

Prise en charge des récidives de glioblastomes : Place de la chimiothérapie. Etude descriptive rétrospective au sein de trois centres du groupe N.E.N.O. (Nord Est Neuro-oncologie)

Perrine Bartecki

▶ **To cite this version:**

Perrine Bartecki. Prise en charge des récidives de glioblastomes : Place de la chimiothérapie. Etude descriptive rétrospective au sein de trois centres du groupe N.E.N.O. (Nord Est Neuro-oncologie). Sciences pharmaceutiques. 2011. hal-01738834

HAL Id: hal-01738834
https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01738834

Submitted on 20 Mar 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

UNIVERSITE HENRI POINCARE - NANCY I

2011

FACULTE DE PHARMACIE

MEMOIRE
DU DIPLOME D'ETUDES SPECIALISEES
DE PHARMACIE HOSPITALIERE ET DES COLLECTIVITES

Soutenu devant le Jury Interrégional

Le 24 Octobre 2011

Par Perrine Bartecki épouse Lanher
Née le 22 novembre 1983

Conformément aux dispositions de l'arrêté du 4 octobre 1988 tient lieu de

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES DE GLIOBLASTOMES :

PLACE DE LA CHIMIOTHERAPIE.

ETUDE DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE AU SEIN DE TROIS CENTRES

DU GROUPE N.E.N.O. (NORD EST NEURO-ONCOLOGIE)

Membres du Jury

Président : Professeur Philippe MAINCENT,

Juges : Professeur Luc TAILLANDIER
Docteur Kahina HASSANI
Professeur Geneviève UBEAUD-SEQUIER
Docteur Philippe PERUZZI
Docteur Véronique NOIREZ

UNIVERSITÉ Henri Poincaré, NANCY 1
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2010-2011

DOYEN
Francine PAULUS
Vice-Doyen
Francine KEDZIEREWICZ
Directeur des Etudes
Virginie PICHON
Président du Conseil de la Pédagogie
Bertrand RIHN
Président de la Commission de la Recherche
Christophe GANTZER
Président de la Commission Prospective Facultaire
Jean-Yves JOUZEAU
Responsable de la Cellule de Formations Continue et Individuelle
Béatrice FAIVRE

Responsable ERASMUS :	Francine KEDZIEREWICZ
Responsable de la filière Officine :	Francine PAULUS
Responsables de la filière Industrie :	Isabelle LARTAUD, Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable du Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier :	Jean-Michel SIMON
Responsable Pharma Plus E.N.S.I.C. :	Jean-Bernard REGNOUF de VAINS
Responsable Pharma Plus E.N.S.A.I.A. :	Bertrand RIHN

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE
Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES
Jeffrey ATKINSON
Marie-Madeleine GALTEAU
Gérard SIEST
Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
Pierre DIXNEUF
Thérèse GIRARD
Maurice HOFFMANN
Michel JACQUE
Lucien LALLOZ
Pierre LECTARD
Vincent LOPPINET
Marcel MIRJOLET
François MORTIER
Maurice PIERFITTE
Janine SCHWARTZBROD
Louis SCHWARTZBROD

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
Gérald CATAU
Jean-Claude CHEVIN
Jocelyne COLLOMB
Bernard DANGIEN
Marie-Claude FUZELLIER
Françoise HINZELIN
Marie-Hélène LIVERTOUX
Bernard MIGNOT
Jean-Louis MONAL
Dominique NOTTER
Marie-France POCHON
Anne ROVEL
Maria WELLMAN-ROUSSEAU

ASSISTANT HONORAIRE

Marie-Catherine BERTHE
Annie PAVIS

ENSEIGNANTS	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Chantal FINANCE	*82*	*Virologie, Immunologie*
Jean-Yves JOUZEAU	*80*	*Bioanalyse du médicament*
Jean-Michel SIMON	*81*	*Economie de la santé, Législation pharmaceutique*
PROFESSEURS DES UNIVERSITES		
Gilles AULAGNER	*86*	*Pharmacie clinique*
Jean-Claude BLOCK	*87*	*Santé publique*
Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	*86*	*Pharmacologie*
Pascale FRIANT-MICHEL	*85*	*Mathématiques, Physique*
Christophe GANTZER	*87*	*Microbiologie*
Max HENRY	*87*	*Botanique, Mycologie*
Pierre LABRUDE	*86*	*Physiologie, Orthopédie, Maintien à domicile*
Isabelle LARTAUD	*86*	*Pharmacologie*
Dominique LAURAIN-MATTAR	*86*	*Pharmacognosie*
Brigitte LEININGER-MULLER	*87*	*Biochimie*
Pierre LEROY	*85*	*Chimie physique*
Philippe MAINCENT	*85*	*Pharmacie galénique*
Alain MARSURA	*32*	*Chimie organique*
Patrick MENU	*86*	*Physiologie*
Jean-Louis MERLIN	*87*	*Biologie cellulaire*
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	*86*	*Chimie thérapeutique*
Bertrand RIHN	*87*	*Biochimie, Biologie moléculaire*
MAITRES DE CONFÉRENCES - PRATICIENS HOSPITALIERS		
Béatrice DEMORE	*81*	*Pharmacie clinique*
Nathalie THILLY	*81*	*Santé publique*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Sandrine BANAS	*87*	*Parasitologie*
Mariette BEAUD	*87*	*Biologie cellulaire*
Emmanuelle BENOIT	*86*	*Communication et santé*
Isabelle BERTRAND	*87*	*Microbiologie*
Michel BOISBRUN	*86*	*Chimie thérapeutique*
François BONNEAUX	*86*	*Chimie thérapeutique*
Ariane BOUDIER	*85*	*Chimie Physique*
Cédric BOURA	*86*	*Physiologie*
Igor CLAROT	*85*	*Chimie analytique*
Joël COULON	*87*	*Biochimie*
Sébastien DADE	*85*	*Bio-informatique*
Dominique DECOLIN	*85*	*Chimie analytique*
Roudayna DIAB	*85*	*Pharmacie clinique*
Joël DUCOURNEAU	*85*	*Biophysique, Acoustique*

ENSEIGNANTS (suite)	*Section CNU**	*Discipline d'enseignement*
MAITRES DE CONFÉRENCES		
Florence DUMARCAY	*86*	*Chimie thérapeutique*
François DUPUIS	*86*	*Pharmacologie*
Raphaël DUVAL	*87*	*Microbiologie*
Béatrice FAIVRE	*87*	*Hématologie*
Adil FAIZ	*85*	*Biophysique, Acoustique*
Luc FERRARI	*86*	*Toxicologie*
Caroline GAUCHER-DI STASIO	*85/86*	*Chimie physique, Pharmacologie*
Stéphane GIBAUD	*86*	*Pharmacie clinique*
Thierry HUMBERT	*86*	*Chimie organique*
Frédéric JORAND	*87*	*Santé publique*
Olivier JOUBERT	*86*	*Toxicologie*
Francine KEDZIEREWICZ	*85*	*Pharmacie galénique*
Alexandrine LAMBERT	*85*	*Informatique, Biostatistiques*
Faten MERHI-SOUSSI	*87*	*Hématologie*
Christophe MERLIN	*87*	*Microbiologie*
Blandine MOREAU	*86*	*Pharmacognosie*
Maxime MOURER	*86*	*Chimie organique*
Francine PAULUS	*85*	*Informatique*
Christine PERDICAKIS	*86*	*Chimie organique*
Caroline PERRIN-SARRADO	*86*	*Pharmacologie*
Virginie PICHON	*85*	*Biophysique*
Anne SAPIN-MINET	*85*	*Pharmacie galénique*
Marie-Paule SAUDER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Gabriel TROCKLE	*86*	*Pharmacologie*
Marie-Noëlle VAULTIER	*87*	*Mycologie, Botanique*
Mohamed ZAIOU	*87*	*Biochimie et Biologie moléculaire*
Colette ZINUTTI	*85*	*Pharmacie galénique*
PROFESSEUR ASSOCIE		
Anne MAHEUT-BOSSER	*86*	*Sémiologie*
PROFESSEUR AGREGE		
Christophe COCHAUD	*11*	*Anglais*

**Discipline du Conseil National des Universités :*
80ème et 85ème : Sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé
81ème et 86ème : Sciences du médicament et des autres produits de santé
82ème et 87ème : Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

32ème : Chimie organique, minérale, industrielle

11ème : Langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes

SERMENT DES APOTHICAIRES

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

> **D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.**
>
> **D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.**
>
> **De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.**

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

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Philippe Maincent,

Qui m'a honoré de sa présence en tant que président du jury et qui a été présent de près comme de loin tout au long de mon cursus universitaire.

Au Docteur Luc Taillandier,

Qui m'a fait l'honneur de diriger ce travail. Votre soif de toujours progresser et votre engouement pour le travail en équipe ont su mener à bien ce projet. Je ne vous remercierai jamais assez pour tout le soutien que vous m'avez apporté et pour m'avoir fait découvrir le monde fascinant de la neuro-oncologie.

A Mademoiselle Kahina Hassani,

Qui depuis toutes ces années me pousse à toujours voir plus loin et me porte dans mes projets d'interne. Merci d'avoir dirigé aux côtés de Luc ce travail qui, sans vous, n'aurait jamais vu le jour.

A Madame le Professeur Geneviève Ubeaud-Séquier,

Qui a accepté de juger ce travail. Merci de me faire l'honneur de siéger dans ce jury.

Au Docteur Philippe Peruzzi,

Qui m'a accueilli à Reims et m'a honoré de sa présence dans ce jury. Je vous remercie vivement de votre disponibilité et de votre précieuse aide pour mener à bien cette étude.

A Madame Véronique Noirez,

Qui a, sans hésiter, accepté de participer à mon jury de thèse. Un très grand merci pour votre gentillesse et pour votre écoute attentive et avisée.

A toutes les personnes qui m'ont accueillie dans les différents centres :

- *Aux secrétaires du service de neurochirurgie de l'Hôpital Maison Blanche à Reims, au Dr Noel et Mme Meyer du centre Strauss de Strasbourg, au Dr Guiu du CGFL de Dijon, à Mme Ciappelloni, Mme Cenci et Jean-Claude de l'Hôpital Central de Nancy.*

- *A Charlotte Carnin et à Amélie Darlix qui ont été d'une aide précieuse pour l'avancé du travail sur les dossiers nancéens.*

- *A mes anciens collègues et néanmoins amis qui m'ont accueillie dans leurs villes respectives : Amélie et JP (les Miet) à Dijon ainsi qu'Aurélie et Rémy à Strasbourg.*

A toutes les personnes qui ont croisé mon chemin d'interne :

- *Aux pharmaciens hospitaliers qui m'ont encadré et tant appris durant mes différents stages : Mme Sophie Ménétré, Mlle Nathalie Commun, Mr Bernard Gustin, et Mlle Monique Lux (pour ne citer qu'eux…).*
- *Aux Docteurs Nguyen et Epstein du centre d'épidémiologie de Nancy pour leur remarquable travail sur la partie statistique du projet.*

- *A toutes les équipes des pharmacies de l'Hôpital d'Enfants, de l'Hôpital central, de l'Hôpital Bonsecours et de la Maternité de Nancy.*

- *A Grégory Rondelot, pour son soutien quand le moral n'y était plus et pour son aide précieuse sur la partie méthodologique du travail.*

- *A Jean-Louis, Sandra et Mathilde pour les merveilleux semestres passés à leur côté et pour leur amitié. Merci les co-internes !*

A mes amis : Bérangère et Jean-Yves,

Qui sont à mes côtés depuis les bancs de la fac et je l'espère pour beaucoup d'années encore.

A mes sœurs de cœur : Julie et Sandrine,

Qui sont toujours présentes à mes côtés et savent trouver les mots pour me réconforter.

A mes proches et à ma famille :

A mon frère Marc-Antoine, à Ghislain, à ma belle famille : Marylène, Jean-Marc, Camille (Josie) et Yohann qui ont montré un soutien sans faille tout au long de ce projet et depuis toutes ces années.

A ma sœur, Céline,

Qui me soutient dans tous les moments de ma vie. Tu es une confidente hors pair et une sœur exceptionnelle.

A ma mère,

Qui a su me hisser là où je suis et me soutient à chaque étape. Ta présence est indispensable à mon équilibre et aucun mot ne saura exprimer tout l'Amour que je te porte. Merci Moumine.

A Thomas,

Qui m'épaule et me supporte depuis toutes ces années. Tu es mon ami et mon Amour. Merci infiniment mon Za d'être là pour moi.

A mon père,

Qui, je l'espère, est fier de moi.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS ... 8

LISTE DES ABREVIATIONS ... 14

LISTE DES TABLEAUX ... 16

LISTE DES FIGURES ... 17

PARTIE 1 : Les tumeurs cérébrales : prise en charge et récidives. ... 18

I. Introduction ... 19

A. Les glioblastomes parmi les tumeurs cérébrales ... 19

1. Epidémiologie ... **19**

2. Etiologie – Facteurs de risque ... **20**

3. Classification des gliomes ... **21**

b. La classification de Ste-Anne ... 22

c. La classification « idéale » ... 23

d. La classification des glioblastomes ... 23

4. Diagnostic ... **24**

a. La clinique ... 24

b. L'imagerie ... 24

c. La biopsie stéréotaxique : diagnostic anatomopathologique ... 25

5. Pronostic et suivi ... **26**

a. Facteurs pronostiques ... 26

b. Suivi ... 28

B. Prise en charge initiale des glioblastomes ... 30

1. Une approche multidisciplinaire en première ligne pour un traitement standard ... **30**

2. Cas particulier de prise en charge initiale : les personnes âgées ... **31**

3. Avancées récentes dans la prise en charge initiale des glioblastomes ... **32**

II. Quand les glioblastomes récidivent… ... 34

A. Une seconde chirurgie ? ... 35

B. Une seconde radiothérapie ? ... 36

C. Une chimiothérapie de seconde ligne ? ... 37

1. Le Témozolomide seul ... **37**

2. Le Témozolomide en association ... **39**

3. Autres chimiothérapies ... **40**

5. Les thérapies inhibitrices de l'angiogénèse 43
a. La néo-angiogénèse 43
b. Bévacizumab (Avastin®) 44
c. Autres thérapies anti-angiogéniques 46

PARTIE 2 : Prise en charge des récidives de glioblastomes : Place des chimiothérapies. 48

Etude rétrospective multicentrique pour le groupe NENO 48

I. Objectifs 49
II. Matériels et méthodes 50
A. Population 50
B. **Elaboration de la grille de recueil** 50
C. Description de la grille de recueil 50
D. Saisie et traitement des données 51
III. Résultats 53
A. Population et diagnostic 53
1. Dossiers retenus 53
2. Caractéristiques de la population 54
3. Antécédents et traitements de fond 54
4. Diagnostic 55
B. Prise en charge initiale 56
1. La chirurgie 56
2. La radiothérapie 56
C. Les récidives 57
1. Caractéristiques de chaque récidive 57
2. Stratégies thérapeutiques appliquées lors de chaque récidive 58
3. Protocoles de chimiothérapies utilisés lors des récidives 61
a. Protocoles à base de Témozolomide (Témodal®) 61
b. Protocoles à base de nitroso-urées 61
c. Protocoles à base de Bévacizumab 62
4. Impact des traitements utilisés lors des récidives 69
a. Réponses cliniques et radiologiques 69
b. Impact sur l'indice de Karnofsky (IK) 70
c. Tolérance immédiate 72
d. Les effets indésirables 72
e. Effets indésirables liés aux protocoles associant Bévacizumab 73

5. Chronologie des récidives 75
a. Durées des traitements de chaque récidive 75
b. Délais de récidive après traitement 75
6. Interruption des traitements 76
7. Statut des patients au moment du recueil 77
D. Survies et facteurs pronostics 78
1. Survie globale 78
2. Survie sans progression (PFS) 79
3. Impact de Bévacizumab sur les différentes survies 80
a. Impact sur la survie globale 80
b. Impact sur la survie sans progression 81
4. Indice de Karnofsky au début de la prise en charge de récidive 83
5. Age du patient au diagnostic 84
IV. **Discussion** 85
V. Conclusion - Perspectives 92

BIBLIOGRAPHIE 93
ANNEXES 96
RESUME 106

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide DésoxyriboNucléique

AUC : Area Under the Curve – Aire sous la courbe

BCNU : carmustine ou Bicnu®

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BVB : Bévacizumab ou Avastin®

B/I : Bévacizumab plus Irinotécan

CCNU : lomustine ou Bélustine®

CGFL : Centre Georges-François Leclerc

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

EBRT : Electron Beam Radiation Therapy – Radiothérapie par faisceaux d'électrons

EGF : Endothelial Growth Factor – Facteur de croissance endothélial

EGF-R : Endothelial Growth Factor Receptor– Récepteur du Facteur de croissance endothélial

EORTC : Organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer

FDA : Food and Drug Administration

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery

FSRT : Fractionated Stereotactic RadioTherapy – Radiothérapie fractionnée stéréotaxique

GBM : Glioblastome Multiforme

GFAP : Glial Fibrillary Acidic Protein – Protéine acide fibrillaire gliale

HTA : HyperTension Artérielle

HTIC : HyperTension IntraCrânienne

IDH : Inositol DésHydrogénase

IGRT: Image-Guided RadioTherapy - Radiothérapie guidée par l'imagerie

IK : Indice de Karnofsky

IMC : Indice de Masse Coporelle

IMRT: Image-Modulated RadioTherapy - Radiothérapie par modulation d'intensité

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MGMT : Méthyl-Guanine Méthyl-Transférase

NA : Non Applicable

NCCN *:* National Comprehensive Cancer Network

NCI : National Cancer Institute

NCIC : National Cancer Institute Canadian

NENO : Nord Est Neuro-oncologie

NR : Non renseigné

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCV : Procarbazine-CCNU (lomustine)-Vincristine

PDGF : Platelet Derived Growth Factor – Facteur de croissance dérivé des plaquettes

PDGF-R : Platelet Derived Growth Factor Receptor – Récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes

PFS : Progression Free Survival – Survie sans progression

PFS-6M : Progression Free Survival 6 Month – Survie sans progression à 6 mois

RT : RadioThérapie

SNC : Système Nerveux Central

SRT : Stereotactic Radiation Therapy – Radiothérapie stéréotaxique

TMZ : Témozolomide ou Témodal

uPA : Activateur de type Urokinase du Plasminogène

VEGF *:* Vascular Endothelial Growth Factor – Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

VEGF-R *:* Vascular Endothelial Growth Factor Receptor – Récepteur au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Classification OMS des gliomes…… Page 22
Tableau II : Indices de performance OMS…….. Page 26
Tableau III : L'indice de Karnofsky……..... Page 28
Tableau IV : Thérapies ciblées pour le traitement des récidives de GBM ……. Page 42
Tableau V : Nombre de dossiers consultés et nombre de dossiers retenus …….. Page 53
Tableau VI : Caractéristiques de la population…… Page 54
Tableau VII : Caractéristiques des récidives des patients atteints de glioblastomes……. Page 58
Tableau VIII : Stratégies thérapeutiques appliquées lors de chaque récidive……. Page 58
Tableau IX : Nombre de patients ayant reçu Bévacizumab (BVB) à chaque récidive…….. Page 62
Tableau X : Détails des protocoles à base de BVB – Répartition par récidive…….. Page 64
Tableau XI : Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive n°1 (n=9)……. Page 67
Tableau XII : Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive (n=25)……... Page 67
Tableau XIII: Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive n°3 (n=9)…….. Page 68
Tableau XIV : Réponses cliniques et radiologiques observées après chaque ligne de traitement de récidive……... Page 69
Tableau XV : Tolérance immédiate des traitements à chaque récidive……. Page 72
Tableau XVI : Durée de chaque ligne de traitement entrant dans la prise en charge oncologique de la pathologie…… Page 75
Tableau XVII : Délais de récidive après la fin de chaque traitement…… Page 76
Tableau XVIII : Raisons d'interruption de traitement détaillées pour chaque récidive…….. Page 77
Tableau XIX : Survies globales en jours après chaque récidive…… Page 79
Tableau XX : Survies sans progression observées en jours……. Page 79

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Traitement combiné des glioblastomes selon EORTC-NCIC…….. Page 30

Figure 2 : Stratégies thérapeutiques appliquées lors de la prise en charge de la récidive n°1… Page 60

Figure 3 : Stratégies thérapeutiques appliquées lors de la prise en charge de la récidive n°2 ... Page 60

Figure 4 : Stratégies thérapeutiques appliquées lors de la prise en charge de la récidive n° 3... Page 60

Figure 5 : Détail des protocoles de chimiothérapies utilisées pour le traitement de la récidive n°1 (n=126)…….. Page 65

Figure 6 : Détail des protocoles de chimiothérapies utilisées pour le traitement de la récidive n°2 (n=70)…… Page 65

Figure 7 : Détail des protocoles de chimiothérapies utilisées pour le traitement de la récidive n°3 (n=26)…… Page 65

Figure 8 : Variation des IK après le traitement de la récidive 1……. Page 71

Figure 9 : Variation des IK après le traitement de la récidive 2……. Page 71

Figure 10 : Variation des IK après le traitement de la récidive 3…… Page 71

Figure 11 : Courbe de survie globale……. Page 78

Figure 12 : Comparaison des survies globales selon que les patients aient été traités ou non par BVB …….. Page 80

Figure 13 : Comparaison des PFS jusqu'à la 2nde récidive selon que les patients aient été traités ou non par BVB…….. Page 81

Figure 14 : Comparaison des PFS selon que les patients aient été traités ou non par BVB jusqu'à la 3ème récidive ……..…….. Page 82

Figure 15 : Impact de l'indice de Karnofsky (IK) sur la survie globale……. Page 83

Figure 16 : Survie globale selon l'âge des patients au diagnostic…….. Page 84

PARTIE 1 :

Les tumeurs cérébrales :

prise en charge et récidives.

I. Introduction

A. Les glioblastomes parmi les tumeurs cérébrales

1. Epidémiologie

Selon l'organisation mondiale de la santé (OMS), les tumeurs cérébrales peuvent être classées en :

- Tumeurs du tissu neuro-épithélial : gliomes et autres,
- Tumeur méningée primitive,
- Lymphome primitif du système nerveux central (SNC),
- Tumeur de la région sellaire,
- Métastases intracrâniennes.

Nous nous intéresserons dans ce travail aux gliomes, qui représentent la catégorie la plus fréquente de tumeur cérébrale primitive (1) et plus précisément aux glioblastomes qui représentent environ 25% des tumeurs du système nerveux (2).

On compte 3000 nouveaux cas de gliomes par an en France (3). En ne représentant que 2% des affections tumorales, les gliomes sont cependant considérés comme rares chez l'adulte. L'incidence annuelle est de 5 à 7 sur 100 000 (4).

Les gliomes peuvent se manifester à tout âge avec une pointe d'incidence à la trentaine pour les gliomes de bas grade et une pointe à la cinquantaine pour la forme la plus agressive, les glioblastomes multiformes (GBM) (5). L'incidence des GBM, très faible chez l'enfant, augmente de façon linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite.

Les GBM restent des tumeurs relativement rares ; en Europe et aux Etats-Unis, l'incidence des GBM est respectivement à 2 et 3 sur 100 000. Cette incidence a cependant augmenté au cours des 30 dernières années (6). Ceci s'explique par le vieillissement de la population avec un accroissement du nombre de cas au-delà de 70 ans. L'amélioration de l'accès à l'imagerie et des moyens diagnostiques (radiologiques, histologiques) peuvent aussi expliquer cette augmentation.

2. Etiologie – Facteurs de risque

Les GBM surviennent plus fréquemment chez l'homme avec un sexe- ratio homme / femme entre 1.5 et 1.8 / 1 selon les études (2). Il existe aussi une plus forte incidence des GBM dans les populations caucasiennes.

Dans près de 95% des cas, la cause des gliomes reste inconnue ; certaines phacomatoses (principalement neurofibromatose de type I) sont impliquées dans les 5% de cas familiaux de tumeurs. De plus, les syndromes héréditaires connus qui conduisent à la survenue de GBM ne rendraient compte que de 1% des cas (6). En ce qui concerne l'association possible avec d'autres cancers, un GBM n'augmente pas le risque de cancers dans la famille du patient. Il existerait en revanche un lien positif entre la survenue de mélanome et la survenue de GBM.

Le risque d'apparition d'un GBM serait réduit chez les personnes ayant un terrain atopique ou allergique (eczéma, asthme par exemple) ou étant atteints d'une maladie auto-immune (sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde par exemple) (7).

La part des facteurs environnementaux (composés nitrosés, métaux, pesticides ou radiations électromagnétiques) reste à déterminer ; les résultats actuels étant discordants ou non confirmés. En effet l'identification de l'implication de ces différents facteurs dans la survenue des GBM se heurte à des difficultés d'estimation d'exposition et de multiplicité des sources d'exposition. Le problème est aussi lié à des différences de méthodologie empêchant toute comparaison de résultats parmi le faible nombre d'études effectuées (6).

3. Classification des gliomes

Les gliomes représentent un ensemble complexe et hétérogène de tumeurs cérébrales primitives.

Il existe deux classifications des gliomes : celle de l'OMS et la classification de Sainte-Anne.

a. La classification de l'organisation mondiale de la santé (OMS, 2000 mise à jour en 2007)

Malgré son caractère subjectif et son manque de reproductibilité, la classification OMS est reconnue comme un standard international pour le typage histopathologique et le « grading » histopronostique des gliomes. Il s'agit d'une classification neuropathologique basée sur les caractéristiques du tissu tumoral (8). L'analyse des critères morphologiques permet de distinguer :

- ✓ L'aspect astrocytaire ou oligodendroglial des cellules,
- ✓ La différenciation et la densité cellulaires,
- ✓ La présence d'atypies cytonucléaires,
- ✓ L'activité mitotique,
- ✓ L'aspect nécrotique,
- ✓ La prolifération capillaire.

Sauf exception, un prélèvement tissulaire est indispensable au diagnostic de certitude.

La classification de l'OMS pose différents types de problèmes (1). Elle n'est pas reproductible car elle repose sur des critères morphologiques qualitatifs qui laissent une grande part à l'interprétation et à la subjectivité. Ceci explique notamment un taux élevé de discordance selon l'observateur en terme de grade et de « lignage ». Elle ne tient pas compte de l'hétérogénéité tumorale et ne prend pas en considération des données de la clinique et de l'imagerie.

Tableau I : Classification OMS des gliomes

Type de gliome	Grade
ASTROCYTOMES	
Pilocytique	I
Diffus	II
Anaplasique	III
Glioblastome	IV
OLIGODENDROGLIOMES	
Oligodendrogliome	II
Oligodendrogliome anaplasique	III

b. La classification de Ste-Anne

La classification proposée par l'hôpital Sainte-Anne pallie le défaut de reproductibilité en intégrant les données cliniques et de l'imagerie. Elle résulte de la pratique de biopsies stéréotaxiques étagées avec corrélation systématique entre l'histologie et l'imagerie. Elle permet de définir la structure spatiale des gliomes et leur mode de croissance. La distinction entre cellules tumorales et parenchyme résiduel infiltré a permis de redéfinir le groupe des oligodendrogliomes.

Cette classification distingue, parmi les gliomes infiltrants, les oligodendrogliomes (qui sont les astrocytomes de grade 2 et 3 selon l'OMS), les oligo-astrocytomes (chacun de grade A ou B selon la présence ou non d'une hyperplasie endothéliale) et les glioblastomes.

c. La classification « idéale »

La classification « idéale » des gliomes devrait intégrer les données cliniques, histologiques, neuroradiologiques ainsi que des techniques de biologie moléculaire. Elle pourrait être notamment complétée par la recherche de marqueur moléculaire, comme par exemple la perte des bras chromosomique 1p et 19q déterminante pour la chimio-sensibilité de certains gliomes à différenciation oligodendrogliale.

d. La classification des glioblastomes

Selon la classification de l'OMS 2007, les glioblastomes correspondent aux tumeurs astrocytaires les plus malignes (9). Il s'agit d'un groupe très hétérogène sur le plan morphologique. Grâce aux aspects histopathologiques des GBM et selon la classification OMS 2007, des « variants » ou des « pattern » sont alors distingués :

- Les GBM et leurs variants :
    - GBM à cellules géantes,
    - gliosarcomes
- Les GBM avec aspects histologiques particuliers :
    - GBM à petites cellules,
    - GBM à cellules lipidisées,
    - GBM avec contingent oligodendroglial.

Un « variant » représente un sous-groupe de tumeurs avec d'une part, des particularités histologiques et d'autre part un comportement biologique différent et/ou des altérations génétiques légèrement différentes du groupe dont il est issu. Ces particularités histologiques sont associées à une évolution différente des GBM « classiques ». Par exemple, un GBM à cellules géantes aura un meilleur pronostic que le GBM classique.

Un « pattern » se limite à des aspects histologiques particuliers sans signification pour le devenir du patient. Cependant ces « patterns » sont à connaître car ils posent des problèmes de diagnostic différentiel.

Actuellement différents marqueurs peuvent être détectés afin de différencier ces catégories de GBM. Des protéines du cytosquelette (GFAP ou Olig2), des protéines du cycle cellulaire et des facteurs de croissance ainsi que IDH1 ou IDH2 font partis de ces marqueurs qui, utilisés en routine, devraient permettre de définir des catégories de patients plus homogènes.

4. Diagnostic

Le diagnostic d'un glioblastome repose sur des données cliniques, radiologiques et anatomopathologiques.

a. La clinique

Les glioblastomes sont révélés par un déficit neurologique et/ou moteur, une hypertension intracrânienne (HTIC) pouvant être à l'origine de céphalées ou des crises d'épilepsie partielles ou généralisées (2). Pour beaucoup de patients, le diagnostic est parfois établi tardivement (plusieurs mois après l'apparition des premiers symptômes) d'autant plus lorsque les symptômes sont d'installation insidieuse. Au contraire, un épisode épileptique ou l'apparition de troubles neurologiques majeurs justifient immédiatement une exploration par imagerie.

b. L'imagerie

Les images peuvent être réalisées avec ou sans injection de produit de contraste. Pour le diagnostic et le suivi, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est préférable à la tomodensitométrie (ou scanner) ; le scanner avec injection étant uniquement un examen de débrouillage.

L'IRM morphologique (ou conventionnelle) analyse différentes séquences (T1, T2 et FLAIR) sans et après injection de gadolinum ; elle est systématique aux différentes étapes de la prise en charge : lors du bilan pré-thérapeutique, dans les 72h qui suivent la chirurgie afin de différencier un résidu tumoral d'une prise de contraste résiduelle, lors de la surveillance.

L'IRM permet de décrire les différentes anomalies radiologiques suivantes :

- ✓ La (les) localisation(s) des lésions et sa (ses) dimension(s),
- ✓ La prise ou non de contraste et/ou
- ✓ La présence d'un œdème et/ou
- ✓ Un effet de masse avec déplacement des structures médianes et/ou
- ✓ Un éventuel engagement (sous falciforme, occipital) et/ou
- ✓ Une hémorragie intra-tumorale.

Cependant les images produites sont purement morphologiques et sans réelle spécificité. Ces explorations peuvent alors être complétées par l'utilisation de l'imagerie fonctionnelle. Les IRM dynamiques ou métaboliques étudiant la diffusion, la perfusion et la spectroscopie 1H permettent de coupler morphologie et métabolisme d'une lésion.

Les efforts actuels portent aussi sur l'étude IRM de la vascularisation : volume et débit sanguins, perméabilité capillaire ou diamètre moyen des vaisseaux sont autant d'éléments stratégiques allant de paire avec le développement des thérapies inhibitrices de la néo-angiogénèse.

c. La biopsie stéréotaxique : diagnostic anatomopathologique

La biopsie stéréotaxique, lorsqu'elle est réalisable, permet de prélever précisément, par trépanation après repérage radiologique et avec l'aide d'un cadre dédié dit « cadre de stéréotaxie », un échantillon de la lésion intracérébrale afin de la faire analyser au laboratoire d'anatomopathologie.

Afin d'éviter toute erreur de classification (souvent une sous-estimation du grade), le neuro-chirurgien doit prendre soin de prélever un ou plusieurs échantillons représentatifs de la lésion, particulièrement au niveau de la prise de contraste. Le prélèvement doit donc permettre le diagnostic histopathologique (type et grade) et si possible la réalisation d'études de cytogénétique et de biologie moléculaire.

Le prélèvement peut être réalisé lors de la première étape de la prise en charge de la lésion, c'est à dire l'exérèse chirurgicale.

5. Pronostic et suivi

Les GBM sont particulièrement dévastateurs de par leur localisation et leur biologie, et surtout de par une tendance quasi systématique à la récidive et une évolution ultérieure fatale.

a. Facteurs pronostiques

Parmi les facteurs pronostiques, on distingue :

- L'âge du patient :

Un patient jeune (de moins de 50 ans) est plus répondeur et tolère mieux les traitements par rapport à une personne plus âgée qui présente d'éventuelles comorbidités.

- L'indice de performance OMS (tableau II) :

Cet indice sert à évaluer l'autonomie du patient ; plus il est élevé, plus la dépendance à une tierce personne est importante.

C'est pourquoi, un âge supérieur à 50 ans et un indice de performance OMS supérieur à 2 sont des facteurs pronostiques péjoratifs (10).

Tableau II : Indices de performance OMS

Indice OMS	Situation clinique
0	Capable d'une activité identique à celle précédent 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

- Les facteurs génétiques :

Il existe également des facteurs génétiques de réponse aux traitements. La principale altération moléculaire recherchée est la « co-délétion » des bras chromosomiques 1p et 19q qui identifie un sous groupe de tumeurs oligodendrogliales caractérisées par un « bon » pronostic et une meilleure sensibilité aux traitements (3).

Un autre gène important dans la réparation de l'ADN est celui de la méthylguanine méthyltransferase (MGMT) qui peut réparer les dégâts causés par les agents alkylants. Un des mécanismes principaux d'inactivation de MGMT est la méthylation de la région promotrice de ce gène. Cette méthylation est associée à une survie plus longue chez les patients atteints de GBM traités par Témozolomide (TMZ) (11).

La place précise des délétions 1p 19q et de la méthylation du promoteur MGMT reste à déterminer tant sur le plan pronostique que thérapeutique (Référentiel OncoLor).

Malgré les avancées récentes en thérapeutique et dans la prise en charge des gliomes, la survie moyenne reste seulement de :

- 12 à 15 mois pour les glioblastomes,
- 2 à 3 ans pour les astrocytomes et les oligoastrocytomes anaplasiques sans perte de bras 1p-19q,
- 6 à 7 ans pour les oligodendrogliomes anaplasiques avec perte 1p-19q (5).

- La chirurgie initiale :

La qualité de l'exérèse chirurgicale lors de la prise en charge initiale est également un facteur pronostique de survie. En effet, plus l'exérèse est complète (absence ou peu de tissu résiduel tumoral, tumeur peu infiltrante), plus le risque de récidive diminue.

b. Suivi

Différents critères ou indices sont analysés pour le suivi évolutif des gliomes :

- L'indice de Karnofsky (IK, tableau III) :

Il permet de coter l'état général du patient en évaluant l'impact de la pathologie sur sa vie au quotidien et son autonomie.

Tableau III : L'indice de Karnofsky (www.atih.sante.fr) : critères de cotation de l'état général de patients atteints d'une tumeur cérébrale.

Situation clinique	Cotation IK
Le patient ne présente aucun signe ou symptôme de maladie	100%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne, symptômes ou signes mineurs de la maladie	90%
Le patient est capable de réaliser les activités normales de la vie quotidienne avec effort, quelques symptômes ou signes mineurs	80%
Le patient est capable de se prendre en charge, mais est incapable de mener une vie normale ou de travailler	70%
Le patient nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart des soins personnels	60%
Le patient nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50%
Le patient est handicapé et nécessite une aide et des soins particuliers	40%
Le patient est sévèrement handicapé	30%
Le patient, très malade, nécessite un traitement de soutien actif	20%
Le patient est moribond, le processus fatal progressant rapidement	10%

- Les critères de MacDonald (élaborés en 1990) :

Ils permettent d'évaluer la réponse radiologique au traitement instauré selon 4 cas de figures :

(1) réponse complète (disparition complète de la lésion),

(2) réponse partielle (régression d'au moins 50% de la taille de la lésion),

(3) progression (plus de 25% d'augmentation de la taille de la lésion),

(4) stabilité.

La taille de la tumeur est évaluée par deux observateurs indépendants en tenant compte des deux plus grands diamètres (produit).

Cependant la mise au point de nouveaux critères de réponse radiologique reste indispensable car les critères de MacDonald peuvent être imparfaits concernant l'évaluation des thérapies inhibiteur de la néo-angiogénèse et ne peuvent être appliqués pour ce type de traitement.

B. Prise en charge initiale des glioblastomes

1. Une approche multidisciplinaire en première ligne pour un traitement standard

Lorsque cela est possible, la prise en charge initiale des GBM est chirurgicale dans un premier temps. Elle consiste soit en une exérèse la plus complète possible, soit en une exérèse partielle car souvent la tumeur est infiltrante et difficile à extraire en totalité, soit en une biopsie stéréotaxique. L'analyse histologique permet alors de confirmer le diagnostic.

Après la chirurgie initiale, seule la prise en charge des GBM des patients de moins de 70 ans est actuellement bien codifiée.

La stratégie thérapeutique appliquée après la chirurgie repose dans un premier temps sur l'association de radiothérapie et de Témozolomide (TMZ, en situations concomitante et adjuvante) également appelé « protocole Stupp ».

Le Témodal® est un agent alkylant proche de la dacarbazine. Le bénéfice de cette association a été démontré lors d'une étude réalisée par l'Organisation européenne de recherche et traitement du cancer (EORTC) et l'Institut national du cancer au Canada (NCIC), en mettant en évidence une réduction du risque de décès de 37 % (4). Le traitement par TMZ et radiothérapie est devenu le nouveau standard pour tout patient atteint d'un glioblastome d'autant plus qu'il est sûr et très bien toléré.

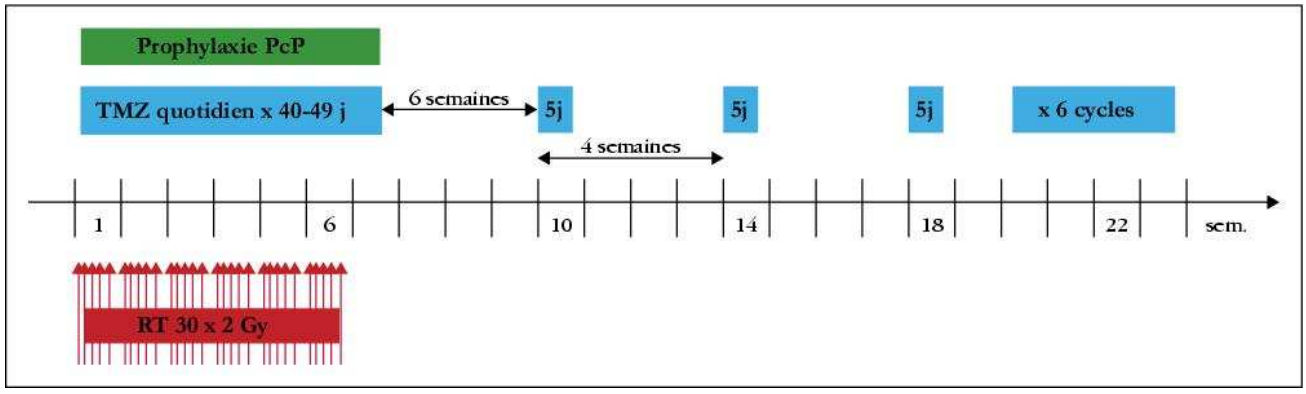


Figure 1 : Traitement combiné des glioblastomes selon EORTC-NCIC **(4)**.

Trois à quatre semaines après l'intervention, le patient débute la radiothérapie (RT) à raison de 1,8 à 2 Gy par jour associée au TMZ à la posologie de 75 mg/m²/j et ce pendant 6 semaines. Le TMZ est alors pris environ 1h avant les séances de RT ainsi que les matins des jours sans RT.

Après la radio-chimiothérapie concomitante, le TMZ est administré en adjuvant à la posologie de 150 à 200 mg/m²/j 5 jours par mois. En règle générale, le patient effectue 6 cycles de cette chimiothérapie adjuvante.

Malgré le fait que le TMZ soit relativement bien toléré, il peut être associé à une prophylaxie anti-émétique à base de sétrons, antagonistes des récepteurs 5HT3, lors des premiers jours de traitement.

Il faut rappeler que l'ajout de cet alkylant présente un avantage lorsque la tumeur possède un promoteur méthylé de l'enzyme de réparation MGMT (Méthyl Guanine Méthyl Transferase). Cette enzyme peut sinon réparer le dommage de l'ADN induit par le TMZ (Hegi et al., 2005).

2. Cas particulier de prise en charge initiale : les personnes âgées

Comme dit précédemment, le protocole de Stupp a prouvé son intérêt chez des patients âgés de 18 à 70 ans. La prise en charge standard des GBM chez des patients âgés de plus de 70 ans reste indéterminée. Si l'on considère cependant que la fréquence des effets indésirables du TMZ est inférieure à 10% et que le profil pharmacocinétique du TMZ n'est pas âge-dépendant, le protocole de Stupp pourrait alors être reconsidéré chez les personnes âgées.

Lorsqu'elle est comparée à des soins de support, la radiothérapie post opératoire améliore significativement la survie des personnes âgées atteintes de GBM, et peut être maintenant considérée comme un standard thérapeutique pour cette population (12). Cependant, la détérioration des fonctions cognitives peut représenter un frein à l'utilisation de la RT chez les personnes de plus de 70 ans. Surtout lorsque certaines études ne montrent pas de supériorité d'un traitement par RT par rapport à un traitement par TMZ seul en terme de survie globale.

Le TMZ présenterait tout de même un effet synergique lorsqu'il est associé à des séances de RT réduites. Différentes études sont en cours et devraient permettre de statuer sur l'équivalence du TMZ seul par rapport à la RT et sur l'intérêt d'associer le TMZ à de courtes séances de RT pour les personnes âgées.

3. Avancées récentes dans la prise en charge initiale des glioblastomes

Même s'il est désormais reconnu que les patients porteurs d'une méthylation du promoteur du gêne de la MGMT survivent plus longtemps en cas de radio-chimiothérapie concomitante par TMZ, il n'existe encore aucune alternative au TMZ pour les patients non porteurs de cette méthylation.

Le protocole de Stupp reste donc le traitement de choix pour les patients atteints de GBM et les molécules à l'étude pour les GBM ne sont appliquées qu'en seconde ligne, après échec du TMZ et seront donc traitées plus tard dans cette première partie.

Cette prise en charge initiale est cependant en constante recherche d'amélioration en terme de chirurgie initiale et de RT.

En ce qui concerne la chirurgie, des implants de polymères imprégnés par de la carmustine appelés Gliadel® peuvent être placés in situ lors de l'exérèse partielle ou totale de la tumeur. Il faut savoir que l'implantation de Gliadel® est un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques évaluant les nouvelles molécules.

L'effet des implants de Gliadel® reste malgré tout modeste pour les GBM certainement à cause la courte demie vie de ce cytotoxique (1,5 heures) et de la distance réduite de pénétration des molécules de carmustine (12).

Plusieurs analyses rétrospectives ont démontré que les patients ayant subi une exérèse macroscopiquement complète présenteraient une meilleure survie par rapport à ceux ayant subi une exérèse sub-totale (13).

C'est pourquoi l'utilisation de marqueur fluorescent tel que l'acide 5-aminolévulinique peut être intéressante en tant qu'aide à la réalisation d'une exérèse tumorale plus complète par le neuro-chirugien. Malheureusement aucune donnée prospective n'a pu être collectée jusqu'alors en ce qui concerne l'intérêt d'une chirurgie plus complète ou d'une exérèse assistée par quelques marqueurs qu'ils soient.

En ce qui concerne les avancées en terme de RT, de nouvelles techniques et technologies continuent d'être évaluées.

La technique standard de RT utilisée pour les GBM est la RT focale, fractionnée EBRT (External Beam Radiation Therapy). Cependant la RT d'intensité modulée (IMRT, Intensity-Modulated RT) est de plus en plus utilisée et semble sensiblement comparable à la traditionnelle EBRT, même si aucune étude prospective et randomisée n'a permis de comparer ces deux techniques.

De nombreuses autres techniques, telles que la brachythérapie permettant de délivrer de plus grandes doses de radiation au niveau du lit tumoral ou l'association d'EBRT avec des « boosts » de radiation stéréotaxique, ont été mises à l'étude mais aucune d'entre elles n'a montré de réelle supériorité par rapport au standard EBRT (12; 13).

II. Quand les glioblastomes récidivent…

L'utilisation du TMZ en situation concomitante puis adjuvante à la RT permet de contrôler l'évolution des GBM et d'améliorer la survie des patients nouvellement diagnostiqués.

Malheureusement, l'avantage de cet alkylant sera plus franc uniquement si le promoteur de la MGMT est méthylé et la majorité des patients développeront tôt ou tard une récidive tumorale localement ou loco-régionalement. Dans ce cas, la récidive sera affirmée grâce à l'IRM.

Parfois une dégradation de l'état clinique peut survenir sans obligatoirement de progression visible à l'imagerie. Le patient peut aussi présenter une intolérance au TMZ en développant par exemple une thrombopénie sévère.

Toutes ces situations obligent alors le prescripteur à reconsidérer le traitement initialement mis en place pour combattre le GBM. En situation de récidives, les options envisageables restent limitées**,** malgré les récentes avancées et l'élan de recherche constant dans le domaine thérapeutique des GBM. Il peut s'agir :

- ✓ d'une réintervention,
- ✓ d'une nouvelle irradiation ou encore,
- ✓ d'une chimiothérapie de deuxième ligne.

L'inclusion dans des études cliniques testant de nouvelles stratégies (molécules ciblées sur la cascade tumorale) est souvent proposée à ce stade. La participation à ces études doit être encouragée afin de faire progresser la recherche en terme de prise en charge des gliomes malins récidivants.

A. Une seconde chirurgie ?

En cas de récidive chez un patient atteint de GBM, il s'agira en premier lieu d'évaluer si ce patient est candidat à une nouvelle résection chirurgicale.

En comparaison à la première ligne, où l'exérèse la plus complète a un impact majeur sur le devenir du patient, une seconde chirurgie est toujours à discuter au cas par cas. Il s'agit alors d'établir si la progression ou la récidive tumorale est opérable et si l'état général du patient le permet. La sélection du patient repose sur l'indice de Karnofsky observé au moment de la rechute, l'âge du patient et le délai depuis la précédente intervention.

Une seconde exérèse chirurgicale est possible chez approximativement un quart des patients en récidive (14). La survie globale médiane après une réintervention est d'environ 36 semaines. Si un autre traitement adjuvant est associé, cette médiane de survie est augmentée à 57 semaines environ.

Si certaines études concluent à une plus longue survie en cas de seconde chirurgie, elles sont difficilement probantes. Il faut en effet considérer le biais de sélection des patients candidats à une réintervention qui sont en général plus jeunes et qui présentent un IK plus haut.

Aucun essai clinique randomisé n'a encore prouvé l'intérêt de réopérer les patients en cas de récidive de GBM.

Les effets indésirables liés à une seconde chirurgie restent nombreux avec notamment un risque infectieux supérieur et une morbi-mortalité associée importante. Une réintervention sera donc à débattre et à écarter surtout si le caractère infiltratif de la tumeur ne permet pas une exérèse quasi-complète.

B. Une seconde radiothérapie ?

L'impact positif de la RT sur le devenir des patients atteints de GBM est incontestable (15). Des outils plus modernes permettent de délivrer la RT avec plus de précision contournant les problèmes liés à une seconde irradiation. C'est ainsi que de nombreuses autres techniques de RT sont parfois utilisées en 2nde ligne de la prise en charge des GBM.

A titre d'exemple :

- ✓ La radio-chirurgie stéréotaxique (ou SRT, Stereotactic RadioTherapy) permet de délivrer de hautes doses dans de petits volumes tumoraux en épargnant le tissu sain autour. Elle offre également la possibilité de guidage par imagerie (IGRT). L'intérêt se limite par contre aux tumeurs de petits volumes. Cette méthode présenterait une haute toxicité sachant qu'aucune dose limite de tolérance n'a été définie pour les centres nerveux les plus sensibles tels que les chiasmas optiques.
- ✓ La RT hypo-fractionnée stéréotaxique (ou FSRT, Fractionated Stereotactic RadioTherapy) est une autre technique de précision non invasive donnant les mêmes résultats en terme de survie que la SRT mais avec un taux de complication inférieur (14). La tolérance est bonne et permet de toucher un volume tumoral plus important.
- ✓ La radio-chimiothérapie associe, comme son nom l'indique, une RT avec des cytotoxiques. Les molécules étudiées dans ce domaine sont par exemple le paclitaxel, la cisplatine, le TMZ ou encore le Bévacizumab.
- ✓ La radio-immunothérapie consiste en l'administration d'isotopes radioactifs couplés à des anticorps. Ce couplage permet d'augmenter la spécificité de la cible et le taux de cellules tumorales atteintes. Les résultats sont prometteurs (14) mais cette méthode reste très expérimentale ; elle sera à considérer en association à d'autre stratégies.

Malgré cela, il existe tout de même une certaine réticence à irradier les patients lorsqu'ils rechutent. Le tissu du SNC est en effet incapable de réparer les dommages causés par la RT et les effets indésirables de la RT sont sévères et altèrent considérablement la qualité de vie des patients. De plus, ces nouvelles techniques restent coûteuses et n'ont pas encore réellement montré d'amélioration en terme de pronostic ou de survie.

C. Une chimiothérapie de seconde ligne ?

Les cellules tumorales des GBM présentent un haut niveau de résistance aux chimiothérapies. De plus, la biodisponibilité de la plupart des molécules est limitée dans le SNC. C'est pourquoi de nombreuses molécules (plus ou moins innovantes) et des schémas thérapeutiques différents de protocoles classiques sont testés lors des récidives de GBM.

Parmi les molécules utilisées en situation de récidives, les agents antinéoplasiques restent parmi les plus utilisés ; par exemple : les nitrosourées, les sels de platines. Même le TMZ, utilisé habituellement en première ligne, est parfois réintroduit en modifiant le rythme d'administration. Un autre genre de molécules a fait son entrée dans la prise en charge de ces récidives : il s'agit des agents inhibiteurs de l'angiogénèse avec pour chef de file le Bévacizumab (BEV). Enfin des molécules dirigées contre une cible spécifique du processus tumoral sont encore à l'étude.

1. Le Témozolomide seul

Après avoir fait ces preuves en monothérapie dans la prise en charge des GBM, le TMZ est devenu la molécule de choix en première ligne du traitement des GBM. C'est pourquoi, des études sont maintenant effectuées afin d'utiliser le TMZ également en situation de récidive de gliomes de haut grade (14).

A ce jour, le TMZ est la molécule qui a été la plus étudiée à la fois en monothérapie et en association (16). De nombreuses études tendent à montrer que l'intérêt du TMZ est remarquable même s'il a déjà été administré en 1ère ligne et même s'il existe une résistance à d'autres agents antinéoplasiques (comme la vincristine ou la procarbazine). Le problème majeur est que le TMZ est à l'origine de neutropénie et/ou thrombopénie parfois sévères avec un nadir après 21 jours de traitement. Certains auteurs préconisent de respecter un intervalle libre de plusieurs mois avant de réintroduire le TMZ (5).

Le régime standard du TMZ est de 150 à 200mg/m² de J1 à J5 pendant un cycle de 28 jours. Afin de contourner le fait que le TMZ ait déjà été administré ou qu'il existe une intolérance ou une résistance à cette molécule, de nombreux schémas posologiques de TMZ seul sont testés.

L’intérêt de réintroduire le TMZ reposerait alors sur une modification des schémas posologiques :

- Soit par variation de la dose par m² en gardant le schéma de 5j par mois,
- Soit par diminution de la posologie en prise 3 semaines sur 4,
- Soit en prise continue à une posologie plus basse (schéma métronomique),
- Soit par prise une semaine sur 2 (“une semaine on, une semaine off”),
- Soit en répartissant le TMZ en 2 prises par jour.

Si le patient a déjà reçu une chimiothérapie, en cas de rechute le TMZ peut être administré à la posologie de 150 mg/m² par jour durant 5 jours au cours du premier cycle, puis 200 mg/m², une fois par jour, durant 5 jours au deuxième cycle en l’absence de toxicité hématologique.

Pour empêcher l’apparition de résistance, le TMZ est prescrit en dosage dit métronomique 75 à 100mg/m², 3 semaine sur 4, voire en schéma dit intensif une semaine sur deux à la posologie de 100 à 150 mg/m² (4) (13). Ces schémas permettent alors de pratiquement doubler l’intensité de la dose par semaine.

Certains essais proposent le TMZ en administration continue à la dose de 40 à 50 mg/m². Parfois même le TMZ est administré toutes les 12 heures pendant 28 jours à la dose de 90 à 100 mg/m² et permettrait d’améliorer la tolérance de la molécule (16).

L’exposition est alors meilleure par rapport au schéma conventionnel de 5 jours tout en ayant une tolérance comparable voir supérieure en cas d’administration métronomique (12)**.** Avec ces différentes approches, la survie sans progression à 6M (PFS-6M) varie de 24 à 44% (16)**.**

En utilisant le TMZ de façon métronomique, le profil de méthylation du promoteur de la MGMT semble moins influer sur la réponse au traitement (16). En effet, le TMZ administré de façon continue à dose inférieure diminuerait l’activité de la MGMT (12)**.**

Il est même montré qu’*in vitro* à petites doses (20mg/m² toutes les 8h), le TMZ inhiberait l’angiogénèse (16). Des études supplémentaires sont nécessaires à ce sujet.

S’il existe un intervalle libre de plusieurs mois avant la récidive, un nouveau traitement par TMZ peut induire une réponse (5). Selon les recommandations de prise en charge des GBM canadiennes, le TMZ peut être reproposé en continu aux patients ayant terminé 6 cycles adjuvants d’un protocole Stupp si la période sans traitement à visée oncologique est d’au moins 2 mois.

D’autres agents antinéoplasiques doivent être considérés chez les patients qui ont progressé après avoir reçu un traitement par TMZ adjuvant prolongé (pendant plus d’un an (16).

L’évaluation du TMZ en 2nde ligne est parfois difficile si l’on considère l’hétérogénéité de la population étudiée. En effet, dans une même population à l’étude il peut y avoir des patients ayant déjà reçu du TMZ en 1ère ligne, des patients ayant reçu une autre chimiothérapie ou même des patients n’ayant reçu aucune CT en 1ère ligne. Le délai entre les différents traitements peut aussi varier d’un patient à l’autre. Tout ceci peut alors influer sur le taux de réponse ou la PFS-6M. Les patients ne peuvent donc pas constituer une population homogène. Le bénéfice de cet agent en situation de récidive serait donc parfois sous-estimé.

Un point important est qu’il n’existerait pas de résistance croisée du TMZ avec les autres agents antinéoplasiques. Le TMZ garde un bon effet anti-tumoral sur la plupart des tumeurs, particulièrement celles qui sont résistantes aux autres agents conventionnels tels que la vincristine ou la procarbazine (14).

2. Le Témozolomide en association

L’association de différentes molécules appartient encore au domaine expérimental et la combinaison optimale en situation de récidive n’a pas encore été établie.

Beaucoup d’agents antinéoplasiques ont été testés en combinaison avec le TMZ ; parmi ceux-ci on compte l’Irinotécan ou la cisplatine.

Un essai de phase 2 montrerait une amélioration de l’efficacité du TMZ (5j sur 28) en association avec l’interféronα2b (pendant 3 ou 7 jours) ou avec l’interféron pégylé administré de façon hebdomadaire. Mais des effets indésirables de grade 3 ou 4 (fatigue, leucopénie ou thrombocytopénie) ont été fréquemment relevés avec ce type d’association. Le TMZ a été aussi combiné avec des chimiothérapies plus conventionnelles tels que la mitoxantrone, l’Irinotécan, la doxorubicine pégylée et est apparemment bien toléré dans ces situations. Un essai de phase II l’associe avec la cisplatine toutes les 4 semaines mais cette combinaison provoquait aussi de graves effets indésirables (16). La neutropénie et la thrombocytopénie sont les toxicités les plus fréquemment retrouvées après 21 jours de traitement. Ceci est souvent décisif pour décider de la poursuite ou la reprise du TMZ. Une myélosuppression de grade IV est souvent consécutive à ce genre d’association (14).

Le dilemme de la réintroduction de chimiothérapie reste (comme souvent) de trouver un équilibre entre efficacité et toxicité. Parfois les patients récidivent avant de recevoir le TMZ en traitement adjuvant. Dans ce cas, il est intéressant d'appliquer un des schémas posologiques alternatifs ou une nouvelle combinaison incluant le TMZ dans le but contrôler la pathologie récidivante tout en gardant à l'esprit l'hématotoxicité probable.

De nouveaux essais cliniques sont indispensables pour évaluer ces nouveaux schémas thérapeutiques à base de TMZ tout en établissant des sous-groupes de patients selon l'historique de prise en charge initiale.

3. Autres chimiothérapies

En plus des schémas à base de TMZ, plusieurs protocoles sans TMZ ont été testés dans la prise en charge des récidives de GBM.

Des protocoles à base d'agents alkylants telles la carmustine (BCNU) en monothérapie (17), la lomustine (CCNU) associée à la procarbazine et la vincristine dans le protocole PCV ont été utilisés avant l'avènement du TMZ. Entre 1970 et 1992, au Royaume-Uni, une cohorte de 211 patients atteints de gliomes en progression a reçu des chimiothérapies à base de nitroso-urées. La médiane de survie était de 7 mois, avec 30% de probabilité de survie à 1 an et 10% à 2 ans (18). Une autre étude anglaise a montré que le protocole PCV en adjuvant d'une RT ne présentait pas d'avantage comparé à une RT seule (2).

Administrée seule, la Fotémustine (Muphoran®) améliore la PFS-6M, alors qu'associée à la procarbazine, elle montre un bénéfice en terme de réponse partielle et de stabilisation de la maladie. Le cyclophosphamide administré en 1ère ou 2nde récidive présente une efficacité plus modeste (en terme de PFS-6M) mais une toxicité plus acceptable (16).

De multiples autres approches (14) associent des molécules telles que : le cyclophosphamide et le méthotrexate, la carboplatine plus l'étoposide, la cisplatine en intra-artériel et l'étopside per os, la Fotémustine en monothérapie, etc. Mais ces approches montrent une très haute toxicité en regard du bénéfice escompté, sans se démarquer des unes des autres au niveau de l'amélioration de la survie globale moyenne.

Ce type d'agents antinéoplasiques a donc pour désavantage d'engendrer de nombreux effets indésirables responsables parfois de l'interruption du traitement. Il est principalement relevé une hémato-toxicité de grade III ou IV (NCI) (19) telle que des thrombopénies et des

neutropénies ou plus rarement une néphro-toxicité de grade III ou IV. La myélosuppression, occasionnellement sévère ou persistante, reste la principale cause de diminution de dose ou d'arrêt de traitement.

Selon les recommandations 2011 du NCCN (National Comprehensive Cancer Network, (19)), la différence de prise en charge en situation de récidive dépend du type de progression tumorale. En cas de progression locale ou loco-régionale, une seconde exérèse ou radiothérapie seront à envisager si cela est possible. En cas de progression diffuse ou multiple, une chimiothérapie systémique sera d'emblée proposée. Mais les protocoles à base de sels de platines, cyclophosphamide ou nitroso-urées seront proposés après avoir envisagé des protocoles à base de BVB ou de TMZ.

Les chimiothérapies conventionnelles trouveraient donc leur place dans la prise en charge des récidives de GBM quand les autres options thérapeutiques (réintervention, réirradiation, TMZ ou thérapies inhibitrices de l'angiogénèse) ne sont pas envisageables.

4. Les thérapies ciblées

Le traitement des GBM échoue souvent car ce genre de tumeur est hautement résistant aux chimiothérapies conventionnelles et à la RT surtout en 2nde ligne. Cependant, la compréhension des voies de signalisation de l'oncogenèse du GBM a mis en avant de nouvelles cibles potentielles. La recherche sur les thérapies ciblées pourrait améliorer la prise en charge des patients en rechute et beaucoup de ces agents sont encore en phase d'essai clinique.

La plupart de ces agents sont de petites molécules inhibitrices de tyrosine-kinase (par exemple Erlotinib) ou des anticorps monoclonaux. Les voies de l'oncogenèse ciblées incluent des facteurs de croissance tumorale (EGF-Epidemial Growth factor, PDGF-Platelet Derived Growth Factor, etc), l'angiogenèse (VEGF-Vascular Endothelial Growth Factor) et des signalisations intracellulaires (voie PI3/Akt, protéasome, etc). Les molécules et leurs cibles sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Thérapies ciblées pour le traitement des récidives de GBM ; exemples de molécules en essais cliniques (20).

Molécule	Cible	Essai clinique
Erlotinib	EGFR	Phase II
Lapatinib	EGFR, ErbB2	Phase II
Sunitinib	PDGFR, VEGFR, c-Kit	Phase II
Imatinib	PDGFR, c-Kit, BCR-ABL	Phases I et II
Sirolimus	Inhibiteur de mTor	Phase II
Everolimus	Inhibiteur de mTor	Phase II
Bortezomib	Inhibiteur du protéasome	Phase II

Les thérapies ciblées demeurent à un stade expérimental et leur efficacité reste très modeste au vue des premiers résultats observés (20). L'Erlotinib (ou Tarceva®) a montré une efficacité minime en monothérapie avec un bénéfice sur la survie modeste et aucune efficacité significative n'a encore été prouvée lorsqu'il est associé à d'autres molécules. L'imatinib (ou Glivec®) a été évalué seul ou en association avec l'hydroxy-urée dans un essai de phase II mais là encore les résultats ont été décevants (13). De plus, la principale toxicité relevée est la myélosuppression.

Le coût de ces molécules et le manque de preuve d'efficacité montrent que ces traitements ne trouveraient leur intérêt que dans une population plus restreinte. Seules les molécules ciblant l'angiogénèse ont à ce jour donné des résultats prometteurs dans la prise en charge des récidives de GBM.

5. Les thérapies inhibitrices de l’angiogénèse

a. La néo-angiogénèse

La néo-angiogénèse est la formation de nouveaux vaisseaux à partir de vaisseaux préexistants. Ce processus sert aux apports nutritifs et aux apports d'oxygène indispensables dans la croissance tumorale.

La néo-angiogénèse résulte d'un déséquilibre entre facteurs pro-angiogéniques et facteurs inhibiteur de la néo-angiogénèse. Des protéases, sécrétées par les cellules tumorales (exemples : uPA = activateur du plasminogène de type urokinase, métalloprotéinases) participent au phénomène d'angiogenèse. Ce dernier débute par une perte de l'inhibition de contact des cellules endothéliales qui vont migrer puis proliférer puis se réorganiser architecturalement pour former des néo-vaisseaux (rôle des facteurs de croissance et de facteurs chimiotactiques).

Les facteurs de croissance jouent un rôle prépondérant dans la prolifération des cellules endothéliales, notamment le VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor). Il s'agit d'un puissant inducteur de l'angiogénèse *in vivo*, son action est médiée par 2 récepteurs endothéliaux de type Tyrosine Kinase. Physiologiquement, ce facteur de croissance intervient dans l’embryogénèse, l’angiogénèse ovarienne ou la cicatrisation. Le VEGF est surexprimé par les cellules tumorales en réponse à une hypoxie. L’action du VEGF est dans ce cas la stimulation de la migration et de la prolifération des cellules endothéliales ainsi qu’une protection anti-apoptotique.

La surexpression du VEGF est corrélée à un ou plusieurs de ces facteurs pronostiques négatifs (21) :

- Augmentation de la taille de la tumeur primitive,
- Métastase à distance,
- Faible réponse à la chimiothérapie,
- Diminution de la survie globale,
- Progression de la tumeur et rechute.

b. Bévacizumab (Avastin®)

Le Bévacizumab est un anticorps recombinant monoclonal humanisé qui se lie au VEGF et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs (Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2) à la surface des cellules endothéliales. La neutralisation de l'activité biologique du VEGF réduit la vascularisation des tumeurs, inhibant ainsi la croissance tumorale.

L'hypoxie, la mutagénèse et la sécrétion de différents facteurs de croissance conduisent à la production du facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF ou Vascular Endothelial Growth Factor). Le VEGF est un facteur de croissance pro-angiogénique retrouvé lors de GBM. Les glioblastomes sont des tumeurs très vascularisées qui expriment fortement le VEGF et son récepteur, ce qui justifie l'utilisation d'agents inhibiteurs de l'angiogénèse tel que le Bévacizumab (BVB).

Il s'agit d'une thérapie ciblée prometteuse qui a d'abord été approuvé par la FDA (Food Drug Administration) aux Etats-Unis dans un premier temps pour le traitement de cancers colorectaux et pulmonaires et le traitement du cancer du sein. Le BVB est le premier inhibiteur de l'angiogénèse ayant reçu une autorisation d'utilisation en oncologie. En 2009, la FDA lui a octroyé une autorisation dans les récidives de GBM (22).

Le BVB est en général bien toléré, même si des effets indésirables de grade 3 ou plus sont parfois relevés comme par exemple l'hypertension ou des évènements thrombo-emboliques. Une asthénie et des saignements mineurs (épistaxis) peuvent être la conséquence d'un traitement par BVB. Des défaillances rénales ou des perforations gastriques peuvent obliger l'arrêt du BVB (22).

Malgré les premières réticences à étudier le BVB chez les patients porteurs de tumeur cérébrale à cause du risque d'hémorragie intracrânienne, Vrendenburgh entreprit en 2007 une étude de phase II avec le BVB associé à l'Irinotécan en traitement des récurrences de GBM (23).

L'Irinotécan est un cytotoxique dérivé de la camptotécine. C'est un inhibiteur de la topoisomérase I ; il traverse la barrière hématoencéphalique (BHE). Le taux de réponse de cette étude fut de 57% et la PFS-6M de 46%.

L’efficacité de l’Irinotécan, lorsqu’il est associé à BVB, serait améliorée par un effet synergique sur la mort des cellules endothéliales tumorales ou par augmentation de la délivrance intra-tumorale de la chimiothérapie car le BVB normalise la vascularisation tumorale (14).

Cependant l’utilité d’associer l’Irinotécan au BVB n’a pas été réellement établie mais jusqu’à ce jour, aucune autre chimiothérapie conventionnelle ne s’est montrée supérieure en combinaison avec BVB lors de récidive de GBM.

Un grand nombre d’études rétrospectives ont été publiées sur l’utilisation du BVB lors de gliomes en situation de récidive. Il est difficile d’interpréter les données de ces études à cause de leur nature rétrospective. De plus, dans ces études il n’y a souvent aucune différence de faite entre les gliomes de grade III et les gliomes de grade IV de la classification OMS. Ces analyses portent sur une grande variété de combinaisons de chimiothérapies telles que l’Irinotécan, le TMZ ou la carboplatine. Le BVB peut parfois même être associé à une radiothérapie hypo-fractionnée. Les taux de réponse observés oscillent entre 11 et 79%, la PFS médiane entre 4,2 et 7,6 mois et la survie globale moyenne entre 4,6 et 12,6 mois (22).

Un essai de phase II compare l’utilisation de BVB seul et l’utilisation de BVB associé à l’Irinotécan administrés toutes les 2 semaines chez 167 patients atteints de GBM. Cette étude retrouve des PFS-6M de 42,6% pour la monothérapie et de 50,3% pour la bithérapie (24). Le BVB a été aussi combiné avec l’étoposide administré par voie orale mais cette association n’a pas montré de meilleure efficacité que le BVB seul et a surtout été plus néfaste en terme d’effet indésirable (16).

Il est à noter que, grâce au BVB, les posologies de corticostéroïdes ont été stabilisées voire diminuées (25). Le BVB aurait en effet la capacité de diminuer l’œdème péri-tumoral. La dépendance aux corticostéroïdes est moindre grâce à la neutralisation du VEGF connu pour être aussi un facteur de perméabilité vasculaire. La perméabilité vasculaire étant diminuée dans la tumeur et autour, cela réduirait à la fois l’œdème cérébrale mais aussi la prise de contraste tumorale au gadolinum. C’est aussi pourquoi la réponse radiologique après BVB et la PFS doivent être interprétées avec beaucoup de prudence.

Les patients ayant progressé malgré un protocole à base de BVB répondent rarement à un second protocole à base de BVB. Chez ces patients des thérapies alternatives doivent être considérées.

c. Autres thérapies anti-angiogéniques

D'autres agents potentiellement inhibiteurs de l'angiogénèse ont été testés chez des patients en récidives de GBM ; c'est le cas du thalidomide administré plus ou moins en combinaison avec l'Irinotécan avec très peu d'effets indésirables mais une efficacité modeste.

Beaucoup d'autres anti-angiogéniques font encore actuellement l'objet d'essais cliniques.

- Le Vendetanib est un inhibiteur multi-kinase, principalement actif sur le VEGF et l'EGF (Endothelial Growth Factor) déjà testé en essai de phase I Niyazi 2010.

- Le Valatinib est un inhibiteur du récepteur au VEGF (VEGF-R) qui s'administre par voie orale.

- Un essai récent de phase II évalue l'association de deux inhibiteurs de récepteur à des facteurs de croissance ; le Pazotanib inhibe le VEGF-R, le PDGF-R (Platelet-Derivde Growth Factor Receptor) et est associé au Lapatinib qui lui est un inhibiteur de tyrosine kinase actif sur le EGF-R (ErbB1) et sur le HER-2 (ErbB2). Cette bi-thérapie per os présenterait une activité anti-tumorale synergique lors des rechutes de gliomes de grade IV si le patient ne reçoit pas parallèlement d'anti-épileptique inducteur enzymatique Niyazi 2010.

- Le cediranib est associé à la lomustine dans un essai de phase III actuellement en cours qui permettrait de mieux définir la place de ce type d'agent dans la prise en charge des récidives de GBM Easaw 2011.

Même si les résultats préliminaires obtenus avec certains inhibiteurs de l'angiogénèse sont encourageants, ils soulèvent également d'autres interrogations sur leur intérêt en pratique. Un groupe de patients atteints de GBM en récidive traités par BVB ou Cediranib ont tiré bénéfice de cette molécule en terme de PFS médiane mais pas en terme de survie globale. De plus, les anti-angiogéniques peuvent interférer directement avec la prise de contraste tumorale en gadolinum rendant difficile la mesure des marges de la tumeur et l'évaluation de la réponse clinique.

Ces molécules influeraient aussi sur la biologie de la tumeur. Lors d'une étude préliminaire, il a été montré que les GBM sur-exprimeraient d'autres facteurs pro-angiogéniques et deviendraient plus infiltrants après avoir été exposés à ces inhibiteurs de l'angiogénèse (16).

L’inhibition du VEGF accroît le caractère invasif des cellules tumorales. Il semblerait avoir une adaptation pro-invasive aux anti-angiogéniques comme le suggère les résultats d’IRM chez des patients atteints de GBM qui ont progressé durant un traitement par BVB. Les cellules tumorales s’infiltrant sont la plupart du temps responsables de la progression clinique et à terme de la mort des patients porteurs d’un gliome de haut grade (12).

Malgré les premières données prometteuses sur l’utilisation des anti-angiogéniques, de plus amples études sont nécessaires pour clarifier les effets de ces agents utilisés seuls ou en association avec des chimiothérapies conventionnelles.

Le but de ce travail de thèse sera d’établir rétrospectivement une base de données sur les patients pris en charge en situation de récidive de GBM. Une description précise de la population, de la prise en charge initiale et des traitements appliqués lors de progression clinico-radiologique. La place du BVB sera plus précisément étudiée et nous tenterons d’apporter des éléments de réponse concernant l’impact de cet inhibiteur de l’angiogénèse sur le devenir des patients.

PARTIE 2 :

Prise en charge des récidives de glioblastomes :

Place des chimiothérapies.

Etude rétrospective multicentrique pour le groupe NENO

I. Objectifs

Les gliomes de haut grade, représentés principalement par les glioblastomes multiformes (GBM), sont rares mais redoutables en terme de pronostic. Même si la prise en charge initiale est bien codifiée, l'efficacité d'une radio-chimiothérapie concomitante n'est reconnue que chez une certaine partie de la population : les patients de moins de 70 ans et qui possèdent un promoteur enzymatique méthylé.

Malgré les avancées récentes dans le traitement initial des GBM, les récidives sont inéluctables. Ces récidives obligent les équipes à se tourner vers d'autres stratégies thérapeutiques. A ce jour, aucun traitement standard n'a encore été défini en 2nde ligne. Une seconde chirurgie, une réirradiation ou une 2nde chimiothérapie sont autant d'options possibles pour tenter de traiter la progression de la maladie.

Parmi les chimiothérapies de 2nde ligne, les protocoles proposés sont nombreux. Il peut s'agir d'antinéoplasiques conventionnels tels que les nitrosourées, les sels de platines ou encore la réintroduction de TMZ. Il peut s'agir aussi de nouveaux agents thérapeutiques comme les inhibiteurs de la néo-angiogénèse tels que le Bévacizumab (BVB).

Ce projet de thèse s'inscrit dans un élan de mise en commun des pratiques et des connaissances de différents centres du nord-est du groupe NENO (Nord-Est Neuro-Oncologie). L'objectif est de faire un état des lieux descriptif et rétrospectif de la prise en charge des patients en récidive de glioblastomes. Trois villes du Nord-est (Nancy, Strasbourg et Reims) sont concernées par ce travail.

Selon la stratégie thérapeutique mise en place au moment des différentes récidives, nous analyserons les survies globales et/ou les survies sans progression de même que l'impact sur la vie quotidienne des patients (effets indésirables, indice de Karnofsky). L'impact de Bévacizumab dans ce contexte sera plus précisément évalué. Enfin, nous nous intéresserons à l'influence d'autres critères (prise en charge initiale, l'âge au moment du diagnostic, etc) sur le pronostic vital.

II. Matériels et méthodes

A. Population

Les patients inclus sont majeurs et atteints de glioblastome. Le diagnostic a été établi anatomopathologiquement (après biopsie ou exérèse tumorale) entre le 01 janvier 2006 et le 31 décembre 2008.

B. Elaboration de la grille de recueil

Le questionnaire ayant servi au recueil des données de cette étude a été élaboré à l'aide du logiciel de traitement de données Sphinx® (version 4.5.0.28, 2006). Pour tester les questions et items de la grille de recueil, une soixantaine de dossiers a été consultée dans le centre George-François Leclerc de Dijon (CGFL). Ces dossiers n'ont pu être intégrés au projet devant leur non exhaustivité (manque de données a propos des traitements de 2nde ligne appliqués). Ces dossiers ainsi que la revue de la littérature ont permis d'affiner les principaux points d'intérêt du questionnaire ; il se compose de 142 questions réparties en 7 parties (Annexe 1).

C. Description de la grille de recueil

La consultation des dossiers médicaux (sous format papier ou informatique) dans chaque centre a permis de compléter les questionnaires.

Dans un premier temps, les questions portent sur le patient, ses antécédents et l'histoire de sa maladie. La date de naissance, la date diagnostic, le poids, la taille, les principaux antécédents (cardiovasculaires et digestifs) et les éventuels traitements de fond ont été relevés. Le contexte de diagnostic et les circonstances de découverte sont détaillés avec le recueil de la localisation tumorale, des signes révélateurs et de l'indice de Karnofsky (IK).

La prise en charge initiale du GBM est décrite à l'aide d'une série de questions portant sur la chirurgie et la radiothérapie éventuellement effectuées et la chimiothérapie administrée en 1ère ligne. Si le patient a reçu un protocole de Stupp, la dose de radiothérapie appliquée (par séance et totale) et le nombre de cures de TMZ adjuvant sont recherchés.

Chaque récidive est alors ensuite détaillée. La description est à la fois chronologique avec le relevé de la date de la progression, la date du traitement de la récidive et la date d'arrêt de ce traitement (Annexe 2) et à la fois détaillée avec le relevé du contexte et de la prise en charge. L'IK avant, pendant et après le traitement de la récidive sont recherchés.

Le type de prise en charge est défini (réintervention et/ou réirradiation et/ou chimiothérapie). S'il s'agit d'une 2nde radiothérapie, la dose totale appliquée est recherchée. S'il s'agit d'une chimiothérapie, la nature de la chimiothérapie et le protocole d'administration sont détaillés. Les réponses cliniques et radiologiques sont relevées sur les courriers de suivi (sans autre interprétation que celle du médecin en charge du dossier).

Le type de progression (clinique et/ou radiologique) est décrit à la fin de la prise en charge de chacune des récidives. Arbitrairement, le nombre maximal de récidives décrit par patient est de 3. Au-delà de 3 récidives, de simples repères chronologiques et descriptifs sur la chimiothérapie appliquée sont notés mais sans être intégrés à la base de données.

Dans une dernière partie, la date du décès et/ou la date de dernière consultation-hospitalisation sont relevées comme point de repère chronologique final (annexe 2). Le nombre total de récidives traitées est annoté et le type de traitement reçu après un éventuel protocole à base de BVB est détaillé. La date de la dernière prise de chimiothérapie est aussi précisée.

D. Saisie et traitement des données

Les données recueillies sont saisies dans le logiciel Sphinx®. Pour chaque patient un numéro d'anonymisation a été attribué. Les champs non complétés lors du recueil sont laissés vides (ou cochés NR pour Non Réponse).

Le traitement statistique des données a été effectué par les docteurs Nguyen-Thi Phi Linh et Epstein Jonathan du service d'épidémiologie et évaluation cliniques du CHU de Nancy.

Les données ont été analysées grâce au logiciel SAS® version 9.2. La description des données est présentée sous forme des pourcentages ou des moyennes ($\pm$ écart-type). Les courbes de survie ont été construites suivant la méthode de Kaplan-Meier, et comparées à l'aide du test du log-rank. Le seuil significatif pour l'interprétation des résultats est fixé à 5%.

Quand on étudie la survie on s'intéresse à la survenue de l'événement « Décès ». Les patients sont répartis en 2 groupes, décédés et non décédés. Les non décédés sont ce qu'on appelle « Censurés » c'est-à-dire que pour une raison ou une autre l'information sur date de leur décès est manquante.

La survie globale est calculée depuis la date de diagnostic jusqu'au décès. La date de décès n'est donc pas tout le temps colligée dans le dossier et par extrapolation pour le calcul des survies de ces patients, la date de dernière consultation a servi de date repère finale (annexe 2).

Les survies globales après chaque récidive définissent le temps entre le début d'une récidive et la date de décès (ou la date des dernières nouvelles dans le dossier). Les survies sans progression décrivent le délai entre l'initiation d'un traitement et la survenue de la récidive suivante. Les délais de récidive décrivent le nombre de jours écoulés entre la fin d'un traitement et la date de début de la récidive suivante. Chacune de ces durées sont indiquées en jours dans les tableaux et figures.

III. Résultats

A. Population et diagnostic

1. Dossiers retenus

Le nombre total de dossiers consultés pour ce travail s'élève à 321 tous centres confondus. La répartition selon chaque ville est représentée dans le tableau V.

Tableau V : Nombre de dossiers consultés et nombre de dossiers retenus.

Ville	Nombre total de dossiers consultés	Nombre de dossiers retenus	Nombre de dossiers exclus du recueil
Nancy (Hôpital Central)	**160**	**68**	**92**
Reims (Hôpital Maison Blanche)	**105**	**38**	**67**
Strasbourg (Centre Paul Strauss)	**56**	**27**	**29**
TOTAUX	**321**	**133**	**188**

Uniquement 41% des dossiers médicaux consultés ont été retenus pour faire l'objet de ce travail. En effet, seulement 133 patients satisfaisaient le critère de sélection « au moins une récidive traitée ».

Parmi les 188 dossiers exclus du recueil, 84 n'ont pas été traités pour leur récidives. Parmi eux, 73 patients sont décédés précocement : 55 pendant le traitement initial (1ère ligne) et 18 peu après le diagnostic de GBM (avant tout traitement). Le recueil n'a pu être possible pour 26 patients car « perdus de vue ». Enfin, cinq patients ont uniquement été surveillés après le traitement de 1ère ligne ; parmi eux quatre étaient encore en vie au moment du recueil.

2. Caractéristiques de la population

Cent trente trois sujets atteints de GBM ont eu au moins une récidive traitée oncologiquement. Cette population se compose de 95 hommes (71,4%) et de 38 femmes (28,6%) soit un sexe-ratio de 2,5 hommes / 1 femme. L'âge moyen au diagnostic est de 58,3 ans (± 10,6 ans, n=133) avec des extrêmes allant de 18 à 83 ans. L'IMC (indice de masse corporel) moyen est de 25,8 kg/m² (± 4 kg/m², n=117).

Tableau VI : Caractéristiques de la population

Caractéristique	Valeur	Pourcentage
Sexe		
Homme	95	71,4
Femme	38	28,6
Âge (années)		
Moyenne	58,3	
Extrêmes	[18 - 83]	
IMC (kg/m²) (n=117)		
Moyenne	25,8	
Extrêmes	[17,9 - 40,6]	

3. Antécédents et traitements de fond

Pour cette étude les antécédents cardiovasculaires et digestifs potentiellement imputables aux traitements ont été recherchés.

Environ 14% (n=19) des patients avaient des troubles digestifs tels que des hémorroïdes, ulcères ou gastrites. Presque la moitié des patients (n=63 soit 47,4%) présentaient des pathologies cardiovasculaires avec par exemple 47 patients (35,3%) hypertendus et 26 patients (19.3%) atteints de dyslipidémie. Quatorze patients (10,5%) étaient atteints de diabète (majoritairement de type II), 12 d'entre eux recevaient des antidiabétiques oraux et deux étaient sous insuline.

Logiquement parmi les traitements de fond les plus retrouvés, il y a les antihypertenseurs chez 44 patients (33%), les IPP (inhibiteurs de la pompe à protons) chez 57 patients (43%) mais aussi les anxiolytiques chez 44 patients et les antalgiques chez 41 patients (31%). Les autres traitements de fond fréquemment retrouvés sont : les statines (n=24, 18%), une supplémentation en potassium (n=20, 15%) ainsi que les antidépresseurs (n=18, 13,5%). Douze pourcent des patients (n=16) recevaient un anticoagulant à visée préventive sous la forme d'héparine de bas poids moléculaire et 8% des patients prenaient des antiagrégants plaquettaires (n=11).

Dans cette population, 38 patients (28,6%) sont ou ont été fumeurs.

4. Diagnostic

Les principaux signes révélateurs de la maladie sont : une hypertension intracrânienne (36,8%), une épilepsie (28,6%), des troubles cognitifs (24,8%), une aphasie (24,1%), une hémiparésie (21,8%) et des troubles de la marche (18,8%).

Pour 111 patients, l'IK était renseigné au moment du diagnostic ; 51 patients (45,9%) avaient un IK supérieur à 90 et les 60 autres patients (54,1%) avaient un IK compris en 70 et 90.

Le diagnostic anatomopathologique de GBM a été établi après une simple biopsie pour 48 patients (soit 36,1% des patients) et après une exérèse chirurgicale pour 85 patients (soit 63.9% des patients).

La majorité des patients présentent une tumeur monofocale (n=103, 77,4%). Parallèlement à cela, les tumeurs de prime abord bifocales ou multifocales ne représentent que 22,6% des tumeurs diagnostiquées. En ce qui concerne les localisations observées, 31,6% des tumeurs sont frontales (n=42), 19,5% sont temporales (n=26) et 14,3% sont pariétales (n=19).

B. Prise en charge initiale

Le délai moyen entre le moment du diagnostic anatomopathologique et la prise en charge initiale, est de 11 jours.

1. La chirurgie

Presque 64% des patients (n=86) ont bénéficié d'une exérèse chirurgicale dans le cadre de leur prise en charge initiale. Pour la moitié de ces patients, l'exérèse a été considérée comme macroscopiquement complète et partielle pour l'autre moitié. Lors de l'intervention, 19 patients ont eu un implant de carmustine posé (Gliadel®).

2. La radiothérapie

Sur les 133 patients de l'étude, 129 patients ont reçu une radiothérapie. Pour la majorité de ces personnes (n=118), la radiothérapie a été concomitante à une chimiothérapie ; avec le TMZ pour la plupart (n=114) dans le cadre d'un protocole de Stupp.

La dose moyenne par fraction est de 1.9 Gy (±0.3 Gy, n=118) et la dose moyenne totale reçue est de 58,6 Gy (±5.3 Gy, n=123).

3. La chimiothérapie initiale

Presque tous les patients (n=130 - 97,7%) ont reçu une chimiothérapie lors de leur prise en charge initiale. Il s'agissait de TMZ suivant une radio-chimiothérapie concomitante (protocole Stupp) dans 86,2% des cas (n=112). Deux patients ayant reçu une radio-chimiothérapie associée n'ont pas pu poursuivre le TMZ en adjuvant du fait d'une thrombopénie. Le reste des cas se partage entre TMZ adjuvant mais à une radiothérapie seule, Fotémustine en monothérapie et association de TMZ avec carboplatine ou cisplatine.

C. Les récidives

Tous les patients de l'étude (n=133) ont eu au moins une récidive traitée à visée oncologique (non soins palliatifs). Ensuite, 107 de ces patients ont eu une 2nde récidive et 73 ont alors eu un traitement oncologique. Enfin 53 personnes sont parvenues jusqu'à une 3ème récidive et 26 ont eu une prise en charge à visée oncologique. Même si cela n'a pas été l'objet de cette étude, il est à noter que six patients ont eu jusqu'à quatre récidives traitées et deux patients ont eu cinq et six lignes de traitements de récidives au total.

1. Caractéristiques de chaque récidive

Comme décrit dans le tableau VII, chaque récidive est caractérisée selon son mode de diagnostic clinique et/ou radiologique.

Dans une majorité des cas (50% des patients), la récidive est à la fois diagnostiquée cliniquement et radiologiquement.

La révélation par « mode clinique » augmente au fur et à mesure des récidives. C'est le cas de 13,5% (n=18) des patients en 1ère récidive, 21,5% (n=23) des patients en 2nde récidive et presque un tiers des patients (n=16) en 3ème récidive.

La récidive a été caractérisée comme étant uniquement radiologique pour un tiers des patients en 1ère récidive et de 15% des patients en 2nde (n=17) et 3ème récidive (n=8).

A chacune des trois récidives et pour une majorité de patients, la progression est locale. Pour les patients présentant une progression diffuse, leur nombre augmente discrètement au fur et à mesure des récidives. A l'inverse la proportion de progression multifocale a tendance à diminuer. De rares cas de patients présentent une diffusion au niveau méningé (1 à 2 cas selon la récidive).

Tableau VII : Caractéristiques des récidives des patients atteints de glioblastomes.

	Récidive 1	Récidive 2	Récidive 3
Signe de récidive :	(n=133)*	(n=107)*	(n=53)*
Clinique	18 (13,5%)	23 (21,5%)	16 (30,2%)
Radiologique	43 (32,3%)	17 (15,9%)	8 (15,1%)
Clinico-radiologique	72 (53,1%)	62 (57,9%)	28 (52,8%)
Non renseigné / Non applicable	-	5 (4,7%)	1 (1,9%)
Type de progression radiologique :	(n=115)**	(n=79)**	(n=36)**
Locale	71 (61,7%)	42 (53,2%)	21 (58,3%)
Diffuse	20 (17,4%)	13 (16,5%)	8 (22,2%)
Méningée	2 (1,7%)	1 (1,3%)	2 (5,6%)
Multifocale	22 (19,2%)	12 (15,2%)	4 (11,1%)
Non renseignée	-	11 (13,9%)	1 (2,8%)

*Nombre de sujets vivants au moment de la récidive

**Nombre de sujets avec récidive radiologique ou clinico-radiologique

2. Stratégies thérapeutiques appliquées lors de chaque récidive

Afin de décrire la prise en charge de chaque récidive, les types de traitement appliqués (chirurgie, radiothérapie ou chimiothérapie) ont été relevés. Le tableau VII décrit le nombre de patients ayant bénéficié de l'une ou l'autre stratégie thérapeutique. Les figures 2, 3 et 4 montrent la répartition des patients par type de prise en charge selon chaque récidive.

Tableau VIII : Stratégies thérapeutiques appliquées lors de chaque récidive

	Récidive 1	Récidive 2	Récidive 3
Traitement :			
Chirurgie*	7	2	-
Radiothérapie**	11	4	2
Chimiothérapie	126	69	26
Soins palliatifs	-	34	27

*Seule ou associée à une radiothérapie et/ou une chimiothérapie
**Seule ou associée à une chirurgie et/ou une chimiothérapie

La majorité de patients en progression a été traitée par chimiothérapie et ce quelque soit le rang de la récidive.

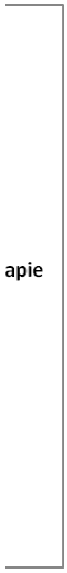
La proportion de patients mis sous soins palliatifs après récidive va en augmentant. Le nombre de patients ayant reçu des soins palliatifs pour la 1ère récidive n'est pas renseigné dans ce tableau car il s'agissait d'un critère d'exclusion lors du recueil de données (voir paragraphe A-1, page 52).

Peu de patients ont bénéficié d'une autre intervention chirurgicale en cas de récidive. Ce fut le cas de sept personnes en 1ère récidive. Parmi elles, trois ont été simplement réopérées puis surveillées, deux ont reçu une chimiothérapie adjuvante à la chirurgie, une personne a eu une radiothérapie adjuvante et une autre personne a bénéficié d'une radio-chimiothérapie adjuvante. Pour les deux patients réopérés en 2nde récidive, un a uniquement été réopéré et l'autre a reçu une radio-chimiothérapie adjuvante à la chirurgie. Aucun patient n'a bénéficié de nouvelle intervention en 3ème récidive.

Onze patients ont bénéficié d'une radiothérapie en 1ère récidive ; les doses totales s'échelonnent de 20 à 50 Gy. Parmi ces patients, trois ont reçu une radiothérapie seule. Six patients ont eu une radiothérapie accompagnée d'une chimiothérapie soit concomitante soit adjuvante.

Pour la 2nde récidive, quatre patients se sont fait réirradier : trois ont eu une radiothérapie seule et un a bénéficié d'une radio-chimiothérapie précédée d'une chirurgie. Les doses totales administrées sont de 6, 20 ou 40 Gy.

Les deux patients réirradiés en 3ème récidive ont aussi reçu une chimiothérapie pour la prise en charge de leur 3ème progression tumorale. La dose reçue par ces deux patients est de 20 Gy au total.



n=133)



idive n°2 (n=107)



cidive n°3 (n=53)

3. Protocoles de chimiothérapies utilisés lors des récidives

a. Protocoles à base de Témozolomide (Témodal®)

Le TMZ est le chef de file des agents alkylants et est utilisé dans la prise en charge initiale des GBM, il peut aussi être utilisé lors de rechute. Seize patients (12,7%) ont reçu un protocole avec du TMZ en 1ère récidive, huit patients (11,4%) en 2nde récidive et deux patients (7,7%) en 3ème récidive (figures 5, 6 et 7).

Le TMZ a été administré seul (n=16) ou en association avec le BVB (n=10). Dans trois cas le TMZ est adjuvant à une radiothérapie et dans deux cas il est adjuvant à une chirurgie et concomitant à une radiothérapie.

Lorsqu'il est utilisé seul, le TMZ est délivré de façon discontinue cinq jours par mois à des posologies allant de 150 à 200 mg/m². En cas d'association avec le BVB, l'administration de TMZ se fait de façon continue trois semaines sur quatre des posologies plus faibles (50 à 75 mg/m²/j). Dans de rares cas (n=3) de monothérapie par TMZ, le schéma est dit métronomique avec une posologie de 50 mg/m² tous les jours.

b. Protocoles à base de nitroso-urées

La molécule de la classe des nitroso-urées la plus utilisée en situation de récidive est la Fotémustine (Muphoran®). Parmi les 126 patients ayant reçu une chimiothérapie en 1ère rechute, 43 patients (34,1%) ont reçu de la Fotémustine seule (n=40) ou en association (n=3). Treize patients (18,6%) en 2nde récidive et sept patients (26,9%) en 3ème récidive ont reçu de la Fotémustine.

Parmi tous les patients ayant été traités par Fotémustine, 52 l'ont reçu seul et 11 en association soit avec BVB (n=10) soit avec de la cytarabine liposomale (Dépocyte®) en intrathécale.

La Fotémustine est la plupart du temps administrée une fois par mois en traitement d'entretien. La posologie est de 100 mg/m² tous les 28 jours.

Un traitement dit d'attaque précède parfois cette phase d'entretien, l'administration de Fotémustine se fait alors à J1, J8 et J15 à la posologie de 100 mg/m². La 3ème injection à J15 n'est pas effectuée si le patient a plus de 65 ans. En cas d'association de Fotémustine et de BVB, les trois injections de Fotémustine du traitement d'attaque sont espacées de 2 semaines.

D'autres nitroso-urées ont été utilisées pour prendre en charge les progressions de GBM. La carmustine (Bicnu®) est l'autre molécule de cette classe ponctuellement retrouvée lors du recueil (n=13) : c'est le cas chez deux patients en 1ère et en 3ème récidive et chez 9 patients en 2nde récidive. La carmustine est alors administrée tous les 42 jours à la posologie de 150 mg/m² (figures 4, 5 et 6). La lomustine (Bélustine®) est une autre nitroso-urée parfois utilisée en cas de récidive notamment par voie orale dans le protocole PCV.

c. Protocoles à base de Bévacizumab

➢ Population ayant reçu Bévacizumab seul ou en association

Pour ce travail, il a été décidé de se focaliser sur les patients ayant reçu Bévacizumab (BVB) seul ou en association lors de leur récidive (tableau XVII).

Environ la moitié des patients a reçu cet inhibiteur de l'angiogénèse en 1ère récidive. En prenant en compte les patients ayant également reçu des soins palliatifs en 2nde et 3ème récidive, environ un tiers des personnes a reçu BVB à chacune de ces progressions tumorales.

Tableau IX : Nombre de patients ayant reçu Bévacizumab (BVB) à chaque récidive

	Récidive 1 (n=133)	**Récidive 2 (n=107)**	**Récidive 3 (n=53)**
Administration BVB :			
Oui*	66 (49,6%)	29 (27,1%)	16 (30,2%)
Non	67 (50,4%)	44 (41,1%)	10 (18,9%)
Non applicable (soins palliatifs)	-	34 (31,8%)	27 (50,9%)

*Seul ou en association

➢ Description des protocoles à base de Bévacizumab

- Bévacizumab seul

Parmi tous les patients ayant reçu BVB, 21 l'ont reçu seul : neuf en 1ère récidive, dix en 2nde récidive et deux en 3ème récidive. Tous les autres patients ont reçu un protocole à base de BVB associé à un anticancéreux.

Habituellement, lorsqu'il est seul, le BVB a été administré toutes les trois semaines à la posologie de 10 mg/kg. Dans quelques cas la dose a été augmentée à 15 mg/kg (un patient en 1ère récidive et un patient en 2nde récidive). En 2nde récidive, pour deux patients la fréquence d'administration était d'une injection toutes les deux semaines ou toutes les quatre semaines.

- L'association Bévacizumab plus Irinotécan (B/I)

L'Irinotécan (Campto®) est la molécule cytotoxique la plus fréquemment associée à BVB (tableau XVIII) : c'est le cas de presque ¾ des patients en 1ère récidive (72,4%), et d'environ 1/3 des patients en 2nde et 3ème récidive (respectivement 37,9% et 31,2%).

Un cycle de cette association consiste en quatre injections de Bévacizumab / Irinotécan administrées tous les 15 jours en l'absence de contre-indications. Ce schéma d'administration toutes les deux semaines a été appliqué pour 40 patients en 1ère récidive, dix patients en 2nde récidive et cinq patients en 3ème récidive. Les autres patients ont reçu l'association B/I toutes les trois semaines.

La posologie de BVB varie de 10 à 15 mg/kg par injection. La posologie d'Irinotécan varie selon l'exposition à certains antiépileptiques. Si le patient prend des antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la posologie sera de 340 mg/m² par injection : c'est le cas pour trois patients en 1ère récidive, deux patients en 2nde récidive et d'un patient en 3ème récidive. Pour les autres patients ayant reçu B/I mais n'étant pas sous antiépileptiques inducteurs enzymatiques, la posologie d'Irinotécan est alors de 125 mg/m² par injection.

Dans certaines situations, notamment d'intolérance à l'Irinotécan se manifestant par des diarrhées de grade III ou IV, la posologie de ce dernier peut être réduite. Pour quatre patients, l'Irinotécan a même été complètement stoppé entre la 1ère et la 2nde récidive pour ne continuer qu'un traitement par BVB seul.

Tableau X : Détails des protocoles à base de BVB – Répartition des patients par récidive

Protocole	Récidive 1 (n=66)* n (%)	Récidive 2 (n=29)* n (%)	Récidive 3 (n=16)* n (%)
BVB seul	9 (13,6)	10 (34,5)	2 (12,5)
BVB + Irinotécan	48 (72,7)	11 (37,9)	5 (31,2)
BVB + TMZ	7 (10,6)	1 (3,4)	2 (12,5)
BVB + Fotémustine	2 (3,1)	4 (13,8)	4 (25)
BVB + Carboplatine	-	2 (6,8)	1 (6,3)
BVB + Etoposide	-	1 (3,4)	2 (12.5)

*Nombre de patients ayant reçu BVB seul ou en association

- Autres schémas associant Bévacizumab

Dans quelques cas, BVB n'est pas associé à l'Irinotécan mais à d'autres cytotoxiques tels que le TMZ, la Fotémustine, la carboplatine ou l'étoposide.

La proportion de patients dans ces cas de figure va en augmentant au fil des récidives. Par exemple l'association BVB plus Fotémustine passe de 3% en 1ère récidive à 25% des patients en 3ème récidive. Cependant en nombre de patients ces différentes associations ne sont jamais appliquées chez plus de dix personnes à chaque récidive.

Les schémas posologiques des différentes molécules associées à BVB sont les suivants :

- TMZ : 50 mg/m²/j en continu pendant 21 jours et BVB tous les 21 jours,
- Fotémustine : 40 mg/m² toutes les 4 à 6 semaines et BVB toutes les 2 ou 4 semaines,
- Carboplatine : 5 AUC (Calvert) toutes les 4 semaines et BVB tous les 15 jours,
- Etoposide : 50 mg/m² en per os 2 semaines sur 4 et BVB toutes les 2 semaines.



a récidive n°1 (n=126)



ı récidive n°2 (n=70)



a récidive n°3 (n=26)

d. Autres protocoles

- Les sels de platine :

Lors de récidives, la carboplatine en association avec étoposide (VP16® ou Vépéside®) ou avec BVB est parfois proposée. C'est le cas de quatre patients en 1ère récidive (3,2%), huit en 2nde (11,4%) et six en 3ème récidive (23,1%).

Selon les centres, l'association carboplatine plus étoposide est administrée en cycle de trois ou quatre semaines. Dans tous les cas, l'étoposide est administré les trois premiers jours du cycle et la carboplatine est injectée au premier jour du cycle. Du fait de la toxicité particulière de la carboplatine sur la lignée plaquettaire, Calvert a défini une aire sous la courbe à atteindre pour éviter une toxicité excessive. On traite alors le patient avec une intention d'aire sous la courbe (ou AUC), exprimée en mg/ml x minutes. Lorsque la carboplatine est délivrée tous les 21 jours, l'objectif AUC est de 6. En cas d'administration tous les 28 jours, cet objectif est de 4 ou 5 AUC. L'étoposide est injecté à la posologie de 100 mg/m² à J1, J2 et J3.

Chez un patient traité par carboplatine en 2nde récidive, l'injection s'est faite en intra-artérielle tous les 28 jours à la posologie de 400 mg/m². La carboplatine est alors toujours associée à l'étoposide cette fois administré à la posologie de 200 mg/m² à J1 et J2 du cycle.

La cisplatine n'a été que ponctuellement utilisée chez un seul patient en 1ère récidive en association avec étoposide. La cisplatine a alors été administrée à la posologie de 100 mg/m² à J1 et J22 et l'étoposide à la posologie de 100 mg/m à J1, 2 et 3. Pour mémoire, la cisplatine a aussi été associée au TMZ chez 4 patients lors de leur prise en charge initiale.

- Le protocole PCV :

Le protocole PCV (Procarbazine + CCNU + Vincristine) a été appliqué chez dix personnes de la population étudiée avec : trois patients en 1ère récidive (2,4 %), cinq en 2nde récidive (7,1 %) et deux en 3ème récidive (7,7 %).

Chez ces patients, la procarbazine (Natulan®) est administrée par voie orale. La posologie appliquée est de 60 mg/m² de J8 à J21. La lomustine (CCNU ou Bélustine®) est aussi prise per os à la posologie de 110 mg/m² à J1. La vincristine (Oncovin®) entre dans ce protocole avec deux injections par cycle espacées de trois semaines. Selon les centres, ces deux injections se font soit à J1 et J21 soit à J8 et J29. La posologie de la vincristine varie entre 1,2 et 1,4 mg/m² avec une dose maximale de 2 mg à ne pas dépasser.

- La doxorubicine :

De façon anecdotique, lors de la 2nde récidive, trois patients (12%) ont été pris en charge par doxorubicine liposomale (Myocet® ou Caelyx®). Celle-ci est alors administrée toutes les quatre semaines. La posologie de Myocet® est de 75 mg/m² et la posologie de Caelyx® appliquée est de 35 mg/m².

Tableau XI : Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive n°1 (n=9).

Autres protocoles de chimiothérapie 1	n (%)
CARBOPLATINE + ETOPOSIDE	4 (44.4)
CARMSUTINE	2 (22.3)
CISPLATINE+ETOPOSIDE	1 (11.1)
LOMUSTINE	1 (11.1)
FOTÉMUSTINE + DEPOCYTE	1 (11.1)

Tableau XII: Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive n°2 (n=25).

Autres protocoles de chimiothérapie 2	**n (%)**
CARMUSTINE	9 (36)
CARBOPLATINE + ETOPOSIDE	6 (24)
DOXORUBICINE	3 (12)
BÉVACIZUMAB + CARBOPLATINE	2 (8)
ETOPOSIDE	2 (8)
BÉVACIZUMAB + ETOPOSIDE	1 (4)
BÉVACIZUMAB-IRINOTECAN + DEPOCYTE IT	1 (4)
Chirurgie + Radiothérapie-TMZ + BÉVACIZUMAB-IRINOTECAN	1 (4)

Tableau XIII : Détails des protocoles de chimiothérapie de la catégorie « autres » pour la prise en charge de la récidive n°3 (n=9).

Autres protocoles de chimiothérapie 3	n (%)
CARBOPLATINE + ETOPOSIDE	5 (55.6)
BÉVACIZUMAB + ETOPOSIDE	2 (22.2)
BÉVACIZUMAB + CARBOPLATINE	1 (11.1)
BÉVACIZUMAB-IRINOTECAN + DEPOCYTE IT	1 (11.1)

4. Impact des traitements utilisés lors des récidives

a. Réponses cliniques et radiologiques

Les réponses aux traitements de chaque récidive sont résumées dans le tableau XIV. Ces réponses ont été relevées dans les courriers de suivi du dossier patient. En 1ère récidive, l'impact du traitement sur la clinique et sur l'imagerie tumorale est majoritairement positif lorsque l'on considère les améliorations et stabilisations observées avec 61,7% d'amélioration ou de stabilisation clinique et 46,2% d'images montrant une diminution de la lésion tumorale.

En seconde récidive, il existe un certain équilibre entre réponses positives (Amélioration, stabilisations ou diminution de la lésion) et réponses négatives (dégradation clinique ou progression radiologique), même si au niveau de la réponse radiologique, le nombre de progression est bien plus supérieur.

En 3ème récidive, le niveau de réponse clinique est majoritairement négatif avec 64% de dégradation clinique. La réponse radiologique est souvent inévaluable ou non mesurée (64% des cas).

Tableau XIV : Réponses cliniques et radiologiques observées après chaque ligne de traitement de récidive.

	Traitement 1		**Traitement 2**		**Traitement 3**	
Réponse clinique	(n=133)		(n=67)		(n=25)	
Amélioration	27 (20,3%)	*61,7%*	5 (7,5%)	*42,8%*	2 (8%)	*20%*
Stabilisation	55 (41,4%)		23 (34,3%)		3 (12%)	
Dégradation	39 (29,3%)		32 (47,8%)		16 (64%)	
Non applicable	12 (9%)		7 (10,4%)		4 (16%)	
Réponse radiologique						
Diminution de la lésion	25 (18,9%)	*46,2%*	5 (7,5%)	*28,4%*	4 (16%)	*20%*
Stabilisation	36 (27,3%)		14 (20,9%)		1 (4%)	
Progression	41 (31,1%)		31 (46,3%)		4 (16%)	
Inévaluable / Non mesurée	30 (22,7%)		17 (25,3%)		16 (64%)	

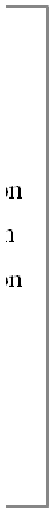
b. Impact sur l'indice de Karnofsky (IK)

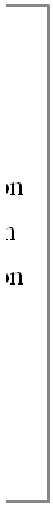
La variation de l'IK a été relevée après chaque prise en charge de récidive (figure 8, 9 et 10). Une amélioration du statut clinique et de la vie quotidienne du sujet traduit une amélioration de l'IK. Inversement, une dégradation de l'état général du patient ou de son ressenti au quotidien se traduit par une diminution de l'IK.

En l'absence de données sur ces différents points (absence de courrier, pas de suivi, perte de vue, décès du sujet), cette variation est notée comme non renseignée (NR) ou non applicable (NA). Pour chaque récidive, le pourcentage d'IK manquants est respectivement de 9%, 19% et 15%.

Mise à part en 1ère récidive, après les différents traitements on observe que l'IK est altéré. Après, le traitement de 1ère récidive, 57% des patients ont une stabilisation ou une amélioration de leur IK (figure 8). A ce moment, un tiers des patients ont vu leur IK diminuer.

Après les traitements de 2nde et de la 3ème récidive, une majorité de patients ont une diminution de leur IK. En effet, 45% et 62% des patients traités en 2nde et 3ème récidive ont présenté une détérioration de leur état clinique malgré la prise en charge appliquée. Seulement un tiers de patients en 2nde récidive et moins d'un quart des patients en 3ème récidive ont vu leur IK s'améliorer grâce aux traitements mis en place.


ve 1


ve 2


ve 3

c. Tolérance immédiate

La tolérance de chaque prise en charge a été simplement appréciée en terme de tolérance immédiate, souvent renseignée dans les courriers de suivi après réalisation du traitement (tableau XIII). Ce paramètre évalue donc l'impact du traitement juste après son administration et ne présage en rien de la tolérance à moyen et long terme.

En général, pour chaque récidive, la tolérance immédiate des traitements a été bonne pour une majorité des patients. Pour ces patients, aucun effet indésirable de type nausée - vomissements, hypersensibilité n'a été observé pendant ou après l'administration du traitement.

Tableau XV : Tolérance immédiate des traitements à chaque récidive.

Bonne tolérance immédiate	**Traitement récidive 1 (n=133)**	**Traitement récidive 2 (n=73)**	**Traitement récidive 3 (n=26)**
Oui	103 (77,4%)	46 (63,0%)	20 (76,9%)
Non	25 (18,8%)	10 (13,7%)	3 (11,5%)
Non renseignée	5 (3,8%)	17 (23,3%)	3 (11,5%)

d. Les effets indésirables

Les effets indésirables des différents traitements ont été relevés mais uniquement ceux de grade III et de grade IV de la classification NCI-CTCAE (US National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events, version 3.0 (26)).

Quelque soit le numéro de récidive, les infections fébriles sont parmi les effets indésirables les plus fréquents avec 12% d'incidence en 1ère récidive (n=16), 12,3% en 2nde récidive (n=9) et 11,5% en 3ème récidive (n=3). Trois patients ont même été jusqu'au stade de choc septique parmi les patients ayant développé une infection en 1ère récidive.

En 1ère récidive, 19 patients (soit 14,3%) ont présenté une thrombopénie sévère c'est-à-dire inférieure à 50000 plaquettes / mm³ pour le grade III ou inférieure à 25000 / mm³ pour le grade IV. Cinq patients sont dans ce cas en 2nde récidive (6,8%). Parmi ces 24 patients ayant présenté une thrombopénie, 14 ont été traités par Fotémustine.

Des troubles digestifs sont également relevés majoritairement quand les patients sont pris en charge par l'association BVB plus Irinotécan (B/I). Neuf patients (6,8%) ont présenté en 1ère récidive des nausées et vomissements de grade III-IV. Ces grades correspondent à plus de six épisodes de vomissements par jour, une nutrition parentérale exclusive nécessaire pendant plus de 24h et un programme de soins uniquement par perfusion pendant au moins 24h.

En 1ère récidive, sept patients (5,2%) et en 2nde récidive, quatre patients (5,5%) ont souffert de diarrhée de grade III-IV. Ces grades correspondent à des épisodes diarrhéiques à plus de sept par jour par rapport à la fréquence normale de selles, un programme de soins uniquement par perfusion pendant au moins 24h conduisant à une hospitalisation et/ou à une altération du quotidien pour le patient.

Lors de la prise en charge de la 1ère rechute, deux patients ont fait des thromboses veineuses profondes et deux patients ont fait une embolie pulmonaire. A noter que ces patients n'avaient pas reçu de BVB lors de leur prise en charge mais du TMZ, un protocole PCV ou du Muphoran®. Un patient a présenté une hémorragie tumorale après prise en charge de sa 1ère récidive par chirurgie et radiothérapie.

e. Effets indésirables liés aux protocoles associant Bévacizumab

Sur les 66 patients ayant reçu BVB, 43 l'ont bien toléré (65,2%) en terme de tolérance immédiate. En 2nde récidive, 18 patients ont bien toléré BVB (62,1%). En 3ème récidive, la moitié des patients ont eu une bonne tolérance immédiate au BVB.

Comme avec les autres protocoles de chimiothérapies appliqués, le principal effet indésirable de grade III ou IV est l'infection fébrile : pour chacune des trois récidives cela concerne respectivement neuf patients (13,6%), huit patients (27,6%) et trois patients (18,8%).

Fréquemment, des thrombopénies de grade III ou IV ont été déclarées ; cela concerne sept patients soit 10,6% des patients ayant reçu BVB en 1ère récidive et six patients en 2nde récidive soit 20,7% des patients.

En première récidive, là où l'association B/I est la plus représentée, sept patients ont présenté des diarrhées de grade III soit 10,6% des patients.

Même si cela ne concerne pas les effets indésirables de grade élevé, il est à noter que 15 patients (22,7%), cinq patients (17,2%) et trois patients (18,8%) ont souffert d'asthénie profonde après leur traitement respectivement en 1ère, 2nde et 3ème récidives.

D'autres effets indésirables plus spécifiques à BVB ont aussi été particulièrement relevés. Les maladies veineuses thromboemboliques (MVTE) ont été retrouvées à chaque récidive : c'est le cas de cinq patients en 1ère récidive (7,6%), un patient en 2nde récidive (3,5%) et deux patients en 3ème récidive (12,5%). Chez cinq de ces patients, des thromboses veineuses profondes ont été relevées. Des saignements digestifs ont aussi été notés après administration de BVB seul ou en association. Trois patients ont souffert de rectorragies (deux en 2nde récidive et un en 3ème récidive) et quatre patients (13,8%) ont développé des ulcères voire des hémorragies digestives en 2nde récidive.

D'autres effets indésirables, tels que l'HTA ou une protéinurie habituellement imputable à BVB, n'ont été que ponctuellement retrouvés ; deux patients ont présenté une protéinurie après le traitement de la 1ère récidive et une HTA a été déclarée chez deux patients.

Deux patients ont présenté des effets indésirables graves après administration d'un protocole à base de BVB. Il s'agit de saignement intratumoral et d'accident ischémique conduisant à l'arrêt du traitement.

5. Chronologie des récidives

a. Durées des traitements de chaque récidive

Le tableau XVI décrit les durées moyennes et médianes de chaque ligne traitement dans la mesure où lors du recueil les dates d'arrêt de chaque protocole ont été retrouvées dans le dossier du patient. Il est à noter que les durées moyennes de traitements vont en diminuant au fil des rechutes. Les écart-types de chaque durée ainsi que les valeurs extrêmes traduisent une très grande hétérogénéité au sein de la population étudiée.

Tableau XVI : Durée de chaque ligne de traitement entrant dans la prise en charge oncologique de la pathologie. Toutes les valeurs sont indiquées en jours.

	Moyenne	Ecart-type	Médiane	n	Min	Max
Traitement initial	212,5	115,2	220	133	32	981
Traitement 1	120,8	104	85,5	132	1	601
Traitement 2	83,4	76,8	61	57	3	316
Traitement 3	77,1	58,4	64,5	22	11	189

b. Délais de récidive après traitement

Le délai après le traitement initial correspond la plupart du temps à une période de surveillance suivant la prise en charge initiale par protocole Stupp. Ce délai est d'environ trois mois en moyenne et d'environ un mois en médiane. Mais il existe une grande variation de ce délai avec des valeurs extrêmes allant de - 37 jours, traduisant la survenue des signes de la 1ère rechute avant la fin du traitement initial à presque deux ans pour un patient.

Pour les deux autres délais de récidive calculés après les traitements 1 et 2, les durées sont plus courtes (aux alentours d'un mois en moyenne et aux alentours d'une semaine en médiane). Mais encore une fois, il existe une grande hétérogénéité au sein de la population :

- les durées après le traitement de la 1ère récidive vont de -6 jours à plus de 15 mois,

- les durées après le traitement de la 2nde récidive vont de -14 jours à environ 7 mois.

Tableau XVII : Délais de récidive après la fin de chaque traitement.

Délai de récidive	Moyenne (jours)	Ecart-type	Médiane (jours)	n
Après traitement initial	86,2	133	28	133
Après traitement 1	32,8	69,9	8	109
Après traitement 2	24,5	45,5	4	53

6. Interruption des traitements

Le tableau XVIII résume les différents raisons de l'interruption des traitements de chaque récidive.

Mis à part en 3ème récidive, la principale raison d'interruption de traitement est une progression radiologique avec un tiers des patients dans ce cas pour les traitements des 1ère et 2nde récidive.

Des causes plus en rapport avec le statut clinique du patient arrivent ensuite en 2nde position. Il s'agit de raisons telles qu'une dégradation neurologique, une dégradation clinique ou une altération de l'état général du patient.

L'arrêt des traitements de la 3ème récidive est dû majoritairement à ces trois raisons « cliniques » (n=19 soit 73,1%).

Vingt-six patients (soit presque 20% des patients traités en 1ère récidive) ont arrêté le traitement de leur 1ère récidive car celui était terminé (fin d'un cycle ou d'un protocole de radiothérapie) et/ou ont entamé une période de simple surveillance clinico-radiologique.

En 3ème récidive, des raisons telles que l'intolérance au traitement ou le décès du patient sont plus fréquentes relativement aux deux prises en charge précédentes. Cela concerne environ 15% des patients (n=4) pour chacune de ces deux raisons.

Tableau XVIII : Raisons d'interruption de traitement détaillées pour chaque récidive.

	Récidive 1 (n=133)	Récidive 2 (n=73)	Récidive 3 (n=26)
Clinique/radiologique, n (%)*			
Altération état général	18 (13,5)	19 (26,0)	**7 (26,9)**
Dégradation clinique	25 (18.8)	13 (17,8)	5 (19,2)
Dégradation neurologique	35 (26,3)	17 (23,3)	**7 (26,9)**
Progression radiologique	**50 (37,6)**	**23 (31,5)**	4 (15,4)
Thérapeutique, n (%)*			
Echappement thérapeutique	17 (12,8)	6 (8,2)	**4 (15,4)**
Intolérance/toxicité	15 (11,3)	4 (5.5)	**4 (15,4)**
Fin du traitement/surveillance	**26 (19,5)**	**9 (12,3)**	1 (3,8)
Autres raisons, n (%)*			
Souhait du patient	4 (3,0)	1 (1.4)	-
Perdu de vue	2 (1.5)	2 (2.7)	1 (3,8)
Décès pendant le traitement	**12 (9,0)**	3 (4,1)	**4 (15,4)**
Non renseignée/Non applicable	3 (2,3)	**5 (6,8)**	2 (7,7)

*Pour un même patient, plusieurs raisons d'arrêter le traitement instauré peuvent être renseignées.

7. Statut des patients au moment du recueil

Le statut des patients au moment du recueil est défini grâce au dernier statut relevé dans le dossier du patient.

Sur les 133 patients ayant fait l'objet d'un remplissage de questionnaire, 78 sont décédés soit 58,6% des patients. Trente patients (22,6%) ont une prise en charge uniquement palliative. Aucun statut n'a pu être attribué pour 19 patients perdus de vue (14,3%). Six patients (4,5%) ont un traitement ou une surveillance oncologiques en cours et sont encore en vie selon les dernières nouvelles colligées dans le dossier.

D. Survies et facteurs pronostics

1. Survie globale

La survie globale moyenne est 598,2 jours (±392,4 jours – n=133) soit environ 20 mois. Les valeurs extrêmes sont de 141 jours (presque 5 mois) pour la plus courte survie globale et égale à 1517 jours (un peu plus de 4 ans) pour la plus longue survie globale. La survie médiane est d'environ 18 mois (543 jours).

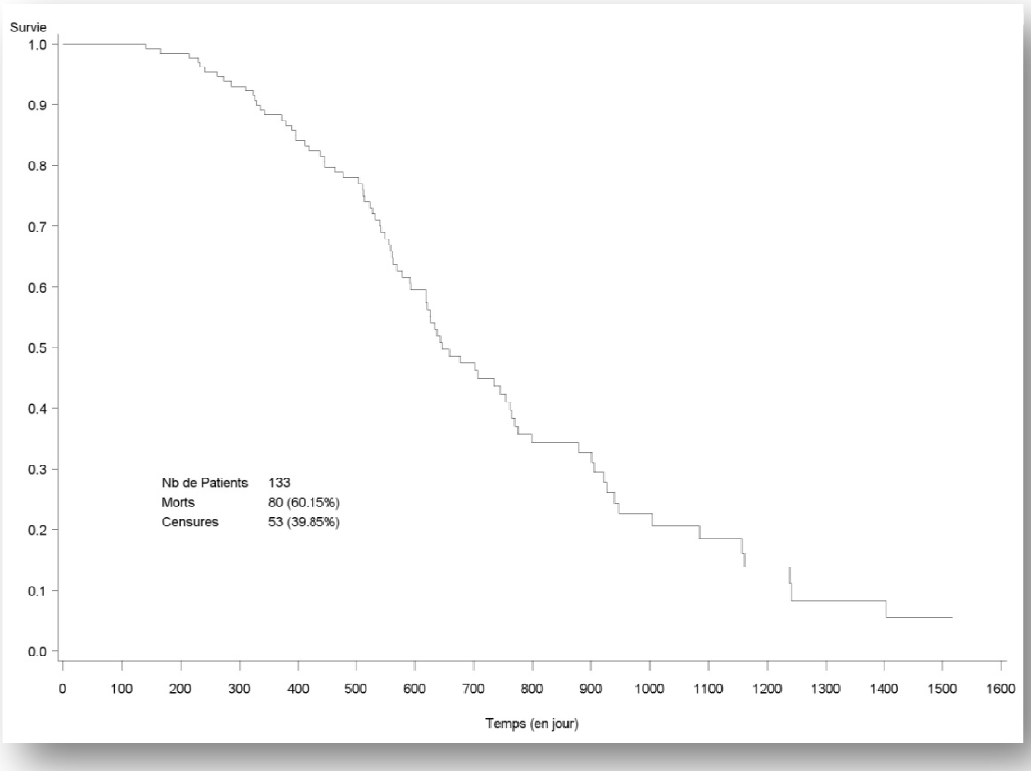


Figure 11 : Courbe de survie globale (n=130).

Les survies globales après chaque récidive sont résumées dans le tableau XIX. Que l'on considère les moyennes ou les médianes, les survies globales après récidive vont logiquement en diminuant. Les survies globales moyennes passent de 41,4 semaines après la 1ère récidive, à moins de 20 semaines après la 2nde pour tomber à 13,4 semaines après la 3ème récidive. La grandeur des écart-types ainsi que les valeurs extrêmes observées traduisent une grande hétérogénéité au sein de la population.

Tableau XIX : Survies globales en jours après chaque récidive.

Survie globale, jours (mois)	N	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max
Après récidive 1	133	289,8 (9,5)	195,3	253 (8,3)	10	857
Après récidive 2	109	134,7 (4,4)	133,2	88 (2,9)	19	531
Après récidive 3	53	93,8 (3,1)	98,2	60 (2)	0	431

2. Survie sans progression (PFS)

Tableau XX : Survies sans progression observées en jours.

PFS, jours (mois)	n	Moyenne	Ecart-type	Médiane	Min	Max
Jusqu'à la 1ère récidive	133	298,7 (9,8)	184,4	262 (8,6)	51	1221
Jusqu'à la 2nde récidive	109	160,3 (5,3)	120,3	132 (4,3)	6	606
Jusqu'à la 3ème récidive	53	103,6 (3,4)	78,1	73 (2,4)	4	318

Les PFS vont en diminuant au fur et à mesure des récidives passant de presque 10 mois en moyenne à partir de la prise en charge initiale à environ 3 mois et demi après la prise en charge de la 2nde récidive. Si l'on considère les médianes, l'évolution des PFS est similaire. La grandeur des écart-types ainsi que les valeurs extrêmes observées traduisent une grande hétérogénéité au sein de la population.

Les valeurs maximales observées sont remarquables avec, après la prise en charge initiale, une PFS maximale de plus de 40 mois et des PFS maximales suivant les traitements des 1ère et 2nde récidives respectivement de presque 20 mois et de 10 mois et demi.

3. Impact de Bévacizumab sur les différentes survies

a. Impact sur la survie globale

Lorsque l'on compare la survie globale des patients ayant reçu BVB à la survie des patients n'ayant jamais reçu BVB, on observe une différence significative (p= 0.0064). La médiane de survie globale avec BVB est de plus de 20 mois (614,5 jours, n=90) versus 13,5 mois (411 jours, n=43) sans BVB. La survie globale avec BVB semblerait être supérieure (figure 12). On notera que cette supériorité s'amoindrit dans le temps pour s'annuler à partir de 3 ans (1100 jours), l'impact positif de BVB n'existerait plus.

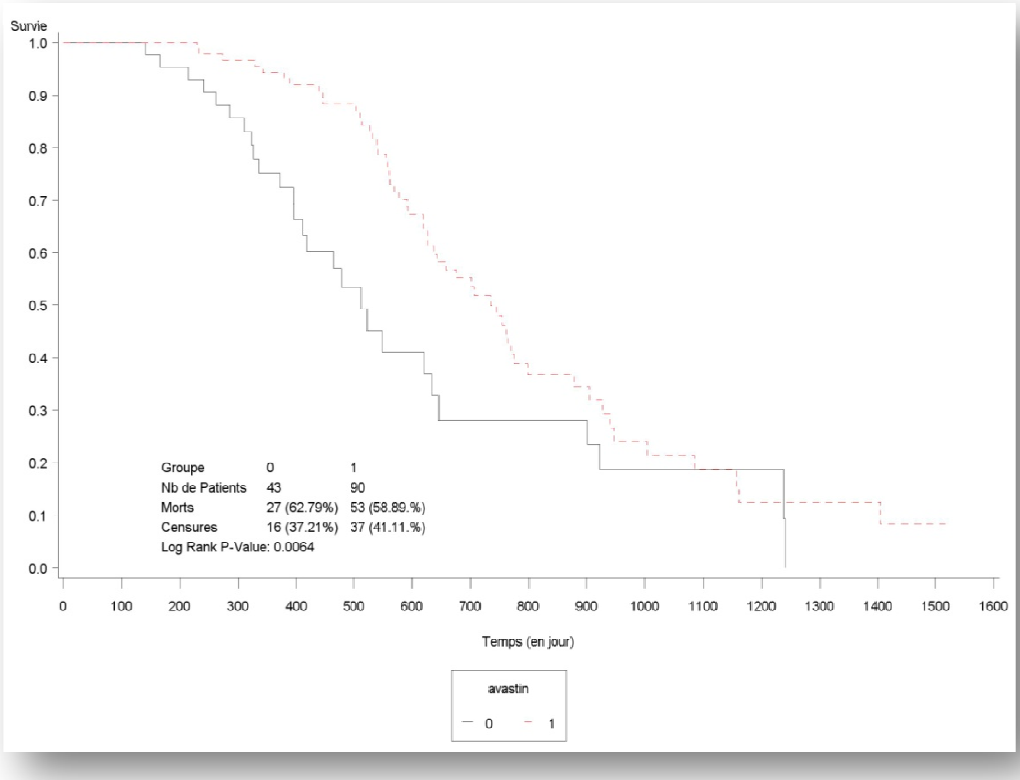


Figure 12 : Comparaison des survies globales selon que les patients aient été traités ou non par BVB. La courbe noire décrit la survie globale des personnes n'ayant jamais reçu BVB (n=43) et la courbe rouge pointillée la survie globale des patients ayant reçu BVB à un moment donnée de leurs prises en charge (n=90).

b. Impact sur la survie sans progression

Les figures 11 et 12 décrivent les PFS des patients ayant reçu ou non BVB lors de la prise en charge des 1ère et 2nde récidives.

La PFS médiane jusqu'à la 2ème récidive est de 5,5 mois (169 jours, n=55) pour les patients ayant reçu BVB en 1ère récidive contre 3,1 mois (94,5 jours, n=54) pour les patients n'en ayant pas reçu (p = 0,0025). BVB administré en 1ère récidive, améliorerait la PFS jusqu'à la 2nde récidive. Aux alentours de 15 mois, les courbes se rejoignent et la différence entre les deux groupes est quasiment nulle (figure 13).

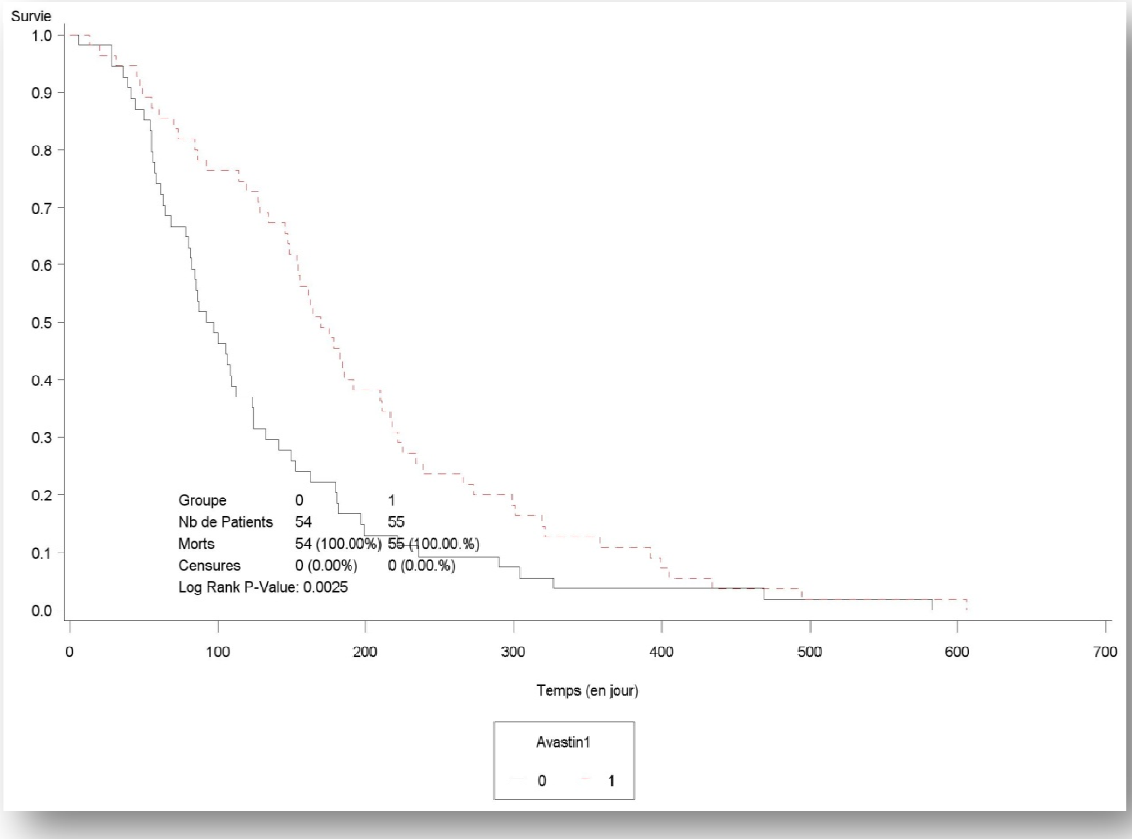


Figure 13 : Comparaison des PFS jusqu'à la 2nde récidive selon que les patients aient été traités ou non par BVB. La courbe en pointillé rouge indique la PFS des patients ayant reçu BVB en 1ère récidive (n=55) et la courbe noire indique les patients n'en ayant pas reçu (n=54).

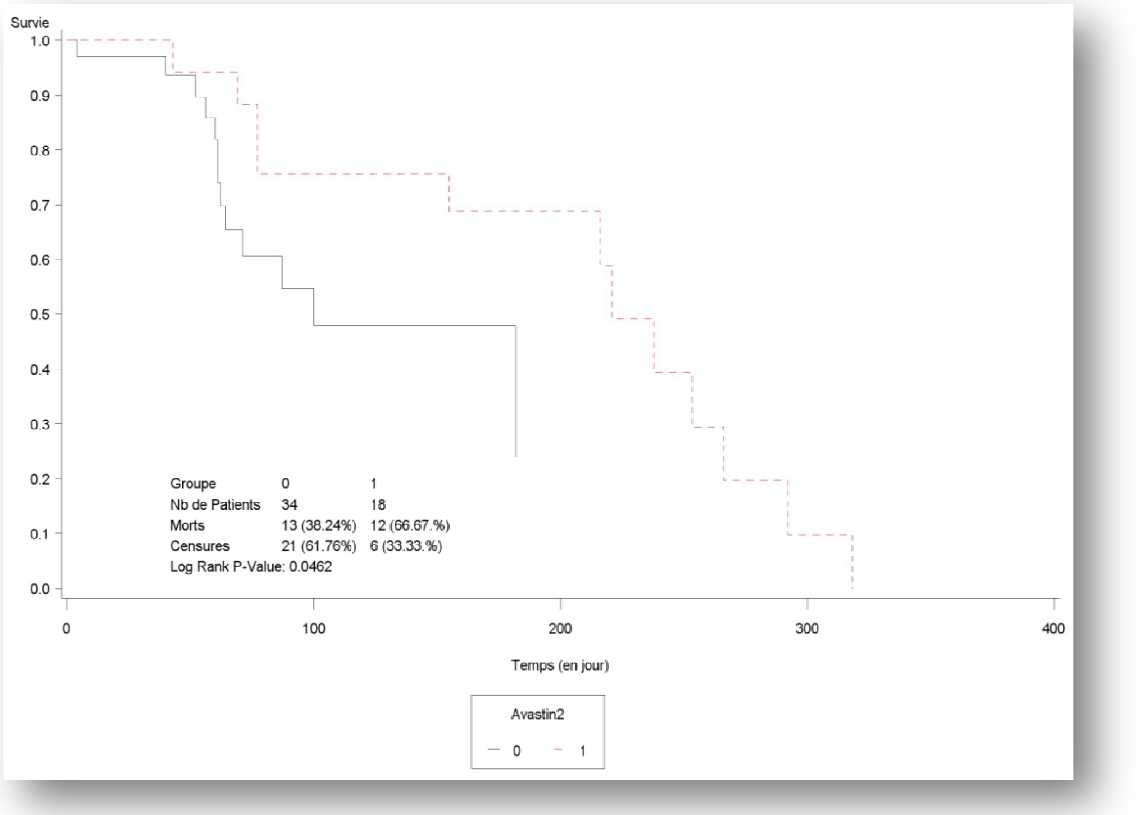


Figure 14 : Comparaison des PFS selon que les patients aient été traités ou non par BVB jusqu'à la 3ème récidive. La courbe en pointillé rouge indique la PFS des patients ayant reçu BVB en 2nde récidive (n=18) et la courbe noire indique les patients n'en ayant pas reçu (n=34). Tous ces patients ont eu une 3ème récidive traitée.

La figure 14 montre qu'il existe une différence sur la PFS jusqu'à la 3ème récidive selon que les patients aient reçu ou non BVB en 2nde récidive. La médiane de survie chez les patients ayant reçu un traitement à base de BVB en 2nde récidive est de plus de 5 mois et demi (173 jours, n=18) contre environ 2 mois (61,5 jours, n=34) si le BVB n'a pas été administré en 2nde récidive (p=0,0462).

4. Indice de Karnofsky au début de la prise en charge de récidive

La figure 15 montre que selon l'IK considéré, la survie est différente (p=0,0043). Les médianes de survies globales selon les IK sont les suivantes :

- ✓ IK < 50 : Survie médiane = 9,4 mois (287 jours, n=5)
- ✓ 50 ≤ IK < 70 : Survie médiane = 14,5 mois (440 jours, n=21)
- ✓ 70 ≤ IK < 90 : Survie médiane = 18 mois (549 jours, n=60)
- ✓ IK > 90 : Survie médiane = 25,2 mois (768 jours, n=16)

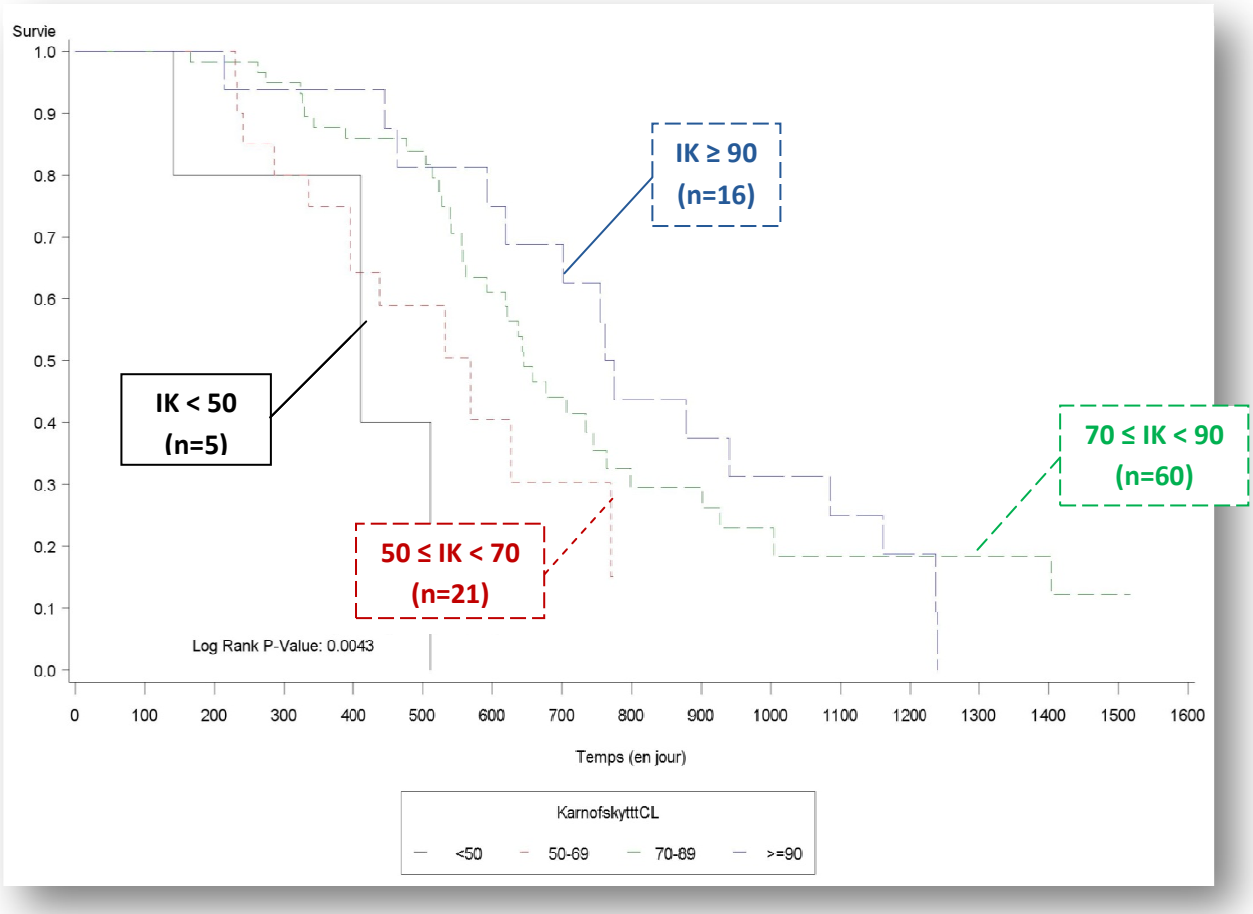


Figure 15 : Impact de l'indice de Karnofsky (IK) sur la survie globale. Les valeurs d'IK sont celles observées au moment de la 1ère récidive.

5. Age du patient au diagnostic

La figure 16 décrit la survie globale de la population découpée en 3 catégories d'âge : moins de 50 ans, 50 à 70 ans et plus de 70 ans. Les médianes de survies globales selon les tranches d'âge sont les suivantes :

- ✓ < 50 ans : Survie médiane = 17,3 mois (527 jours, n=29)
- ✓ 50-70 ans : Survie médiane = 18,4 mois (561 jours, n=93)
- ✓ > 70 ans : Survie médiane = 17,2 mois (523 jours, n=11)

Aucun de ces groupes ne semble se démarquer en terme de survie globale (p=0.5486).

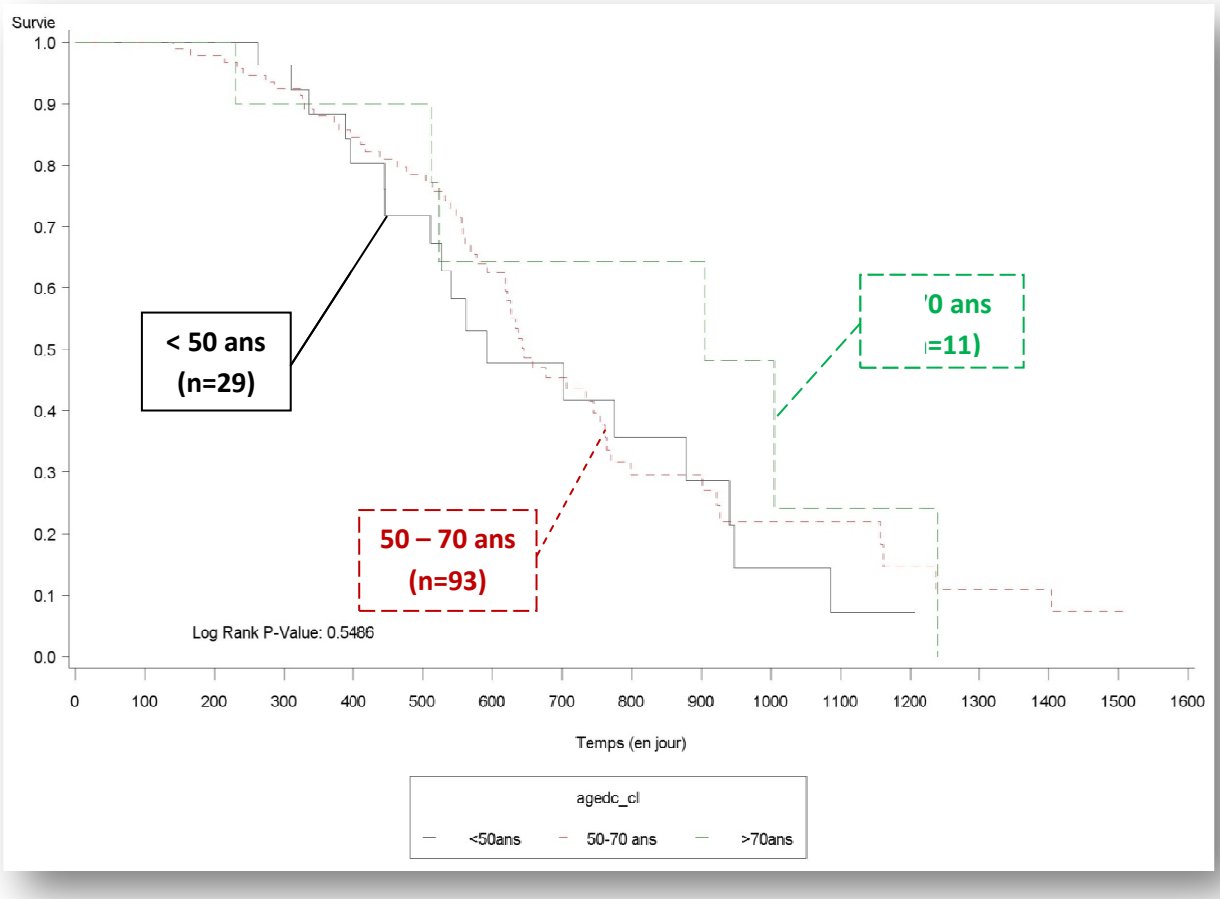


Figure 16 : Survie globale selon l'âge des patients au diagnostic.

IV. **Discussion**

- Les dossiers

Cette étude rétrospective a permis de décrire la prise en charge de récidive chez 133 patients atteints de GBM. Ce chiffre représente moins de la moitié des dossiers mis à disposition dans chaque centre (au total 321 dossiers consultés). En effet, le critère d'inclusion des dossiers était un diagnostic de GBM établit entre 2006 et 2008. Au moment de la consultation des dossiers, si aucune récidive traitée de façon oncologique n'était décrite, les dossiers ne pouvaient être retenus. D'autre part, quelques dossiers ont été éliminés à cause du décès précoce des patients pendant la phase de prise en charge initiale ou juste après le diagnostic de GBM (pas de récidive). Une trentaine de dossiers n'a pas pu être incluse dans l'étude car les patients ont été perdus de vue peu de temps après le diagnostic de GBM. Pour les dossiers exclus, les principales données chronologiques (date de naissance, date de diagnostic, date de décès éventuelle) et descriptives (protocole mis en place) ont été tout de même relevées mais n'ont pu été exploitées.

- La population

Le sexe-ratio homme / femme dans la population est légèrement plus élevé que dans la littérature avec 2,5 hommes touchés pour une femme (6). Cela confirme tout de même que le GBM reste une pathologie à prédominance masculine. L'âge moyen au diagnostic avoisine les 58 ans. Cependant les valeurs extrêmes allant de 18 à 83 ans ne permettent pas de conclure sur un âge de survenue de GBM plus significatif.

Lorsque l'on s'intéresse aux antécédents des personnes constituant l'échantillon, aucune pathologie préexistante chez ces personnes ne se dégage ou semble prévaloir par rapport à la population française en général. Par exemple, la prévalence de l'hypertension artérielle est en France de 31% contre 35,3% dans notre population. Il en est de même pour les antécédents de tabagisme. Selon un bulletin de l'agence nationale sanitaire et scientifique en cancérologie datant du 19 octobre 2010, la prévalence du tabagisme quotidien chez les 15-75 ans est de 28,7%. Dans notre population, 28,6% des personnes sont ou ont été fumeurs.

- Diagnostic

L'HTIC et la survenue de crise épileptique sont les principaux signes révélateurs de la maladie. Un déficit neurologique et des troubles des fonctions supérieures (troubles du langage, cognitif et du comportement) arrivent en 3ème position des signes d'appel de la pathologie. Ceci est cohérent avec les données de la littérature (27). Le développement des lésions étant rapide, le volume tumoral est souvent important, en particulier au niveau frontal ce qui explique la fréquence élevée d'HTIC (28). D'autant plus que dans cette étude, presque 32% des tumeurs sont frontales. Cette localisation préférentielle au niveau frontale explique aussi les troubles du comportement et de la mémoire qui révèlent la pathologie dans certains cas. La prévalence de localisation tumorale temporale à hauteur de 19,6% peut expliquer la survenue de crises d'épilepsie (29).

L'IK moyen au diagnostic est de 85 (±10, n=111) et la totalité des patients à ce moment a un IK supérieur ou égal à 70. Ceci traduit que l'état clinique de la population étudiée est bon lors de la prise en charge initiale. Cependant, l'IK au diagnostic manquait déjà dans 22 dossiers (16,5%) et ce paramètre reste peu renseigné tout au long de la prise en charge. Ces nombreuses lacunes dans le recueil de données chiffrées d'IK ont conduit à analyser plutôt l'évolution de cet indice après chaque traitement de récidive que les IK moyens ou médians.

- Prise en charge initiale

La rapidité d'apparition et d'évolution de la pathologie oblige les équipes à prendre en charge rapidement les malades. Ceci explique le délai moyen de seulement 11 jours entre le diagnostic et le début de la prise en charge. En ce qui concerne la prise en charge initiale du GBM dans cet échantillon, une approche standard multidisciplinaire associant chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie a été respectée pour une majorité de patients.

Le geste chirurgical a été effectué dans un but thérapeutique (exérèse) pour plus de la moitié des patients (n=86) et dans un but diagnostique pour le restant (biopsie) (n=48). Sachant que l'IK est un facteur pronostic essentiel (28), le bon IK moyen au diagnostic peut justifier du grand nombre de patients opérés initialement (n=86 soit 64%). Le fait que la tumeur soit d'emblée multifocale, mal localisée ou très infiltrante explique qu'une exérèse complète n'a pu être pratiquée pour certains patients. Une progression radiologique trop rapide avec une dégradation brutale du statut clinique (IK plus bas) ou encore l'âge élevé du patient, sont autant de raisons expliquant que des patients n'aient pu bénéficier d'une exérèse.

Après la chirurgie, la majorité des patients (86,2%, n=112) a bénéficié du protocole dit de « Stupp » en première ligne, En effet, il s'agit du protocole standard de prise en charge initiale des GBM entre 2006 et 2008, (5). Un certain nombre d'études ont montré entre autre un impact positif sur la survie médiane des patients (3) (4) (5) (11).

- Description des récidives

Au-delà de toute interprétation, la description de la prise en charge des récidives est l'objectif principal de ce travail. La récidive peut être étiquetée comme étant clinique ou radiologique. En effet, si le patient a présenté une dégradation clinique, une aggravation ou l'apparition de nouveaux symptômes, (épilepsie, céphalées, troubles cognitifs, etc), conduisant à une consultation en urgence ou une hospitalisation, le signe de la récidive sera considéré comme « clinique ». Si ce diagnostic de récidive n'est pas accompagné d'examen radiologique montrant une progression, la récidive sera caractérisée comme étant uniquement clinique.

La proportion de patients dont la récidive est diagnostiquée cliniquement augmente au fur et à mesure des récidives pour atteindre 30% en 3ème récidive. Ceci peut s'expliquer par le fait que la dégradation clinique est telle que la progression de la pathologie ne permet pas de réaliser d'IRM ou de scanner. Souvent aussi, au fur et à mesure des lignes de traitements, la tolérance des traitements est moindre. L'impact délétère sur la clinique ou sur le quotidien du patient suffit à déclarer le patient en rechute sans qu'il n'y ait de progression radiologique avérée.

Parfois la récidive est uniquement décelée après examen neuroradiologique et sans que le patient ne présente d'altération majeure de son état clinique. Une récidive radiologique peut traduire un échappement au traitement sans que le patient ne décline au niveau de son état général ou neurologique. Un tiers des patients est dans ce cas en 1ère récidive, moment où les patients conservent encore un statut clinique correct. Le TMZ instauré en prise en charge initiale chez ces patients ne suffirait plus à contrôler l'évolution tumorale et, malgré une bonne tolérance de celui-ci et un impact positif sur le statut clinique, une autre thérapeutique doit être instaurée pour lutter contre la progression radiologique.

Enfin, lors de chaque récidive et pour une majorité de patients, le diagnostic de rechute est établi à la fois cliniquement et radiologiquement. Souvent des signes cliniques annonciateurs de progression apparaissent conduisant à la réalisation d'un examen radiologique qui confirme alors la progression tumorale.

Lorsqu'il a été possible de le définir (n=115/133 en 1ère récidive, n=79/107 en 2nde et n=36/53 en 3ème récidive), le type de progression radiologique est majoritairement local et ce pour chaque récidive (de 53,2% à 61,7%). Dans la littérature il est montré que la progression tumorale est souvent locale pour les GBM (15) (30). Environ 20% des évolutions tumorales sont multifocales en 1ère récidive mais il faut prendre en compte que plus de 22% des tumeurs étaient d'emblée bifocales ou multifocales au moment du diagnostic. Le fait que la proportion de tumeur multifocale diminue en 2nde et 3ème récidive serait dû au type de tumeur qui est particulièrement difficile à contrôler et souvent fatal en terme de pronostic et ce dès la 1ère récidive. Une progression radiologique diffuse est aussi relevée (aux alentours de 15 à 20% des cas selon la récidive). Le caractère plus infiltrant des lésions serait en partie dû au BVB. Certaines études ont montré que l'inhibition du VEGF favoriserait l'hypoxie tumorale et accentuerait alors le comportement invasif et agressif de la tumeur (31). Cependant dans notre étude, seuls huit patients sur les 41 (19 ,5%) ayant présenté une progression tumorale diffuse étaient sous inhibiteur de la néo-angiogénèse à ce moment. Une diffusion méningée de la lésion a été retrouvée de façon ponctuelle lors des trois récidives.

- Prise en charge des récidives

Pour ce qui est de la chirurgie et de la radiothérapie, le faible nombre de réintervention ou de réirradiation peut se justifier par le fait que ce type de stratégie thérapeutique impose que le patient soit en bon état général. En effet, une chirurgie peut avoir des effets délétères sur le patient et ce dernier doit préférentiellement être jeune avec un bon IK pour pouvoir bénéficier d'une exérèse (27) (32). La zone d'envahissement tumorale parfois étendue peut être un autre frein à la chirurgie. Le problème est similaire mais à un moindre niveau pour la réirradiation. L'impact délétère existe mais les effets d'une seconde irradiation peuvent être contrôlés en ajustant la dose de rayons administrée au patient ou en choisissant une technique d'irradiation plus ciblée sur le lit tumoral.

En écartant les patients mis sous soins palliatifs, on observe qu'une très grande majorité des patients de la population étudiée a bénéficié d'une prise en charge de chacune des récidives par chimiothérapie : 95% des patients en 1ère récidive (n=126/133), 95% en 2nde récidive (n=69/73) et 100% en 3ème récidive (n=26/26). Parmi les chimiothérapies les plus utilisées lors de la progression on retrouve : les nitrosourées, le TMZ, des protocoles plus classiques (PCV ou sels de platines) mais également le BVB.

Le TMZ n'est pas très fréquemment réutilisé certainement à cause d'un précédent échappement thérapeutique. En cas de réintroduction de TMZ, le rythme d'administration et la dose sont modifiés afin de tenter de contourner une résistance ou une intolérance à cette molécule (12) (13) (16).

La survenue de thrombopénie parfois grave représente aussi un frein à l'utilisation de TMZ en situation de récidive. Les nitroso-urées sont encore souvent utilisées en cas de récidive. La Fotémustine reste la principale molécule de cette classe relevée lors du recueil allant jusqu'à concerner 34,1% des patients en 1ère récidive. Cependant la fréquence élevée de toxicité hématologique se manifestant le plus souvent par des thrombopénies ou neutropénies fébriles, ferait penser que l'utilisation de chimiothérapie n'est pas à privilégier. Même si des molécules telles que les nitroso-urées ou le TMZ sont réputées pour être à l'origine de cette toxicité hématologique, l'implication de ces molécules dans la survenue de ces effets indésirables reste bien sûr à prouver. D'une façon générale, chacune des chimiothérapies mises en place a bien été tolérée.

La proportion de protocoles constituant la catégorie « autre » du recueil à tendance à prendre de l'ampleur au fur et à mesure des récidives ; sont alors mis en place des protocoles tels que le protocole PCV ou des protocoles associant la carboplatine et l'étoposide mais de façon ponctuelle (chez moins de 10 patients par récidive). Ces pratiques éparses concordent avec le manque de standardisation dans la prise en charge des énièmes rechutes de GBM. Un biais d'indication, impliquant entre autre les habitudes des prescripteurs de chaque centre, influence les résultats observés.

Concernant, l'inhibiteur de la néo-angiogénèse, Avastin®, il est très largement utilisé dans la population étudiée. Sa place est incontestable lors de la prise en charge de la 1ère récidive avec presque 50% des patients qui ont reçu un protocole à base de BVB et 30% de patients en 2nde et 3ème récidive, BVB est associée à d'autres cytotoxiques (carboplatine ou étoposide). L'association principalement utilisée est BVB/Irinotécan (B/I). Cette utilisation est certainement due au grand nombre de publications, notamment grâce aux travaux de Vredenburgh et al. montrant pour la 1ère fois l'efficacité de B/I dans les récidives de GBM (23) ; dans cette étude, grâce à B/I, la PFS à 6 mois est de 46% et la proportion de patients encore en vie au bout de 6 mois est de 77%. Vingt patients sur 35 ont présenté au moins une réponse partielle au traitement par B/I.

L'utilisation de BVB est encourageante dans le sens où des effets indésirables habituellement attendus avec cet anti-angiogénique (hémorragie intratumorale, HTA, etc) ne sont apparus que

de façon ponctuelle lors du recueil des données. Cependant, une très grande asthénie et la survenue d'épistaxis ont souvent été la cause de plainte chez les patients traités par BVB.

- Impact des traitements

L'impact des différents traitements a été analysé. Tout au long de la prise en charge des récidives, le nombre de patients non-répondeurs aux traitements s'accroît surtout en terme d'impact clinique. Le nombre de dégradation clinique passe de moins de 30% en réponse au traitement de la 1ère récidive à 64% en réponse au traitement de la 3ème récidive. Ceci est corrélé avec l'évolution des IK. En effet, la proportion de patients dont l'IK a diminué après traitement est passée d'environ un tiers en 1ère récidive à plus de 60% en 3ème récidive. Cette évolution laisse penser que les traitements sont de moins en moins efficaces au maintien d'un bon statut clinique ou à la stabilisation d'une progression tumorale de plus en plus agressive et ce, quelque soit la stratégie mise en place. Ceci pourrait expliquer également les durées de traitements de chaque récidive qui vont en diminuant : plus de 17 semaines en moyenne en 1ère récidive à 12 et 11 semaines en moyenne en 2nde et 3ème récidive.

Les survies sans progression entre chaque récidive vont également dans ce sens avec des valeurs moyennes de PFS passant de presque 10 mois à la 1ère récidive à moins de 3 mois et demi à la 3ème récidive. Ces valeurs sont bien sûr à considérer avec précaution du fait des écarts-types très élevés et des grandes variations de durée interindividuelles marquant une grande hétérogénéité au sein de la population. Seule une étude prospective permettant d'éliminer un maximum de biais de sélection permettrait d'affirmer nos observations.

L'étude des réponses aux traitements a aussi mis en évidence une raréfaction des données dans le dossier du patient. La réponse radiologique et surtout l'IK ont été de plus en plus difficiles à retrouver au fur et à mesure des récidives faisant grimper le nombre de variation d'IK indéterminée de 9% en 1ère récidive à 19% et 15% respectivement en 2nde et 3ème récidive. Le fait que la réponse radiologique soit de plus en plus non mesurée ou inévaluable s'explique plus par la non-réalisation d'examen radiologique (personne instable ou grabataire) plutôt que par un manque de renseignements dans le dossier. Ce manque d'information se fait également ressentir lors du relevé des dates de décès. Les patients sont souvent perdus de vue après la mise en place de soins palliatifs du fait d'un transfert dans une unité de soins indépendante des centres de consultation des dossiers ou du fait d'une hospitalisation à domicile pour la réalisation de ces soins de fin de vie.

Dans la population étudiée la médiane de survie globale est presque de 18 mois. Ceci est plus élevé que les valeurs retrouvées dans la littérature qui sont aux alentours de 12 à 15 mois pour les survies médianes de GBM (5) (10) (15). Les survies obtenues sont à analyser avec beaucoup de précaution du fait de biais de sélection entraînant une grande disparité au sein de la population étudiée. On observe notamment une survie globale de plus de 4 ans pour un patient. Les survies globales moyennes et médianes après chaque récidive déclinent au fur et à mesure des rechutes ce qui semble être logique.

Que ce soit en termes de survie globale ou de PFS, l'impact de BVB semble significativement positif. La survie globale médiane de la population ayant reçu au moins une fois BVB est de plus de 20 mois contre 13,5 mois pour les patients n'en ayant jamais reçu (p=0.00654). Cependant, l'intérêt de BVB semble décroître à long terme avec une survie égale voir moindre. Mais le nombre de patients à ce stade étant très réduit, l'interprétation de ce phénomène est difficile. Les PFS des patients ayant reçu BVB en 1ère et 2nde récidive parassent supérieures : 5,5 mois avec BVB en traitement de 1ère récidive vs 3.1 mois sans BVB (p=0,0025) et 5,7 mois avec BVB en traitement de 2nde récidive vs 2 mois sans BVB (p=0,0462). Il existe un manque de puissance des résultats observés en 2nde récidive car l'échantillon considéré est plus petit qu'en 1ère récidive. Seule une étude prospective permettrait d'affirmer les tendances observées dans cet échantillon de patients.

Les survies globales ont été analysées en répartissant les patients selon leur IK au moment de la 1ère récidive. Les courbes se croisant à certains moments, nous ne pouvons vraiment affirmer qu'un IK est distinct des autres, les survies sont justes significativement différentes. Une hypothèse serait qu'un meilleur IK au moment de la 1ère rechute, améliorerait la survie globale surtout lorsque l'on compare les groupes des valeurs extrêmes (IK<50 et IK>90). Cette influence de l'IK au diagnostic a déjà été mise en avant dans la littérature comme facteur pronostic essentiel (28).

Lorsque l'on scinde la population en 3 catégories d'âges au diagnostic (<50ans, 50-70ans et >70ans), les 3 courbes de survie globale ne sont pas significativement différentes (p=0,5486) et s'entrecroisent. Les plus de 70 ans sembleraient présenter une survie à long terme (<1 an) plus démarquée. Cependant dans notre population, l'âge au diagnostic n'influerait pas sur la survie globale. Pour certains auteurs, l'âge du patient serait à considérer en cas de nouvelle intervention chirurgicale et plus globalement pour la prise de décision sur la stratégie thérapeutique à adopter en cas de récidive (14) (16).

V. Conclusion - Perspectives

L'étude multicentrique rétrospective réalisée rentre dans une dynamique du groupe NENO de mise en commun des savoirs et pratiques. Ce travail a permis de décrire la prise en charge de récidive de GBM chez 133 patients dans trois villes du Nord Est : Nancy, Reims et Strasbourg.

Au-delà de toute interprétation ou extrapolation des données recueillies, l'étude a pour objectif la description la plus complète possible de la prise en charge des récidives de GBM et notamment de la place du Bévacizumab dans cette prise en charge. En effet, il n'existe à ce jour pas de réelles recommandations ou de standard de prise en charge pour les récidives de GBM.

L'impact des traitements de récidive sur la survie ou sur le statut clinique (variation d'IK) a été évalué dans sa globalité sans différencier les multiples stratégies appliquées. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'impact du Bévacizumab. Dans notre population, cet inhibiteur de la néo-angiogénèse trouve sa place dans la prise en charge des récidives de GBM,. Bévacizumab montre des résultats prometteurs en termes de survie globale et de PFS. Cependant les écarts-types considérables, les importantes variations interindividuelles et les effectifs parfois fluctuants montrent que ces observations sont à prendre avec beaucoup de précautions.

Conscient des biais et limites de cette étude, la fiabilité des résultats reste à être démontrée et soutenue grâce à des études randomisées prospectives et ciblées sur l'évaluation d'un traitement en particulier ou sur une stratégie de prise en charge (réirradiation, réintervention, type de chimiothérapie ou inhibiteur de la néo-angiogénèse). En attendant, ce travail de thèse pourra servir de premier pas vers l'élaboration d'une base référentielle pour les travaux prospectifs à venir du groupe NENO.

BIBLIOGRAPHIE

1. **FIGARELLA-BRANGER, D et BOUVIER, C.** Classification anatomopathologique des gliomes : faits et controverses. *Bull Cancer,* 2005, Vol. 92, 4, pp. 301-9.

2. **BRANDES, A, et al.** Glioblastoma in adults. *Critical Reviews in Oncology/Hematology,* 2008, Vol. 67, pp. 139-52.

3. **PSIMARAS, D et DELATTRE, JY.** Perspectives in diagnosis and management of malignant gliomas. *Cancer / Radiothérapie,* 2008, Vol. 12, pp. 695-700.

4. **STUPP, R, et al.** Un guide pratique au traitement des gliomes. *Bull Cancer,* 2007, Vol. 94, 9, pp. 817-22.

5. **HOTTINGER, AF et STUPP, R.** Stratégies thérapeutiques pour le traitement des gliomes. *Revue Neurologique,* 2008, Vol. 164, pp. 523-30.

6. **BALDI, I, et al.** Epidémiologie des glioblastomes. *Neurochirurgie,* 2010, Vol. 56, pp. 433-40.

7. **LOISEAU, H, et al.** Epidémiologie des tumeurs cérébrales primitives. *Revue Neurologique,* 2009, Vol. 165, pp. 650-70.

8. **TAILLIBERT, S, PEDRETTI, M et SANSON, M.** Classification actuelle des gliomes. *Presse Med,* 2004, Vol. 33, 18, pp. 1274-77.

9. **FIGARELLA-BRANGER, D, et al.** Morphological classification of glioblastomas. *Neurochirurgie,* 2010, Vol. 56, pp. 459-63.

10. **GUIU, S, et al.** Bevacizumab/Irinotecan. An active treatment for reccurrent high grade gliomas : preliminary results of an ANOCEF multicenter study. *Revue Neurologique,*2008, Vol. 164, pp. 588-94.

11. **HEGI, M, et al.** MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *The New England Journal of Medicine,* 2005, Vol. 352, pp. 997-1003.

12. **NISHIKAWA, R.** Standard Therapy for Glioblastoma - A Review of Where We Are. *Neurol Med Chir,* 2010, Vol. 50, pp. 713-9.

13. **CLARKE, J, BUTOWSKI, N et CHANG, S.** Recent Advances in Therapy for Glioblastoma. *Arch Neurol (reprinted),* 2010, Vol. 67, pp. 279-83.

14. **NIYAZI, M, et al.** Therapeutic options for recurrent malignant glioma. *Radiotherapy and Oncology,* 2011, Vol. 98, pp. 1-14.

15. **MILANO, M, et al.** Patterns and timing of recurrence after temozolomide-based chemoradiation for glioblastoma. *Int. J. Radiation Oncolgy Biol. Phys,* 2009, Vol. 78, 4, pp. 1147-55.

16. **EASAW, JC, et al.** Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Current Oncology,* 2011, Vol. 18, 3, pp. 126-36.

17. **REITHMEIER, T, et al.** BCNU for recurrent glioblastoma multiforme : efficacy, toxicity and prognostic fators. *BMC Cancer,* 2010, Vol. 10, 30, pp. 1-8.

18. **RAJAN, B, ROSS, G et LIM, C.** Survival in patients with recurrent glioma as a measure of treatment efficacy - pronostic factors following nitrosourea chemotherapy. *Eur J Cancer,* 1994, Vol. 30A, pp. 1809-15.

19. **Network, National Comprehensive Cancer.** *NCCN Cilnical Practice Guidelines in Oncology : Central Nervous System Cancers,* 2011. 2.2011.

20. **BAI, R-Y, STAEDTKE, V et RIGGINS, G J.** Molecular targeting of glioblastoma : Drug discovery and therapies. *Trends in Molecular Medicine,* 2011, Vol. 678, pp. 1-12.

21. **NORDEN, A, DRAPPATZ, J et WEN, P.** Novel anti-angiogenic therapies for malignant gliomas. *Lancet Neurol,* 2008, Vol. 7, 12, pp. 1152-60.

22. **MOUSTAKAS, A et KREISL, T.** New treatment options in the management of glioblastoma multiforne : a focus on bevacizumab. *OncoTargets and Therapy,* 2010, Vol. 3, pp. 27-38.

23. **VREDENBURGH, J, et al.** Bevacizumab Plus Irinotecan in Recurrent Glioblastoma Multiforme. *Journal of Clinical Oncology.* 2007, Vol. 25, pp. 4722-29.

24. **FRIEDMAN, H, et al.** Bevacizumab Alone and in Combination With Irinotecan in Recurrent Glioblastoma. *J Clin Oncol,* 2009, Vol. 27, 28, pp. 4733-40.

25. **HOFER, S, et al.** Clinical outcome with bevacizumab in patients with recurrent high-grade glioma treated outside clinical trials. *Acta Oncologica,* 2011, Vol. 50, pp. 630-5.

26. *Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0.* US department of Health and Human Services, National institutes of Health. 2010.

27. **LONJON, N, et al.** Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Etud rétrospective sur quantre anx aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature. *Neurochirurgie,* 2010, Vol. 56, pp. 36-42.

28. **DELION, M, et al.** Etudes des glioblastomes incidens de mai 2006 à mai 2007, Angers-Nice. *Neurochirurgie,* 2010, Vol. 56, pp. 499-502.

29. **LONJON, M, et al.** Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. *Neurochirurgie,* 2010, Vol. 56, pp. 449-54.

30. **MINNITI, G, et al.** Patterns of failure and comparison of different target volume delineations in patiens with glioblastoma treated with conformal radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide. *J Neuro-oncol,* 2010, Vol. 97, pp. 377-81.

31. **IWAMOTO, F M, et al.** Patterns of relapse after bevacizumab failure in reccurent glioblastoma. *Neurology,* 2009, Vol. 73, pp. 1200-6.

32. **HENRIKSSON, R, ASKLUND, T et POULSEN, H.** Impact of therapy on quality of life, neurocognitive function and their correlates in glioblastoma multiforme : a review. *J Neuro-oncol,* 2011, Vol 104, pp. 639-46.

- Référentiel de neuro-oncologie de l’adulte, OncoLor.org, révisé le 13 mars 2009.

- Résumé des caractéristiques du produit Bévacizumab, Vidal®, 2011.

- Résumé des caractéristiques du produit Irinotécan, Vidal®, 2011.

ANNEXES

Annexe 1 : Questionnaire pages 1 à 6…… Pages 96-101

Annexe 2 : Repères chronologiques de l'étude……. Page 102

Annexe 1 : Questionnaire page 1

PRISE EN CHARGE DES RECIDIVES DE GLIOBLASTOMES

Groupe NEMO

Caractéristiques du patient

1. Numéro de la fiche

2. Initiales du patient

3. Date de recueil

4. Ville

○ 1. Dijon ○ 2. Besançon ○ 3. Nancy
○ 4. Strasbourg ○ 5. Colmar ○ 6. Reims
○ 7. Amiens

5. Genre

○ 1. Masculin ○ 2. Féminin

6. Date de naissance

7. Code postal lieu de naissance

8. Code postal du lieu de résidence

9. Antécédents pathologies digestives

☐ 1. Perforation colique ☐ 2. Maladie de crohn
☐ 3. Hémorroïdes ☐ 4. Ulcère-gastrite
☐ 5. Aucun ☐ 6. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum)

10. Si 'autres', précisez :

11. Antécédents cardio-vasculaires

☐ 1. HTA ☐ 2. MVE ☐ 3. AVC ☐ 4. Arythmie
☐ 5. Aucun ☐ 6. Autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum)

12. Autres antécédents CV

13. Autres Antécédents

14. Traitements de fond (hors ttt à visée oncologique)

☐ 1. Antidiabétique oral
☐ 2. Antihypertenseur
☐ 3. Antiépileptique
☐ 4. Cortocoïdes
☐ 5. Antalgiques
☐ 6. AINS
☐ 7. Antidépresseurs
☐ 8. Anxiolytiques
☐ 9. Antiagrégant plaquettaire
☐ 10. Antiémétiques
☐ 11. Anticoagulant préventif (BPM)
☐ 12. Anticoagulant curatif (BPM)
☐ 13. AVK
☐ 14. IPP
☐ 15. Aucun
☐ 16. Autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

15. Si 'autres', précisez :

16. Taille (Cm)

17. Poids (kg)

Histoire de la maladie

18. Date du diagnostic

C'est à dire : date de la biopsie ou du résultat anapath

19. Localisation

○ 1. frontale ○ 2. temporale
○ 3. occipitale ○ 4. pariétale
○ 5. fronto-temporale ○ 6. occipito-frontale
○ 7. fronto-pariétale ○ 8. occipito-temporale
○ 9. temporo-pariétale ○ 10. occipito-pariétale
○ 11. NR ○ 12. autres

20. Si 'autres', précisez :

21. Type de tumeur

○ 1. Monofocale ○ 2. Bifocale ○ 3. Multifocale
○ 4. NR

22. Signes révélateurs

☐ 1. HTIC
☐ 2. épilepsie
☐ 3. aphasie
☐ 4. paralysie
☐ 5. hémianesthésie
☐ 6. hémianopsie
☐ 7. troubles cognitifs
☐ 8. troubles de la marche ou de l'équilibre
☐ 9. troubles mnésiques
☐ 10. NR
☐ 11. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

23. Si 'autres', précisez :

Annexe 1 : Questionnaire page 2

24. Indice de karnofsky au diagnostic

Prise en charge initiale

25. Date de la prise en charge initiale

C'est la date de l'exérèse ou de la RT ou de la CT

26. Biopsie sans exérèse

○ 1. Oui ○ 2. Non

27. Chirurgie = exérèse

○ 1. oui ○ 2. non

attention à différencier de la biopsie

28. Intervention chirurgicale

☐ 1. Biopsie
☐ 2. Exérèse partielle
☐ 3. Exérèse totale
☐ 4. Pose d'un implant de Gliadel

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)
La question n'est pertinente que si Chirurgie = exérèse = "oui"

29. Radiothérapie

○ 1. oui ○ 2. non

La réponse est obligatoire

30. Date de fin de la radiothérapie

La question n'est pertinente que si Radiothérapie = "oui"

31. Type de radiothérapie

○ 1. seule
○ 2. seule puis suivie TMZ
○ 3. protocole Stupp
○ 4. Concomitante avec autre CT que TMZ seul
○ 5. seule puis autre CT

La question n'est pertinente que si Radiothérapie = "oui"

32. Dosimétrie en Gy par fraction de RT

La question n'est pertinente que si Radiothérapie = "oui"

33. Dosimétrie totale de la radiothérapie reçue (Gy)

La question n'est pertinente que si Radiothérapie = "oui"

34. Nombre de cures de TMZ initial

La question n'est pertinente que si Type de radiothérapie = "seule puis suivie TMZ" ou Type de radiothérapie = "protocole Stupp"

35. Chimiothérapie

○ 1. oui ○ 2. non

La réponse est obligatoire

36. Type de chimiothérapie

○ 1. TMZ seul ○ 2. Protocole Stupp ○ 3. PCV
○ 4. BCNU ○ 5. autre

La question n'est pertinente que si Chimiothérapie = "oui" ou Type de radiothérapie = "seule puis suivie TMZ" ou Type de radiothérapie = "protocole Stupp" ou Type de radiothérapie = "Concomitante avec autre CT que TMZ seul"

37. Si 'autre', précisez :

38. Type de corticoïdes initiés

○ 1. per os ○ 2. iv ○ 3. pas de corticoïdes

39. Dose de corticoïdes juste avant la 1ère recidive(mg)

La question n'est pertinente que si type de corticoïdes initiés = "per os" ou type de corticoïdes initiés = "iv"

40. Type d'anti-épileptique

☐ 1. Inducteur enzymatique (AEIE)
☐ 2. Non inducteur enzymatique (AENIE)
☐ 3. Pas d'antiépileptique

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

41. Date de la dernière prise du ttt initial (ou de la fin de la prise en charge initiale)

Prise en charge de la première récidive

42. Date de la récidive 1

43. Indice de Karnofsky lors initiation TTT 1

44. Type de récidive

○ 1. clinique ○ 2. radiologique
○ 3. clinique et radiologique ○ 4. NA

45. Caractéristique de la progression radiologique initiale

○ 1. locale ○ 2. multifocale ○ 3. métastatique
○ 4. diffus ○ 5. méningée ○ 6. NA

La question n'est pertinente que si Type de récidive = "radiologique" ou Type de récidive = "clinique et radiologique"

46. Traitement de la récidive

☐ 1. Chirurgie ☐ 2. RT
☐ 3. CT ☐ 4. chir – RT
☐ 5. RT – CT ☐ 6. chir – CT
☐ 7. chir – RT + CT ☐ 8. soins palliatifs
☐ 9. NA ☐ 10. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)

47. Si 'Autre', précisez :

48. Date TTT récidive 1

Annexe 1 : Questionnaire page 3

49. Chimiothérapie utilisée

- ○ 1. TMZ
- ○ 2. BI
- ○ 3. AVASTIN
- ○ 4. PCV
- ○ 5. Mupharan
- ○ 6. TMZ + AVASTIN
- ○ 7. MUPHORAN + AVASTIN
- ○ 8. autres

La question n'est pertinente que si Traitement de la récidive "CT" ou Traitement de la récidive "RT + CT" ou Traitement de la récidive "chir + CT" ou Traitement de la récidive "chir + RT + CT"

50. Si 'autres", précisez :

51. Schéma et Posologie de la CT 1

52. Réirradiation / Réintervention

- ○ 1. Réirradiation ○ 2. Réintervention ○ 3. NA

53. Si réirradiation, dosimétrie reçue (Gy)1

La question n'est pertinente que si Réirradiation / Reintervention "Réirradiation"

54. Bonne tolérance du ttt 1

- ○ 1. Oui ○ 2. Non ○ 3. NR

55. Effet(s) indésirable(s) du traitement de la récidive 1

- ☐ 1. nausée vomissement III
- ☐ 2. nausée / vomissement IV
- ☐ 3. diarrhée III
- ☐ 4. diarrhée IV
- ☐ 5. hémorragie III
- ☐ 6. hémorragie IV
- ☐ 7. troubles cutanés III (ulcération)
- ☐ 8. troubles cutanés IV (Nécrose)
- ☐ 9. alopécie complète III
- ☐ 10. alopécie réversible IV
- ☐ 11. nausée
- ☐ 12. Leucopénie III
- ☐ 13. Leucopénie IV
- ☐ 14. Thrombopénie III
- ☐ 15. Thrombopénie IV
- ☐ 16. Infection fébrile
- ☐ 17. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

56. Si 'autres", précisez :

57. Effet(s) indésirable(s) lié(s) à bevacizumab 1

- ☐ 1. HTA
- ☐ 2. protéinurie
- ☐ 3. saignement intratumoral
- ☐ 4. accident ischémique
- ☐ 5. MVTP
- ☐ 6. autre
- ☐ 7. aucun
- ☐ 8. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (5 au maximum).
La question n'est pertinente que si Chimiothérapie utilisée "BI" ou Chimiothérapie utilisée "TCHNIV"

58. Si 'autre', précisez :

59. Variation corticothérapie 1

- ○ 1. Augmentation ○ 2. Diminution ○ 3. Changement
- ○ 4. Stabilisation ○ 5. Arrêt ○ 6. NA

60. Variation antiépileptique1

- ☐ 1. Augmentation ☐ 2. Diminution ☐ 3. Changement
- ☐ 4. Stabilisation ☐ 5. Arrêt ☐ 6. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum).

61. Variation fréquence crise épilepsie 1

- ○ 1. Augmentation ○ 2. Diminution ○ 3. Stabilisation
- ○ 4. Arrêt ○ 5. NA

62. Indice de Karnofsky après TTT 1

63. Variation de l'indice karnofsky 1

- ☐ 1. Augmentation ☐ 2. Stabilisation ☐ 3. Diminution
- ☐ 4. NR

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

64. Réponse clinique 1

- ☐ 1. Amélioration ☐ 2. Stabilisation ☐ 3. Dégradation
- ☐ 4. NR

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

65. Réponse radiologique 1

- ○ 1. Diminution taille tumorale ○ 2. Stabilisation
- ○ 3. Progression ○ 4. Inévaluable
- ○ 5. Non mesurée

66. Date arrêt ttt récidive 1

67. Nombre total d'actes du TTT 1

68. Raison(s) arrêt du TTT 1

- ☐ 1. AEG
- ☐ 2. dégradation neurologique
- ☐ 3. dégradation clinique
- ☐ 4. échappement thérapeutique
- ☐ 5. progression radiologique
- ☐ 6. intolérance
- ☐ 7. refus du traitement
- ☐ 8. fin du traitement
- ☐ 9. NA
- ☐ 10. autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

69. Si 'autre', précisez :

70. Indice de Karnofsky arrêt TTT1

71. Type de progression sous TTT 1

- ○ 1. clinique ○ 2. radiologique
- ○ 3. clinique et radiologique ○ 4. NA

Annexe 1 : Questionnaire page 4

72. Caractéristique de la progression radiologique 1

○ 1. locale ○ 2. multilocale ○ 3. métastatique
○ 4. diffus ○ 5. méningée ○ 6. NA

La question n'est pertinente que si Type de progression sous TTT 1 "radiologique" ou Type de progression sous TTT 1 : "clinique et radiologique"

73. Type de corticoïdes à la fin de TTT 1

○ 1. Per os ○ 2. IV ○ 3. NA

74. Dose de corticoïdes après TTT 1

La question n'est pertinente que si Type de corticoïdes à la fin de TTT 1 = "NA"

Prise en charge de la seconde récidive

75. Date de la récidive 2

76. Indice de Karnofsky lors initiation TTT 2

77. Type de récidive 2

○ 1. clinique ○ 2. radiologique
○ 3. clinique et radiologique ○ 4. NA

78. Traitement de la récidive 2

○ 1. Chirurgie ○ 2. RT
○ 3. CT ○ 4. chir + RT
○ 5. RT + CT ○ 6. chir + CT
○ 7. chir + RT + CT ○ 8. soins palliatifs
○ 9. NA ○ 10. Autre

79. Si 'Autre', précisez :

80. Date du 1ll récidive 2

81. Chimiothérapie utilisée2

○ 1. TMZ
○ 2. BI
○ 3. AVASTIN seul
○ 4. PCV
○ 5. Muphoran
○ 6. TMZ + AVASTIN
○ 7. MUPHORAN + AVASTIN
○ 8. autres

La question n'est pertinente que si Traitement de la récidive 2 "CT" ou Traitement de la récidive 2 "RT + CT" ou Traitement de la récidive 2 "chir + CT" ou Traitement de la récidive 2 "chir + RT + CT"

82. Si 'autres', précisez :

83. Schéma et Posologie de la CT 2

84. Réirradiation / Réintervention 2

○ 1. Réirradiation ○ 2. Réintervention ○ 3. NA

85. Si réirradiation, dosimétrie reçue (Gy)2

La question n'est pertinente que si Réirradiation / Réintervention 2 "Réirradiation"

86. Bonne tolérance au ttt 2

○ 1. Oui ○ 2. Non ○ 3. NR

87. Effets indésirables du traitement 2

☐ 1. nausée / vomissement III
☐ 2. nausée / vomissement IV
☐ 3. diarrhée III
☐ 4. diarrhée IV
☐ 5. hémorragie III
☐ 6. hémorragie IV
☐ 7. troubles cutanés III (ulcération)
☐ 8. troubles cutanés IV (Nécrose)
☐ 9. alopécie complète III
☐ 10. alopécie réversible IV
☐ 11. mucite
☐ 12. Leucopénie III
☐ 13. Leucopénie IV
☐ 14. Thrombopénie III
☐ 15. Thrombopénie IV
☐ 16. Infection fébrile
☐ 17. autres

Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum).

88. Effet(s) indésirable(s) lié(s) à Bévacizumab 2

☐ 1. HTA ☐ 2. protéinurie
☐ 3. saignement intratumoral ☐ 4. accident ischémique
☐ 5. MVTE ☐ 6. autre
☐ 7. aucun ☐ 8. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (3 au maximum)
La question n'est pertinente que si Chimiothérapie utilisée2 "BI" ou Chimiothérapie utilisée2 "AVASTIN seul"

89. Variation corticothérapie 2

☐ 1. Augmentation ☐ 2. Diminution ☐ 3. Changement
☐ 4. Stabilisation ☐ 5. Arrêt ☐ 6. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

90. Variation antiépileptique 2

☐ 1. Augmentation ☐ 2. Diminution ☐ 3. Changement
☐ 4. Stabilisation ☐ 5. Arrêt ☐ 6. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum).

91. Variation fréquence crise épilepsie 2

○ 1. augmentation ○ 2. diminution ○ 3. stabilisation
○ 4. arrêt ○ 5. NA

92. Indice de Karnofsky après TTT 2

93. Variation de l'indice karnofsky 2

☐ 1. Augmentation ☐ 2. Stabilisation ☐ 3. Diminution
☐ 4. NA ☐ 5. NR

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)

Annexe 1 : Questionnaire page 5

94. Réponse clinique 2
○ 1. Amélioration ○ 2. Stabilisation ○ 3. Dégradation
○ 4. NR

95. Réponse radiologique 2
○ 1. Diminution taille tumorale ○ 2. Stabilisation
○ 3. Progression ○ 4. Inévaluable
○ 5. Non mesurable

96. Date arrêt ttt récidive 2

97. Raison(s) arrêt du TTT 2
☐ 1. AEG
☐ 2. dégradation neurologique
☐ 3. dégradation clinique
☐ 4. échappement thérapeutique
☐ 5. progression radiologique
☐ 6. intolérance
☐ 7. refus du traitement
☐ 8. fin du traitement
☐ 9. NA
☐ 10. autre
Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum)

98. Si 'autre', précisez :

99. Nombre total d'actes du TTT 2

100. Indice de Karnofsky arrêt TTT 2

101. Type de progression sous TTT 2
○ 1. clinique ○ 2. radiologique
○ 3. clinique et radiologique ○ 4. NA

102. Caractéristique de la progression radiologique 2
○ 1. locale ○ 2. multifocale ○ 3. métastatique
○ 4. diffus ○ 5. mélangée
La question n'est pertinente que si Type de progression sous TTT 2 "radiologique" ou Type de progression sous TTT 2 "clinique et radiologique"

103. Type de corticoïdes à la fin de TTT 2
○ 1. Peros ○ 2. IV ○ 3. NA

104. Dose de corticoïdes après TTT 2 (mg)
La question n'est pertinente que si Type de corticoïdes à la fin de TTT 2 = "Oui"

Prise en charge de la troisième récidive

105. Date de la récidive 3

106. Indice de Karnofsky lors initiation TTT 3

107. Type de récidive 3
☐ 1. clinique ☐ 2. radiologique
☐ 3. clinique et radiologique ☐ 4. NA
Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)

108. Traitement de la récidive 3
○ 1. Chirurgie ○ 2. RT
○ 3. CT ○ 4. chir + RT
○ 5. RT + CT ○ 6. chir + CT
○ 7. chir + RT + CT ○ 8. soins palliatifs
○ 9. NA ○ 10. Autre

109. Si 'Autre', précisez :

110. Date du TTT récidive 3

111. Chimiothérapie utilisée3
○ 1. TMZ
○ 2. BI
○ 3. AVASTIN seul
○ 4. PCV
○ 5. Muphoran
○ 6. TMZ + AVASTIN
○ 7. MUPHORAN + AVASTIN
○ 8. autres

112. Si 'autres', précisez :

113. Schémas et Posologie de la CT 3

114. Réirradiation / Réintervention 3
○ 1. Réirradiation ○ 2. Reintervention ○ 3. NA

115. Si réirradiation, dosimétrie reçue (Gy)3
La question n'est pertinente que si Réirradiation / Réintervention 3 "Réirradiation"

116. Bonne tolérance du ttt 3
○ 1. Oui ○ 2. Non ○ 3. NR

117. Effets indésirables du traitement 3
☐ 1. nausée + vomissement III
☐ 2. nausée + vomissement IV
☐ 3. diarrhée III
☐ 4. diarrhée IV
☐ 5. hémorragie III
☐ 6. hémorragie IV
☐ 7. troubles cutanés III (ulcération)
☐ 8. troubles cutanés IV (Nécrose)
☐ 9. alopécie complète III
☐ 10. alopécie réversible IV
☐ 11. nausée
☐ 12. Leucopénie III
☐ 13. Leucopénie IV
☐ 14. Thrombopénie III
☐ 15. Thrombopénie IV
☐ 16. Infection fébrile
☐ 17. autres
Vous pouvez cocher plusieurs cases (6 au maximum)

Annexe 1 : Questionnaire page 6

118. Effet(s) indésirable(s) lié(s) à bévacizumab 3

☐ 1. HTA ☐ 2. protéinurie
☐ 3. saignement intratumoral ☐ 4. accident ischémique
☐ 5. MVTE ☐ 6. autre
☐ 7. aucun ☐ 8. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (8 au maximum)
La question n'est pertinente que si Chimiothérapie utilisée3 = "B/I" ou Chimiothérapie utilisée3 = "AVASTIN seul"

119. Variation corticothérapie 3

☐ 1. Augmentation ☐ 2. Diminution ☐ 3. Changement
☐ 4. Stabilisation ☐ 5. Arrêt ☐ 6. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)

120. Variation antiépileptique 3

☐ 1. Augmentation ☐ 2. Diminution ☐ 3. Changement
☐ 4. Stabilisation ☐ 5. Arrêt ☐ 6. NA

Vous pouvez cocher plusieurs cases (2 au maximum)

121. Variation fréquence crise épilepsie 3

○ 1. augmentation ○ 2. diminution ○ 3. stabilisation
○ 4. arrêt ○ 5. NA

122. Indice de Karnofsky après TTT 3

123. Variation de l'indice karnofsky 3

○ 1. Augmentation ○ 2. Stabilisation ○ 3. Diminution
○ 4. NA ○ 5. NR

124. Réponse clinique 3

○ 1. Amélioration ○ 2. Stabilisation ○ 3. Dégradation
○ 4. NR

125. Réponse radiologique 3

○ 1. Diminution taille tumorale ○ 2. Stabilisation
○ 3. Progression ○ 4. Inévaluable
○ 5. Non mesurable

126. Date arrêt ttt récidive 3

127. Raison(s) arrêt du TTT 3

☐ 1. AEG
☐ 2. dégradation neurologique
☐ 3. dégradation clinique
☐ 4. échappement thérapeutique
☐ 5. progression radiologique
☐ 6. intolérance
☐ 7. refus du traitement
☐ 8. fin du traitement
☐ 9. NA
☐ 10. autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum).

128. Si 'autre', précisez :

129. Nombre total d'atm du TTT 3

130. Indice de Karnofsky arrêt TTT 3

131. Type de progression sous TTT 3

○ 1. clinique ○ 2. radiologique
○ 3. clinique et radiologique ○ 4. NA

132. Caractéristique de la progression radiologique 3

○ 1. locale ○ 2. multifocale ○ 3. métastatique
○ 4. diffus ○ 5. méningée

La question n'est pertinente que si Type de progression sous TTT 3 "radiologique" ou Type de progression sous TTT 3 "clinique et radiologique"

133. Type de corticoïdes à la fin de TTT 3

○ 1. Per os ○ 2. IV ○ 3. NA

134. Dose de corticoïdes après TTT 3

La question n'est pertinente que si Type de corticoïdes à la fin de TTT 3 = "A1"

Fin de la prise en charge - Suivi après B/I

135. Date de la dernière consultation médicale

136. Date du décès

137. Date de la dernière prise de chimiothérapie

138. Traitement effectué après B/I ou avastin seul

☐ 1. chirurgie ☐ 2. RT
☐ 3. CT ☐ 4. chir + RT
☐ 5. RT + CT ☐ 6. chir + CT
☐ 7. chir + RT + CT ☐ 8. soins palliatifs
☐ 9. en cours ☐ 10. NA
☐ 11. Autre

Vous pouvez cocher plusieurs cases (4 au maximum)

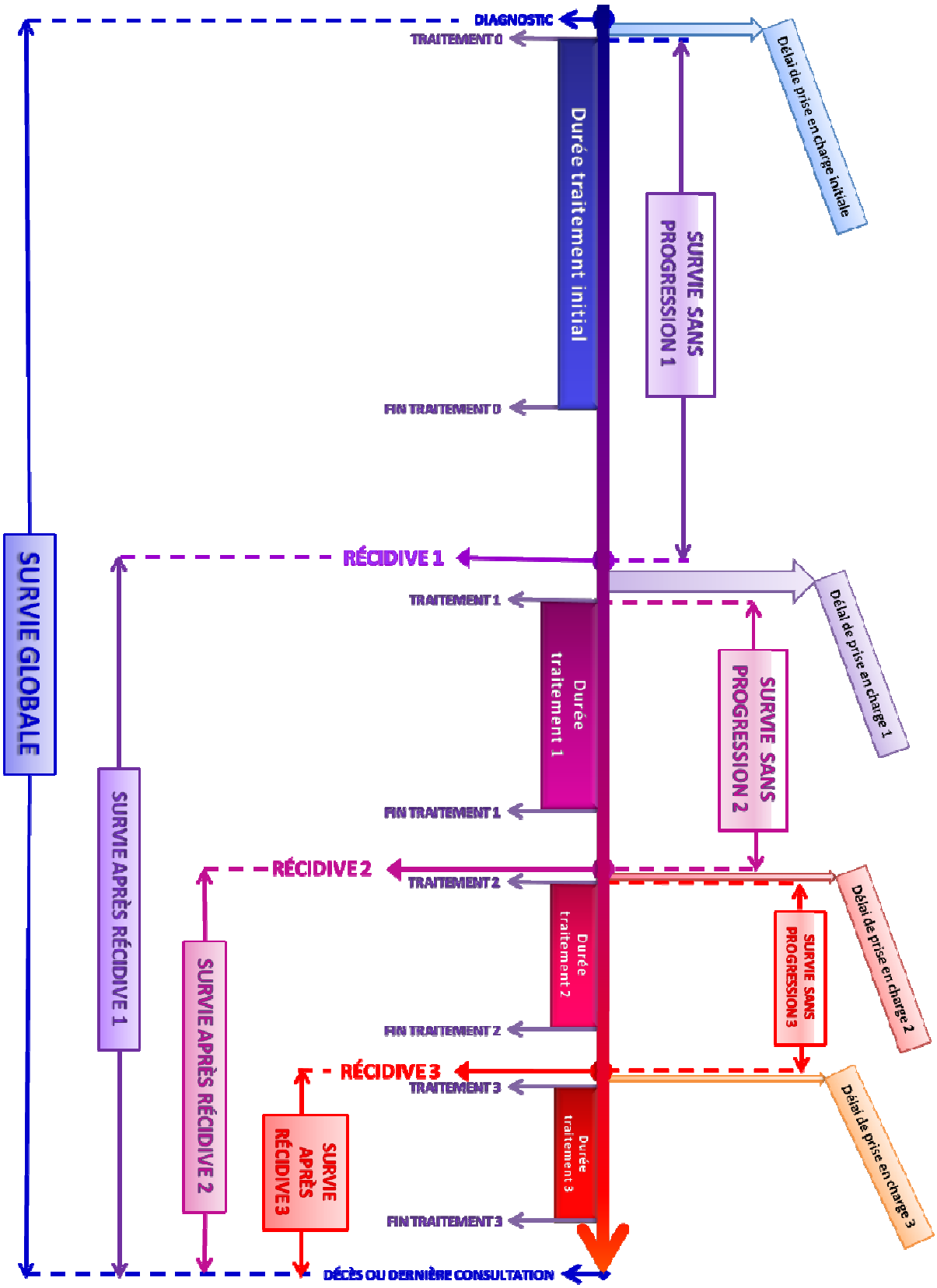
139. Si 'Autre', précisez :

140. Nombre de ligne de TTT après AVA OU B/I (hors soins palliatifs)

141. Nombre de récidive(s) traitée(s) (hors soins palliatifs)

142. COMMENTAIRES

<u>Annexe 2 : Repères chronologiques de l'étude :</u> figure réalisée à l'échelle des moyennes des différentes durées observées dans notre population**.**



DEMANDE D'IMPRIMATUR

Date de soutenance : 24 octobre 2011

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

présenté par BARTECKI LANHER PERRINE

Sujet :

Prise en charge des récidives de glioblastomes : place de la chimiothérapie.
Etude descriptive rétrospective au sein de 3 centres du groupe N.E.N.O. (Nord Est Neuro-Oncologie)

Jury :

Président : MAINCENT PHILIPPE, Professeur

Directeurs : TAILLANDIER LUC, Neuro-oncologue
HASSANI KAHINA, Pharmacien hospitalier

Juges : NOIREZ VERONIQUE, Pharmacien hospitalier
PERUZZI PHILIPPE, Neurochirurgien
UBEAUD-SEQUIER GENEVIEVE, Professeur

Vu,

Nancy, le 21 Septembre 2011

Le Président du Jury — Le Directeur de Thèse

M. Ph. MAINCENT — M. Luc TAILLANDIER — Kahina HASSANI

Vu et approuvé,

Nancy, le 26.09.2011

Doyen de la Faculté de Pharmacie
de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

UNIVERSITE HENRI POINCARE NANCY 1 - FACULTE de PHARMACIE

Francine PAULUS

Vu,

Nancy, le 30.9.2011

Le Président de l'Université Henri Poincaré - Nancy 1,

Pour le Président
et par Délégation,
La Vice-Présidente du Conseil
des Etudes et de la Vie Universitaire,

Jean-Pierre FINANCE

N° d'enregistrement : 3782.

N° d'identification :

TITRE

Prise en charge des récidives de glioblastomes : Place de la chimiothérapie. Etude descriptive rétrospective au sein de trois centres du groupe N.E.N.O. (Nord Est Neuro-oncologie).

Thèse soutenue le 24 Octobre 2011
Par Perrine Bartecki Lanher

RESUME :

Les glioblastomes (GBM) sont des tumeurs primitives du système nerveux central de mauvais pronostic. Leur prise en charge initiale est aujourd'hui bien codifiée chez les patients de moins de 70 ans. Il s'agit de l'utilisation du Témozolomide et de la radiothérapie dans le cadre du protocole dit de « *Stupp* » (4). L'échappement au Témozolomide est, sauf exceptions, constant et les chimiothérapies de seconde ligne ne font pas consensus. Elles offrent des taux de réponse de l'ordre de 5 à 20% sans bénéfice clinique documenté et avec une tolérance souvent médiocre (2). Depuis 2007, les thérapies à visée anti-angiogénique et notamment le Bévacizumab (BVB) sont venues s'ajouter à l'arsenal thérapeutique « conventionnel ».

L'objectif de ce travail rétrospectif est de décrire la prise en charge de patients atteints de glioblastomes, dans trois villes du Nord-Est : Nancy, Reims et Strasbourg. Nous nous sommes particulièrement intéressés à l'impact de l'utilisation de BVB sur la survie.

Cette étude concerne des patients dont le diagnostic a été établi entre 2006 et 2008. Au total 321 dossiers ont été étudiés ; nous n'avons retenus que les patients ayant eu au moins une récidive de GBM traitée, soit 133 dossiers. Le sex-ratio homme/femme est de 2,5, l'âge moyen au diagnostic est de 58 ans. Les principaux signes révélateurs de la maladie sont l'hypertension intracrânienne et l'épilepsie. La prise en charge initiale consiste, pour une majorité de patient (64 %) en une exérèse chirurgicale et 86,2% des patients ont suivi un protocole Stupp. Pour plus de 50% des patients, le diagnostic de chaque récidive a été établi à la fois cliniquement et radiologiquement. Les autres patients ont soit montré uniquement des signes cliniques de récidive soit des signes de progression radiologique. La progression radiologique est principalement locale pour les trois récidives. En écartant les patients ayant reçu des soins palliatifs, la quasi-totalité des patients en récidive a été traitée par chimiothérapie : 95% des patients en 1ère récidive (n=126/133), 95% en 2nde récidive (n=69/73) et 100% en 3ème récidive (n=26/26). Seuls quelques patients ont été réopérés (n=7 en 1ère récidive et n=2 en 2nde récidive) ou réirradiés (n=11 en 1ère récidive, n=4 en 2nde récidive et n=2 en 3ème récidive).

Si l'on considère Bévacizumab (BVB), on constate qu'il est utilisé dans un tiers à la moitié des cas selon le rang de la récidive considérée. BVB est utilisé seul ou en association à un autre cytotoxique.

La réponse aux différents traitements est variable avec une augmentation des non-répondeurs au fur et à mesure des lignes de traitements. L'influence de l'indice de Karnofsky ou de l'âge au diagnostic sur la survie n'a pas été démontrée dans ce travail. Dans cette population et quelque soit la prise en charge de la récidive, la médiane de survie globale est d'environ 18 mois [5-50 mois]. Chez les patients ayant reçu BVB à un moment de leur prise en charge, la survie globale médiane est de plus de 20 mois [7-50 mois] et est significativement différente de celle observée pour les patients qui n'ont pas reçu BVB qui est de 13,5 mois [5-41 mois]. Les survies sans progression (PFS) semblent significativement différentes entre les patients qui ont reçu BVB et ceux qui n'en ont pas eu : la PFS jusqu'à la 2nde récidive est de 5,5 mois avec BVB contre 3,1 mois sans BVB et la PFS jusqu'à la 3ème récidive est de 5 mois avec BVB contre 2 mois sans BVB. Cependant, les résultats observés ne permettent pas de conclure sur une réelle amélioration de la PFS apportée par BVB, surtout à long terme.

Ce travail s'inscrit dans la dynamique des projets du groupe NENO (Nord Est Neuro-Oncologie), visant à standardiser les pratiques professionnelles et à construire des référentiels de neuro-oncologie rationnels. Seule des études randomisées prospectives permettront de définir une stratégie de choix pour la prise en charge des récidives de GBM.

MOTS CLES : Glioblastome – Récidive – Chimiothérapie

Directeurs de thèse	Intitulé du laboratoire	Nature
Pr Luc TAILLANDIER **Dr Kahina HASSANI**	**Hôpital Central** **CHU de Nancy**	**Expérimentale** ☑ **Bibliographique** ☐ **Thème** **6**

Thèmes : **1 - Sciences fondamentales** **2 - Hygiène/Environnement**
3 – Médicament **4 - Alimentation – Nutrition**
5 - Biologie **6 - Pratique professionnelle**