La classification des gliomes et des glioblastomes tend vers une distinction en sous-groupes selon les caractéristiques moléculaires de la tumeur. Un des axes d'investigation des équipes de recherche est d'établir des traitements adaptés à chaque profil moléculaire dont on pourrait prédire par avance les réponses. Cette voie a été explorée à partir des échantillons de tumeurs des patients des essais BELOB (Bévacizumab en deuxième ligne) (108) AVAglio (Bévacizumab en première ligne) (109), et semble avoir identifié des sous-types plus favorables au Bévacizumab en 1<sup>ère</sup> et 2<sup>ème</sup> ligne, ce qui constitue une piste intéressante.

Enfin, d'autres stratégies, en première ligne, sont à l'étude, dont un traitement local fournissant des champs électriques (TTF) en association au protocole STUPP, des thérapies ciblées contre des anomalies moléculaires identifiées, comme le récepteur muté EGFRvIII, ou encore la voie de l'immunothérapie.

**ANNEXE : GRILLE DE RECUEIL**

CARACTERISTIQUES DU PATIENT												
Date de naissance	Date diagnostic	Sexe	Traitement anti-épileptique	Antécédents gliome bas grade	Statut MGMT	Comorbidité Métabolique	Comorbidité Cardiovasculaire	Comorbidité Carcinologique	Performans Status			
RECIDIVE		PRISE EN CHARGE DE LA RECIDIVE										
Date récidence 1	Date récidence 2	Chirurgie récidence	Gliadel	Ré-irradiation	CT 2EME LIGNE	Nb d'adm.	CT 3EME LIGNE	Nb d'adm.	CT 4EME LIGNE	Nb d'adm.	CT 5EME LIGNE	Nb d'adm.
DETAILS BEV - IRI												
Date de début Bev	Délai récidence et début Bev	Schémas Bev-Iri	Date arrêt Iri	Motif arrêt Iri	Date d'arret Bev	Motif	Date Progression post Bev-Iri	DDN	Etat au 01/08/15			
TOLERANCE												
HTA	Protéinurie	Thromboembolique	Hémorragique	Nausées	Céphalées	Fatigue	Diarrhées	Neutropénie	Mucite			

## BIBLIOGRAPHIE

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathol (Berl)*. août 2007;114(2):97-109.
2. Orphanet: Glioblastome [Internet]. [cité 1 nov 2015]. Disponible sur: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=FR&Expert=360](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=360)
3. Réseau POLA - Brèves [Internet]. [cité 24 févr 2016]. Disponible sur: <http://www.reseau-pola.org/brèves/>
4. Figarella-Branger D, Bouvier C. Classification anatomopathologique des gliomes : faits et controverses. *Bull Cancer (Paris)*. 1 avr 2005;92(4):301-9.
5. DAUMAS-DUPORT C, KOZIAK M, MIQUEL C, NATAF F, JOUVET A, VARLET P. CLASSIFICATION DES OLIGODENDROGLIOMES DE L'HÔPITAL SAINTE-ANNE. *Datarevues0028377000513-4-C2247* [Internet]. 10 mars 2008 [cité 1 nov 2015]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/119010>
6. Sanai N, Alvarez-Buylla A, Berger MS. Neural Stem Cells and the Origin of Gliomas. *N Engl J Med*. 25 août 2005;353(8):811-22.
7. Glantz M, Kesari S, Recht L, Fleischhack G, Horn AV. Understanding the Origins of Gliomas and Developing Novel Therapies: Cerebrospinal Fluid and Subventricular Zone Interplay. *Semin Oncol*. 1 août 2009;36:S17-24.
8. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, Forrest WF, Soriano RH, Wu TD, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 1 mars 2006;9(3):157-73.
9. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, Wang V, Qi Y, Wilkerson MD, et al. Integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR, and NF1. *Cancer Cell*. 19 janv 2010;17(1):98-110.
10. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain Tumor Epidemiology: Consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium (BTEC). *Cancer*. 1 oct 2008;113(7 Suppl):1953-68.
11. Loiseau H, Huchet A, Baldi I. Épidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Neurologie.com*. 23 juin 2010;2(4):83-6.
12. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie*. déc 2010;56(6):433-40.
13. Ostrom QT, Bauchet L, Davis FG, Deltour I, Fisher JL, Langer CE, et al. The epidemiology of glioma in adults: a « state of the science » review. *Neuro-Oncol*. 19 mai 2014;1-18.
14. Zouaoui S, Rigau V, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Bessaoud F, Fabbro-Peray P, et al. [French brain tumor database: general results on 40,000 cases, main current applications and future prospects]. *Neurochirurgie*. févr 2012;58(1):4-13.

15. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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.* mai 2009;10(5):459-66.
16. Athanassiou H, Synodinou M, Maragoudakis E, Paraskevidis M, Verigos C, Misailidou D, et al. Randomized Phase II Study of Temozolomide and Radiotherapy Compared With Radiotherapy Alone in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 4 janv 2005;23(10):2372-7.
17. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus Radiotherapy–Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 févr 2014;370(8):709-22.
18. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong terri J, Wefel. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med.* 20 février;370(N°8):699-708.
19. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, Stupp R, Hegi ME, Jaeckle KA, et al. Dose-Dense Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: A Randomized Phase III Clinical Trial. *J Clin Oncol.* 11 oct 2013;31(32):4085-91.
20. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA.* 15 déc 2015;314(23):2535-43.
21. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, van den Bent MJ, Taphoorn MJ, Janzer RC, 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.* mai 2009;10(5):459-66.
22. Wong ET, Hess KR, Gleason MJ, Jaeckle KA, Kyritsis AP, Prados MD, et al. Outcomes and prognostic factors in recurrent glioma patients enrolled onto phase II clinical trials. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* août 1999;17(8):2572-8.
23. Yung WKA, Albright RE, Olson J, Fredericks R, Fink K, Prados MD, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer.* sept 2000;83(5):588-93.
24. Fontaine D, Paquis P. Glioblastomes : facteurs pronostiques cliniques, radiologiques et biologiques. *Neurochirurgie.* déc 2010;56(6):467-76.
25. Siegal T. Clinical impact of molecular biomarkers in gliomas. *J Clin Neurosci.* mars 2015;22(3):437-44.
26. Tauziède-Espariat A, Polivka M, Varlet P, Bourdeaut F, Poirot B, de Cremoux P. Quelle est la place de la biologie moléculaire en neuropathologie tumorale en 2015 ? *Prat Neurol - FMC.* sept 2015;6(3):175-80.
27. Fontaine D, Vandenbos F, Lebrun C, Paquis V, Frenay M. Valeurs diagnostique et pronostique des délétions 1p et 19q dans les gliomes de l'adulte. *Revue critique de la littérature et implications en pratique clinique. Rev Neurol (Paris).* juin 2008;164(6-7):595-604.
28. Clark KH, Villano JL, Nikiforova MN, Hamilton RL, Horbinski C. 1p/19q testing has no significance in the workup of glioblastomas. *Neuropathol Appl Neurobiol.* oct 2013;39(6):706-17.

29. Bent MJ van den, Brandes AA, Taphoorn MJB, Kros JM, Kouwenhoven MCM, Delattre J-Y, 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.* 20 janv 2013;31(3):344-50.
30. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
31. Pérez-Larraya JG, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillamo J-S, et al. Temozolomide in Elderly Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma and Poor Performance Status: An ANOCEF Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 8 janv 2011;29(22):3050-5.
32. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing—the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nat Rev Neurol.* juill 2014;10(7):372-85.
33. Babu R, Adamson DC. Rindopepimut: an evidence-based review of its therapeutic potential in the treatment of EGFRvIII-positive glioblastoma. *Core Evid.* 2012;7:93-103.
34. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, Kryzstofiak A, Hallbeck M, Milos P, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget.* 30 juin 2015;6(18):16663-73.
35. Li XZ, Li YB, Cao Y, Li PL, Liang B, Sun JD, et al. Prognostic implications of resection extent for patients with glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Neurosurg Sci.* 29 janv 2016;
36. INCa. Les tumeurs du cerveau - Ref : GUITUMCER10 | Institut National Du Cancer [Internet]. e-cancer. [cité 11 nov 2015]. Disponible sur: <http://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Les-tumeurs-du-cerveau>
37. Bracard S, Taillandier L, Antoine V, Kremer S, Taillandier C, Schmitt E. Imagerie cérébrale des gliomes : diagnostic et suivi conventionnels. *J Radiol.* juin 2006;87(6, Part 2):779-91.
38. Fan C-H, Liu W-L, Cao H, Wen C, Chen L, Jiang G. O6-methylguanine DNA methyltransferase as a promising target for the treatment of temozolomide-resistant gliomas. *Cell Death Dis.* 2013;4:1-8.
39. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):987-96.
40. ANOCEF. Référentiel de l'ANOCEF pour les gliomes de l'adulte. 2012.
41. ANSM. Résumé des Caractéristiques du Produit TEMOZOLOMIDE [Internet]. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0220992.htm>
42. Roldán Urgoiti GB, Singh AD, Easaw JC. Extended adjuvant temozolomide for treatment of newly diagnosed glioblastoma multiforme. *J Neurooncol.* mai 2012;108(1):173-7.
43. Stupp R, Pica A, Mirimanoff R o, Michielin O. Un guide pratique au traitement des gliomes. *Bull Cancer (Paris).* sept 2007;94(9):817-22.

44. Curran WJ, Scott CB, Horton J, Nelson JS, Weinstein AS, Fischbach AJ, et al. Recursive Partitioning Analysis of Prognostic Factors in Three Radiation Therapy Oncology Group Malignant Glioma Trials. *J Natl Cancer Inst.* 5 mai 1993;85(9):704-10.
45. Mirimanoff R-O, Gorlia T, Mason W, Bent MJV den, Kortmann R-D, Fisher B, 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.* 6 janv 2006;24(16):2563-9.
46. Biau J, Dalloz P, Durando X, Hager M-O, Ouédraogo ZG, Khalil T, et al. Glioblastome du sujet âgé : état de l'art. *Bull Cancer (Paris).* mars 2015;102(3):277-86.
47. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med.* 12 avr 2007;356(15):1527-35.
48. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 1 mai 2004;22(9):1583-8.
49. Information about EORTC Protocols [Internet]. [cité 14 déc 2015]. Disponible sur: <http://www.eortc.be/protoc/details.asp?protocol=26062>
50. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* sept 2012;13(9):916-26.
51. Yin A, Cai S, Dong Y, Zhang L, Liu B, Cheng J, et al. A meta-analysis of temozolomide versus radiotherapy in elderly glioblastoma patients. *J Neurooncol.* 1 nov 2013;116(2):315-24.
52. Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* janv 2010;37(1):36-42.
53. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated response assessment criteria for high-grade gliomas: response assessment in neuro-oncology working group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
54. Park JK, Hodges T, Arko L, Shen M, Iacono DD, McNabb A, et al. Scale to Predict Survival After Surgery for Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol.* 20 août 2010;28(24):3838-43.
55. Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P, Segnarbieux F, Paquis P, et al. Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Étude rétrospective sur quatre ans aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature. *Neurochirurgie.* févr 2010;56(1):36-42.
56. Hart MG, Grant R, Garside R, Rogers G, Somerville M, Stein K. Chemotherapy wafers for high grade glioma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3).
57. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol.* avr 2015;122(2):367-82.

58. Weller M, Cloughesy T, Perry JR, Wick W. Standards of care for treatment of recurrent glioblastoma—are we there yet? *Neuro-Oncol.* 1 janv 2013;15(1):4-27.
59. Pinzi V, Orsi C, Marchetti M, Milanesi IM, Bianchi LC, DiMeco F, et al. Radiosurgery reirradiation for high-grade glioma recurrence: a retrospective analysis. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* août 2015;36(8):1431-40.
60. Tolcher AW, Gerson SL, Denis L, Geyer C, Hammond LA, Patnaik A, et al. Marked inactivation of O6-alkylguanine-DNA alkyltransferase activity with protracted temozolomide schedules. *Br J Cancer.* 7 avr 2003;88(7):1004-11.
61. Wei W, Chen X, Ma X, Wang D, Guo Z. The efficacy and safety of various dose-dense regimens of temozolomide for recurrent high-grade glioma: a systematic review with meta-analysis. *J Neurooncol.* nov 2015;125(2):339-49.
62. MUPHORAN\_rééval\_liste\_en\_sus\_Avis [Internet]. [cité 5 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.has\\_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201407/muphoran\\_\\_reeval\\_liste\\_en\\_sus\\_avis\\_2\\_ct13566\\_2014-07-31\\_16-43-7\\_943.pdf](http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/201407/muphoran__reeval_liste_en_sus_avis_2_ct13566_2014-07-31_16-43-7_943.pdf)
63. Schmidt F, Fischer J, Herrlinger U, Dietz K, Dichgans J, Weller M. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma. *Neurology.* 28 févr 2006;66(4):587-9.
64. Kappelle AC, Postma TJ, Taphoorn MJB, Groeneveld GJ, Bent MJ van den, Groeningen CJ van, et al. PCV chemotherapy for recurrent glioblastoma multiforme. *Neurology.* 1 sept 2001;56(1):118-20.
65. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Central System Nervous Cancers [Internet]. NCCN.org.[cité 18 janv 2016]. Disponible sur: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/f\\_guidelines.asp#cns](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#cns)
66. Weller M, van den Bent M, Hopkins K, Tonn JC, Stupp R, Falini A, et al. EANO guideline for the diagnosis and treatment of anaplastic gliomas and glioblastoma. *Lancet Oncol.* août 2014;15(9):395-403.
67. Stupp R, Brada M, Bent MJ van den, Tonn J-C, Pentheroudakis G. High-grade glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 9 janv 2014;25(suppl 3):iii93-101.
68. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* 7 janv 1990;8(7):1277-80.
69. Godard S, Getz G, Delorenzi M, Farmer P, Kobayashi H, Desbaillets I, et al. Classification of human astrocytic gliomas on the basis of gene expression: a correlated group of genes with angiogenic activity emerges as a strong predictor of subtypes. *Cancer Res.* 15 oct 2003;63(20):6613-25.
70. RCP AVASTIN.
71. Cohen M, Li Shen Y, Keegan P, Pazdur R. FDA drug approval summary: bevacizumab (Avastin) as treatment of recurrent glioblastoma multiforme. *The Oncologist.* nov 2009;14(11):1131-8.
72. National Cancer Institute. FDA Approval for Bevacizumab [Internet]. National Cancer Institute. [cité 3 avr 2016]. Disponible sur: <http://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/drugs/fda-bevacizumab>

73. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
74. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II Trial of Single-Agent Bevacizumab Followed by Bevacizumab Plus Irinotecan at Tumor Progression in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol*. 2 oct 2009;27(5):740-5.
75. Raizer JJ, Grimm S, Chamberlain MC, Nicholas MK, Chandler JP, Muro K, et al. A phase 2 trial of single-agent bevacizumab given in an every-3-week schedule for patients with recurrent high-grade gliomas. *Cancer*. 15 nov 2010;116(22):5297-305.
76. Chamberlain MC, Johnston SK. Salvage therapy with single agent bevacizumab for recurrent glioblastoma. *J Neurooncol*. janv 2010;96(2):259-69.
77. ANSM. RCP IRINOTECAN [Internet]. [cité 17 janv 2016]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=60306813&typedoc=R&ref=R0194572.htm>
78. Friedman HS, Petros WP, Friedman AH, Schaaf LJ, Kerby T, Lawyer J, et al. Irinotecan therapy in adults with recurrent or progressive malignant glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. mai 1999;17(5):1516-25.
79. Cloughesy TF, Filka E, Kuhn J, Nelson G, Kabbinavar F, Friedman H, et al. Two studies evaluating irinotecan treatment for recurrent malignant glioma using an every-3-week regimen. *Cancer*. 1 mai 2003;97(S9):2381-6.
80. Chamberlain MC. Salvage chemotherapy with CPT-11 for recurrent glioblastoma multiforme. *J Neurooncol*. janv 2002;56(2):183-8.
81. Raymond E, Fabbro M, Boige V, Rixe O, Frenay M, Vassal G, et al. Multicentre phase II study and pharmacokinetic analysis of irinotecan in chemotherapy-naïve patients with glioblastoma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. avr 2003;14(4):603-14.
82. Batchelor TT, Gilbert MR, Supko JG, Carson KA, Nabors LB, Grossman SA, et al. Phase 2 study of weekly irinotecan in adults with recurrent malignant glioma: final report of NABTT 97-11. *Neuro-Oncol*. janv 2004;6(1):21-7.
83. Prados MD, Lamborn K, Yung WKA, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, et al. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study. *Neuro-Oncol*. avr 2006;8(2):189-93.
84. Berg AK, Buckner JC, Galanis E, Jaeckle KA, Ames MM, Reid JM. Quantification of the impact of enzyme-inducing antiepileptic drugs on irinotecan pharmacokinetics and SN-38 exposure. *J Clin Pharmacol*. 14 mai 2015;
85. Bonekamp D, Mouridsen K, Radbruch A, Kurz FT, Eidel O, Wick A, et al. Assessment of tumor oxygenation and its impact on treatment response in bevacizumab-treated recurrent glioblastoma. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab*. 9 févr 2016;
86. Goldwirt L, Beccaria K, Carpentier A, Idbah A, Schmitt C, Levasseur C, et al. Preclinical impact of bevacizumab on brain and tumor distribution of irinotecan and temozolomide. *J Neurooncol*. avr 2015;122(2):273-81.

87. Mayer T, Lacy J, Baehring J. A Single Institution's Experience with Bevacizumab in Combination with Cytotoxic Chemotherapy in Progressive Malignant Glioma. *Clin Med Oncol*. 9 juin 2008;2:455-9.
88. Stark-Vance V. Bevacizumab and CPT-11 in the treatment of relapsed malignant glioma. *Neuro Oncol*. 2005;7(369):Abstract 342.
89. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al. Phase II Trial of Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma. *Clin Cancer Res*. 15 févr 2007;13(4):1253-9.
90. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *J Clin Oncol*. 20 oct 2007;25(30):4722-9.
91. Grudé F, Campone M, Frenel J, Martin S, Soulié P, Vauléon E, et al. Bevacizumab and Irinotecan in Recurrent Malignant Glioma : Results of a French Retrospective Cohort Study OMIT of 250 patients in Real Practice! AGOO Study. In 35th ESMO congress; 2010.
92. Grudé F, Campone M, Frenel J, Martin S, Soulié P, Vauléon E, et al. Bevacizumab and irinotecan in patients with recurrent glioblastoma (GBM): Results of a retrospective cohort study of the OMIT Bretagne and Pays de la Loire. In ASCO; 2011.
93. Mesti T, Moltara ME, Boc M, Rebersek M, Ocvirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. *Radiol Oncol*. 3 mars 2015;49(1):80-5.
94. Guiu S, Taillibert S, Chinot O, Taillandier L, Honnorat J, Dietrich PY, et al. [Bevacizumab/irinotecan. An active treatment for recurrent high grade gliomas: preliminary results of an ANOCEF Multicenter Study]. *Rev Neurol (Paris)*. juill 2008;164(6-7):588-94.
95. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, Olsen P, Hasselbalch B, Nelausen K, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. *Acta Oncol Stockh Swed*. 2009;48(1):52-8.
96. Møller S, Grunnet K, Hansen S, Schultz H, Holmberg M, Sorensen M, et al. A phase II trial with bevacizumab and irinotecan for patients with primary brain tumors and progression after standard therapy. *Acta Oncol Stockh Swed*. juill 2012;51(6):797-804.
97. Zuniga RM, Torcuator R, Jain R, Anderson J, Doyle T, Ellika S, et al. Efficacy, safety and patterns of response and recurrence in patients with recurrent high-grade gliomas treated with bevacizumab plus irinotecan. *J Neurooncol*. févr 2009;91(3):329-36.
98. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. août 2014;15(9):943-53.
99. Code de la sécurité sociale - Article L162-22-7. Code de la sécurité sociale.
100. Ministère des finances et des comptes publics, Ministère des affaires sociales, de la santé et des droits des femmes. INSTRUCTION N° DSS/1C/DGOS/PF2/2015/265 du 31 juillet 2015 relative à la mise en œuvre en 2015 des dispositions rapprochant la maîtrise des dépenses au titre des produits de santé des listes en sus et le contrat de bon usage. 2015.

101. OMEDIT Ile de France. Bilan des utilisations hors AMM / hors PTT - tumeurs cérébrales. 2014.
102. Etienne-Selloum N, Coliat P, Petit-Jean E, Exinger D, Prebay D. Economic evaluation of Bevacizumab off-label use in the treatment of brain tumors. In Poland; 2014.
103. U.S.Department of health and human services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE v 4.03). 2010.
104. Brigliadori G, Foca F, Dall'Agata M, Rengucci C, Melegari E, Cerasoli S, et al. Defining the cutoff value of MGMT gene promoter methylation and its predictive capacity in glioblastoma. *J Neurooncol.* 30 mars 2016;
105. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic Pathways to Primary and Secondary Glioblastoma. *Am J Pathol.* 2007;170(5):1445-53.
106. Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, et al. Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol.* janv 2016;118(1):9-15.
107. Urup T, Dahlrot RH, Grunnet K, Christensen IJ, Michaelsen SR, Toft A, et al. Development and validation of a prognostic model for recurrent glioblastoma patients treated with bevacizumab and irinotecan. *Acta Oncol Stockh Swed.* 1 févr 2016;1-5.
108. Erdem-Eraslan L, Bent MJ van den, Hoogstrate Y, Naz-Khan H, Stubbs A, Spek P van der, et al. Identification of Patients with Recurrent Glioblastoma Who May Benefit from Combined Bevacizumab and CCNU Therapy: A Report from the BELOB Trial. *Cancer Res.* 2 janv 2016;76(3):525-34.
109. Sandmann T, Bourgon R, Garcia J, Li C, Cloughesy T, Chinot OL, et al. Patients With Proneural Glioblastoma May Derive Overall Survival Benefit From the Addition of Bevacizumab to First-Line Radiotherapy and Temozolomide: Retrospective Analysis of the AVAglio Trial. *J Clin Oncol.* 29 juin 2015;33(25):2735-44.

NOM : BESSON                      Prénom : Charlotte

Née le 12/07/1986                à Clichy (92)

## **Analyse rétrospective de l'utilisation du Bévacicumab en association à l'Irinotecan chez les patients atteints de glioblastome récidivant au Centre Paul Strauss entre 2007 et 2013**

**Date et lieu de la soutenance : le 26 avril 2016 à Strasbourg**

N° d'ordre : \_\_\_\_\_

**INTRODUCTION** : Le glioblastome est la tumeur du système nerveux central la plus fréquente et la plus agressive. Depuis 2005, le standard de traitement consiste à associer radiothérapie et chimiothérapie par Témazolomide. Néanmoins, les glioblastomes récidivent et les traitements de 2<sup>ème</sup> ligne ne donnent que de faibles taux de réponse. Le Bévacicumab, un anti angiogénique, a obtenu une autorisation en association à l'irinotecan aux Etats-Unis pour le traitement de la récurrence, indication refusée en Europe. Malgré cela, le Bévacicumab est prescrit dans le cadre des récurrences, impliquant un enjeu financier important.

**OBJECTIFS** : L'objectif principal de cette étude est de réaliser une analyse de la survie globale au sein de la cohorte de patients du Centre Paul Strauss (CPS) traités en 2<sup>ème</sup> ligne par le protocole Bévacicumab – Irinotecan pour leur glioblastome. Elle a également pour objet de décrire la prise en charge de ces patients au CPS (schéma thérapeutique, tolérance).

**MATERIEL ET METHODE** : Une étude rétrospective a été menée incluant tous les patients du CPS présentant un glioblastome, traités en première ligne par Témazolomide associé à la radiothérapie, dont la récurrence est prise en charge par l'association Bévacicumab – Irinotecan (Bev-Iri) entre janvier 2007 et décembre 2013. Les survies sont estimées par la méthode de Kaplan-Meier.

**RESULTATS** : 82 patients ont été inclus d'âge médian 59 ans. 80 patients ont reçu le protocole Bev-Iri en 2<sup>ème</sup> ligne et 2 patients l'ont reçu en 3<sup>ème</sup> ligne. La médiane de survie sans progression (SSP) est de 7,3 mois [5,4-8,3] et la médiane de survie globale (SG) de 23 mois [20,5-24,9]. Après prise en charge de la récurrence par Bev-Iri, le taux de SSP à 6 mois est de 54%, la médiane de SSP de 6,5 mois [5,7-7,8] et la médiane de SG de 10,7 mois [8,5-12,5]. Seule la présence d'une reprise chirurgicale après récurrence a montré un effet favorable sur la survie ( $p=0,0289$ ). 92% des événements indésirables (EI) sont de grade 1 et 2. Les EI de grade 3 correspondent l'hypertension artérielle, une protéinurie, une embolie pulmonaire, des nausées/vomissements et une neutropénie. 1 patient a présenté une embolie pulmonaire de grade 4.

**DISCUSSION/CONCLUSION** : L'étude rétrospective a permis de montrer que les données de survie obtenues avec le Bévacicumab étaient supérieures aux données historiques, et très proches des résultats décrits dans la littérature évaluant l'association bev-iri. Ces résultats, associés à des données de tolérance acceptables, peuvent justifier le choix qui est fait au CPS et vont dans le sens de la demande de recommandation temporaire d'utilisation faite en avril 2015 par l'INCa auprès de l'ANSM.

**Mots clés** : Glioblastome, Récurrence, Bévacicumab

Directeur de thèse : Dr Nelly Etienne-Selloum