

Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 19 avril 2018

par

Aurélie ASSEMAT-CUBAYNES

Née le 11 février 1987 à Castres

Efficacité et tolérance du bévacizumab dans le glioblastome récidivant.

Etude de l'effet du bévacizumab en IRM.

Thèse dirigée par Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Examineurs :

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur François LABROUSSE

M. le Professeur François CAIRE

Mme le Docteur Elise DELUCHE

Mme le Docteur Marie-Paule BONCOEUR-MARTEL

Présidente

Juge

Juge

Juge

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2018

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 19 avril 2018

par

Aurélie ASSEMAT-CUBAYNES

Née le 11 février 1987, à Castres

Efficacité et tolérance du bévacizumab dans le glioblastome récidivant.

Etude de l'effet du bévacizumab en IRM.

Thèse dirigée par Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Examineurs :

Mme le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

M. le Professeur Pierre CLAVERE

M. le Professeur François LABROUSSE

M. le Professeur François CAIRE

Mme le Docteur Elise DELUCHE

Mme le Docteur Marie-Paule BONCOEUR-MARTEL

Présidente

Juge

Juge

Juge

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 1^{er} septembre 2017

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L. (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE

DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe	UROLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2018)
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole	CANCEROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
(Retraite au 31-07-2018)

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel	(Maintenu en fonction jusqu'au 31.08.2019)
DUMOITIER Nathalie	(Responsable du département de Médecine Générale)

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 12 janvier 2018)
PREVOST Martine	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan	(du 1 ^{er} septembre 2016 au 31 août 2019)
LAUCHET Nadège	(du 1 ^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)
PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule	(du 1 ^{er} septembre 2015 au 31 août 2018)

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul	du 01.09.2017 au 31.08.2019
ALDIGIER Jean-Claude	du 01.09.2016 au 31.08.2018
BONNAUD François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel	du 01.09.2017 au 31.08.2019
DENIS François	du 01.09.2017 au 31.08.2019
GAINANT Alain	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MERLE Louis	du 01.09.2017 au 31.08.2019
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2018
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2018
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2017

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

BASTIEN Frédéric	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
BAUDRIER Fabien	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KONG Mélody	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE (Démission à compter du 1 ^{er} janvier 2018)
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (Surnombre du 1 ^{er} novembre 2017 au 20 février 2018 inclus)
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

AZAÏS Julie	MEDECINE INTERNE A
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (A compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BOUKEFFA Nejma	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (A compter du 09 janvier 2017)

CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COLOMBIÉ Stéphanie	MEDECINE INTERNE A (A compter du 02 mai 2017)
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	NEPHROLOGIE
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE (A compter du 02 mai 2017)
DIDOT Valérian	CARDIOLOGIE
DUSSAULT-JARLAN Lucile	CARDIOLOGIE
EVARD Bruno	REANIMATION
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GORDIENCO Alen	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
GOUDELIN Marine	REANIMATION
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
GSCHWIND Marion	MEDECINE INTERNE B
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LEHMAN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
PRUD'HOMME Romain	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE (NRI)
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE (Démission à compter du 23 décembre 2017)
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SANGLIER Florian	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE
USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B
VITALE Gaetano	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

DOIN Corinne

RUDELLE Karen

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin CHIRURGIE INFANTILE
(du 1er mai 2015 au 30 avril 2019)

CROS Jérôme

ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
(du 1^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)

LERAT Justine

O.R.L. (du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

MATHIEU Pierre-Alain

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE
(du 1^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

Aux membres du jury

A Madame le Professeur Nicole TUBIANA-MATHIEU

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider ce jury de thèse et je vous en suis sincèrement reconnaissante.

Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et votre aide précieuse qui m'ont aidé à réaliser ce travail.

Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre.

Mes années d'internat sous votre direction n'ont cessé, grâce à vos compétences de me conforter dans mon choix.

Veillez trouver ici le témoignage de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Pierre CLAVERE

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Le semestre passé en radiothérapie m'a permis de compléter ma formation d'oncologue. Je vous suis reconnaissante pour votre aide en réunion de concertation pluridisciplinaire pour ma pratique future.

Veillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Professeur François LABROUSSE

Vous me faites l'honneur de bien vouloir juger ce travail.

Je vous remercie pour votre collaboration. Veuillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur François CAIRE

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Je suis très admirative de votre discipline complexe jouant un rôle clé dans la prise en charge des tumeurs cérébrales.

Je vous remercie pour les échanges que nous avons eu lors des réunions de concertation pluridisciplinaires et pour votre disponibilité.

Je tiens à vous témoigner mon admiration sincère.

A Madame le Docteur Marie-Paule BONCOEUR

Je vous remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour votre aide et vos précieux conseils ainsi que votre disponibilité qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Je vous suis reconnaissante pour le temps passé à la relecture des IRM cérébrales.

Les demi-journées passées en radiologies m'ont permis de progresser en imagerie cérébrale et m'ont beaucoup appris.

Veillez trouver ici le témoignage de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur Elise DELUCHE

Je te remercie de me faire l'honneur de juger ce travail.

Merci pour ton aide et ta bonne humeur.

Je te suis reconnaissante pour ta disponibilité et de ta patience.

Une belle amitié s'est créée tout au long de l'internat. Je suis admirative de ton sérieux et de ta capacité de travail.

Je te souhaite le meilleur au plan professionnel et au plan personnel.

A mes séniors, chefs, co-internes et au personnel soignant

A madame le Docteur Valérie LEBRUN-LY

Merci pour ton écoute, ta sensibilité et tes qualités humaines.
Travailler avec toi m'a beaucoup appris. Tu sais être rassurante et je suis en admiration devant ton travail. Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme.
Merci pour tout le soutien que tu m'as apporté. Je t'en suis très reconnaissante.
Tu es quelqu'un de formidable.

A madame le Docteur Laurence VENAT-BOUVET

Merci pour ta rigueur et ton écoute. Les stages en hôpital de jour m'ont beaucoup appris en oncologie. Je te remercie pour ton soutien tout au long de ces années.
Sois assurée de ma gratitude et de mon profond respect.

A monsieur le Docteur Frédéric THUILLIER

Je te remercie pour ta patience, ton soutien et ta pédagogie.
Merci pour ta disponibilité et ton calme en toute circonstance. Tu as toujours su répondre à mes interrogations.
Sois assuré de ma reconnaissance et de mon respect sincère.

A madame le Docteur Julia PESTRE-MUNIER

Merci pour ta patience et ton calme. Tu as toujours été disponible pour moi et tu as su m'aider ces derniers mois à prendre en charge mes premiers patients en consultation.
Grâce à toi j'ai pu apprendre l'ORL et l'Urologie en réunion de concertation pluridisciplinaire.
Tu as toujours été à l'écoute et je t'en remercie.
Je te souhaite le meilleur pour ta carrière professionnelle et ta vie personnelle avec ta petite famille.

A madame le Docteur Sophie GEYL

Je te remercie pour ton soutien et pour tes connaissances.
Merci pour ta bonne humeur et ton optimisme.
C'est un plaisir de travailler avec toi.

A madame le Docteur Sabrina FALKOWSKI

Merci pour ton écoute, ta disponibilité et ta simplicité.
Tu as toujours répondu à mes interrogations et tu m'as beaucoup appris en me formant aux thérapies orales.
Tu as su éveiller mon intérêt pour l'urologie et tu m'as permis de participer à de nombreuses formations.
Une vraie amitié s'est créée au cours de ces années.
Je suis très heureuse pour toi que tu sois épanouie sur le plan professionnel et personnel.

A monsieur le Docteur Jean-Vincent BOURZEIX

Je vous remercie pour votre disponibilité et votre bonne humeur.
Vous avez toujours été là pour nous quand nous avons des situations difficiles.
Je tiens à vous témoigner mon admiration sincère.

A Sophie LEOBON

Je te remercie pour ton aide précieuse ces derniers mois. Tu as toujours été disponible pour mes interrogations à toute heure !
Heureusement que tu étais là car il est vrai que j'ai quelques lacunes en ce qui concerne le traitement de texte.
Ton calme en toute circonstance m'a permis d'être rassurée dans mes moments de panique.
Ce fut un plaisir de travailler avec toi.

A l'équipe de recherche clinique du service d'oncologie et en particulier au Docteur Sandrine LAVAU-DENES qui nous permet d'inclure les malades dans de nombreux essais.
Merci à Lynda PERVIEUX pour sa bonne humeur, sa sensibilité et ses qualités humaines.
Merci à toi pour tous les petits déjeuners que tu m'as amenés en hôpital de jour ! Tu es pour moi une amie et quelqu'un en qui j'ai une profonde admiration.

Merci à **toute l'équipe soignante du service d'oncologie du CHU de Limoges**. Vous avez été pour moi une famille quand je suis arrivée. Merci pour votre écoute et votre disponibilité.
Je suis en admiration devant votre dévouement et votre patience.
Merci à vous pour tout ce que vous m'avez transmis. Vous allez me manquer.

Aux équipes des différents services qui ont participé à ma formation, notamment le service d'hématologie, de Maladies Infectieuses, de pneumologie, de Soins Palliatifs et de Radiothérapie.

A mes anciens chefs de clinique : les Docteurs Thomas EGENOD, Elodie VANDEIX, Florent FAVARD, Julie ABRAHAM et Clément DANTHU.

A mes co-internes rencontrés durant ces cinq dernières années et qui m'ont permis de grandir : Mathieu (L), Hélène, Safae, Amel, Mathieu (D), Antoine, Tiffany, Fabien, Raphaël, Gladys, Jérémy, Blandine, Yannick.

Un mot plus particulier pour **mes co-internes actuels** : Aurélia, Clémentine, Yanis, Yacine, Camille, Kevin et Clémentine.

Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse.
Merci à Lebout's et Minimoy qui se reconnaîtront pour tous les fous rires que l'on a eu.
Ce fut un réel plaisir de travailler avec vous.
Je n'oublierai pas la bonne ambiance de mon dernier semestre !

A ma famille et mes amis

A Thomas,

Merci pour ton aide, ta patience et toute l'attention que tu me portes.

Tu es toujours là pour moi et tu m'as permis de tenir pendant ces longues années d'internat parfois difficiles.

Merci d'avoir supporté mes moments de stress et de colère car je sais que je peux être difficile. Je pense que tu n'oublieras jamais ces soirées passées devant notre tableau de recueil de données !

Je sais que quoi qu'il nous arrive et où que l'on aille nous serons heureux ensemble avec notre petite Chloé. Vous êtes tout pour moi.

Je t'aime mon bouchon.

A Chloé,

Quel bonheur cela a été pour moi de devenir maman, de devenir ta maman !

Tout l'amour et la douceur que tu nous apportes sont si précieux.

Tes progrès nous étonnent chaque jour et tu nous donnes tant de joie.

Je souhaite à tout le monde de connaître un si grand bonheur dans sa vie personnelle !

A mes parents,

Merci pour votre soutien et votre présence pendant toutes ces années de dur labeur.

Je vous remercie pour les valeurs que vous m'avez apprises.

Je sais que votre objectif a toujours été de rendre vos quatre filles heureuses et bien pour moi vous avez très bien travaillé !

Je suis épanouie au plan professionnel et personnel.

Je vous aime.

A mes trois sœurs,

Alice, je suis très contente que tu aies trouvé le bonheur auprès d'Alex.

Je suis heureuse de te voir épanouie dans ta vie personnelle et professionnelle.

J'espère que vous allez mener à bien vos projets avec Alex dans votre nouvelle région d'habitation.

Je suis aux anges à l'idée de t'aider à organiser ton mariage pour l'année prochaine !

Chloé est prête à faire la demoiselle d'honneur !

Je t'aime.

Cécile, tu es le bout en train de la famille ! Tu as toujours le mot pour rire et tu sais être à l'écoute.

Je sais que l'on peut compter sur toi en toute circonstance !

Je ne te souhaite que du bonheur avec Arnaud dans votre nouveau « chez vous ».

Je t'aime.

Mathilde, tu es la plus calme de nous quatre. Tu es raisonnée, attentionnée et calme.

Tu sais relativiser dans toutes les situations même quand elles sont parfois difficiles.

Je te souhaite d'être heureuse au plan personnel et au plan professionnel car tu as des projets plein la tête !

Je t'aime.

A mes beaux-parents, merci pour votre soutien, votre présence et votre bonne humeur.
Merci de m'avoir toujours bien accueillie dans votre famille, j'ai tout de suite été mise à l'aise.

A Caroline ma belle sœur, merci pour ton aide précieuse dans la rédaction de la thèse.
Tu es toujours calme et attentionnée envers les autres.
Toujours pimpante et élégante, tu es un modèle de féminité !

A ma famille, mes oncles, mes tantes, mes cousins et cousines.

A ma grand-mère Manou, je sais que tu aurais aimé venir mais ton état ne te le permettait pas.

Je pense à toi très souvent.

Tu es un exemple pour moi car tu as toujours été une femme battante quoi qu'il arrive.

A mamie Huguette, papi Gontran et papi Louis, je sais que vous auriez aimé être là. Vous nous manquez.

A Marie-Hélène et Jean-Pierre, je vous considère comme mon oncle et ma tante.

Vous êtes toujours là pour nous les filles.

Marie je te remercie pour ton écoute, ton calme et tes conseils qui m'ont aidé dans mes choix.

A mes amis,

Pauline, je te remercie pour tous les moments passés ensemble à Toulouse à refaire le monde autour d'une tisane ! Je suis tellement contente de te voir si heureuse avec ta petite famille dans votre nouvelle maison.

Julie, merci pour tous ces beaux moments passés ensemble depuis le collège. Je suis contente que tu aies trouvé le bonheur avec Alan. Il me tarde de rencontrer ce petit bout qui va naître au mois d'août.

Pauline Lepetit, et oui je savais que tu en rêvais, je l'ai fait (tu pourras dire que tu étais mariée !)
Merci pour ton soutien et ton écoute.

Tu es une amie sur qui je peux compter en toute circonstance.

Je suis très contente que l'oncologie nous ait permis de nous rencontrer.

Hugo Lepetit, et oui ça y est tu es marié !

Je suis ravie d'avoir fait ta connaissance car derrière une façade de grand dur se cache quelqu'un avec une grande sensibilité.

Je suis ravie de t'avoir comme ami et je ne te souhaite que du bonheur dans ta vie personnelle avec Pauline et professionnelle.

Muriel, Philippe, Elina et Elian, merci pour votre accueil dès notre arrivée dans la région.

Merci pour ces soirées passées ensemble.

Nous avons toujours pu compter sur vous et vous avez été d'une grande aide !

A magali, xavier et leurs filles.

Merci pour tout ce que vous apportez à Chloé. Vous resterez pour nous bien plus que tatie et tonton !

Baptiste, Alan, Simon, Bastien, Noëlla, Geoffroy, Alexandre, Aurore, Alex, Nath, Cyril, Martine et Mathieu.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :
« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »
disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	31
I. Glioblastome :	32
I.1. Généralités :	32
I.2. Epidémiologie :	32
I.3. Facteurs de risque :	33
I.4. Classification des tumeurs gliales:	36
I.4.1. Généralités	36
I.4.2. Classification OMS 2007	36
I.4.3. Classification OMS 2016.....	39
I.4.3.1. Les IDH : isocitrate déshydrogénase :	40
I.4.3.2. La codélétion 1p19q :	41
I.4.3.3. La mutation TP53 :	42
I.4.3.4. Mutation Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X ou ATRX :	43
I.4.3.5. L'amplification du récepteur à l'EGF :	43
I.4.3.6. La méthylation de 06-methylguanine-DNA methyl transférase (MGMT) :	44
I.4.3.7. La mutation du gène TERT :	44
I.4.3.8. La mutation des histones H3K27M :	45
I.4.3.9. La mutation de PTEN :	45
I.4.4. Classification Saint-Anne :	45
I.5. Traitement des Glioblastomes :	46
I.5.1. Traitement de première ligne :	46
I.5.1.1. Traitement chirurgical :	46
I.5.1.2. Implants imprégnés de carmustine (GLIADEL) :	48
I.5.1.3. Radiothérapie :	49
I.5.1.4. Chimiothérapie de première ligne :	51
I.5.1.5. Traitement de support :	55
I.5.1.6. Glioblastome chez les sujets âgés :	56
I.5.1.6.1. Prise en charge des Glioblastomes nouvellement diagnostiqués chez les patients âgés de plus de 70 ans avec un KPS > 70 :	57
I.5.1.6.2. Prise en charge des Glioblastomes nouvellement diagnostiqués chez les patients âgés de plus de 70 ans avec un KPS < 70 :	66
I.5.1.7. Prise en charge de la récurrence :	70
I.5.1.8. Perspectives :	74
I.5.1.8.1. Schéma résumant les différents traitements testés dans le GB :	74
I.5.1.8.2. Thérapies ciblées :	74
I.5.1.8.2.1. Inhibiteurs de facteurs de croissance :	74
I.5.1.8.2.2. Anti-angiogéniques autres que le bévécizumab :	75
I.5.1.8.2.3. Nouvelles thérapies ciblées et leurs voies d'action :	75
I.5.1.8.3. Cellules souches tumorales :	76
I.5.1.8.4. L'immunothérapie :	76
I.5.1.8.4.1. Immunothérapie active : vaccination antitumorale	77
I.5.1.8.4.2. Immunothérapie passive : transfert cellulaire adoptif.....	78
I.5.1.8.4.3. Inhibiteurs de checkpoint :	78
II. Bévécizumab :	80
II.1. Mécanisme d'action :	80

II.1.1. Généralités :	80
II.1.2. Mode d'action :	80
II.1.3. Affinité et demi-vie:	81
II.1.4. Administration :	81
II.2. Essais cliniques :	82
II.2.1. Bévacicumab en première ligne :	82
II.2.2. Bévacicumab en deuxième ligne :	86
II.2.3. Tolérance :	94
III. Bévacicumab et IRM cérébrale.....	95
III.1. Rappels anatomiques :	95
III.2. Généralités :	95
III.3. Mode de fonctionnement de l'IRM :	96
III.3.1. Le signal IRM.....	96
III.3.2. Séquence IRM, pondération T1 et T2	97
III.3.3. IRM avec séquences avancées :	98
III.3.3.1. IRM de diffusion:.....	98
III.3.3.2. IRM de perfusion :	100
III.3.3.3. Spectroscopie par résonance magnétique ou Spectro IRM :.....	104
III.4. Critères d'évaluation radiologiques des tumeurs cérébrales :	106
III.4.1. Critères de Mac Donald :	106
III.4.2. Critères RANO :	107
III.5. Notion de radionécrose :	107
III.6. Notion de pseudoprogression :	108
III.7. Bévacicumab et IRM cérébrale :	109
IV. Matériel et méthode :	111
IV.1. Objectif de l'étude :	111
IV.2. Caractéristiques de la population :	111
IV.3. Mode de recueil de données :	112
IV.4. Mode de recueil de données : Analyse statistique :	113
V. Résultats :	114
V.1. Caractéristiques de la population :	114
V.2. Traitements précédant l'initiation du bévacizumab :	116
V.2.1. Chirurgie et implant de Gliadel :	116
V.2.2. Traitements antérieurs au bévacizumab : Radiothérapie et Chimiothérapie :.....	117
V.3. Caractéristiques anatomopathologiques des prélèvements chirurgicaux :	118
V.3.1. Caractéristiques anatomopathologiques initiales :	118
V.3.2. Caractéristiques anatomopathologiques après reprise chirurgicale :	119
V.4. Nouvelle classification OMS 2016 :	120
V.5. Caractéristiques des patients sous bévacizumab :	122
V.6. Nombres d'injections de bévacizumab :	123
V.7. Caractéristiques clinico-radiologiques avant mise sous bévacizumab (n=51) :.....	124
V.8. Evaluation clinico-radiologique avec IRM cérébrales à 3 mois :.....	124
V.9. Comparaison des caractéristiques des répondeurs et non répondeurs :.....	125
V.10. Survie sans progression et survie globale des patients :.....	129
V.10.1. Survie sans progression de l'ensemble des patients :.....	129
V.10.2. Survie globale de l'ensemble des patients :.....	130
V.10.3. Comparaison de la PFS des R et NR :.....	130

V.10.4. Comparaison de la SG des R et NR :	131
V.11. Caractéristiques des longs répondeurs (plus de 19 cures d'avastin) :.....	132
V.12. Tolérance du bévacizumab :.....	134
V.13. Résultats de la relecture :	135
VI. Discussion :	136
Conclusion	143
Références bibliographiques	144
Annexes	152
Serment d'Hippocrate.....	156

Liste des abbréviations

AMM :	Autorisation de Mise sur le Marché
AVC :	Accident Vasculaire Cérébral
AKT :	Protéine kinase B
ATRX :	Mutation Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X
BHE :	Barrière Hémato-Encéphalique
CPA :	Cellule Présentatrice de l'Antigène
CST :	Cellules Souches Tumorales
FDA :	Food and Drug Administration
FISH :	Hybridation par Fluorescence in Situ
GB :	Glioblastome
HTA :	Hypertension Artérielle
HNPCC :	Syndrome hereditary non polyposis colonic cancer
HR :	Hazard Ratio
IDH1 et 2 :	Isocitrate déhydrogénase 1 et 2
IHC :	Immunohistochimie
IL2 :	Interleukine 2
INA :	Interneuxine Alpha
KPS :	Indice de Karnofsky
LAK :	Lymphocytes Tueurs Activés (Lymphocytes Activated Killers)
LCR :	Liquide céphalorachidien
LFS :	Syndrome de Li-Fraumeni
LT :	Lymphocytes T
mTOR :	Mammalian Target Of Rapamycin
MAPK :	Mitogen-Activated Protein Kinase
MGMT :	Méthyle Guanine Méthyle Transférase
MMSE :	Mini mental Test
Nb :	Nombre
NF1 :	Neurofibromatose type1
NFS :	Numération Formule Sanguine
NR :	Non Répondeurs
OMS :	Organisation Mondiale de la Santé
PD :	Progression de la Maladie (Progression Disease)
PDGFR :	Platelet derived growth factor
PFS et SSP :	Survie sans Progression (Progression Free Survival)
PI3K :	Phosphoinositide 3-kinase
PNET :	Primitive NeuroEctodermal Tumor
PP :	Pseudoprogression
PS :	Performans Status
R :	Répondeurs
RCP :	Réunion de concertation pluridisciplinaire
ROI :	Région d'intérêt
RP :	Réponse Partielle
RPA :	Recursive partitioning analysis
RTH :	Radiothérapie
RT-CT :	Radiochimiothérapie

SD :	Maladie Stable (Stable Disease)
SG :	Survie Globale
SNC :	Système Nerveux Central
TE :	Temps d'écho
TGF β :	Facteur de croissance transformant β
TKI :	Inhibiteur de tyrosine kinase
TMZ :	Témzolomide
TP53 :	Tumor Protein 53
TR :	Temps de répétition

Table des Figures

Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde 2000–2004).	33
Figure 2 : Principaux syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs du système nerveux central (8).	35
Figure 3 : Classification OMS 2007 (Classification histologique et pathologie moléculaire. lpubliinserm).	38
Figure 4 : La nouvelle classification pronostique OMS 2016.	39
Figure 5 : Mécanisme d'action de la protéine IDH. (Science direct).	41
Figure 6 : Codélétion 1p19q en FISH (41).	42
Figure 7 : Classification de Saint Anne (49).	46
Figure 8 : Médiane de survie sans progression selon les deux techniques de résection chirurgicale : 5-ALA et chirurgie classique (51).	47
Figure 9 : Implant de Gliadel. GLIADEL Wafer (carmustine implant) for intracranial use. Arbor Pharmacauticals, 2013.	48
Figure 10 : Comparaison PFS chez les patients recevant radiothérapie seule versus radiochimiothérapie (2).	51
Figure 11 : Comparaison SG chez les patients recevant radiothérapie seule versus radiochimiothérapie (2).	52
Figure 12 : Effets secondaires de la radiochimiothérapie et de la maintenance par.	52
Figure 13 : Comparaison de la SG et de la PFS selon la méthylation ou non du promoteur de MGMT (68)	53
Figure 14 : Survie globale et survie sans progression de l'ensemble des patients randomisés (à gauche) et selon le statut du promoteur de MGMT (à droite)(69).	55
Figure 15 : Score RPA (What is the optimal treatment for the glioblastoma patient? Anatomie et cytologie pathologiques, AP–HP Lariboisière).	56
Figure 16 : Indice de Karnofsky (Nutrition artificielle et situations cliniques difficiles de Marie-Pierre PERRIN).	57
Figure 17 : Comparaison de la survie sans récurrence chez les patients âgés avec KPS > 70 entre soins de support et radiothérapie associée aux soins de support.	58
Figure 18 : Comparaison de la survie globale chez les patients âgés avec KPS > 70 entre soins de support et radiothérapie associée aux soins de support.	58
Figure 19 : Comparaison de la survie globale dans les deux groupes : radiothérapie à la dose standard de 60 Gy versus radiothérapie à la dose de 40 Gy.	59
Figure 20 : Comparaison de l'indice de Karnofsky et de la qualité de vie entre les deux groupes à l'initiation du traitement, à 3 semaines et à 6 semaines.	60
Figure 21 : Comparaison de la SG et de la PFS entre le traitement par TMZ intensifié versus radiothérapie.	61

Figure 22 : Comparaison survie globale et survie sans récurrence selon le statut méthylé ou non du promoteur de MGMT.	62
Figure 23 : Comparaison de la SG chez les patients randomisés dans les trois différents groupes (TMZ, radiothérapie hypofractionnée et radiothérapie standard).....	63
Figure 24 : Comparaison de la SG selon la mutation du promoteur de MGMT.	64
Figure 25 : SG et PFS dans les deux groupes : radiothérapie seule et radiochimiothérapie.	65
Figure 26 : Survie globale à 12, 18, 24 mois selon la méthylation du promoteur de MGMT dans les deux groupes.	66
Figure 27 : SG et PFS chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70 (traitement par TMZ seul).....	67
Figure 28 : SG et PFS chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70 selon le statut méthylé ou non du promoteur de MGMT	68
Figure 29 : Toxicité hématologique du TMZ chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70.....	68
Figure 30 : Principales voies d'action étudiées dans le traitement du glioblastome (90).	74
Figure 31 : Mécanisme d'action du bévacizumab (2017 Genentech, Inc. All rights reserved).....	81
Figure 32 : Design de l'étude AVAGLIO	82
Figure 33 : Comparaison de la PFS avec le traitement par radiochimiothérapie associée au bévacizumab versus le traitement de référence par radiochimiothérapie seule.	83
Figure 34 : SG et PFS dans les deux groupes de traitement : radiochimiothérapie + placebo versus radiochimiothérapie + bévacizumab.....	84
Figure 35 : Comparaison des effets secondaires de la radiochimiothérapie seule versus radiochimiothérapie associée au bévacizumab en première ligne dans les GB.	85
Figure 36 : Comparaison PFS et SG dans les deux bras de traitement : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto.	87
Figure 37 : Comparaison dose de corticoïdes dans les deux bras de traitement : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto	87
Figure 38 : Comparaison des effets secondaires dans les deux groupes : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto.	88
Figure 39 : Design de l'essai BELOB.....	89
Figure 40 : Caractéristiques de la population de l'essai BELOB.	90
Figure 41 : Taux de réponse, médiane de survie globale et médiane de survie sans progression des trois différents bras de l'essai BELOB.	91
Figure 42 : Population de la méta-analyse.....	92
Figure 43 : Comparaison de la PFS avec le traitement combiné versus chimiothérapie ou bévacizumab seul.....	93
Figure 44 : Effets secondaires retrouvés dans la méta-analyse.....	93

Figure 45 : Anatomie cérébrale (Gray's anatomy)	95
Figure 46 : Principe de fonctionnement de l'IRM (Commissariat à l'énergie anatomique et aux énergies alternatives).	97
Figure 47 : Techniques acquisitions IRM anatomiques cérébrales (institut française de l'éducation).....	98
Figure 48 : Principe de fonctionnement de l'IRM de diffusion (Commissariat à l'énergie anatomique et aux énergies alternatives).....	100
Figure 49 : Courbe de premier passage (Principes fondamentaux de l'imagerie par résonance magnétique. Principes de l'IRM multimodalité. Grand.S).....	102
Figure 50 : Séquences IRM de perfusion dans le Glioblastome.....	104
Figure 51 : Critères de Mac Donald	106
Figure 52 : Critères RANO	107
Figure 53 : Image de pseudoprogression en IRM de diffusion (American Journal of Neuroradiology).....	109
Figure 54 : Différents grades histologiques de la population étudiée.	116
Figure 55 : Classification des tumeurs initiales avec la nouvelle classification OMS 2016.	121
Figure 56 : Classification des tumeurs reprises chirurgicalement avec la classification OMS 2016.....	121
Figure 57 : Nombre d'injections de bévacicumab reçues par chaque patient.....	123
Figure 58 : PFS sur l'ensemble des patients.	129
Figure 59 : SG de l'ensemble des patients.	130
Figure 60 : Comparaison de la PFS des R et NR.	130
Figure 61 : Comparaison de la SG des R et NR.	131

Table des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.	115
Tableau 2 : Caractéristiques chirurgicales et implant de Gliadel dans la population d'intérêt.	117
Tableau 3 : Traitements précédant la mise sous bévacizumab.....	117
Tableau 4 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs avec variable positive et négative.	118
Tableau 5 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs reprises chirurgicalement avec valeurs en pourcentage.....	119
Tableau 6 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs reprises chirurgicalement avec variable positive ou négative.....	120
Tableau 7 : Caractéristiques des patients sous bévacizumab.....	122
Tableau 8 : Caractéristiques clinico-radiologiques avant mise sous bévacizumab.....	124
Tableau 9 : Comparaison de l'évaluation selon RANO à l'évaluation clinique, en T1 Gadolinium et en T2 flair.	124
Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des R et NR.....	125
Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques radiologiques des R et NR.	127
Tableau 12 : Evolution de la taille en T1 Gadolinium et T2 flair en IRM chez les R entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.	128
Tableau 13 : Evolution de la taille en T1 Gadolinium et T2 flair en IRM chez les longs Répondeurs entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.	128
Tableau 14 : Evolution de la taille en T1 Gado et T2 flair en IRM chez les NR entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.	128
Tableau 15 : Caractéristiques clinico-radiologiques du sous groupe des longs répondeurs (n = 5).....	132
Tableau 16 : Caractéristiques IRM dans le sous groupe des longs répondeurs.	134
Tableau 17 : Caractéristiques IRM de l'ensemble des répondeurs.	134
Tableau 18 : Effets secondaires de l'ensemble des patients.....	135

Introduction

Le glioblastome est une tumeur avec un pronostic sombre malgré l'utilisation combinée de la chirurgie, de la radiothérapie et de la chimiothérapie.

L'hypoxie tumorale est le principal déclencheur de l'angiogenèse via l'implication du vascular endothelial growth factor (VEGF). Les données cliniques montrent que les inhibiteurs du VEGF, comme le bévécizumab, ont un intérêt potentiel dans le traitement des glioblastomes en récurrence avec une toxicité acceptable.

Cependant, malgré un taux élevé de réponse radiologique initiale et une amélioration clinique chez environ la moitié des patients, l'échappement thérapeutique est la règle.

Les mécanismes de résistance demeurent peu compris (1).

Les traitements anti-angiogéniques jouent un rôle important dans la prise en charge des glioblastomes en récurrence. Toutefois, l'Agence européenne du médicament n'a pas validé l'utilisation du bévécizumab dans les GB en première ligne ni à la récurrence. En effet, il n'a pas été démontré d'amélioration de la survie globale.

En pratique clinique, le bévécizumab est souvent utilisé à la récurrence. Son indication est d'ailleurs reconnue par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis.

L'objectif de notre étude était d'étudier l'efficacité et la tolérance du bévécizumab chez des patients présentant un glioblastome récurrent.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux caractéristiques de l'imagerie IRM sous bévécizumab : T1 Gadolinium et T2 flair selon les critères RANO.

I. Glioblastome :

I.1. Généralités :

Les glioblastomes ou gliomes de grade IV selon la classification de l'Organisation Mondiale de la Santé représentent de loin les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes et les plus agressives chez l'adulte (2)(3).

Le diagnostic et le traitement des glioblastomes obéissent à une relative urgence car l'évolution peut être rapide et les déficits neurologiques acquis ne sont que difficilement réversibles. Les signes cliniques peu spécifiques (céphalées d'apparition récente, déficits neurologiques centraux minimes, crises d'épilepsie inaugurales) doivent inciter à une imagerie IRM, examen de référence, sans attendre l'installation de signes évolués d'hypertension intracrânienne ou les déficits neurologiques.

I.2. Epidémiologie :

L'incidence des glioblastomes a augmenté au cours des trente dernières années (4). Les conditions du diagnostic avec l'apparition des scanners puis des IRM, les modifications des classifications histologiques, et les adaptations des procédures chirurgicales comptent pour beaucoup dans cette augmentation.

On peut estimer à 4/100 000 habitants la fréquence annuelle des glioblastomes en France soit 1 cas par an pour une commune de 25 000 habitants. Ce qui représente 2 400 cas chaque année en France.

L'augmentation annuelle des glioblastomes a été en moyenne de 1% ces trente dernières années (4).

Cette augmentation peut s'expliquer, en premier lieu, par le vieillissement de la population avec un accroissement du nombre de cas, plus particulièrement au-delà de 70 ans. Ainsi, entre 1973 et 1985, l'augmentation constatée concernait essentiellement les tranches d'âge au-delà de 70 ans où l'incidence était multipliée globalement par trois.

L'amélioration de l'accès à l'imagerie est le deuxième argument avancé. Les courbes d'incidence, issues de différents registres, ont une pente ascendante jusqu'au milieu des années 80 puis une phase de plateau à partir des années 1990 qui peut, en effet, correspondre à l'apparition des scanners puis des IRM.

L'adaptation des techniques neurochirurgicales au vieillissement de la population et les modifications des classifications histologiques constituent la troisième explication.

Les courbes d'incidence sont assez similaires dans les différentes publications avec quelques variations mineures d'amplitude ou de pic d'âge. L'incidence des glioblastomes, très faible chez l'enfant, augmente de manière linéaire jusqu'à 75 ans pour diminuer ensuite. Il existe des différences géographiques assez importantes possiblement liées à des variations ethniques, mais on ne peut exclure le rôle de facteurs intrinsèques ou extrinsèques dans le risque de survenue. Les comparaisons d'un registre à l'autre doivent tenir compte des périodes d'analyse et des outils diagnostiques utilisés (4).

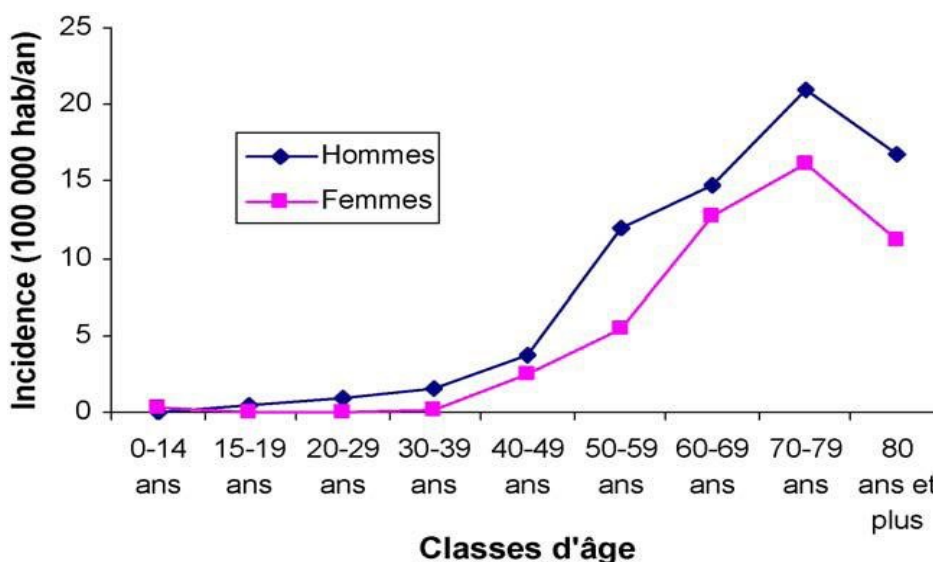


Figure 1 : Incidence des glioblastomes selon l'âge et le sexe (Registre de la Gironde 2000–2004).

I.3. Facteurs de risque :

Les facteurs susceptibles d'augmenter le risque de survenue d'un GB, et identifiés comme tels, sont l'appartenance ethnique avec une incidence à 3,99 chez les blancs contre 1,91/100 000 chez les noirs, l'âge, le sexe (plus fréquent chez les hommes avec un ratio 3/2 environ), l'existence d'un syndrome de prédisposition génétique, certains polymorphismes génétiques et une radiothérapie encéphalique (4).

Certaines maladies génétiques sont connues pour prédisposer les individus au développement de tumeurs cérébrales, quel que soit le type histologique (5) (6) et ne rendraient compte que de 1 % des gliomes (7).

Quatre de ces maladies sont connues pour être associées aux GB (8) :

- neurofibromatose de type 1
- sclérose tubéreuse de Bourneville
- syndrome de Li-Fraumeni
- syndrome de Turcot

Les formes familiales de gliomes en dehors de ces syndromes génétiques seraient responsables de 5 % des gliomes (9).

La neurofibromatose de type 1 ou maladie de von Recklinghausen :

C'est une des maladies génétiques les plus fréquentes qui affecte un individu sur 3500 (10). Il s'agit d'une maladie autosomique dominante, à pénétrance complète, dont la moitié des cas est représentée par une néomutation (11). Elle est causée par une mutation germinale du gène NF1, localisée sur le bras long du chromosome 17 (17q11.2), gène dit « suppresseur de tumeur » codant pour une protéine appelée neurofibromine qui régule les voies de transduction

du signal Ras ou mitogen-activated protein kinase (MAPK) et Akt ou mammalian target of rapamycin (mTOR).

Le diagnostic est supposé devant des macules « café au lait », des neurofibromes des nerfs périphériques, d'un ou de plusieurs neurofibromes plexiformes, d'un astrocytome pilocytique des voies optiques dans 15 à 20 % des cas (12), des nodules de Lisch (hamartomes de l'iris) ou un apparenté du premier degré atteint de cette pathologie (13).

En plus des tumeurs bénignes, les patients NF1 ont un risque accru de développer des lésions malignes du système nerveux (14) (15) notamment un neurofibrosarcome qui est l'une des complications caractéristique de cette maladie (16).

Concernant le SNC, les gliomes de bas grade sont réputés moins agressifs dans la population NF1, sont presque toujours des astrocytomes pilocytiques (voies visuelles et tronc cérébral) et ne nécessitent que rarement un traitement spécifique (12).

Les gliomes de haut grade dont les glioblastomes semblent être associés à un pronostic moins péjoratif que dans la population générale, avec une survie globale supérieure constatée chez l'enfant et l'adulte (15) (17)(18).

Syndrome de Li-Fraumeni:

Il s'agit d'une maladie rare, autosomique dominante, en général liée à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur TP53 localisé au niveau du locus 17p13. La prévalence est estimée à 1 à 9/100 000 (Orphanet). Il prédispose à une grande variété de cancers comme des sarcomes, des cancers du sein chez la femme jeune, des leucémies aiguës, des tumeurs cérébrales et des cortico-surrénales.

L'inactivation de la protéine p53, quel qu'en soit le mécanisme (mutation du gène TP53, délétion en 17p, inactivation post-traductionnelle), est retrouvée dans de nombreux cancers, notamment dans environ 60 % des astrocytomes et glioblastomes secondaires (19).

L'histologie des tumeurs cérébrales associées au syndrome de Li-Fraumeni est variée. Elle comprend les lésions gliales de bas et de haut grades, médulloblastomes, primitive neuroectodermal tumor (PNET), tumeurs des plexus choroïdes et épendymomes.

Ces tumeurs représentent la troisième catégorie des cancers associés au LFS après le cancer du sein et le sarcome des tissus mous (20). La sévérité de la maladie et le type de tumeur associées pourraient être corrélés à la nature de la mutation germinale de TP53 (21).

Sclérose tubéreuse de Bourneville :

La sclérose tubéreuse de Bourneville est une maladie génétique à transmission autosomique dominante dont la prévalence est estimée à 1 pour 10 000 (22). Elle est caractérisée par le développement d'hamartomes et de tumeurs bénignes cérébrales, cardiaques, et rénales, pouvant être responsable d'épilepsie, de retard mental et d'autisme. Des carcinomes rénaux et des angiomyolipomes malins ont également été décrits (23) (24). Elle est liée à la mutation d'un ou de deux gènes : TSC1 situé sur le chromosome 9p34 (25) et TSC2 en 16p13.3 (26). Ces gènes codent pour deux protéines, l'hamartine et la tubérine, dont le rôle est de moduler l'activité de la voie mTOR.

Au niveau du SNC, les lésions retrouvées sont : des tubers corticaux qui sont des amas de cellules malformées (neurones et astrocytes) situés dans la matière grise du cerveau (cortex cérébral), des nodules sous-épendymaires, des astrocytomes à cellules géantes sous-épendymaires (grade 1 de l'OMS). Un cas de glioblastome chez un nourrisson de 22 mois a

été décrit (27), il était porteur de multiples tubers corticaux. Le diagnostic de sclérose tubéreuse était posé selon les critères de Gomez (28).

Syndrome de Turcot :

Il s'agit d'un syndrome caractérisé par l'association d'une tumeur cérébrale primitive et de polypes ou cancer colorectaux.

Selon certains auteurs, il existe deux entités :

-le type 1 associant une polypose adénomateuse familiale à un médulloblastome. Il résulterait d'une mutation du gène APC porté par le chromosome 5q21 (29)

-le type 2 qui associe un syndrome hereditary non polyposis colonic cancer (HNPPC) et un gliome malin, où sont retrouvées des mutations des gènes du système de réparation de l'ADN mismatch repair (MMR) comme hMSH2 (2p16), hMLH1 (3p21.3) et hPMS2 (7p22) (30)(31).

Le mode de transmission du syndrome de Turcot reste sujet à controverses. Cependant, un cas de mutations hétérozygotes du gène PMS2 a été décrit (32).

Les patients atteints d'un gliome malin s'intégrant dans le syndrome de Turcot auraient une survie plus longue que ceux avec des gliomes apparaissant de façon sporadique (33)(31).

Syndrome	Incidence	Tumeurs SNC	Gène	Locus
Neurofibromatose type 1 (NF1)	1/3500	Astrocytome pilocytique du nerf optique, autres	<i>NF1</i>	17q11.2
Neurofibromatose type 2 (NF2)	1/40 000	Neurinome de l'acoustique, méningiomes, astrocytome, épendymome	<i>NF2</i>	22q12
Sclérose tubéreuse	1/10 000	Astrocytome à cellules géantes sous-épendymaires, glioblastome, épendymome	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9p34 16p13.3
Maladie de von Hippel-Lindau	1/40 000	Hémangioblastome	<i>VHL</i>	3p25-26
Syndrome de Li-Fraumeni	1-9/100 000	Gliomes bas et haut grade, médulloblastome, PNET, tumeurs des plexus choroïdes et épendymome	<i>TP53</i>	17p13
Syndrome de Gorlin	1/57 000	Médulloblastome	<i>PTCH</i>	9q22.3
Syndrome de Turcot	160 cas	Médulloblastome, gliome malin, épendymome	<i>APC</i> <i>hPMS2</i> <i>hMLH1</i> <i>hMSH2</i>	5q21 2p16 3p21.3 7p22

Figure 2 : Principaux syndromes héréditaires prédisposant aux tumeurs du système nerveux central (8).

Les formes familiales de gliomes :

Cette entité à part intéresse les familles concernées par plusieurs cas de gliomes ne pouvant être intégrées dans les syndromes génétiques précédemment décrits. Elle représenterait 5 % des cas de gliomes. Plusieurs familles ont été étudiées mais aucune mutation germinale n'a pour le moment été individualisée, la mutation du gène TP53 en dehors d'un LFS a rarement été retrouvée, ainsi que celles des gènes PTEN, CDKN2A, CDK4 et p16 (INK4A)/p14 (ARF) (34)(35)(36).

Étant donné le caractère rare des gliomes et leur pronostic en général sombre, peu de familles ont pu être observées. Un consortium international Gliogene s'est formé réunissant 15 groupes de recherche et dont l'objectif principal est de caractériser les gènes en cause dans les gliomes familiaux (9).

Les patients présentant un glioblastome associé à une neurofibromatose de type 1 auraient un meilleur pronostic.

Pour le syndrome de Li-Fraumeni, la sévérité de la maladie et le type de tumeur associée pourraient être corrélés à la nature de la mutation germinale de TP53.

Les patients atteints d'un gliome malin s'intégrant dans le syndrome de Turcot auraient une survie plus longue que ceux avec des gliomes apparaissant de façon sporadique.

Les maladies génétiques représentent 1% des gliomes environ et les formes familiales représenteraient 5% des cas de gliomes.

Les facteurs susceptibles de diminuer le risque de survenue d'un glioblastome et identifiés comme tels, sont les terrains allergiques et les maladies auto-immunes avec une réduction du risque de 30 à 40%, la consommation d'anti-oxydants, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et de traitements hormonaux substitutifs, et des infections par certains virus (varicelle-zona et autres herpès virus).

Beaucoup de travaux ont cherché à identifier d'autres facteurs comme l'exposition aux champs électromagnétiques dont ceux générés par les téléphones portables, les pesticides, ainsi que d'autres facteurs. Les résultats sont, actuellement, discordants ou non confirmés. On peut estimer facilement que les études d'exposition couplées à celles des polymorphismes génétiques identifieront dans les années à venir des terrains et des expositions à risque.

I.4. Classification des tumeurs gliales:

I.4.1. Généralités

Le diagnostic anatomopathologique est un élément clé dans la prise en charge des gliomes. Il repose sur l'analyse d'un fragment représentatif nécessitant une confrontation entre les aspects histopathologiques et l'imagerie. La version initiale de la classification OMS a été publiée en 1979 puis quatre versions ont été éditées en 1993, 2000, 2007, 2016.

I.4.2. Classification OMS 2007

La classification de l'OMS 2007 (37) distingue les tumeurs en fonction du type et du grade de ces dernières et classe en dix catégories principales les tumeurs neuroépithéliales dont les plus fréquentes sont les gliomes : astrocytomes, oligodendrogliomes et gliomes mixtes.

Les glioblastomes représentent la catégorie de plus mauvais pronostic avec une survie moyenne de 14,5 mois. Il n'est pas rare, cependant aujourd'hui de dépasser deux ans pour les tumeurs frontales qui sont de meilleur pronostic.

Les GB représentent près des deux tiers des gliomes et d'un tiers des tumeurs du système nerveux central.

En se basant sur différents critères histologiques ces tumeurs sont classées de I à IV selon leur degré de malignité :

- le grade I correspond à des tumeurs bénignes à croissance lente et normalement bien circonscrites, bien qu'elles puissent envahir de grandes régions du cerveau. Selon la localisation, une ablation chirurgicale ou une biopsie peut être recommandée.
- le grade II correspond à des tumeurs à croissance lente, mais contrairement aux tumeurs de grade I, leurs limites sont imprécises. Les entités tumorales appartenant à ce groupe sont moins nombreuses que celles du grade I.
- le grade III correspond à des tumeurs anaplasiques, cellules ayant perdu une partie de leurs caractères propres donc anormales. Ce sont des tumeurs malignes.
Dans les tumeurs de bas grade (I et II), des foyers de cellules anaplasiques se développent activement. Leur évolution est plus rapide que celle des tumeurs de bas grade.
- le grade IV correspond à des tumeurs malignes. Ces tumeurs peuvent contenir divers types de cellules qui se multiplient rapidement et ayant une forte tendance nécrosante. La tumeur est mal limitée et infiltrante.

Trois types histologiques de gliomes sont distingués (37) :

- les astrocytomes divisés en 4 grades : astrocytomes pilocytiques (grade I), astrocytomes diffus (grade II), astrocytomes anaplasiques (grade III) et glioblastomes multiformes composés d'une zone nécrotique centrale entourée d'une première zone de tissu tumoral solide elle même entourée d'une zone infiltrative (grade IV).
- les oligodendrogliomes.
- les oligo-astrocytomes.

Les oligodendrogliomes et oligo-astrocytomes sont classés en grade II et grade III (ou anaplasiques).

Type cellulaire	Grade I	Grade II	Grade III	Grade IV
Astrocytome	Astrocytome pilocytique	Astrocytome de bas grade	Astrocytome anaplasique	Glioblastome
Oligodendrogliome		Oligodendrogliome de bas grade	Oligodendrogliome anaplasique	
Oligoastrocytome ou gliome mixte		Oligoastrocytome de bas grade	Oligoastrocytome anaplasique	

	Différenciation	Densité cellulaire	Atypies cytonucléaires	Activité mitotique	Nécrose	Prolifération capillaire
A de grade II	élevée	modérée	occasionnelles	≤1	absente	absente
A de grade III	anaplasie focale ou dispersée	augmentée de façon diffuse ou focale	présentes	présente	absente	absente
O de grade II	élevée	modérée	possibles	occasionnelle	absente	absente
O de grade III	anaplasie focale ou dispersée	augmentée	possibles	possiblement forte	possible	possible
OA de grade II	élevée	faible ou modérée	?	absente ou faible	absente	absente
OA de grade III	?	augmentée	possibles	possiblement forte	possible	possible
Glioblastome	faible	modérée	marquées	marquée	présente	présente

Figure 3 : Classification OMS 2007 (Classification histologique et pathologie moléculaire. Ipubliinserm).

La classification OMS 2007 (38) repose sur des critères morphologiques qualitatifs et donc hautement subjectifs entraînant 30% de discordances inter-observateurs.

En effet, il existe avec la classification OMS 2007 des problèmes de reproductibilité qui résultent d'au moins trois facteurs principaux :

- la difficulté de distinguer les cellules tumorales du parenchyme résiduel infiltré
- la difficulté de reconnaître le type précis de la cellule tumorale astrocyte ou oligodendrocyte (sans doute en raison de leur histogenèse probable à partir de progéniteurs gliaux transformés)
- la possible non-représentativité des prélèvements.

Par exemple, le diagnostic de glioblastome est facile en présence d'une tumeur de densité cellulaire élevée, constituée de cellules à noyaux anisocaryotiques c'est à dire que les noyaux sont de tailles différentes, de fréquentes mitoses, d'une prolifération endothéliocapillaire et de plages de nécrose avec pseudopalissades périnécrotiques. Ceci est beaucoup plus difficile si le prélèvement est réalisé en périphérie du GB dans une zone ne prenant pas le contraste, d'où l'intérêt de corrélérer l'histopathologie et l'imagerie.

Le diagnostic morphologique doit être complété par la mise en évidence de marqueurs moléculaires qui ont un intérêt diagnostique, pronostique et prédictif de réponse.

I.4.3. Classification OMS 2016

La seule analyse morphologique des gliomes n'est pas pleinement satisfaisante car un sous type histologique correspond à plusieurs sous-types moléculaires.

La classification OMS 2016 est une avancée conceptuelle car elle intègre des paramètres moléculaires en plus de paramètres histologiques de la classification précédente pour définir de nombreuses entités tumorales.

Ces marqueurs moléculaires sont d'intérêt diagnostique et pronostique dans les gliomes de l'adulte.

Neuf altérations moléculaires ont permis de mettre en évidence une classification diagnostique et pronostique (38) (39) (40):

- mutation IDH1 et IDH2
- codélétion 1p19q
- mutation TP53
- mutation ATRX
- amplification du récepteur de l'EGF
- méthylation du promoteur de MGMT
- mutation du promoteur du gène télomérase reverse transcriptase TERT
- mutation des histones H3K27M
- mutation de PTEN

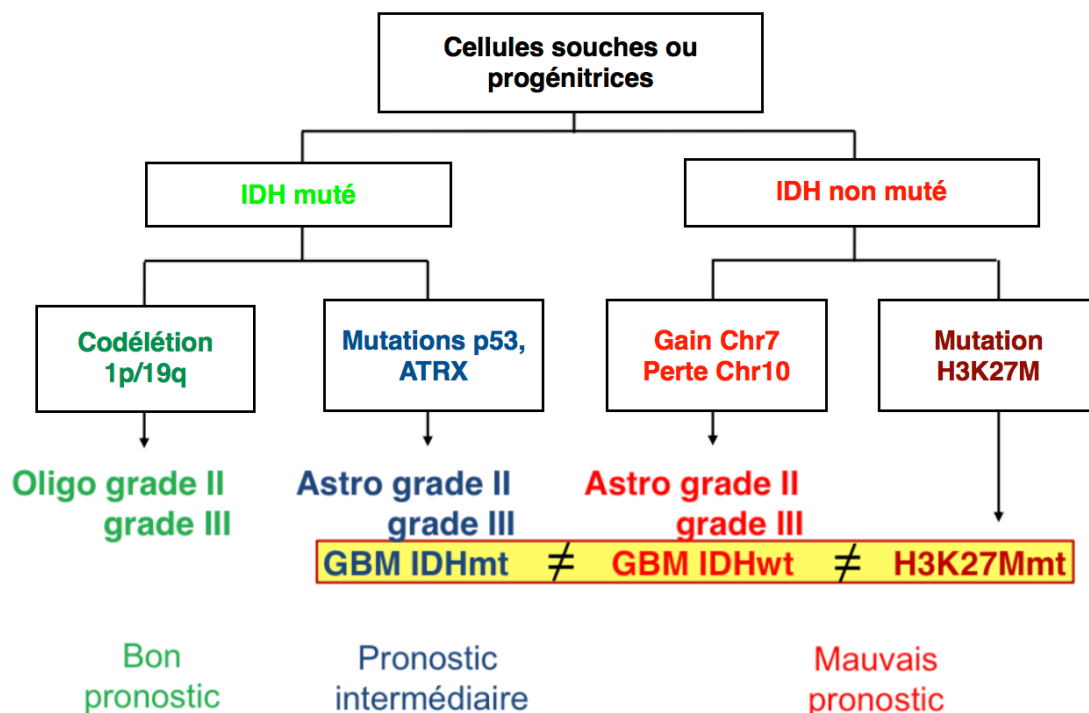


Figure 4 : La nouvelle classification pronostique OMS 2016

I.4.3.1. Les IDH : isocitrate déshydrogénase :

La protéine IDH (38) est une enzyme impliquée dans le métabolisme cellulaire (cycle de Krebs) dont le mécanisme d'action est expliqué dans la figure 5.

Les mutations des gènes IDH sont retrouvées dans 70 à 80% des gliomes infiltrants de grade II et III quelque soit le sous type histologique ainsi que dans le glioblastome secondaire.

C'est probablement l'évènement le plus précoce de la transformation des gliomes de grade II et III.

Il existe deux isoformes principales pour les gènes IDH qui codent pour des enzymes permettant la décarboxylation de l'isocitrate en alpha-cétoglutarate dépendante du NADP⁺ qui est impliqué dans la protection cellulaire contre le stress oxydatif. Une mutation du gène IDH1 (ou plus rarement de son isoforme mitochondrial IDH2) induit une perte de fonction de la protéine et une accumulation de 2-hydroxyglutarate (onco-métabolite) en même temps qu'une diminution du NADPH responsable d'une sensibilité majorée de la cellule au stress oxydatif. IDH1 agit au niveau du cytoplasme et IDH2 au niveau mitochondrial.

Les mutations récurrentes rapportées dans les gliomes touchent les sites actifs des enzymes : R132 pour IDH1 et R172 pour IDH2.

Les mutations IDH1 et IDH2 affectent un seul allèle (effet dominant négatif) et sont mutuellement exclusives.

Les mutations IDH1 sont beaucoup plus fréquents que celles de IDH2, respectivement dans 85% et 3% des gliomes de grade II.

La recherche de mutation IDH1 et IDH2 se fait en première intention par immunohistochimie avec un excellente sensibilité et spécificité.

Si cette dernière est négative ou équivoque, la détection de mutations dans les gènes IDH1 et IDH2 sera effectuée sur les échantillons tumoraux par technique PCR.

La présence d'une mutation dans les gènes IDH est un facteur de bon pronostic dans les gliomes de grades II, III et IV.

Quand une mutation est présente, il s'agit dans plus de 93% des cas de la mutation R132H dont son produit est sélectivement reconnu par l'anticorps anti-R132H qui peut être utilisé en pratique diagnostique courante sur prélèvement fixé au formol et inclus en paraffine.

Son dosage dans les liquides biologiques (plasma et liquide céphalorachidien) dans la tumeur et en spectroIRM est un marqueur diagnostique.

De plus il peut être la cible de thérapeutiques anti-IDH par des inhibiteurs spécifiques, agents déméthylants 5 (deoxy) azacytidine, vaccination anti IDHmt.

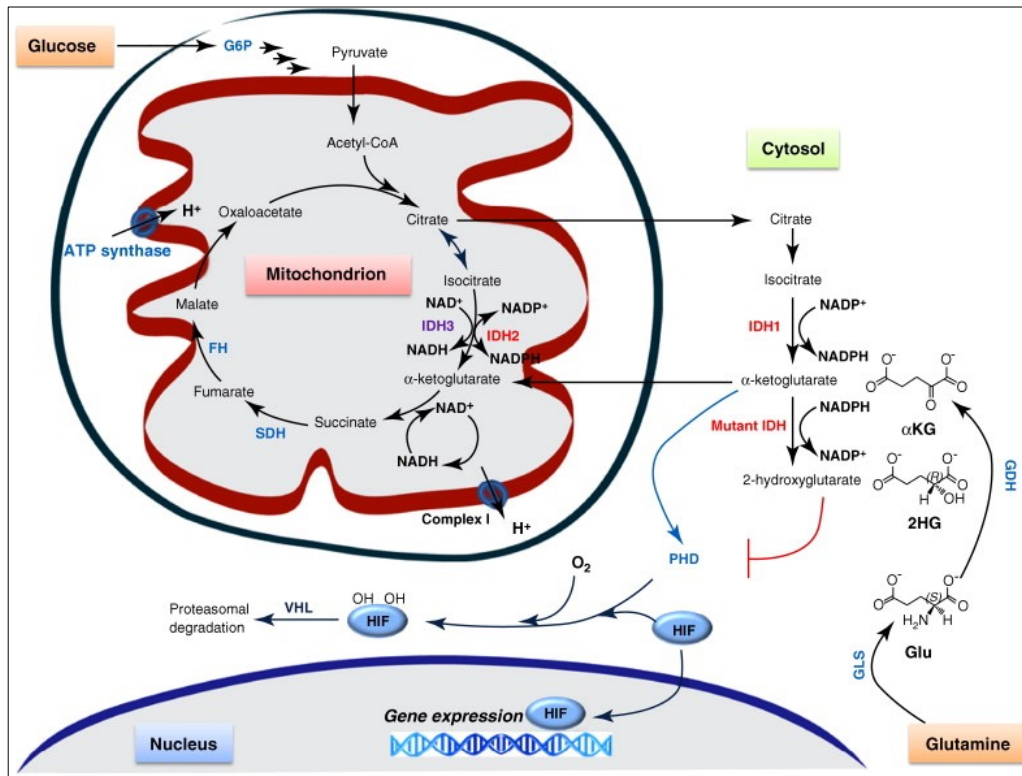


Figure 5 : Mécanisme d'action de la protéine IDH. (Science direct).

I.4.3.2. La codélation 1p19q :

La codélation des chromosomes 1p19q (38) est liée à une translocation réciproque avec une cassure centromérique.

Il convient de distinguer la «vraie» codélation secondaire à la translocation t(1;19)(q10;p10) d'une perte partielle du 1p ou du 19q car seule la vraie codélation est l'apanage des oligodendrogliomes (60 à 80%).

La codélation est fréquemment retrouvée dans les tumeurs de localisation frontale, elle est associée à un meilleur pronostic et représente également un marqueur de meilleure réponse à la chimiothérapie pour les gliomes de grade II et III.

Dans les gliomes de grade II, les mutations TP53 et la codélation 1p19q sont mutuellement exclusives sauf exception.

Il a été démontré que tous les gliomes présentant un statut codélaté 1p19q étaient IDH mutés.

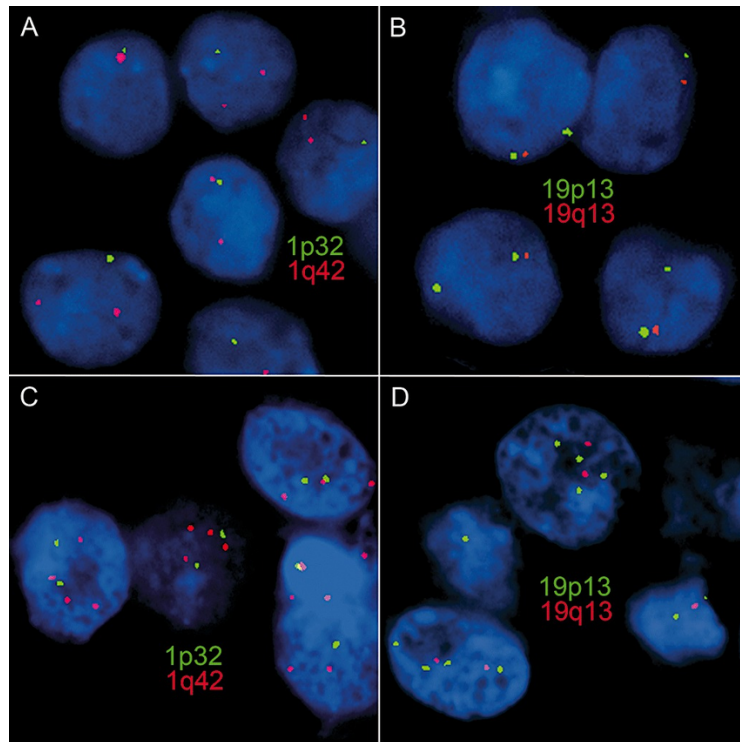


Figure 6 : Codélétion 1p19q en FISH (41).

L'interneuxine-alpha (38) est un filament intermédiaire exprimé dans les neurones dont le gène est localisé en 10q24,33. L'INA est exprimé par un nombre variable de cellules tumorales dans les oligodendrogliomes présentant une codélétion 1p19q et une rétention 10q.

Comme pour la codélétion 1p19q, son expression pourrait constituer un élément de bon pronostic et/ou prédictif de chimiosensibilité.

Dans certains travaux, bien qu'un lien statistique entre l'expression de l'INA et la présence d'un codélétion 1p19q ait été trouvé, des discordances ont été mises en évidence dans près de 10% des cas.

En effet, dans un essai de Suh et al. de 2013 (42), il a été démontré une forte corrélation entre l'expression de l'interneuxine alpha et la codélétion 1p19q ($p < 0,001$).

L'expression de l'INA était corrélée avec une meilleure survie sans progression et une meilleure survie globale ($p=0,001$).

L'expression de l'INA avait une forte spécificité et sensibilité pour prédire la codélétion 1p19q. En conséquence, l'analyse génomique reste la méthode de référence pour déterminer le statut 1p19q.

I.4.3.3. La mutation TP53 :

Elle représente l'apanage des astrocytomes de grade II et III et des glioblastomes secondaires (38). La mutation TP53 correspond à la perte du gène suppresseur de tumeur p53 qui permet l'arrêt de la propagation des cellules ayant un génome instable en entraînant un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 ou en activant la mort cellulaire via l'apoptose (43). La perte de ce gène suppresseur de tumeur est associée à une instabilité génomique qui favorise l'apparition de

mutations génétiques successives responsables d'un accroissement entraînant une progression tumorale (44).

Le seuil de plus de 10 % de noyaux tumoraux marqués de façon intense est admis. Il existe une excellente concordance entre l'expression immunohistochimique de la protéine et la présence de la mutation, cependant on sait que l'on ne détecte pas l'ensemble des mutations et qu'environ un tiers ne seront pas détectées par immunohistochimie. En pratique courante, la recherche de l'expression immunohistochimique suffit pour affirmer la nature astrocytaire du gliome (45).

I.4.3.4. Mutation Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X ou ATRX :

Il a été observé des mutations du gène Alpha-Thalassémie/Retard mental lié à l'X (ATRX) dans les astrocytomes de grade II, III, les glioblastomes secondaires et les gliomes de haut grade et infiltrants de l'enfant.

ATRX participe de façon indirecte au remodelage de la chromatine en aidant à l'incorporation de l'histone H3.3 au niveau des télomères et de la région péricentromérique. La mutation du gène ATRX conduit à une altération de la fonction des télomères et des troubles de la méthylation de l'ADN. Sa mutation entraîne une perte d'expression. Les mutations ATRX sont fréquemment associées à d'autres mutations telles que IDH1 ou TP53 et sont quasi exclusives avec les pertes 1p19q.

Elle concernerait une population d'adultes plus jeunes et ayant une survie globale allongée (46). La mutation ATRX est détectée en immunohistochimie par une perte d'expression de la protéine, constituant ainsi un argument histopathologique dans le diagnostic de ces gliomes.

I.4.3.5. L'amplification du récepteur à l'EGF :

L'amplification du récepteur de l'EGF qui se trouve sur le chromosome 7 est fréquente dans les glioblastomes de novo.

Elle représente l'altération génétique la plus fréquente dans le GB, retrouvée dans environ 60 % des cas dont plus de la moitié par mutation du récepteur EGFRvIII (31% des cas). Elle est exceptionnelle dans les oligodendrogliomes et les gliomes mixtes anaplasiques présentant une codélétion 1p19q.

Elle est souvent responsable d'altérations structurales conduisant à des formes tronquées. Ainsi le variant vIII, délité pour les exons 2 et 7 du domaine extracellulaire est une forme constitutivement active sans ligand et sa présence est associée à celle d'une amplification génique.

Elle s'associe à un phénotype tumoral plus agressif, favorisant l'angiogénèse, la progression, l'invasion tumorale, ainsi que des propriétés de radio-résistance qui pourraient être levées par l'utilisation concomitante d'anti-EGFR.

Dans la littérature, un essai du Dr Durand et du Pr Labrousse de 2009 (47) a comparé la précision et la faisabilité de deux techniques permettant la mise en évidence de l'amplification du gène de l'EGFR et l'abondance de sa protéine : le FISH et l'immunohistochimie.

35 gliomes de grade I, II, III et IV ont été étudiés.

L'amplification de l'EGFR a été retrouvée dans un tiers des patients étudiés : c'était majoritairement des GB et des oligoastrocytomes de grade III mais jamais des astrocytomes de grade I, II, III ou des oligoastrocytomes de grade II.

Les techniques d'IHC et de FISH étaient similaires hormis pour les astrocytomes grade III et les GB où il était retrouvé une surexpression de la protéine de l'EGFR.

L'amplification du gène de l'EGFR n'a jamais été observée dans les tumeurs ne contenant pas la protéine EGFR donc le FISH est inutile quand l'IHC ne montre aucune expression de la protéine EGFR.

L'amplification du gène EGFR semble être réservée aux tumeurs de haut grade : astrocytome de grade IV et oligoastrocytomes de grade III.

La valeur pronostique d'une amplification de l'EGFR n'est pas démontrée mais pourrait se révéler péjorative dans certaines populations de patients. Une étude récente a montré que l'amplification de l'EGFR et l'EGFR vIII ne seraient pas des indicateurs pronostiques de survie globale.

I.4.3.6. La méthylation de 06-methylguanine-DNA methyl transférase (MGMT) :

06-methylguanine-DNA methyl transférase (MGMT) est une enzyme impliquée dans la réparation de l'ADN, après action des agents alkylants. La méthylation de son promoteur est responsable d'une inactivation de l'enzyme.

Celle-ci est associée à une meilleure réponse aux traitements par les agents alkylants et tout particulièrement au témozolomide.

Ainsi dans une étude princeps, il a été montré que chez les patients atteints de GB présentant une méthylation du promoteur MGMT, la médiane de survie était plus longue pour ceux traités par radiochimiothérapie concomitante que pour ceux traités par radiothérapie seule (21,7 mois versus 15,3 mois). La méthylation du promoteur de MGMT a également une valeur prédictive positive de réponse aux agents alkylants dans les grades II et III bien qu'inconstante selon les études.

Ceci reste controversé et la méthylation de promoteur de MGMT est de moins en moins utilisé dans les essais.

I.4.3.7. La mutation du gène TERT :

La mutation du promoteur de TERT est présente chez 80% des GB et 90% des oligodendrogliomes codélétés 1p19q et permettent ainsi d'affiner cette classification pronostique.

La protéine TERT est une reverse transcriptase des télomères impliquée dans le maintien de la taille des télomères.

En absence de mutation de TERT, les télomères se raccourcissent à chaque division induisant une sénescence cellulaire. Les mutations observées restaurent l'expression de TERT. Il est intéressant de remarquer que la quasi-totalité des gliomes mettent en œuvre un mécanisme de maintien des télomères : mutation de TERT-p (oligodendrogliomes et glioblastomes) ou alternative lengthening of telomeres ALT (astrocytomes).

I.4.3.8. La mutation des histones H3K27M :

Les mutations de K27M affectent les gènes des histones H3.3 et H3.1. Elles touchent principalement les gliomes de la ligne médiane (thalamus, tronc cérébral, moelle) et sont beaucoup plus fréquentes chez l'enfant et le sujet jeune.

I.4.3.9. La mutation de PTEN :

PTEN est un gène suppresseur de tumeur localisé sur le chromosome 10. Il code pour une enzyme : une phosphatase antagoniste de PI3K.

C'est un gène impliqué dans le contrôle tumoral, en effet il participe à la régulation du cycle de division cellulaire en empêchant les cellules de se diviser trop rapidement et de façon incontrôlée.

La mutation et la méthylation de PTEN ont été identifiées dans au moins 60% des GB. La perte de fonction de PTEN par mutation ou perte d'hétérozygotie correspond avec une survie moins bonne dans les astrocytomes anaplasiques et les GB.

De façon intéressante, l'amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR) dans le contexte de perte d'hétérozygotie de PTEN provoque chez la souris un envahissement des gliomes de façon semblable au GB humain. Cela démontre l'importance de PTEN dans la progression des gliomes et fournit une raison pour évaluer l'efficacité de viser PTEN dans les GB (48).

I.4.4. Classification Saint-Anne :

Cette classification, limitée aux gliomes diffus, est apparue en 1997 pour pallier les problèmes de reproductibilité du système OMS (49). Sa principale particularité est l'intégration de données cliniques et de l'imagerie conventionnelle (scanner et/ou imagerie en résonance magnétique) dans les critères de grading. Cette classification découle essentiellement de l'étude des biopsies stéréotaxiques étagées qui a permis de définir la structure spatiale des gliomes. Selon l'école de Sainte-Anne, les gliomes communs peuvent avoir une structure spatiale infiltrante et se composent alors de « cellules tumorales isolées » infiltrant un parenchyme nerveux supposé préservé tant sur le plan morphologique que fonctionnel. Dans ces formes infiltrantes, il n'existe pas de microangiogenèse. À l'opposé, la composante dite « tissu tumoral solide » est constituée de cellules tumorales en contact les unes avec les autres sans parenchyme nerveux ou avec très peu de parenchyme résiduel. Cette forme s'associe à une microangiogenèse dont le stigmate histologique est l'hyperplasie endothéliale. Le passage d'une forme à l'autre se traduit en imagerie par l'apparition d'une prise de contraste (scanner ou résonance magnétique nucléaire). Selon ce concept, les seules cellules capables de proliférer (dans les gliomes autres que les glioblastomes) sont les cellules oligodendrogiales, toute composante de phénotype astrocytaire étant assimilée à une composante réactionnelle (ou stromale). Ainsi, le système de Sainte-Anne ne reconnaît que les catégories de gliomes diffus suivantes : les oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes de grade A, les oligodendrogliomes ou oligoastrocytomes de grade B, les glioblastomes et plus récemment, une catégorie de tumeurs malignes à double différenciation gliale et neuronale, dites tumeurs glioneuronales malignes. Ce système de classification, basé principalement sur un critère histopronostic (représenté par l'hyperplasie endothéliale) est, certes, reproductible mais

s'avère inadapté à la pratique neuro-oncologique. Le passage de la classification de Sainte-Anne à celle de l'OMS (ou l'inverse) n'est pas toujours facile d'autant plus qu'un même terme peut désigner selon la classification adoptée deux entités morphologiques différentes. À titre d'exemple, une tumeur classée en oligodendrogliome de grade A selon le système Sainte-Anne peut correspondre dans le système OMS à un astrocytome (grade II ou III) ou encore à un oligodendrogliome infiltrant. À l'ère des essais cliniques multicentriques, il apparaît de plus en plus logique de recourir à une terminologie universelle permettant aux pathologistes d'adopter un langage unique, ce qui revient en pratique à l'utilisation de la classification de l'OMS comme référentiel. Le recours à d'autres systèmes tels que celui de l'école de Sainte-Anne étant optionnel.

Critère histologique et/ou d'imagerie	
Grade A	Absence d'hyperplasie endothéliale et de prise de contraste (CT ou IRM)
Grade B	Présence d'une hyperplasie endothéliale et/ou d'une prise de contraste (CT ou IRM)

CT : *computerized tomography* ; IRM : imagerie par résonance magnétique.

Figure 7 : Classification de Saint Anne (49).

I.5. Traitement des Glioblastomes :

I.5.1. Traitement de première ligne :

I.5.1.1. Traitement chirurgical :

Les patients doivent bénéficier d'une exérèse la plus large possible en fonction des contraintes fonctionnelles car le résidu tumoral post opératoire a un impact sur la survie.

En effet, il a été démontré dans l'essai de Stummer et al. (50) que la résection complète améliorerait la survie et pouvait aussi améliorer l'efficacité du traitement adjuvant.

Les critères d'opérabilité dépendent de l'âge du patient, de son état général, de son état clinique, des données anatomiques et fonctionnelles, du type présumé de la tumeur et des supports techniques disponibles pour la chirurgie. Quand elle est proposée, l'exérèse tumorale doit être optimale, c'est-à-dire aussi large que possible, en évaluant la balance bénéfique/risque sans entraîner de risque fonctionnel majeur.

Des aides techniques (IRM fonctionnelle préopératoire, IRM en tenseur de diffusion préopératoire, bistouri à ultra-sons, microscope opératoire, loupes binoculaires, neuronavigation, cartographie per-opératoire, échographie per-opératoire, examen extemporané) peuvent optimiser l'exérèse chirurgicale.

Une étude a montré que la résection fluoroguidée, technique en cours de diffusion en France, améliore la qualité de l'exérèse et la survie sans récurrences des patients. Cette technique consiste en l'exposition à une lumière laser de cellules tumorales photosensibilisées par l'administration d'un agent pharmacologique, l'acide 5- Aminolévulinique (5-ALA).

Celle-ci permet alors de visualiser le résidu tumoral et ainsi d'améliorer la qualité de l'exérèse. Ceci a été publié par Stummer et al. en 2006 (51). 322 patients âgés de 23 à 73 ans suspectés de gliomes malins, ont été randomisés en deux groupes : chirurgie classique versus résection fluoroguidée (161 patients dans chaque bras).

Les objectifs principaux étaient le nombre de patients sans prise de contraste en IRM en post chirurgie et la médiane de survie sans progression à 6 mois (évalué par IRM).

Les objectifs secondaires étaient le volume résiduel en IRM, la survie globale, la présence de déficits neurologiques et la tolérance.

La médiane de survie était de 35,4 mois (IC 95% 1,0-56,7).

Il était retrouvé une résection complète chez 65% des patients opérés avec la technique fluoroguidée contre 36% avec la chirurgie classique.

Les patients opérés avec le 5-ALA avaient une médiane de survie sans progression à 6 mois supérieure à ceux opérés avec la technique classique : 41% versus 21,1% avec $p=0,0003$.

Il n'y avait pas de différence de tolérance entre les deux groupes.

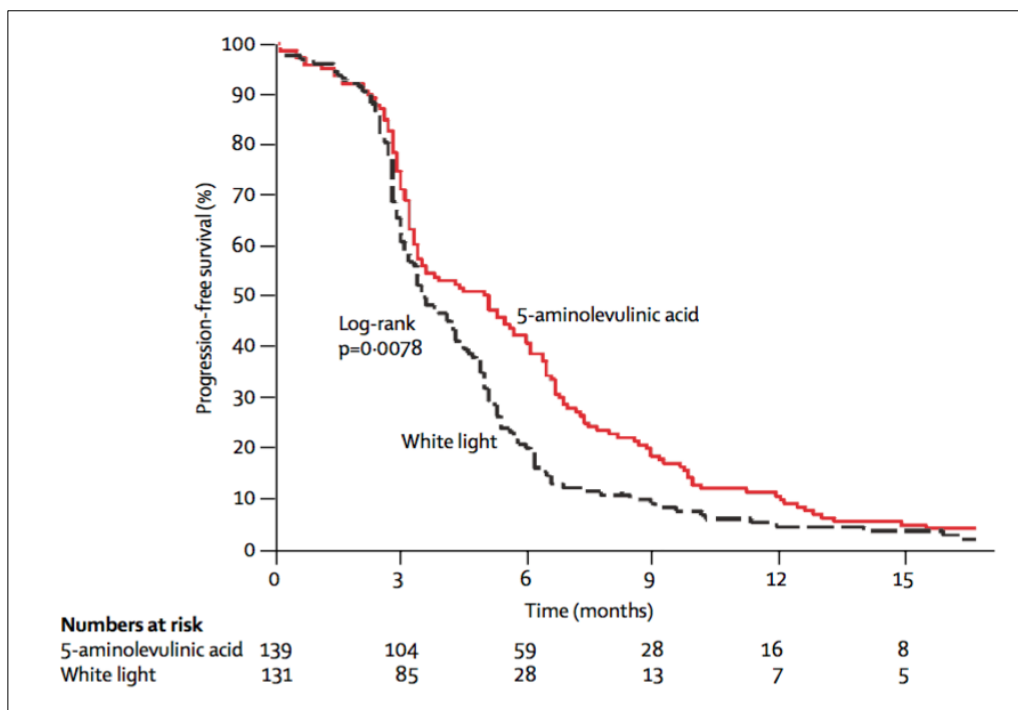


Figure 8 : Médiane de survie sans progression selon les deux techniques de résection chirurgicale : 5-ALA et chirurgie classique (51).

La chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être discutée pour les GB situés en zone fonctionnelle. Comme pour les gliomes de grade moins élevé, elle diminue par deux le risque de déficit neurologique persistant sans compromettre l'extension de la résection, y compris dans les zones éloquentes (52).

L'importance de la résection tumorale par rapport au volume macroscopique de la tumeur est rapportée par le chirurgien dans le compte-rendu opératoire. Les GB étant des tumeurs infiltrantes, leur résection est toujours incomplète à l'échelon cellulaire puisque des cellules tumorales existent au-delà de toute anomalie visible à l'IRM. La qualité de la résection chirurgicale est cependant un facteur pronostic majeur.

Le volume tumoral résiduel est apprécié par l'analyse quantifiée de la portion tumorale charnue prenant le contraste sur l'IRM post-opératoire pratiquée dans les 48 h après l'intervention. Si aucun résidu n'est objectivé radiologiquement, on jugera que l'exérèse est subtotale, s'il y a un résidu, elle sera qualifiée de partielle.

I.5.1.2. Implants imprégnés de carmustine (GLIADEL) :

Les implants de Gliadel sont des pastilles correspondant à un polymère biodégradable imprégné d'une nitrosourée (carmustine : délivrance in situ sur 2 à 3 semaines) que le neurochirurgien place dans la cavité d'exérèse tumorale.

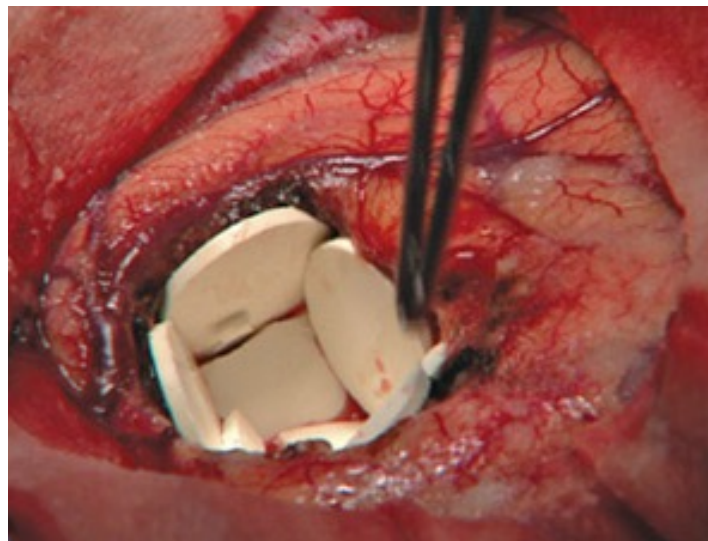


Figure 9 : Implant de Gliadel. GLIADEL Wafer (carmustine implant) for intracranial use. Arbor Pharmaceuticals, 2013.

Le Gliadel possède une AMM pour la première ligne et la récurrence. Il ne peut être placé que si l'exérèse est complète ou quasi-complète. Sa mise en place exige la preuve anatomo-pathologique préalable ou extemporané du diagnostic de GB.

Une étude de Westphal et al. (53) sur 240 patients présentant un gliome malin de haut grade de malignité nouvellement diagnostiqué avait randomisé gliadel versus placebo.

L'implant de Gliadel améliorait la survie à 2 et 3 ans en comparaison au placebo.

Dans la littérature, une méta-analyse de Chowdhary et al. (54) et une méta-analyse de Xing et al. (55) concluent à une augmentation de la survie sans augmentation des effets indésirables en première ligne.

La place du Gliadel par rapport au schéma Stupp (Témozolomide à la dose de 75 mg/m² associé à la radiothérapie cérébrale puis TMZ seul pour 6 cures à la dose de 200 mg/m² 5 jours sur 28) n'est pas définie pour le traitement de première ligne. La combinaison d'un schéma Stupp et du Gliadel est possible et a été décrite par Gururangan et al. (56) et McGirt et al. (57).

Il n'y a cependant pas d'étude randomisée qui permette d'évaluer l'association par rapport au protocole Stupp seul.

Une étude rétrospective comparative non randomisée de Noël et al. (58) ne mettait pas en évidence d'augmentation de la survie dans le groupe de patients traités par Gliadel avant un schéma Stupp.

Les effets sur la survie de l'implant de Gliadel sont donc contradictoires.

La tolérance du traitement Stupp après la mise en place de Gliadel est considérée comme satisfaisante (57).

Il faut tenir compte des complications possibles telles qu'une poussée d'œdème peu sensible aux corticoïdes, un abcès, un retard de cicatrisation, une fuite de LCR, une méningite, des crises convulsives, une détérioration neurologique et une hydrocéphalie pouvant, quand elles surviennent, concourir à l'altération de la qualité de vie et au retard de la radiothérapie (59).

Dans une autre étude de Menei et al. (60), il a été démontré que l'ajout de Gliadel pendant la chirurgie n'augmentait pas le risque de complications.

Il faut noter que l'implantation de Gliadel est un critère d'exclusion pour la plupart des essais thérapeutiques évaluant les nouvelles molécules car elle perturbe la surveillance IRM et peut interférer sur l'action des traitements ultérieurs.

I.5.1.3. Radiothérapie :

La radiothérapie doit être débutée dans un délai de 4 à 6 semaines après le geste chirurgical. L'influence du délai entre la chirurgie et l'instauration de la radiothérapie sur la survie fait l'objet de controverse. Elle serait délétère, ou sans influence, voire bénéfique.

Dans la littérature, il a été démontré par Louvel et al. avec la participation du Pr Caire que retarder la radiochimiothérapie après la chirurgie n'influçait pas la survie (61). En effet, cette étude rétrospective comptait 692 patients avec un GB nouvellement diagnostiqué. Le délai médian entre la chirurgie et la radiochimiothérapie était de 1,5 mois, la médiane de PFS était de 10,3 mois et la médiane de SG était de 19,7 mois.

En pratique cette période doit être comprise entre 4 et 6 semaines car un délai plus long ou plus court n'a pas été évalué.

Préparation du traitement :

Réalisation d'un scanner de dosimétrie avec injection de produit de contraste et d'une IRM T2 Flair et T1 Gadolinium refaite au moment du centrage pour la fusion des images. L'imagerie peut parfois constater une récurrence précoce par rapport à l'IRM post-opératoire immédiate. En cas d'association radiothérapie/chimiothérapie concomitante, la radiothérapie et la chimiothérapie débutent le même jour (schéma de Stupp).

Technique :

Les contentions sont thermoformées.

Les volumes cibles et les organes à risque sont contourés sur recalage d'images TDM-IRM.

Dose et Volumes :

Il faut conserver des fractions inférieures ou égales à 2 Gy par séance en radiothérapie standard.

En association avec le TMZ, la dose standard est de 60 Gy en 30 fractions de 2 Gy par jour, 5 jours par semaine.

Les règles de contourage sont référencées dans l'article de Noël et Guillevin (62) :

- GTV : volume prenant le contraste (TDM injecté ou IRM T1 Gadolinium) associé à la cavité opératoire pour les tumeurs opérées.
- CTV : le CTV correspond au GTV augmenté d'une marge concentrique de 20 mm.

Ce CTV sera, si nécessaire, modifié pour satisfaire aux critères suivants :

- le CTV doit inclure la totalité de l'œdème péri tumoral (IRM T2 flair) + 5 mm

- le CTV est limité à 5 mm au-delà des limites anatomiques (sillon inter hémisphérique, faux du cerveau...) si elles ne sont pas franchies par la tumeur.

- PTV : défini par une extension autour du CTV correspondant aux incertitudes de repositionnement, généralement de 3 à 5 mm.

Il a été décrit une notion de Volume Maximal Irradiable (d'après Haberer (63), Lawrence (64), Hemami (65)) :

– un tiers du système nerveux central ne doit pas recevoir plus de 60 Gy

– 2/3 pas plus de 50 Gy

– l'ensemble du cerveau ne doit pas recevoir plus de 45 Gy.

Pour les GB traités par 60 Gy, il ne faut donc pas que le volume irradié (qui est celui de la tumeur + 15 à 20 mm de marge et le tout en 3D volumétrique) dépasse 1/3 du cerveau.

Cependant, ces limites ont été définies avec des techniques anciennes de radiothérapie et devraient être actualisées en fonction des progrès apportés par la radiothérapie conformationnelle sans ou avec modulation d'intensité.

Dans 20 à 30% des cas l'IRM réalisée au décours de la radiothérapie associée au témodal montre une majoration des dimensions de la lésion sur les séquences IRM après injection de T1 Gadolinium, susceptible de s'améliorer lors de la poursuite du traitement par témodal. Ce phénomène a été décrit sous le terme de « pseudo-progression » (66). Il est proposé, à l'instar des recommandations publiées par le groupe de travail RANO (46) que les modifications de la prise de contraste survenant dans les 12 semaines suivant la fin de la radiothérapie ne soient pas considérées comme une évolution tumorale, à l'exception des cas où de nouvelles lésions apparaissent en dehors des zones correspondant à 80% de l'isodose de radiothérapie.

Il faut tenir compte également de l'évolution du statut clinique et du niveau de la corticothérapie pour différencier vraie et pseudo-progression.

I.5.1.4. Chimiothérapie de première ligne :

Depuis 2005, le traitement standard du GB nouvellement diagnostiqué à la phase initiale repose sur une résection chirurgicale maximale suivi de l'association radiothérapie et chimiothérapie par TMZ suivi de cures mensuelles de témodal pendant 6 à 12 mois.

Le TMZ est un agent alkylant de deuxième génération présentant une action cytotoxique par alkylation de la guanine. Ceci induit une erreur d'appariement lors de la réplication aboutissant à une cassure de brin d'ADN.

Il passe la barrière hémato-encéphalique et a une action synergique avec la radiothérapie.

Le traitement standard par radiochimiothérapie repose sur l'essai de phase III de Stupp (2) qui comparait radiothérapie versus radiothérapie associée au TMZ donné pendant et après la radiothérapie pour une durée de six cycles.

573 patients provenant de 85 centres avaient été randomisés en deux groupes : radiothérapie seule (60 Gy à raison de 2 Gy par séance, 5 jours par semaine, sur 6 semaines) versus radiothérapie associée au TMZ (75 mg/m² de surface corporelle par jour, 7 jours par semaine du premier au dernier jour de radiothérapie) suivi de six cycles de traitement par TMZ en adjuvant (150 à 200 mg/m² de surface corporelle 5 jours sur 28 jours).

L'objectif principal était la survie globale.

La moyenne d'âge des patients était de 56 ans et 84% des patients avaient eu une chirurgie première.

La médiane de survie globale était de 14,6 mois pour le bras radiothérapie associée au TMZ versus 12.1 mois pour le bras radiothérapie seule, Hazard Ratio : 0,63 (95% CI,0.52-0.75); p < 0,0001.

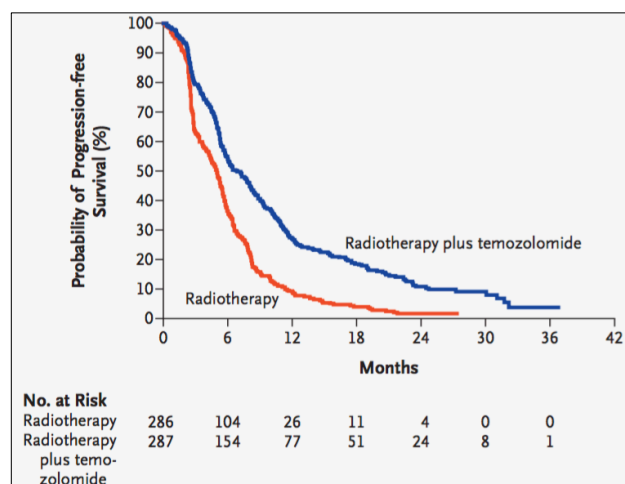


Figure 10 : Comparaison PFS chez les patients recevant radiothérapie seule versus radiochimiothérapie (2).

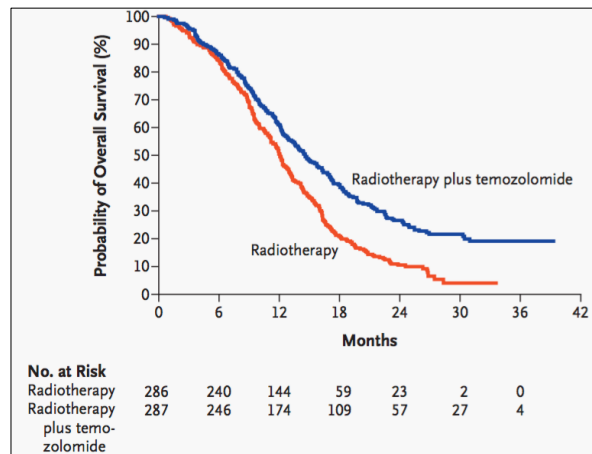


Figure 11 : Comparaison SG chez les patients recevant radiothérapie seule versus radiochimiothérapie (2).

Toxic Effect	Concomitant Temozolomide Therapy (N=284)	Adjuvant Temozolomide Therapy (N=223)	Entire Study Period* (N=284)
	<i>number of patients (percent)</i>		
Leukopenia	7 (2)	11 (5)	20 (7)
Neutropenia	12 (4)	9 (4)	21 (7)
Thrombocytopenia	9 (3)	24 (11)	33 (12)
Anemia	1 (<1)	2 (1)	4 (1)
Any	19 (7)	32 (14)	46 (16)

Figure 12 : Effets secondaires de la radiochimiothérapie et de la maintenance par TMZ (2).

Il n'a été retrouvé que 7% d'effets secondaires de grade 3 ou 4 dans le groupe radiothérapie associée au TMZ.

Il a été démontré par Hegi et al. (67) que la survie globale était améliorée chez les patients traités par radiochimiothérapie (TMZ associé à de la radiothérapie) par rapport à ceux traités

par radiothérapie seule chez les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT. Cette différence n'était pas retrouvée chez les patients sans méthylation.

En effet, dans cette étude le promoteur de MGMT était méthylé dans 45% des 206 cas. Indépendamment du traitement reçu, la méthylation du promoteur de MGMT était un facteur de bon pronostic : $p < 0.001$, hazard ratio à 0,45 (0.32, 0.61).

Il était retrouvé une amélioration de la survie globale chez les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT avec le traitement par radiochimiothérapie versus radiothérapie seule avec une médiane de survie globale de 21,7 mois versus 15,3 mois respectivement.

En l'absence de méthylation du promoteur de MGMT, il n'y avait pas de différence de survie entre les deux groupes.

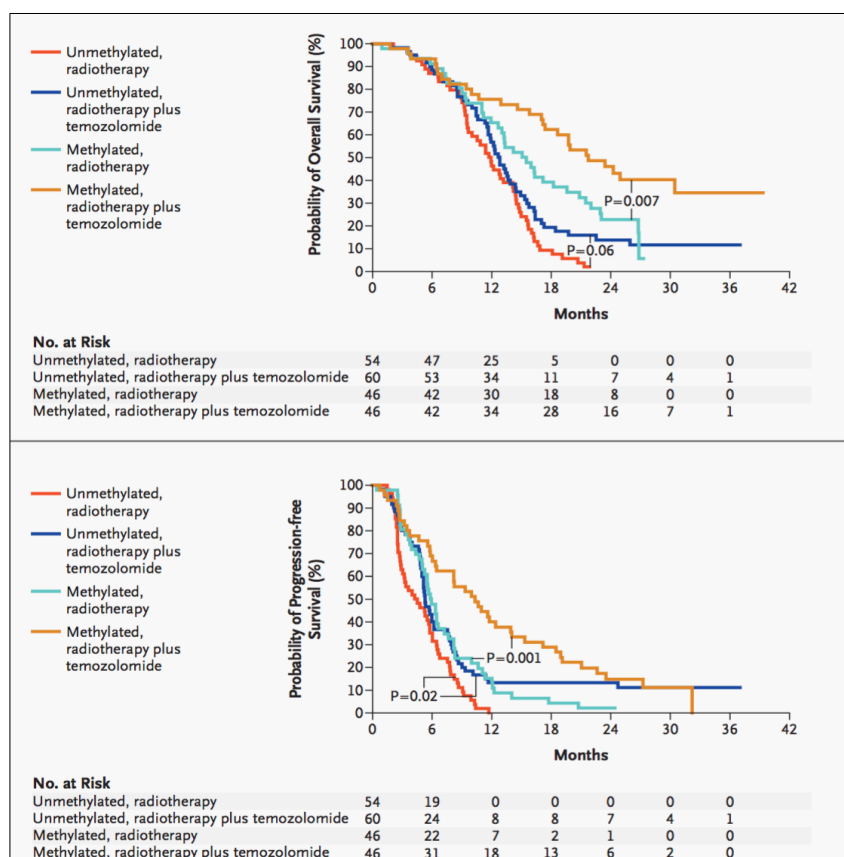


Figure 13 : Comparaison de la SG et de la PFS selon la méthylation ou non du promoteur de MGMT (68) .

Une méta-analyse de 2017 (69) s'est intéressée à la durée de la maintenance par TMZ.

La radiochimiothérapie (radiothérapie associée au TMZ) suivie du TMZ en adjuvant pour 6 cycles est le traitement standard des GB en première ligne après prise en charge chirurgicale. Le traitement adjuvant par TMZ est souvent poursuivi au delà de 6 cures et jusqu'à progression. Ce traitement de maintenance est controversé.

Dans cette méta-analyse, les patients de quatre essais randomisés ont été regroupés et tous ceux qui étaient non progressifs vingt huit jours après les six cycles de maintenance par TMZ post radiochimiothérapie ont été inclus.

La décision de poursuivre le TMZ était prise selon les pratiques et les standards locaux : ceci était à la discrétion de l'oncologue référent.

Les patients étaient divisés en deux groupes :

- ceux traités par six cycles de TMZ en post radiochimiothérapie
- ceux poursuivant au delà de six cycles.

La médiane de survie globale et la médiane de survie sans progression étaient étudiées et ajustées selon l'âge, le performans status, la qualité de la résection chirurgicale initiale et le statut du promoteur de MGMT.

2214 patients ont été inclus et 624 ont été randomisés : 291 patients ont poursuivi le TMZ en maintenance jusqu'à progression ou au maximum jusqu'à douze cycles contre 333 qui ont arrêté au bout de six cycles.

Il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie globale pour les patients ayant poursuivi le TMZ en entretien au delà de six cycles (HR : 0.92 (0.71-1.19), $p = 0.52$), il en était de même dans le sous groupe avec méthylation du promoteur MGMT (HR : 0.89 (0.63-1.26), $p = 0.51$). Cependant il a été retrouvé une amélioration de la médiane de survie sans progression avec ajustement sur les facteurs pronostiques (HR : 0.80 (0.65-0.98), $p = 0.03$). En particulier pour les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT (HR : 0.65 (0.50 - 0.85), $p = 0.03$).

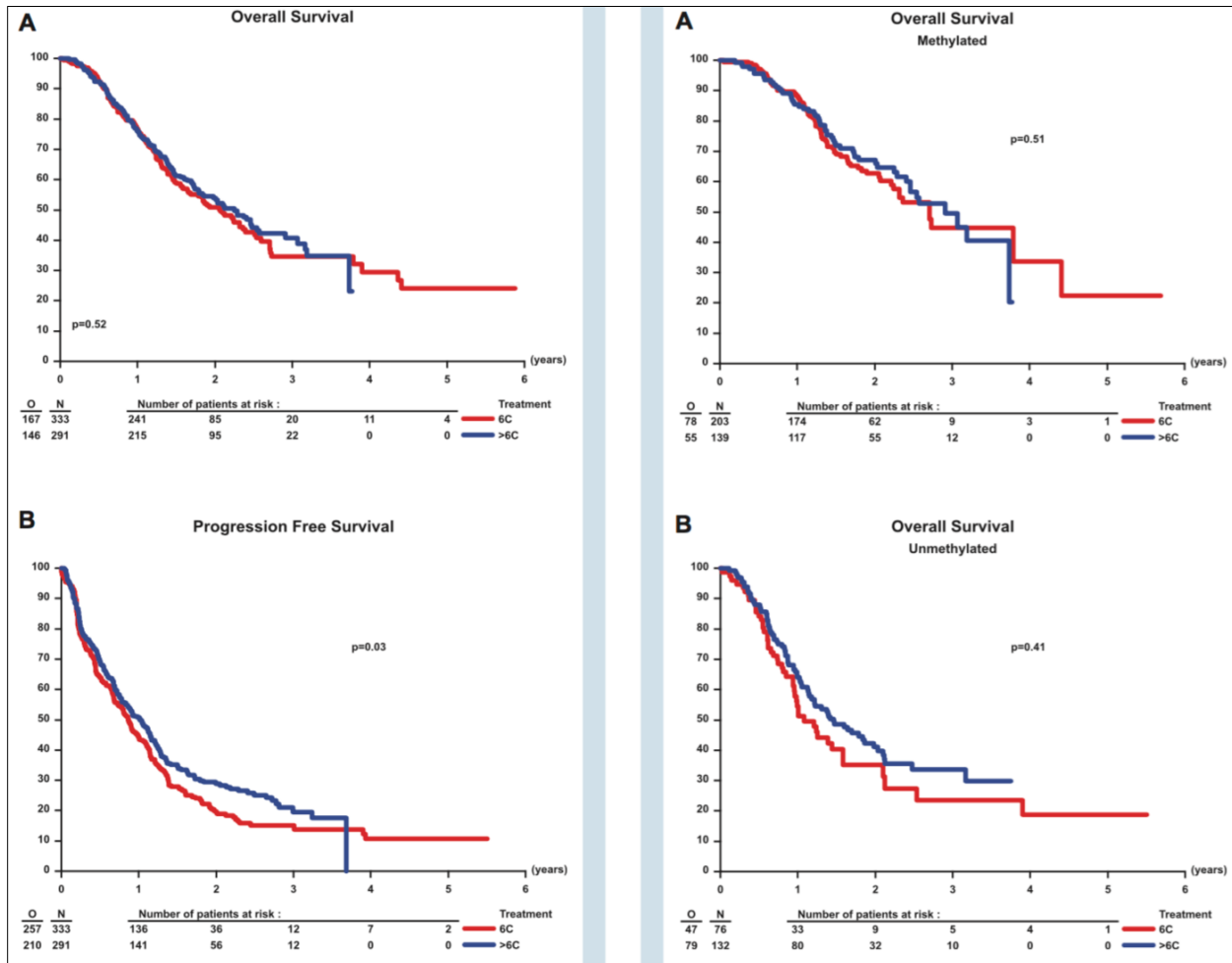


Figure 14 : Survie globale et survie sans progression de l'ensemble des patients randomisés (à gauche) et selon le statut du promoteur de MGMT (à droite)(69).

I.5.1.5. Traitement de support :

La corticothérapie à forte dose à donner à 1 voire 2mg/kg permet souvent une amélioration clinique rapide de l'hypertension intracrânienne et/ou des déficits neurologiques.

Les médicaments anticomitiaux sont prescrits s'il y a eu crise, initialement et au cours du suivi.

La prise en charge globale des GB comporte des soins de supports complémentaires : antalgiques, prévention des thromboses, anxiolytiques, antidépresseurs...

I.5.1.6. Glioblastome chez les sujets âgés :

Il faut noter qu'un tiers des patients chez qui est diagnostiqué un GB ont plus de 70 ans. Ces patients ont longtemps été exclus des analyses devant des comorbidités importantes d'où l'absence de standard de soins.

Les facteurs pronostiques sont l'âge, l'indice de Karnofsky à 70, le statut mutationnel IDH1 et 2 et MGMT, l'étendue de la résection chirurgicale, les fonctions cognitives, la classification RPA.

La classification RPA était utilisée dans les essais et guidait la décision thérapeutique.

Cette dernière est de moins en moins employée.

L'examen clinique, un mini-mental test (MMSE) et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des classes RPA suivantes (70).

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

RPA : Recursive Partitioning Analysis ; PS : *performance status* ; OMS : organisation mondiale de la santé ; MMSE : Mini-Mental Test.

Figure 15 : Score RPA (What is the optimal treatment for the glioblastoma patient? Anatomie et cytologie pathologiques, AP-HP Lariboisière).

Voici un tableau récapitulatif de l'indice de Karnofsky (KPS) :

Indice de Karnofsky en %		Performance Status de l'OMS	
Normal, aucun signe fonctionnel, pas de signe de maladie	100	0	Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie sans aucune restriction
Peut mener une activité normale : signes et symptômes de la maladie minimes	90	1	Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail
Activité normale, mais au prix d'efforts : quelques signes ou symptômes de la maladie	80		
Peut se prendre en charge mais incapable d'avoir une activité normale ou de travailler	70	2	Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même ; incapable de travailler. Alité moins de 50 % de son temps
Nécessite une aide occasionnelle, mais peut prendre en charge la plupart de ses besoins personnels	60		
Nécessite une aide suivie et des soins médicaux fréquents	50	3	Capable seulement de quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50 % de son temps
Handicapé, nécessite une aide et des soins particuliers. Dépendant	40		
Sévèrement handicapé. Dépendant	30	4	Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence
État grave. Nécessite un soutien actif. Absence totale d'autonomie	20		
Moribond, processus fatal progressant rapidement	10		

Figure 16 : Indice de Karnofsky (Nutrition artificielle et situations cliniques difficiles de Marie-Pierre PERRIN).

I.5.1.6.1. Prise en charge des Glioblastomes nouvellement diagnostiqués chez les patients âgés de plus de 70 ans avec un KPS > 70 :

Devant l'absence de standard de traitement pour les GB chez les patients de plus de 70 ans un essai de phase III national de Keime-Guibert et al. : ANOCEF-RSP a été effectué (71). C'était un essai multicentrique, contrôlé, randomisé, en ouvert pour les GB ou astrocytomes anaplasiques nouvellement diagnostiqués chez les patients de plus de 70 ans avec un KPS > 70. Les patients étaient randomisés en deux groupes : radiothérapie (1,8 Gy par jour, 5 jours par semaine, dose totale de 50 Gy) associée à des soins de support versus soins de support seul.

L'objectif principal était la survie globale.

Les objectifs secondaires étaient la survie sans progression, la tolérance, la qualité de vie et l'état cognitif.

Quatre-vingt cinq patients provenant de dix centres ont été randomisés. L'essai a été arrêté à la première analyse intermédiaire car la radiothérapie associée aux soins de support était supérieure aux soins de support seul.

L'analyse finale comptait 81 patients atteints de GB, la moyenne d'âge était de 73 ans (de 70 à 85 ans), la médiane de survie était de 21 semaines.

La médiane de survie globale était de 29,1 semaines dans le groupe radiothérapie associée aux soins de support versus 16,9 semaines dans le bras soins de support seul.

Il y avait une réduction de 53% du risque de décès dans le bras radiothérapie associée aux soins de support.

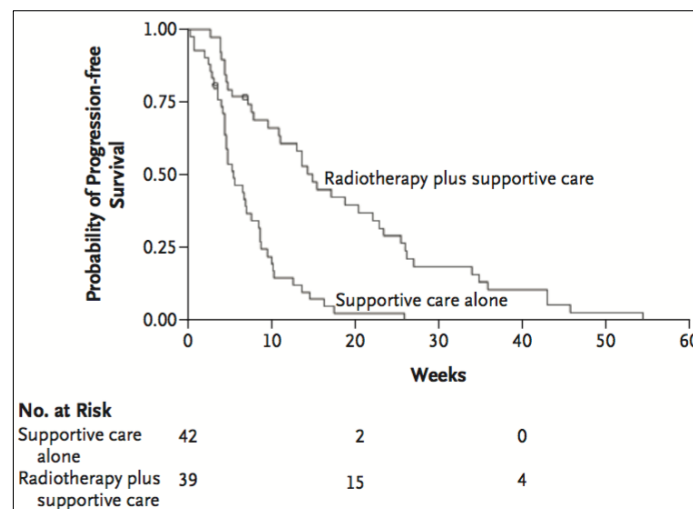


Figure 17 : Comparaison de la survie sans récidence chez les patients âgés avec KPS > 70 entre soins de support et radiothérapie associée aux soins de support.

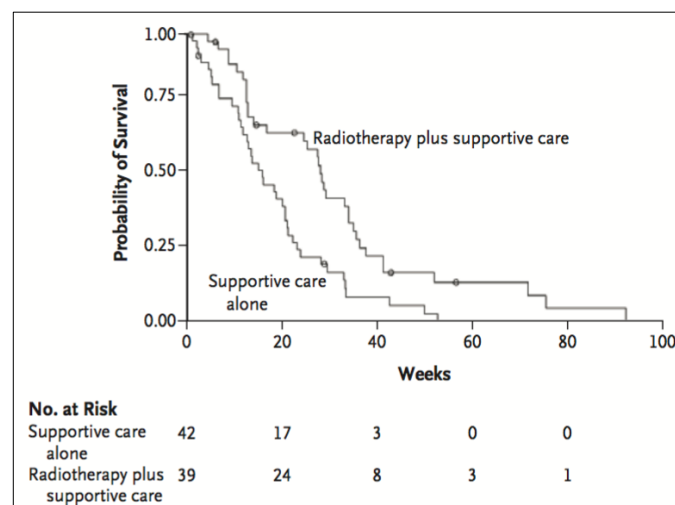


Figure 18 : Comparaison de la survie globale chez les patients âgés avec KPS > 70 entre soins de support et radiothérapie associée aux soins de support.

Il n'y avait pas d'effets secondaires sévères dans le groupe radiothérapie.
La qualité de vie et l'état cognitif ne différaient pas dans les deux groupes.

La radiothérapie augmente donc la survie sans diminuer la qualité de vie et les capacités cognitives des patients de plus de 70 ans atteint d'un GB avec un indice de Karnofsky > 70.

Après avoir montré que la radiothérapie améliorait la survie chez les personnes âgées, s'est posée la question du schéma de radiothérapie le plus adapté.

Un essai prospectif parut en 2004 dans JCO (72) a comparé les doses standard de radiothérapie de 60 Gy (2 Gy par fractions, 30 séances sur 6 semaines) contre 40 Gy (15 fractions sur 3 semaines).

L'objectif principal était la survie globale.

Les objectifs secondaires étaient le taux de survie à 6 mois, la qualité de vie et la dose de corticoïdes.

L'ensemble des patients étaient décédés au moment de l'analyse.

La médiane de survie globale était similaire dans les deux groupes. Elle était de 5,1 mois dans le bras radiothérapie standard versus 5,6 mois dans le bras avec dose réduite (p = 0,57).

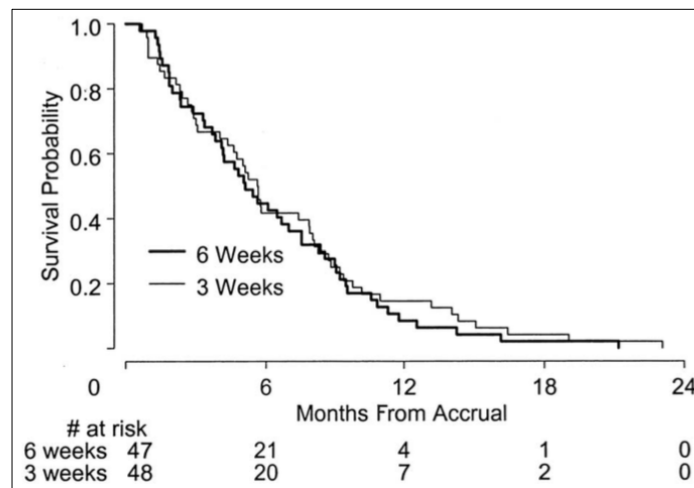


Figure 19 : Comparaison de la survie globale dans les deux groupes : radiothérapie à la dose standard de 60 Gy versus radiothérapie à la dose de 40 Gy.

Il n'y avait pas de différence significative du score de Karnofsky entre les deux groupes.
49% des patients ayant terminé la radiothérapie avec la dose standard avaient eu une augmentation de leur dose de corticoïdes contre 23% dans le bras avec la dose réduite.
La radiothérapie était interrompue chez 10% des patients dans le bras expérimental contre 26% dans le bras standard.

	Baseline	3 Weeks	6 Weeks	First Follow-Up	Second Follow-Up
KPS*					
6-week regimen					
Completion rate, n	47/47	42/45	34/38	25/34	13/21
Median	70	65	70	70	60
IQR	60-80	50-80	60-80	50-70	60-70
3-week regimen					
Completion rate, n	48/48	43/45	8/40	34/38	21/27
Median	70	70	70	65	60
IQR	60-80	60-80	50-80	50-80	40-70
FACT-Br†					
6-week regimen					
Completion rate, n	44/47	6/45	8/38	18/34	12/21
3-week regimen					
Completion rate, n	43/48	7/45	2/40	23/38	10/27

Abbreviations: KPS, Karnofsky performance status; IQR, interquartile range; FACT-Br, Functional Assessment of Cancer Therapy–Brain.
*There was no difference in either average KPS over time or change in KPS over time between the two groups ($P = .99$ and $.15$, respectively).
†Completion rates for the FACT-Br were too low to compare the two groups.

Figure 20 : Comparaison de l'indice de Karnofsky et de la qualité de vie entre les deux groupes à l'initiation du traitement, à 3 semaines et à 6 semaines.

Devant l'absence de différence de survie entre les deux groupes avec un KPS identique, une décroissance des corticoïdes et une réduction du temps de radiothérapie, ce schéma peut être une option intéressante chez les personnes âgées avec un KPS > 70.

Puis s'est posée la question de la place de la chimiothérapie chez les patients de plus de 70 ans en bon état général.

L'étude NOA-08 de Wick et al. (73) a comparé un traitement par TMZ intensifié (100mg/m², 1 semaine sur 2) versus de la radiothérapie seule (60 Gy).

Les patients ont été randomisés de mai 2005 à novembre 2009. Ils étaient atteints d'un astrocytome anaplasique ou d'un GB, ils étaient âgés de plus de 65 ans et leur score de performance de Karnofsky était supérieur ou égal à 60.

Le critère de jugement principal était la survie globale.

373 patients ont été randomisés. La médiane de survie globale était de 8,6 mois dans le groupe TMZ versus 9,6 mois dans le groupe radiothérapie ($p = 0,033$). Il n'y avait pas de différence significative de survie sans progression entre les deux groupes.

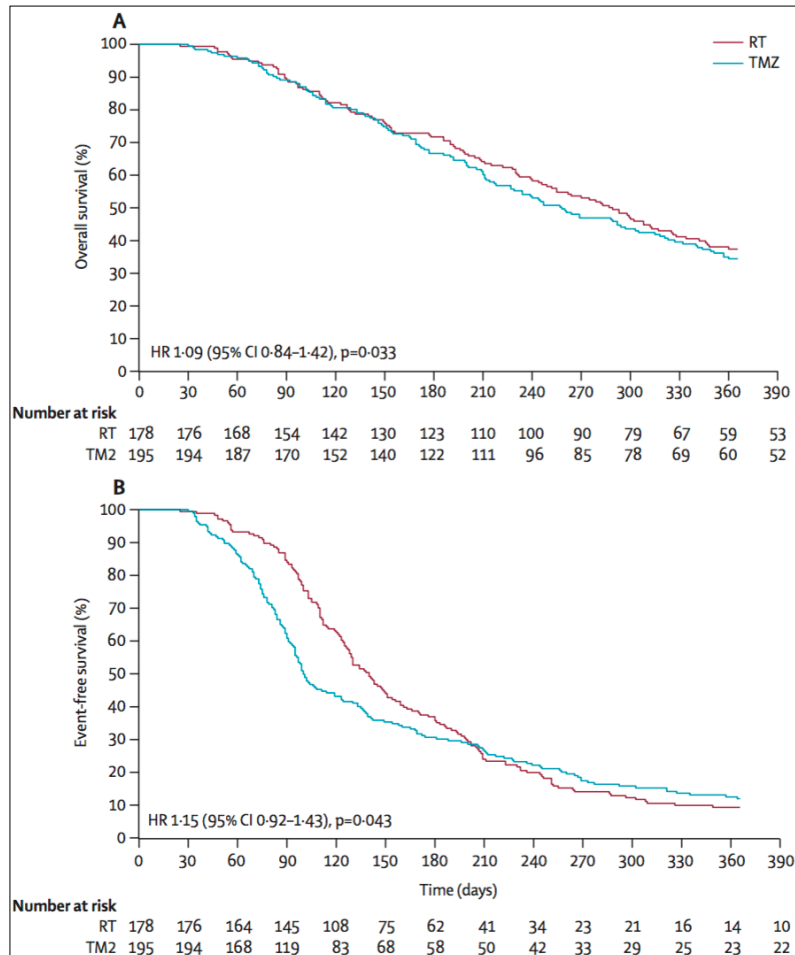


Figure 21 : Comparaison de la SG et de la PFS entre le traitement par TMZ intensifié versus radiothérapie.

La méthylation du promoteur de MGMT était retrouvée chez 35% des patients.

Cette méthylation était associée à une amélioration de la survie globale : 11,9 mois versus 8,2 mois.

La médiane de survie sans progression était meilleure chez les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT traités par TMZ que par radiothérapie : 8,4 mois (95% CI : 5.5,11.7) versus 4,6 mois (95% CI : 4.2,5.0).

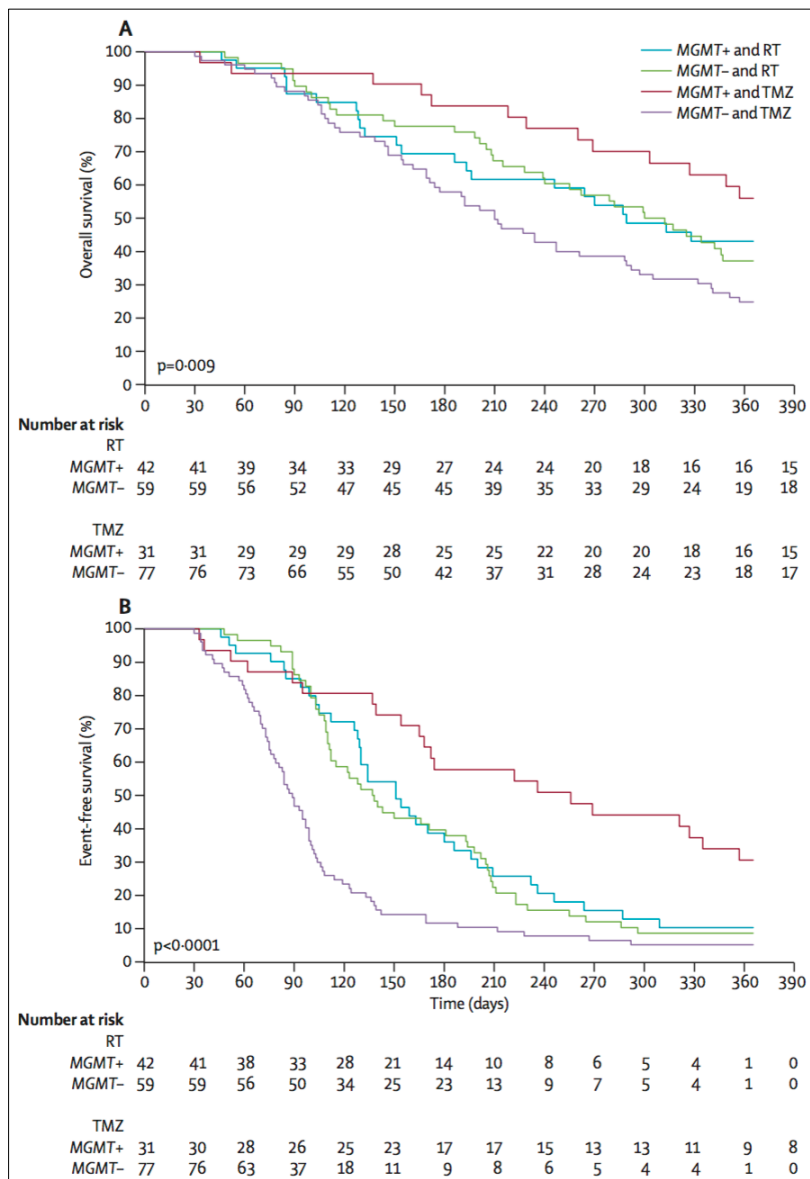


Figure 22 : Comparaison survie globale et survie sans récurrence selon le statut méthylé ou non du promoteur de MGMT.

Il y avait plus d'effets secondaires de grade 3 et 4 dans le groupe TMZ à type de neutropénie, lymphopénie, thrombopénie, cytolysse hépatique, infection et événements thromboemboliques.

Le TMZ seul est non inférieur à la radiothérapie seule chez les personnes âgées avec KPS \geq 60. La mutation du promoteur de MGMT semble être un biomarqueur intéressant dans le choix thérapeutique.

Ceci a également été retrouvé dans l'essai de phase 3 NORDIC de Malmström et al. (74) qui a comparé radiochimiothérapie versus radiothérapie seule.

Les patients avaient plus de 60 ans et étaient recrutés en Australie, au Danemark, en France, en Norvège, en Suède, en Suisse et en Turquie. Ils étaient randomisés selon 3 groupes pour recevoir du TMZ (200 mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours jusqu'à 6 cycles), de la radiothérapie hypofractionnée (34 Gy avec 3 à 4 Gy par fraction sur 2 semaines) ou de la radiothérapie standard (60 Gy avec 2 Gy par fraction sur 6 semaines).

L'objectif principal était la survie globale.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter.

Sur les 342 patients sélectionnés, 291 ont été randomisés dans les trois différents groupes de traitement (93 patients dans le groupe TMZ, 98 dans le groupe radiothérapie hypofractionnée, 100 dans le groupe radiothérapie standard) et 51 d'entre eux ont été randomisés seulement dans deux groupes de traitement (26 dans le groupe TMZ et 25 dans le groupe radiothérapie hypofractionnée).

Avec la randomisation en trois groupes, la médiane de survie globale était supérieure dans le groupe TMZ seul : 8,3 mois versus 6 mois dans le groupe radiothérapie standard (p = 0,01).

Mais ceci n'était pas retrouvé lorsque le TMZ était comparé au schéma de radiothérapie hypofractionnée avec une médiane de survie globale de 7,5 mois (p = 0,24).

Pour tous les patients qui recevaient le TMZ ou la radiothérapie hypofractionnée, la survie globale était similaire : 8,4 mois versus 7,4 mois respectivement (HR 0.82; IC 95% 0.63-1.06; p=0,12).

Pour les patients de plus de 70 ans, la survie était meilleure avec du TMZ ou de la radiothérapie hypofractionnée qu'avec le schéma de radiothérapie standard (HR pour le TMZ versus radiothérapie standard à 0,35 (95% CI : 0.21-0.56), p<0,0001; HR pour l'hypofractionnée versus radiothérapie standard à 0,59 (95% CI : 0,37-0,93), p=0,02).

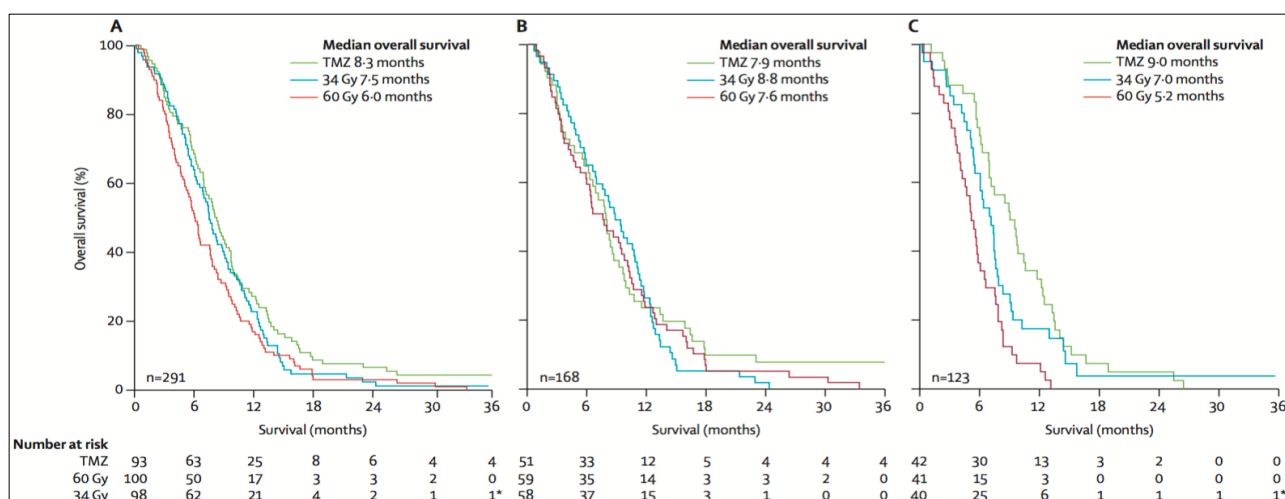


Figure 23: Comparaison de la SG chez les patients randomisés dans les trois différents groupes (TMZ, radiothérapie hypofractionnée et radiothérapie standard).

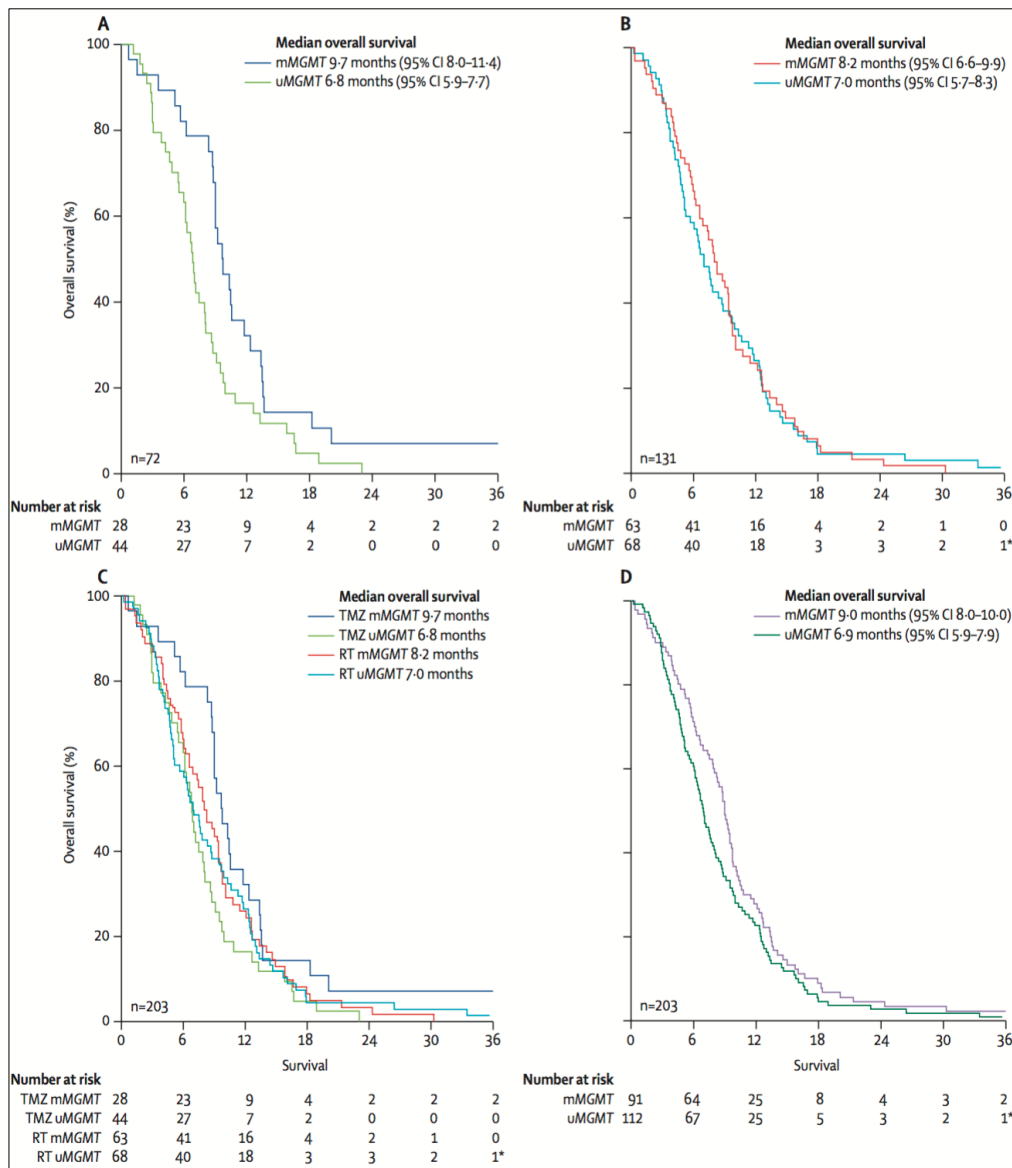


Figure 24 : Comparaison de la SG selon la mutation du promoteur de MGMT.

Les patients traités par TMZ présentant une méthylation du promoteur de MGMT avaient une survie globale supérieure à ceux ne présentant pas de méthylation : 9,7 mois versus 6,8 mois ($p = 0,02$).

Ceci n'était pas retrouvé chez les patients traités par radiothérapie ($p = 0,81$).

Les effets secondaires de grade 3-4 les plus retrouvés dans le groupe TMZ étaient des neutropénies et des thrombopénies.

18 patients sur la totalité ont présenté des infections de grade 3 à 5 : deux sont décédés de leur infection (un dans le groupe TMZ et l'autre dans le groupe radiothérapie standard).

Le TMZ seul ou la radiothérapie hypofractionnée sont à discuter chez les patients de plus de 70 ans présentant un glioblastome.
S'il y a méthylation du promoteur de MGMT : privilégier un traitement par TMZ.

S'est ensuite posé l'intérêt de la radiochimiothérapie chez les personnes âgées de plus de 60 ans en bon état général.

Un essai paru dans le New England en 2017 (75) a inclus 562 patients d'au moins 65 ans atteints d'un GB.

Ces derniers ont été randomisés dans deux groupes : radiothérapie seule (40 Gy en 15 fractions) versus radiothérapie en association au TMZ puis TMZ seul en adjuvant.

L'âge moyen était de 73 ans. La médiane de survie globale était supérieure dans le bras radiochimiothérapie versus radiothérapie seule : 9,3 mois versus 7,6 mois avec $p < 0,001$ et la médiane de survie sans progression était de 5,3 mois versus 3,9 mois avec $p < 0,001$.

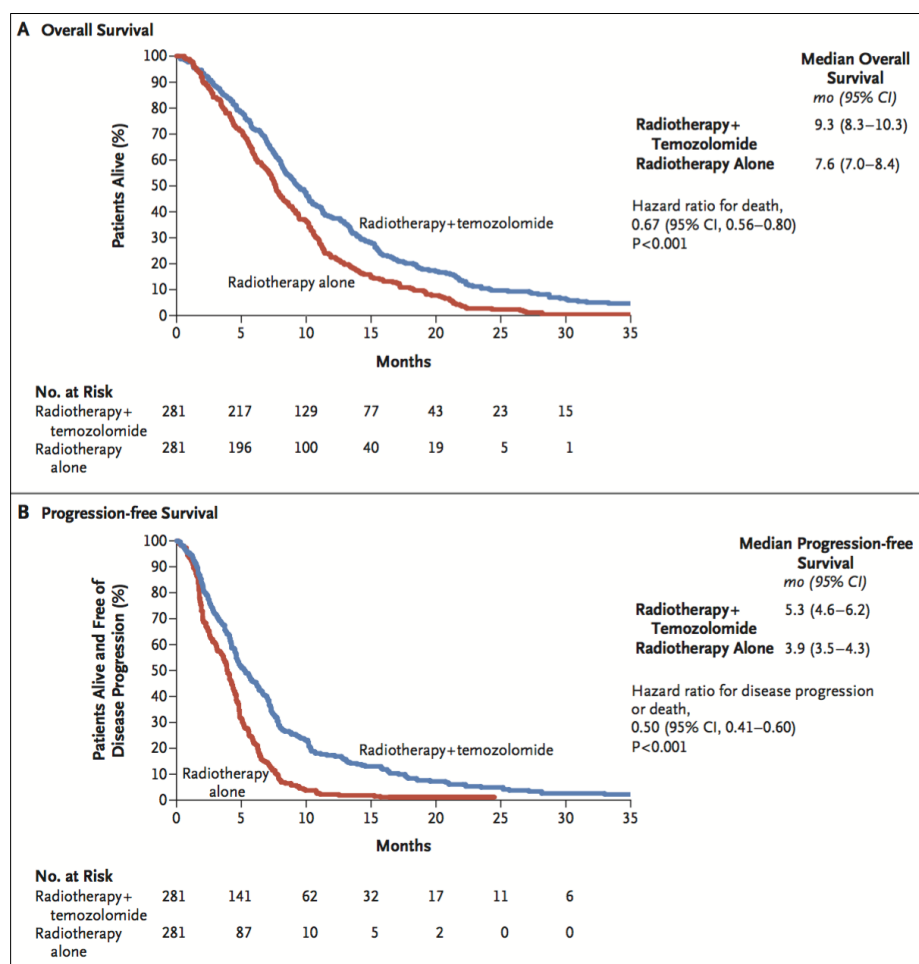


Figure 25 : SG et PFS dans les deux groupes : radiothérapie seule et radiochimiothérapie.

Sur les 165 patients avec méthylation du promoteur de MGMT, la médiane de survie globale était de 13,5 mois avec l'association radiochimiothérapie versus 7,7 mois dans le groupe radiothérapie seule ($p < 0,0001$).

La qualité de vie était similaire dans les deux groupes.

Population	At 12 Months	At 18 Months	At 24 Months
	<i>percent (95% confidence interval)</i>		
All patients			
Radiotherapy alone	22.2 (17.5–27.3)	10.8 (7.4–14.8)	2.8 (1.2–5.4)
Radiotherapy plus temozolomide	37.8 (32.1–43.6)	20.0 (15.5–24.9)	10.4 (7.1–14.5)
Patients with unmethylated MGMT			
Radiotherapy alone	21.3 (13.7–30.0)	12.7 (6.9–20.3)	3.8 (1.1–9.6)
Radiotherapy plus temozolomide	32.3 (23.0–42.0)	13.4 (7.3–21.2)	6.7 (2.7–13.1)
Patients with methylated MGMT			
Radiotherapy alone	29.9 (19.9–40.5)	13.6 (7.0–22.4)	4.1 (1.1–10.4)
Radiotherapy plus temozolomide	55.7 (44.7–65.3)	34.1 (24.4–44.0)	17.8 (10.5–26.7)

Figure 26 : Survie globale à 12, 18, 24 mois selon la méthylation du promoteur de MGMT dans les deux groupes.

Donc chez les patients âgés en bon état général présentant un GB, l'ajout du TMZ à des doses réduites de radiothérapie améliore la survie par rapport à la radiothérapie seule.

1.5.1.6.2. Prise en charge des Glioblastomes nouvellement diagnostiqués chez les patients âgés de plus de 70 ans avec un KPS < 70 :

La prise en charge des GB chez les patients âgés avec un mauvais KPS n'est pas très bien établie.

L'essai TAG de phase II publié en 2011 dans JCO (76) a étudié l'efficacité et la tolérance du témodal chez ces patients.

C'était un essai ouvert, les patients étaient non randomisés et âgés de plus de 70 ans avec un KPS inférieur à 70.

Le TMZ était donné à la dose de 150 à 200 mg/m² pendant 5 jours toutes les quatre semaines jusqu'à progression.

Le critère de jugement principal était la survie globale et les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression, la tolérance, la qualité de vie, les capacités cognitives.

70 patients ont été étudiés de juillet 2007 à février 2009 : l'âge médian était de 77 ans, le KPS médian était à 60.

La médiane de survie sans progression était de 16 semaines et la médiane de survie globale était de 25 semaines (versus 12 semaines avec des soins de support seuls).

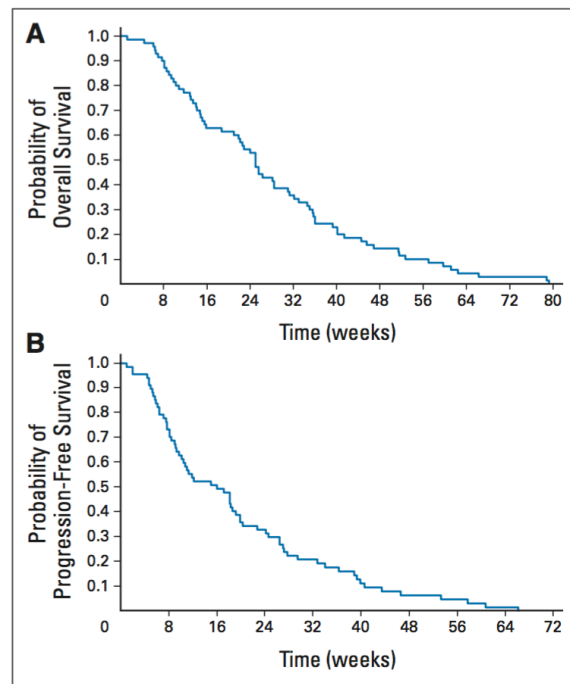


Figure 27 : SG et PFS chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70 (traitement par TMZ seul).

Chez les patients présentant une mutation du promoteur de MGMT la médiane de survie globale était de 26 semaines versus 11 semaines ($p = 0,03$) chez les non méthylés et la médiane de survie sans progression était de 31 semaines versus 19 semaines ($p = 0,03$).

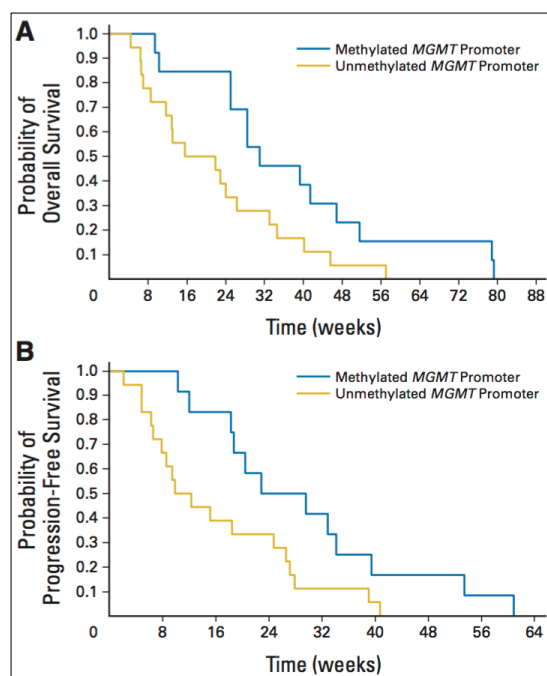


Figure 28 : SG et PFS chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70 selon le statut méthylé ou non du promoteur de MGMT.

Il a été démontré une amélioration transitoire de l'indice de Karnofsky avec une augmentation de dix points sur 33% des patients.

26% des patients atteignaient un indice de Karnofsky ≥ 70 .

Il était toujours retrouvé une amélioration de la qualité de vie et de l'état cognitif avant la progression.

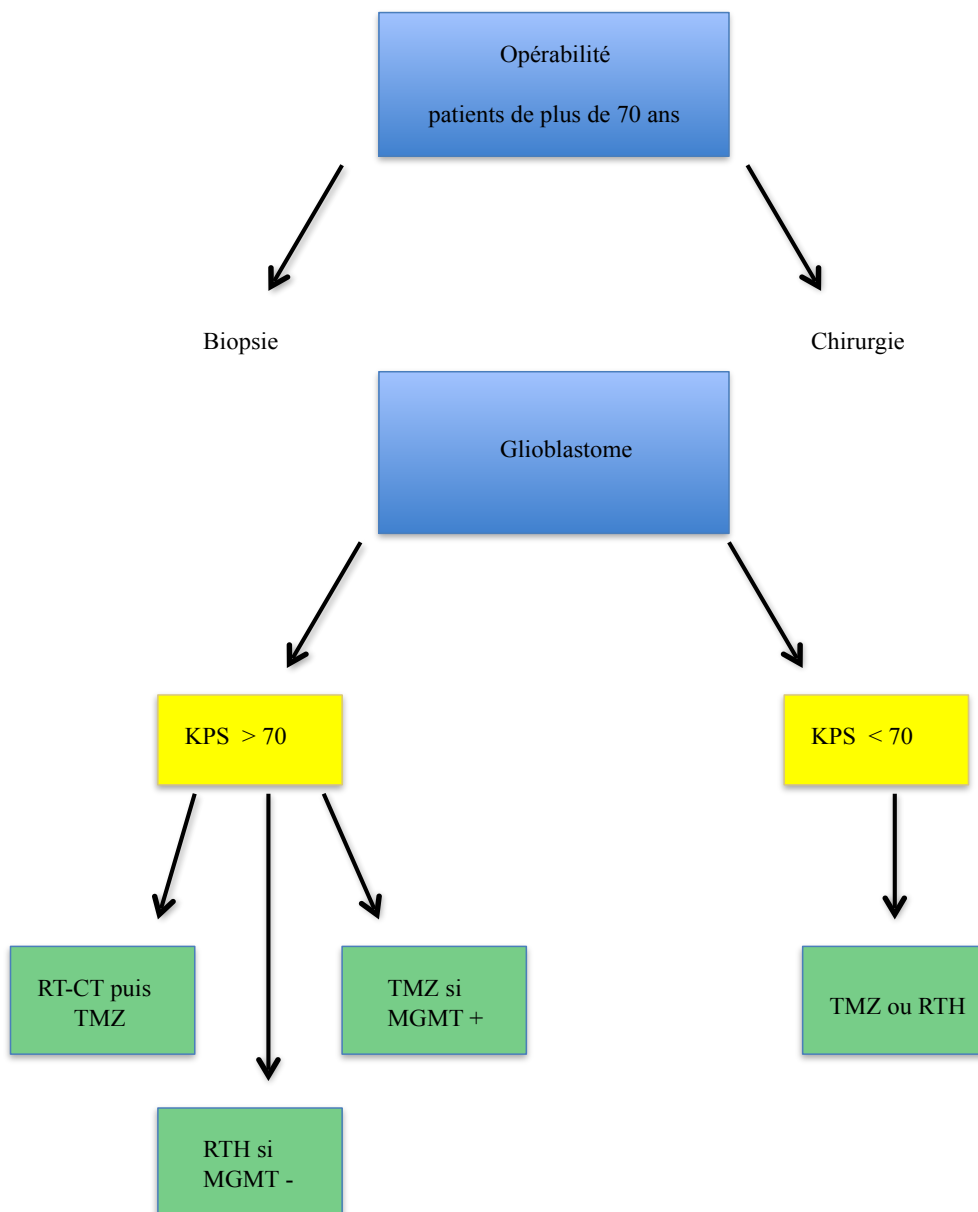
La tolérance du TMZ était bonne avec une neutropénie de grade 3-4 chez 13% des patients et une thrombopénie de grade 3-4 chez 14%.

Toxic Effect	No.	%
Anemia	2	3
Neutropenia	9	13
Lymphopenia	7	10
Thrombocytopenia	10	14
Any	18	25

Figure 29 : Toxicité hématologique du TMZ chez des patients de plus de 70 ans avec KPS < 70.

Il y a donc un intérêt à traiter par TMZ seul même si le KPS < 70.
Le TMZ peut être une alternative à la radiothérapie seule.

Voici une proposition de prise en charge en 2018 des personnes âgées ayant un GB en sachant que l'utilisation du statut méthylé du promoteur de MGMT est controversé :

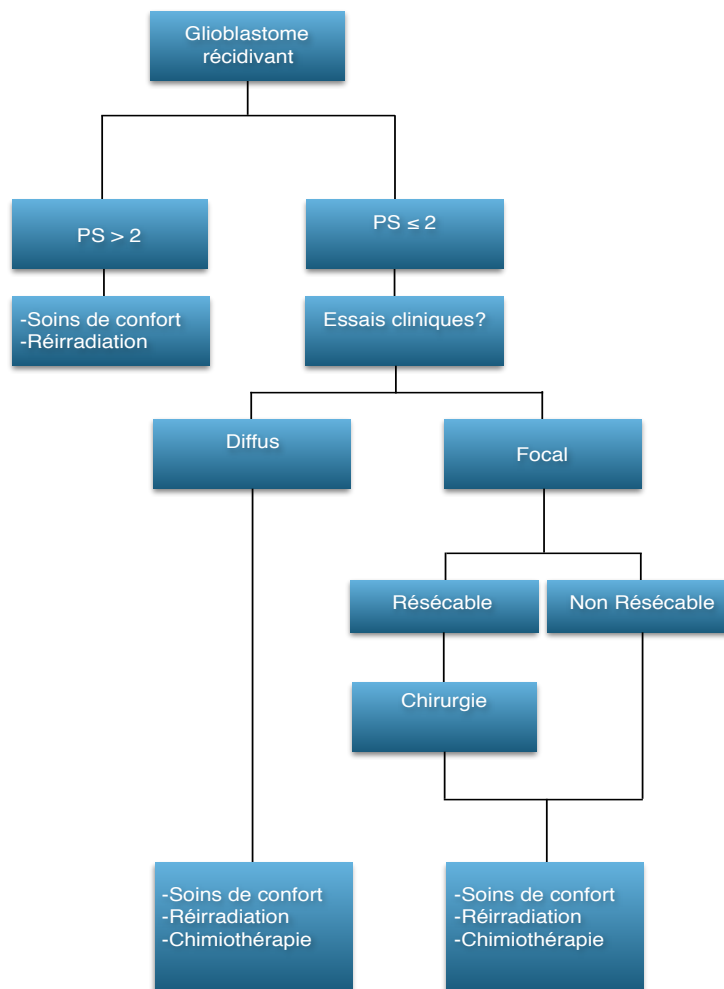


I.5.1.7. Prise en charge de la récidive :

Les récidives apparaissent en moyenne au bout de 9 mois.

La prise en charge des glioblastomes en récidive est controversée devant l'efficacité limitée des différentes options thérapeutiques et le manque de standard. Historiquement, la médiane de survie sans progression à la récidive était de 10 semaines et la survie globale était de 30 semaines avec peu d'amélioration ces dernières années.

La prise en charge des glioblastomes en récidive peut être schématisée de la façon suivante :



La récurrence qui est une progression tumorale vraie doit être différenciée d'une pseudo-progression (PP) qui survient dans les six mois après une radiochimiothérapie avec TMZ (jusqu'à 40 % de PP dans certaines séries).

La pseudo-progression n'est pas de mauvais pronostic (77)(78).

En cas de doute, une nouvelle IRM avec séquence de perfusion (perfusion en théorie non augmentée en cas de PP) peut être proposée après une corticothérapie.

Compte tenu de la difficulté du diagnostic différentiel entre progression réelle et pseudo-progression, il n'est pas recommandé d'inclure dans des essais thérapeutiques portant sur la récurrence les patients dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie chez qui le diagnostic de pseudo-progression est possible.

La stratégie thérapeutique devant une récurrence doit être discutée en Réunion de Concertation multidisciplinaire.

Plusieurs prises en charge sont possibles selon les différents cas cliniques :

1) Une reprise neurochirurgicale doit être discutée à chaque fois qu'une résection large peut être proposée et que l'état clinique du patient le permet.

Un essai randomisé serait nécessaire pour apporter la preuve d'une efficacité de la reprise chirurgicale sur la survie globale par rapport à une prise en charge médicale exclusive.

Dans une revue de la littérature de 2010 de Lonjon et al. (79), l'objectif était de mieux définir la place de cette seconde résection chirurgicale dans la stratégie thérapeutique globale.

Ils ont ainsi rétrospectivement analysé les dossiers de patients atteints de GB ayant bénéficié de deux résections chirurgicales aux CHRU de Nice et Montpellier entre janvier 2004 et décembre 2007.

Au total, 20 dossiers ont été revus. L'âge médian lors de la prise en charge initiale était de 52 ans. À la fin de l'étude sept malades étaient encore en vie. La médiane de survie globale à compter du diagnostic initial était évaluée à 24 mois et la survie médiane après la réintervention chirurgicale était de 7,5 mois.

Ces données sont globalement identiques à celles de la littérature. Bien évidemment de manière équivalente aux précédentes séries rétrospectives, la sélection initiale des malades biaise directement les résultats. Cependant, une seconde résection chirurgicale a probablement un intérêt chez les sujets jeunes ou chez les patients dont le statut neurologique est élevé lors de la récurrence. Mais, devant la difficulté à réaliser une étude randomisée et prospective évaluant l'intérêt d'une chirurgie itérative, des réponses émaneront peut-être d'études rétrospectives à grande échelle. En attendant cette pratique doit être discutée au cas par cas.

2) L'insertion d'implants de carmustine est inscrite dans l'AMM en seconde ligne si résection complète.

3) Une réirradiation peut être discutée en conditions stéréotaxiques, en tenant compte de la dose déjà délivrée et du délai. L'apport de la réirradiation par rapport à la prise en charge médicale exclusive mériterait d'être évaluée par une étude randomisée. Les aspects techniques de la réirradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus avant cette étude.

4) Chimiothérapies et thérapies ciblées de deuxième ligne.

Pour les patients éligibles, l'inclusion dans des essais thérapeutiques est souhaitable. Les patients porteurs de tumeurs cérébrales peuvent participer aux essais de phase I.

Hors essais, si l'état général et le statut neurologique le permettent, on peut proposer un traitement de seconde ligne en reconnaissant qu'il n'y a pas de standard.

Différents schémas sont possibles :

* Reprise du TMZ s'il y a un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence soit à dose standard 150-200 mg/m²/j pendant 5 jours toutes les 4 semaines, soit sous forme intensifiée.

Ces schémas ont été proposés dans le but de saturer le MGMT et afin de limiter la résistance au TMZ (80). Cependant la preuve de leur efficacité supérieure au schéma standard n'a pas été apportée par une étude randomisée (81).

Le TMZ peut aussi être pris à la dose de 75-100 mg/m²/jour en semi-continu 21 jours sur 28 avec surveillance de la NFS hebdomadaire pendant le premier cycle pour contrôler la tolérance hématologique.

Mais aussi à la dose de 150 mg/m²/jour de J1 à J7 et de J15 à J21 avec reprise à J28.

Et enfin, prise du TMZ en continu à la dose de 50 mg/m²/jour (82).

* Bêlustine, nitrosourée en monothérapie per os : une prise orale de 90 ou 110 mg/m² à J1 toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (environ 15 %). La toxicité cumulative hématologique, notamment sur les plaquettes est très marquée en 2ème ligne. Une toxicité pulmonaire à type de fibrose est redoutée. L'effet sur la survie à 6 mois n'est pas démontré par rapport aux soins de confort.

* Carmustine IV (BICNU, BCNU) à la dose de 30 mg/m²/j x 3 jours toutes les 6 semaines ou 200 mg/m² sur 1 heure par voie intraveineuse toutes les 6 semaines chez les sujets non prétraités, en attendant le retour des plaquettes et des leucocytes à un taux suffisant avant le deuxième cycle.

Chez les sujets prétraités (Stupp par exemple), la posologie doit être réduite à 150 mg/m². Le taux de réponse et l'impact sur la survie de cette nitrosourée injectable est le même que ceux de la bêlustine.

Une surveillance attentive de la fonction respiratoire est nécessaire compte tenu du risque de fibrose pulmonaire : il ne faut pas dépasser une dose cumulée de 1200 mg/m².

* Fotémustine IV : cette autre nitrosourée injectable possède une AMM pour les tumeurs cérébrales. Elle a une toxicité hématologique comme les autres nitrosourées. Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m² à J1, J7, J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien à la dose de 100 mg/m² toutes les 3 semaines. Il y a alors 20% de survie sans progression à 6 mois et la médiane de survie est de 6 mois (83).

Addeo (84) a proposé un autre schéma : fotémustine à la dose de 80 mg/m² toutes les deux semaines pendant 5 fois puis toutes les 4 semaines. Ce schéma semble induire moins de thrombopénies et pourrait être plus efficace avec une survie sans progression de 61% à 6 mois et une médiane de survie à 11,1 mois mais ces résultats n'ont pas été reproduits pas d'autres équipes.

* Schéma PCV : il est plus complexe à utiliser et son avantage en termes de survie par rapport aux nitrosourées en monothérapie n'est pas démontré. Ce schéma n'est guère utilisé dans le cadre des récurrences de GB. Il est réservé aux gliomes de grade II et III.

Un cycle toutes les 6 semaines peut être proposé aux doses suivantes : procarbazine 60 mg/m²/jour per os de J8 à J21, Bêlustine per os 110 mg/m² à J1, Vincristine 1,4 mg/m²/jour sans dépasser 2 mg/m²/jour à J8 et J29.

Un essai publié par Dixit et Hingorani (85) a comparé un traitement par PCV versus bévacizumab chez des patients présentant un GB ou un gliome de grade III en récurrence.

Cet essai a été réalisé aux Etats-Unis, 35 patients recevant du bévacizumab en prospectif ont été comparés à 40 malades ayant reçu un traitement par PCV en rétrospectif.

La survie sans progression à 6 mois était statistiquement supérieure dans le groupe bévacizumab par rapport au groupe PCV (38% versus 15% avec p=0,0045) mais dans le sous groupe des GB les résultats n'étaient pas significatifs (31% versus 19% avec p=0,08).

Il était retrouvé une amélioration de l'état neurologique sous bévacizumab et une amélioration du PS. Le PS se détériorait quant à lui sous PCV.

L'amélioration de la qualité de vie des GB sous bévacizumab ne peut donc pas être ignorée.

* Carboplatine seul à la dose AUC 5 ou 6 toutes les 4 semaines. Si l'état du patient ne permet pas de réaliser une bithérapie à base de carboplatine, un traitement par carboplatine seul peut être proposé.

* Bévacizumab : 10 mg/kg en IV sur tous les 14 jours (86).

* Association Campto /Bévacizumab : Campto à la dose de 125 mg/m² tous les 14 jours et bévacizumab 10 mg/kg tous les 14 jours. Cette association n'apporte pas d'avantage en survie par rapport au bévacizumab seul et paraît moins bien tolérée, notamment sur le plan digestif.

De plus, elle n'est plus utilisée devant la supériorité de la lomustine associée au bévacizumab.

* Association Lomustine/Bévacizumab : Essai BELOB parut dans Lancet Oncology en 2014 (87) et essai BELOREC parut dans JCO en 2016 (88).

5) Chimiothérapies de troisième ligne :

Association Carboplatine et étoposide (89).

Un essai de phase II de Watanabe et al. (89) a étudié cette association chez 28 patients (14 astrocytomes anaplasiques et 14 glioblastomes). Le protocole JET consistait à l'injection intraveineuse de carboplatine à la dose de 300 mg/m² à J1 et d'étoposide à la dose de 60 mg/m² de J1 à J5 toutes les 6 semaines.

Il était retrouvé une réponse partielle chez 36% des patients présentant un astrocytome anaplasique et chez 14% de ceux présentant un GB. On observait une stabilité de la maladie chez 43% des patients dans chaque groupe.

Il est important de noter qu'il faudra toujours proposer aux patients des essais thérapeutiques et réaliser un screening moléculaire à la récurrence pour pouvoir leur proposer une éventuelle thérapie ciblée.

I.5.1.8. Perspectives :

I.5.1.8.1. Schéma résumant les différents traitements testés dans le GB :

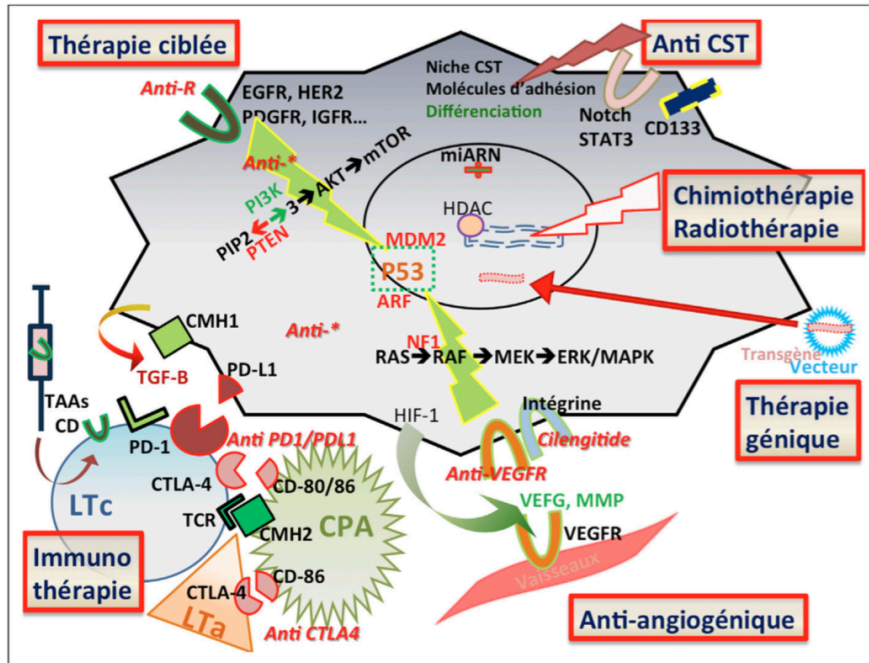


Figure 30 : Principales voies d'action étudiées dans le traitement du glioblastome (90).

I.5.1.8.2. Thérapies ciblées :

I.5.1.8.2.1. Inhibiteurs de facteurs de croissance :

Comme nous l'avons dit, l'amplification de l'EGFR est associée à un phénotype tumoral plus agressif, favorisant l'angiogenèse, la progression et l'invasion tumorale. Cette amplification entraîne des propriétés de radiorésistance qui pourraient être levées par l'utilisation concomitante d'anti-EGFR.

Le gefitinib et l'erlotinib sont deux anti-EGFR (91) ayant obtenus une autorisation de mise sur le marché dans le traitement d'autres cancers solides surexprimant EGFR comme le poumon et ont été testés dans le GB. Malgré une efficacité préclinique sur le GB, les essais cliniques se sont révélés décevants (seuls, ou en association à la Radiochimiothérapie).

Aucune efficacité clinique de restauration de la radiosensibilité des GB surexprimant EGFR n'a pu être démontrée notamment dans l'essai RTOG 0211 : association radiothérapie et gefitinib dans un essai de phase I-II (92).

De plus, la majorité des essais cliniques suggèrent une augmentation des toxicités.

Le cétuximab n'a pas non plus montré de bénéfice clinique

D'autres traitements ont ciblé la surexpression de PDGFR, événement moléculaire fréquent favorisant la transformation et la croissance tumorale via une signalisation autocrine, mais également proangiogénique par une sécrétion paracrine sur les cellules endothéliales (93). L'imatinib, traitement de la leucémie myéloïde chronique, est un inhibiteur de tyrosine kinase (TKi) possédant une action anti-PDGFR. Il montre une efficacité en association à l'hydroxyurée dans le GB récidivant lors d'une étude de phase II (94).

Cependant, cette molécule a une mauvaise diffusion à travers la barrière hématoencéphalique et les essais ultérieurs n'ont pas pu obtenir de résultats comparables (ni l'essai de phase II coordonné par l'EORTC, ni un essai de phase III sur 240 patients conduits par la même équipe que la précédente étude positive) (95).

I.5.1.8.2.2. Anti-angiogéniques autres que le bévacicumab :

Des inhibiteurs de tyrosine kinase (enzastaurin, cediranib, sunitinib, vandetanib...), des molécules piégeant le VEGF (aflibercept) ou encore des polypeptides cycliques (cilengitide) visant le récepteur de l'intégrine dont un essai de phase II récemment publié (96) n'ont à ce jour pas démontré de bénéfice significatif en survie globale (97).

I.5.1.8.2.3. Nouvelles thérapies ciblées et leurs voies d'action :

L'activation des récepteurs à activité tyrosine kinase est souvent dérégulée dans les GB. Aucun traitement n'a montré pour le moment de bénéfice sur la survie en monothérapie ou en association.

La voie de la PI3K semble prometteuse à travers son action avec AKT et mTOR en raison de son implication dans la croissance, la prolifération et la survie tumorale. PX-866, inhibiteur de PI3K est en cours de phase II (NCT01259869).

Des traitements ciblant les molécules en amont ou en aval de cette voie sont également à l'étude.

L'association thérapeutique semble potentiellement prometteuse associant inhibiteur de PI3K et de mTOR (97)(98).

Concernant les inhibiteurs de mTOR, les résultats d'un essai de phase II (99) n'ont pas montré de supériorité de ces derniers associés à de la radiothérapie versus radiothérapie associée au TMZ chez les patients n'ayant pas de méthylation de MGMT.

Pas d'amélioration de la survie globale pour l'everolimus, la rapamycine et le temsirolimus (97).

Le sorafenib, semble bien toléré mais d'efficacité limitée malgré une bonne diffusion méningée. Il n'a pas à ce jour fait la preuve de son efficacité.

I.5.1.8.3. Cellules souches tumorales :

Les cellules souches tumorales ont 2 propriétés majeures : l'autorenouvellement et la différenciation.

Dans le GB, les CST se situent au sein de zones appelées « niches » dont 2 préférentielles ont été décrites : périvasculaires et au sein de zones hypoxiques (100).

Elles favorisent la néoangiogenèse par sécrétion de VEGF et par leur plasticité évolutive avec une capacité de différenciation en cellule endothéliale ou en péricyte.

Ce sont également des cellules quiescentes, d'où leur résistance aux chimiothérapies ainsi qu'à la radiothérapie, toutes deux efficaces sur les cellules en division. Il a été démontré que les CST présentes dans des zones hypoxiques surexpriment l'enzyme MGMT, favorisant leur résistance aux traitements.

Ces CST peuvent être identifiées grâce à des marqueurs de surface : CD133 et CD44 (cluster de différenciation 133 et 44).

Une des voies potentiellement à l'origine des CST et contrôlant leur survie est celle des PI3Kinases.

Alors que des preuves existaient déjà sur l'implication de mTOR dans le développement des GB (prolifération, croissance, invasion), des études récentes ont également montré son rôle dans la survie des CST en augmentant leurs marqueurs de surface (101).

Les moyens de cibler cette population tumorale sont : l'inhibition de leurs voies de signalisation spécifiques, la stimulation de la différenciation des CST, le ciblage des niches cellulaires, leur radiosensibilisation, la virothérapie oncolytique, le blocage des molécules d'adhésion.

I.5.1.8.4. L'immunothérapie :

Le système immunitaire est divisé en deux : l'immunité acquise (lymphocytes B, T, cellules présentatrices de l'antigène) et l'immunité innée (monocytes, polynucléaires neutrophiles, macrophages, lymphocytes natural killer et le système du complément).

L'immunothérapie active vise à stimuler le système immunitaire du patient contre sa tumeur grâce à l'utilisation de peptides antigéniques associés à la tumeur, également appelés néoantigènes.

Dans le microenvironnement tumoral du GB hypoxique, en acidose avec une BHE partiellement altérée, il est retrouvé (102) :

- une immunodéplétion
- une diminution des marqueurs immuns de surface tels que ceux du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 1 (CMH-1)
- une sécrétion de cytokines immunosuppressives (TGF- β , IL-10, Prostaglandine E2)
- une augmentation de la proportion de LT auxiliaires et une diminution de LT CD8+.

De nombreuses approches ont déjà été tentées dans le GB, en particulier (103) :

- l'immunisation « passive » par des anticorps
- l'immunisation « active » par des peptides ou des cellules dendritiques
- l'immunothérapie « adoptive » par administration de cellules activées
- l'emploi d'inhibiteurs de « checkpoints immunologiques »

I.5.1.8.4.1. Immunothérapie active : vaccination antitumorale

Elle consiste en une activation du système immunitaire (LT CD4+ et CD8+) par exposition antigénique, selon le principe de la vaccination. Elle présente de nombreux avantages : spécificité d'action importante vis-à-vis de la tumeur (donc épargne du tissu cérébral sain), action contre toutes les cellules en cours de division et quiescentes (donc action sur les CST également), et création d'une « mémoire immunitaire », d'où une action potentielle à long terme. Elle utilise des cellules tumorales, des lysats de cellules tumorales, des peptides antigéniques tumoraux ou synthétiques, ou encore des micro-ARNs.

Vaccins basés sur des peptides antigéniques :

Ce sont de petits peptides d'une dizaine d'acides aminés ayant la capacité d'activer les LT cytotoxiques.

De nombreux antigènes spécifiquement surexprimés par les GB sont ainsi utilisés : EGFRvIII, WT-1, IDH1, HER2, TRP2, GP100, MAGE1, IL13a2 et AIME (104).

Ils sont appelés « antigènes associés aux tumeurs ».

Le rindopepimut (PEPvIII), vaccin peptidique d'administration sous-cutanée ciblant EGFRvIII, était très prometteur pour les tumeurs exprimant EGFRvIII.

Des essais de phase I puis de phase II (ACT II, III, IV) ont montré des médianes de survie prometteuses.

D'où la réalisation d'une phase III (105) en ouvert randomisant radiochimiothérapie concomitante par TMZ puis maintenance par TMZ versus radiochimiothérapie puis maintenance par TMZ associé au rindopepimut.

Il y avait 745 malades avec un cross over possible.

Le critère de jugement principal était la survie globale.

Il y a eu un arrêt de l'étude après la deuxième analyse intermédiaire programmée pour futilité avec un HR 0,99.

Il n'était pas retrouvé de différence significative de survie globale à l'analyse finale avec une médiane de survie globale de 20,1 mois vs 20 mois HR 1,01 (IC 95% 0,79 ; 1,3) p=0,93.

Il n'y avait pas de différence sur la PFS ni sur la toxicité en dehors de réactions au site d'injection.

Un essai de phase II (ReACT, NCT01498328) (106) étudie l'association de rindopepimut au bévacizumab. Des résultats intermédiaires prometteurs retrouvent un taux de réponse de 24 %, 27 % de patients sont non progressifs à 6 mois et une survie médiane de 12 mois à compter de la récurrence dans le bras expérimental contre 8 mois dans le bras contrôle.

Vaccins basés sur les cellules présentatrices d'antigènes :

Une autre voie de développement des vaccins en oncologie utilise des CPA (obtenues par leucophérèse des cellules circulantes) activées par des antigènes tumoraux (peptides recombinants, transfection de micro-ARNs tumoraux ou lysats de cellules tumorales) réadministrées par voie sous-cutanée ou directement dans la cavité opératoire après activation ex vivo, occasionnant une réponse immunitaire adaptative.

Les cellules dendritiques, CPA professionnelles, offrent une présentation antigénique et une activation immunitaire plus efficace que les CPA péri-tumorales.

Ces vaccins nécessitent l'utilisation d'un lysat de tissu tumoral, et donc un risque potentiel de réactions auto-immunes supérieur à celui des vaccins peptidiques, en raison de la sensibilisation des cellules dendritiques à de multiples antigènes.

Cette vaccination est cependant bien tolérée en dehors d'une élévation des transaminases. Des études de phase I et II de vaccination par cellules dendritiques 6 semaines après la radiochimiothérapie ont montré des résultats prometteurs (survie médiane de 18,3 mois versus 14,6 mois dans l'essai de Stupp).

Cela a conduit au développement d'un essai randomisé de phase III (NCT00045968) évaluant l'un d'eux, le DCVax-L, administré par voie sous-cutanée après la radiochimiothérapie en cours de réalisation (107)(108).

I.5.1.8.4.2. Immunothérapie passive : transfert cellulaire adoptif

Ces traitements consistent en un transfert (intratumoral ou systémique) de cellules immunitaires autologues activées ex vivo, responsables d'une réaction immunitaire antitumorale (109). Les lymphocytes tueurs activés et les lymphocytes T cytotoxiques activés sont principalement utilisés.

Les lymphocytes tueurs activés sont obtenus par mise en culture de monocytes du sang périphérique en présence d'interleukine 2, aboutissant à une population polyclonale de lymphocytes T et NK.

Les lymphocytes T cytotoxiques activés sont obtenus à partir de cellules sanguines circulantes ou de lymphocytes péri-tumoraux, activés ex vivo avec des cellules tumorales autologues afin d'obtenir une réaction immunitaire cytotoxique non « spécifique » mais ciblée contre les cellules tumorales. Les lymphocytes présents dans le microenvironnement tumoral sont obtenus directement à partir du tissu tumoral mis en culture avec de l'interleukine 2.

Il est retrouvé dans la littérature un effet tumoricide limité en raison d'une spécificité d'action modérée.

Il y a de plus un mauvais profil de tolérance en raison de l'utilisation d'IL-2 responsable de méningites aseptiques, d'œdème cérébral et de fièvre suivant l'injection.

La tolérance des lymphocytes T cytotoxiques activés semble meilleure que celle des LAKs, mais à ce jour leur efficacité thérapeutique reste cependant faible et sans impact démontré sur la survie.

I.5.1.8.4.3. Inhibiteurs de checkpoint :

Elle vise à lutter contre l'immunosuppression du microenvironnement tumoral en agissant contre les médiateurs du système immunitaire impliqués dans les mécanismes de « tolérance immunitaire ».

L'antigène-4 cytotoxique des lymphocytes T (CTLA4), molécule de surface des LT, a une action immunosuppressive : il prévient la costimulation entre les CPA et les LT, et stimule l'activité des LT auxiliaires.

C'est la cible de l'ipilimumab, premier anticorps monoclonal ayant obtenu l'AMM dans le traitement du mélanome métastatique.

Le récepteur à la mort programmée (PD-1) et ses ligands (PD-L1 et PD-L2) diminuent la réaction locale orchestrée par les LT dans les tissus périphériques : le pembrolizumab et le nivolumab.

Dans la majorité des études, ils étaient utilisés après échec d'une thérapie ciblée. Ils pourraient par analogie être efficaces pour le GB récidivant après échec d'une thérapie ciblée.

Dans la littérature il a été démontré une fréquente perte d'expression de PTEN aboutissant à une surexpression de PD-L1 à la surface des cellules tumorales. Ceci offre un rationnel solide à leur utilisation dans le GB (110). PD-L1 en se fixant directement aux récepteurs PD-1 lymphocytaires est ainsi responsable d'une inactivation des LT cytotoxiques et d'une stimulation de l'action immunosuppressive des LT auxiliaires. De plus, le GB sécrète des molécules immunosuppressives dans son microenvironnement tumoral, telles que TGFb et l'interleukine 1, favorisant la multiplication des lymphocytes T auxillaires.

Une étude de phase II est en cours comparant le nivolumab avec ou sans ipilimumab versus bevacizumab dans le GB récidivant (NCT02017717).

Une nouvelle approche proposée ces dernières années consiste en l'administration de ces traitements sur une courte durée avant même la chirurgie initiale, afin d'étudier in vivo leur action sur la pièce opératoire (111).

Cependant, contrairement aux autres organes, le système nerveux central est relativement « intolérant » aux réactions immunitaires, et son volume limité par une boîte crânienne rigide le rend plus sensible à l'œdème induit par les réactions immunitaires. Cela sous-entend une sélection des patients avec une résection tumorale maximale, afin de diminuer la masse tumorale active et le risque de réponse inflammatoire incontrôlée pouvant conduire à une hypertension intracrânienne.

II. Bévacizumab :

II.1. Mécanisme d'action :

II.1.1. Généralités :

C'est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui cible le VEGF circulant (Vascular Endothelial Growth Factor) et inhibe de ce fait la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), situés à la surface des cellules endothéliales.

Il permet d'obtenir de 30 à 50% de réponse chez les patients porteurs de GB en rechute après radiochimiothérapie.

La survie sans progression à 6 mois est de l'ordre de 40%. Ce taux élevé de réponse a été confirmé par une méta-analyse (112) de 2011 qui comptait 548 patients avec un âge moyen de 53 ans qui avaient eu du bévacizumab en récurrence dans le cadre du traitement d'un GB. La médiane de survie globale était de 9,3 mois.

Il était retrouvé 6% de réponse complète, 49% de réponse partielle et 29% de stabilité. Il n'était pas retrouvé de différence significative d'efficacité entre bévacizumab à la dose de 5 mg/kg versus bévacizumab à la dose de 10 à 15 mg/kg.

Le bévacizumab semblait augmenter la survie sans progression par rapport aux nitrosourées mais pas la survie globale.

Le bévacizumab a été enregistré par la FDA aux Etats Unis, mais pas par l'Agence Européenne du Médicament en raison du manque de preuve directe d'augmentation de la survie.

Le bévacizumab n'a pas l'AMM dans cette indication en France mais est remboursé devant les preuves d'amélioration de la survie sans progression.

II.1.2. Mode d'action :

Le bévacizumab est un anticorps humanisé qui est constitué d'une partie constante d'origine humaine et d'une partie variable d'origine murine.

Son mécanisme d'action est basé sur la liaison entre le VEGF et ses récepteurs sur la surface des cellules endothéliales. Sous l'effet de la stimulation, les cellules endothéliales prolifèrent et de nouveaux petits vaisseaux apparaissent. C'est ce que l'on appelle la néoangiogénèse.

Le bévacizumab se lie au facteur clé de la vasculogénèse et de l'angiogénèse : le VEGF.

Il inhibe ainsi la liaison du VEGF à ses récepteurs, VEGFR-1 ou VEGFR-2 à la surface des cellules endothéliales.

La neutralisation biologique du VEGF a pour conséquence la régression des vaisseaux tumoraux ainsi que la normalisation de ceux restants et la régression de la croissance des micro-vaisseaux. On observe également une inhibition de la formation de nouveaux vaisseaux tumoraux, ainsi qu'une inhibition de la progression des métastases.

Le bévacizumab entraîne donc un blocage des phénomènes de néovascularisation, ce qui a pour conséquence une inhibition de la croissance tumorale.

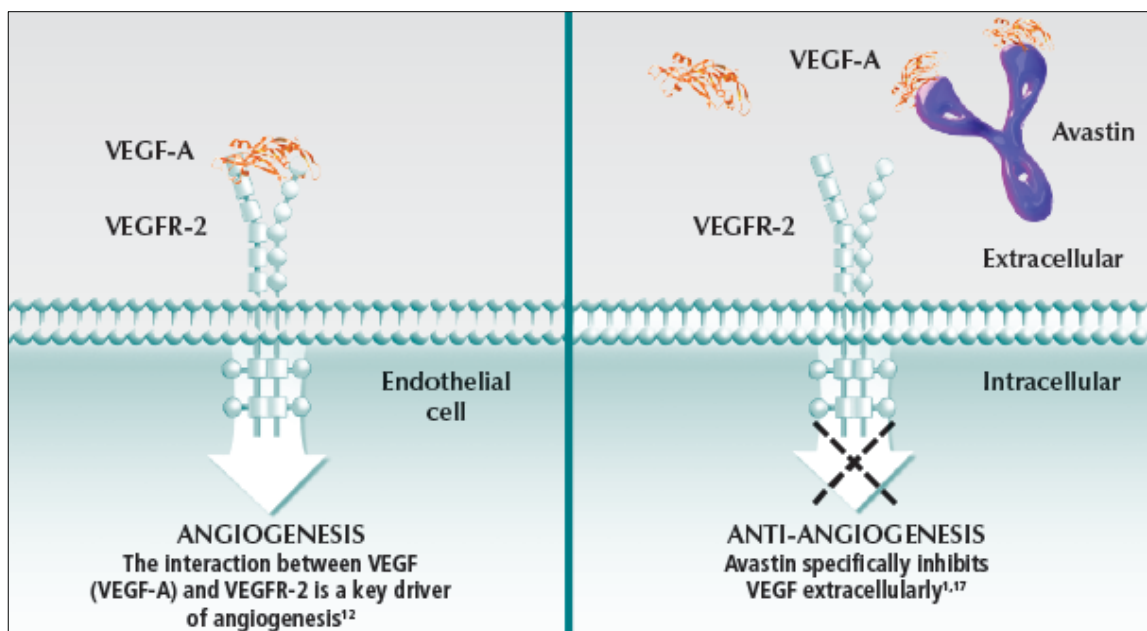


Figure 31 : Mécanisme d'action du bévacizumab (2017 Genentech, Inc. All rights reserved).

II.1.3. Affinité et demi-vie:

Il a une forte affinité pour un épitope présent sur toutes les isoformes du VEGF, chevauchant partiellement les sites de liaison aux récepteurs VEGFR-1 et VEGFR-2 avec pour conséquence une inhibition de la liaison du VEGF à ses récepteurs à la surface des cellules endothéliales.

La demi-vie plasmatique du bévacizumab est de l'ordre de 17 à 21 jours.

II.1.4. Administration :

Le médicament s'administre en perfusion intraveineuse de 90 minutes la première fois, 60 minutes la seconde fois, puis de 30 minutes les cures suivantes.

La dose utilisée pour le traitement du GB est de 10 mg/kg tous les 14 jours.

Si une chirurgie est envisagée, le traitement sera arrêté au moins un mois avant l'opération.

II.2. Essais cliniques :

II.2.1. Bévaccizumab en première ligne :

Il existe deux grands essais cliniques étudiant le bévacizumab chez les patients présentant un GB nouvellement diagnostiqué.

- Essai AVAGLIO de Chinot et al. (113) :

Un essai de phase II avait montré que le traitement combinant bévacizumab et radiochimiothérapie par TMZ était faisable chez les patients présentant un GB nouvellement diagnostiqué.

Le bévacizumab ayant montré une activité chez les patients présentant un GB en récurrence, un essai de phase III, randomisé, en double aveugle a été organisé pour le GB en première ligne. Les objectifs étaient d'évaluer la survie globale et la survie sans récurrence des patients présentant un GB nouvellement diagnostiqué avec l'ajout du bévacizumab au traitement standard par radiochimiothérapie.

921 patients ont été randomisés.

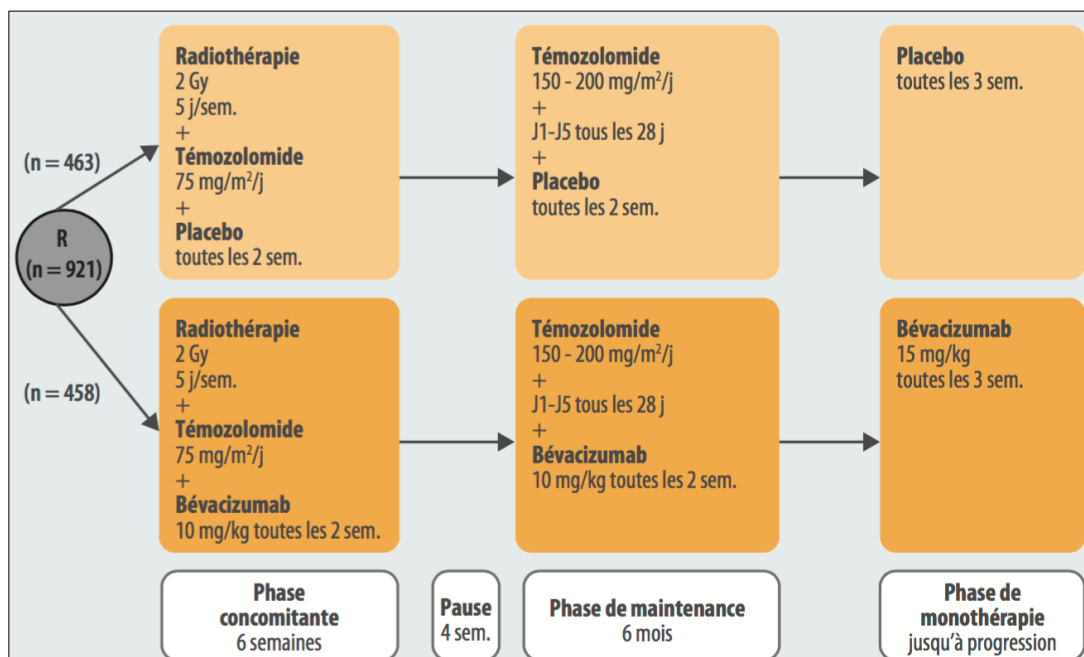


Figure 32 : Design de l'étude AVAGLIO

Il a été démontré dans l'analyse intermédiaire un bénéfice sur la survie sans récurrence de plus de 4 mois : 10,6 mois dans le groupe avec le bévacizumab versus 6,2 mois dans le groupe avec le traitement de référence ($p < 0,0001$).

Il n'a pas été démontré d'amélioration sur la survie globale.

Il existait un bénéfice sur la qualité de vie avec une baisse du recours aux corticoïdes.

Au plan de la tolérance, il a été retrouvé plus d'effets secondaires de grade 3 notamment plus d'AVC ischémique dans le groupe avec le traitement expérimental.

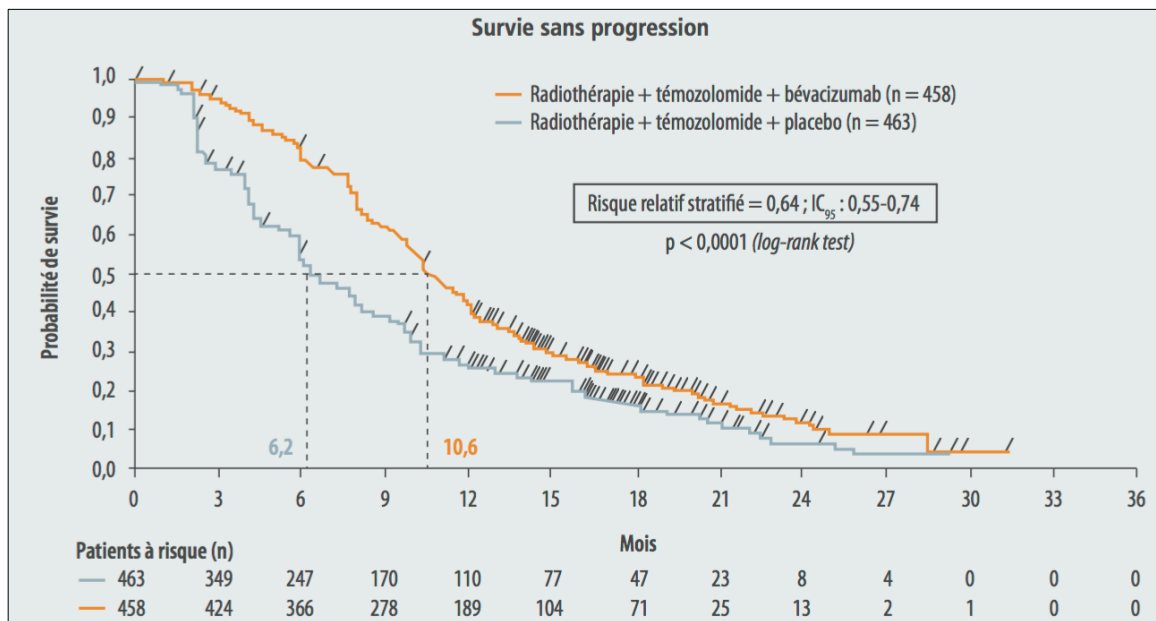


Figure 33 : Comparaison de la PFS avec le traitement par radiochimiothérapie associée au bévécizumab versus le traitement de référence par radiochimiothérapie seule.

• Etude RTOG 0825 (114) :

La radiochimiothérapie par TMZ puis la maintenance par TMZ selon le protocole Stupp est le standard de prise en charge des patients présentant un GB nouvellement diagnostiqué.

Cet essai avait pour objectif de déterminer si l'ajout du bévécizumab au traitement standard par radiochimiothérapie améliorerait la survie globale et la survie sans récurrence.

Il a été mené par RTOG, NCCTG et ECOG.

Les patients randomisés avaient plus de 18 ans et un indice de Karnofsky ≥ 70 .

Ils étaient randomisés dans deux bras :

- bras 1 : traitement standard par radiochimiothérapie associé à un placebo

- bras 2 : traitement standard par radiochimiothérapie associé à du bévécizumab à 10 mg/kg tous les 14 jours.

Le traitement expérimental commençait à la quatrième semaine d'irradiation et était poursuivi pendant les 6 à 12 cycles de maintenance.

Il y avait deux critères de jugement principaux qui étaient la survie globale et la survie sans récurrence.

A progression l'aveugle était levé et il était possible de réaliser un crossover ou bien de continuer le bévécizumab.

Les critères de jugement secondaires étaient l'évaluation de la qualité de vie, de l'état cognitif et l'impact du statut de MGMT.

Sur les 978 patients enregistrés, 637 patients ont été randomisés.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les deux bras en termes de survie globale avec une médiane de survie globale de 16,1 mois dans le bras 1 versus 15,7 mois dans le bras 2 ($p = 0,11$).

La médiane de survie sans progression était allongée dans le bras 2 : 7,3 mois versus 10,7 mois avec $p = 0,0004$.

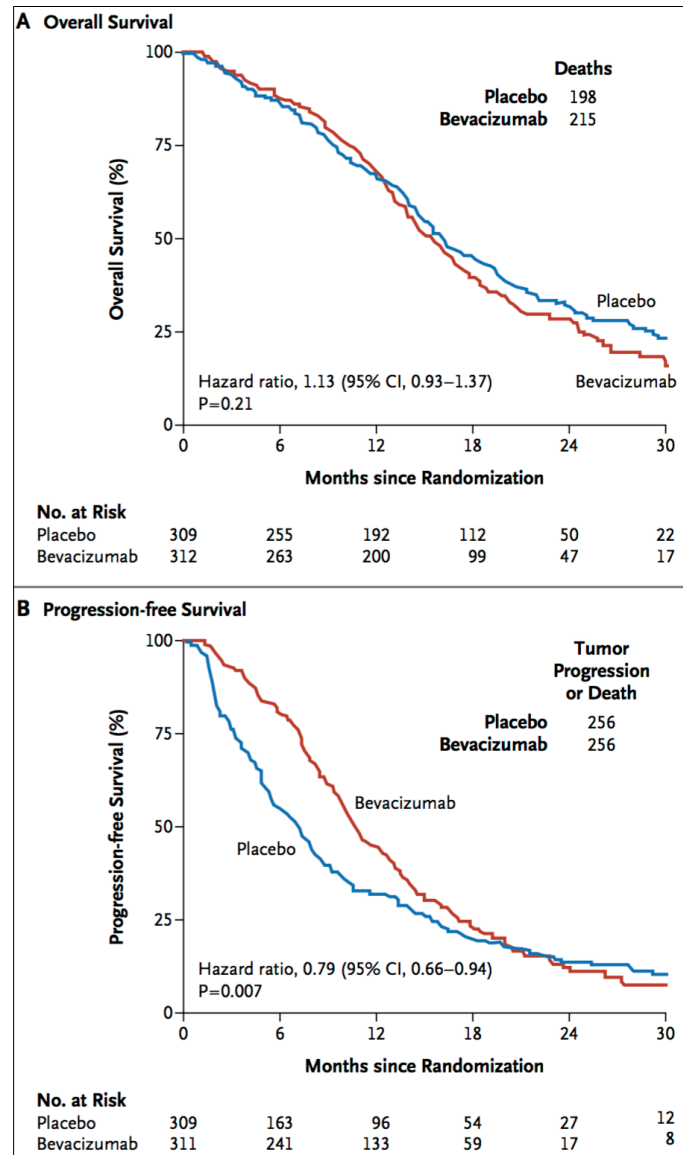


Figure 34 : SG et PFS dans les deux groupes de traitement : radichimiothérapie + placebo versus radiochimiothérapie + bévécizumab.

Les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT avaient une amélioration de la survie globale qui était de 23,2 mois versus 14,3 mois $p < 0.001$ et de la médiane de survie sans récurrence qui était de 14,1 mois versus 8,2 mois avec $p < 0.001$.

Le statut de MGMT n'était pas prédictif d'un bénéfice du bévacizumab mais c'était un facteur pronostic et il était retrouvé une tendance à une meilleure survie avec le bévacizumab (15,7 versus 25 mois avec $p=0,08$).

Il y a eu levée de l'aveugle chez 128 patients dans le bras 1 (ajout de bévacizumab chez 86 patients) et 87 patients dans le bras 2 (poursuite du bévacizumab chez les 87 patients).

Il était retrouvé plus de toxicité de grade 3 dans le groupe bévacizumab notamment des neutropénies et de l'hypertension.

Event	During Chemoradiotherapy				During Adjuvant Treatment			
	Bevacizumab (N=303)		Placebo (N=300)		Bevacizumab (N=260)		Placebo (N=233)	
	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4	Grade 3	Grade 4
	<i>number of patients (percent)</i>							
Anemia	1 (0.3)	1 (0.3)	1 (0.3)	0	4 (1.5)	2 (0.8)	3 (1.3)	0
Leukopenia	10 (3.3)	6 (2.0)	4 (1.3)	3 (1.0)	20 (7.7)	2 (0.8)	14 (6.0)	0
Neutropenia	7 (2.3)	15 (5.0)	5 (1.7)	6 (2.0)	20 (7.7)	6 (2.3)	7 (3.0)	5 (2.1)
Lymphopenia	24 (7.9)	8 (2.6)	22 (7.3)	5 (1.7)	27 (10.4)	7 (2.7)	23 (10)	8 (3.4)
Thrombocytopenia	10 (3.3)	21 (6.9)	17 (5.7)	6 (2.0)	18 (6.9)	11 (4.2)	23 (10)	4 (1.7)
Fatigue	7 (2.3)	0	8 (2.7)	0	32 (12.3)	2 (0.8)	21 (9.0)	0
Nausea and vomiting	2 (0.7)	0	1 (0.3)	0	11 (4.2)	0	4 (1.7)	0
Wound dehiscence	3 (1.0)	0	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 (0.4)	2 (0.9)	0
Hypertension	4 (1.3)	0	1 (0.3)	0	11 (4.2)	0	2 (0.9)	0
Thromboembolic disease	6 (2.0)	8 (2.6)	3 (1.0)	8 (2.7) and 1 grade 5 (0.3)	11 (4.2)	8 (3.1) and 1 grade 5 (0.4)	7 (3.0)	4 (1.7)
Hemorrhage	0	0	1 (0.3)	0	3 (1.2)	1 grade 5 (0.4)	2 (0.9)	0
Visceral perforation	1 (0.3)	0	0	1 (0.3)	2 (0.8)	1 (0.4)	1 (0.4)	0

Figure 35 : Comparaison des effets secondaires de la radiochimiothérapie seule versus radiochimiothérapie associée au bévacizumab en première ligne dans les GB.

L'ajout du bévacizumab chez les patients présentant un GB nouvellement diagnostiqué n'améliore pas la survie globale.
 Plus d'effets secondaires sont retrouvés avec l'ajout du bévacizumab.
 Pas d'impact de l'ajout du bévacizumab chez les patients présentant une méthylation du promoteur de MGMT.

II.2.2. Bévacicumab en deuxième ligne :

Toutes les études randomisées ont montré une amélioration de la survie sans progression avec l'ajout du bévacizumab dans le GB en récurrence mais il n'a pas été retrouvé d'amélioration de la survie globale.

- Essai de 2009 de Friedman (86) : essai BRAIN

C'est un essai de phase II, multicentrique évaluant l'efficacité du bévacizumab seul ou en combinaison avec du campto chez les patients présentant un GB récidivant.

167 patients ont été randomisés et recevaient soit du bévacizumab seul à la dose de 10 mg/kg soit du bévacizumab associé à du campto à la dose de 340 ou 125 mg/m² (340 mg/m² si présence concomitante d'un traitement antiépileptique inducteur enzymatique) toutes les deux semaines.

L'objectif principal était la survie sans récurrence à 6 mois et le taux de réponse objective.

Les objectifs secondaires étaient la survie globale et la tolérance.

Sur les 167 patients, il y en avait 85 dans le bras bévacizumab seul et 82 dans le bras bévacizumab/campto.

Le taux de survie sans progression à 6 mois était de 42,6% dans le bras bévacizumab seul versus 50,3% dans le bras bévacizumab/campto.

Le taux de réponse objective était de 28,2% dans le groupe bévacizumab seul versus 37,8% dans le groupe avec le traitement combiné.

La médiane de survie sans récurrence était de 4,2 mois dans le groupe bévacizumab (95% CI : 2.9-3.8) versus 5,6 mois dans le groupe bévacizumab/campto (95% CI : 4.4-6.2).

Il n'était pas retrouvé d'amélioration de la survie globale : 9,2 mois dans le groupe bévacizumab seul versus 8,7 mois dans le groupe avec le traitement combiné (p = 0,6).

La majorité des patients diminuaient ou stabilisaient leur consommation de corticoïdes.

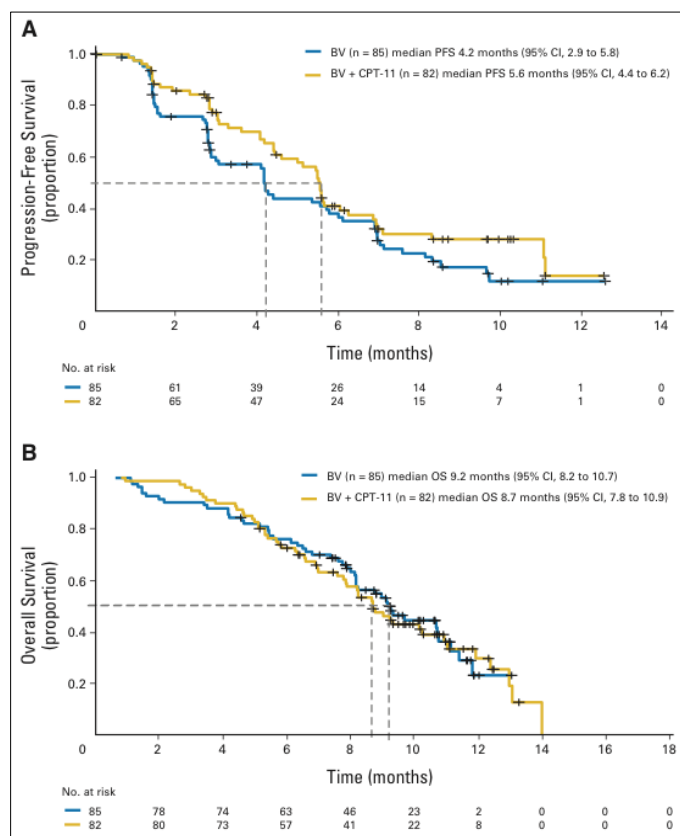


Figure 36 : Comparaison PFS et SG dans les deux bras de traitement : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto.

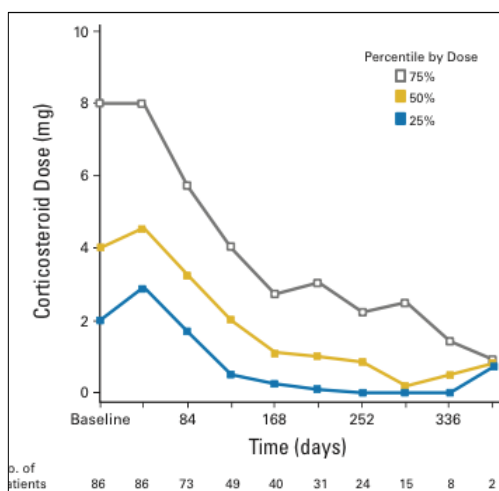


Figure 37 : Comparaison dose de corticoïdes dans les deux bras de traitement : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto.

46,4% des patients du groupe bévacizumab seul et 65,8% des patients du groupe bévacizumab associé au campto ont présenté des effets secondaires de grade 3.

Les effets secondaires les plus fréquents étaient l'hypertension (8,3%) et les convulsions (6%) dans le groupe bévacizumab seul et les convulsions (13,9%), les neutropénies (8,9%) et la fatigue (8,9%) dans le groupe associant bévacizumab/campto.

L'hémorragie intracranienne était retrouvée chez deux patients dans le groupe bévacizumab seul et chez trois patients dans le groupe bévacizumab associé au campto.

Event	Patients by Treatment Group and Adverse Event Grade							
	BV (n = 84)				BV + CPT-11 (n = 79)			
	All		Grade ≥ 3		All		Grade ≥ 3	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Any	83	98.8	39	46.4	79	100	52	65.8
Leading to death	2	2.4			1	1.3		
Leading to discontinuation of BV	4	4.8			14	17.7		
Leading to discontinuation of CPT-11	NA	NA	NA	NA	14	17.7		
Serious	22	26.2			34	43.0		
Selected								
Hypertension	30	35.7	7	8.3	21	26.6	1	1.3
Hemorrhage, overall	23	27.4	0	0	32	40.5	2	2.5
Hemorrhage, intracranial	2	2.4	0	0	3	3.8	1	1.3
Wound-healing complications	5	6.0	2	2.4	2	2.5	1	1.3
Venous thromboembolism	3	3.6	3	3.6	8	10.1	7	8.9
Arterial thromboembolism	4	4.8	2	2.4	5	6.3	2	2.5
Proteinuria	4	4.8	0	0	2	2.5	1	1.3
GI perforation	0	0	0	0	2	2.5	2	2.5
RPLS	0	0	0	0	1	1.3	0	0
Occurred in ≥ 5% of all patients*								
Aphasia			3	3.6			6	7.6
Confusional state			2	2.4			4	5.1
Convulsion			5	6.0			11	13.9
Deep vein thrombosis			2	2.4			5	6.3
Diarrhea			1	1.2			4	5.1
Fatigue			3	3.6			7	8.9
Hypertension			7	8.3			1	1.3
Pneumonia			1	1.2			4	5.1
Pyramidal tract syndrome			1	1.2			4	5.1
Somnolence			1	1.2			4	5.1
Hypokalemia			3	3.6			6	7.6
Leukopenia			0	0			5	6.3
Lymphopenia			2	2.4			6	7.6
Neutropenia			1	1.2			7	8.9

NOTE. Adverse events that occurred during the planned treatment period were graded according to National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events. For patients who received postprogression treatment (ie, CPT-11 added to BV), only those adverse events that occurred prior to CPT-11 treatment are included. For patients who experienced multiple occurrences of a specific adverse event, the adverse event was counted only once at the highest National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events grade that it occurred.

Abbreviations: BV, bevacizumab; CPT-11, irinotecan; NA, not applicable; RPLS, reversible posterior leukoencephalopathy syndrome.

*MedDRA preferred term was used.

Figure 38 : Comparaison des effets secondaires dans les deux groupes : bévacizumab seul versus bévacizumab/campto.

Amélioration du taux de réponse objective et de la PFS à 6 mois avec l'association campto/bévacizumab.
Le bévacizumab associé au campto est moins bien toléré que le bévacizumab seul dans le GB récidivant.

• Essai BELOB parut dans Lancet Oncology en 2014 (87):

C'est un essai de phase II, multicentrique, sur 14 sites allemands randomisant le bévacizumab seul versus bévacizumab associé à la lomustine.

Cet essai incluait des patients en première récurrence après traitement par radiochimiothérapie (TMZ associé à la radiothérapie).

Il y avait trois bras de traitement :

- Lomustine à la dose de 110 mg/m² toutes les six semaines associée au bévacizumab à la dose de 10mg/kg toutes les deux semaines.
- Lomustine seule à la dose de 110 mg/m².
- Bévacizumab seul à la dose de 10mg/kg.

Le taux de réponse était évalué selon les critères RANO.

L'objectif principal était la survie globale à 9 mois.

Une analyse de la tolérance était réalisée après que les dix premiers patients aient fait les deux premiers cycles de traitement dans le bras combiné.

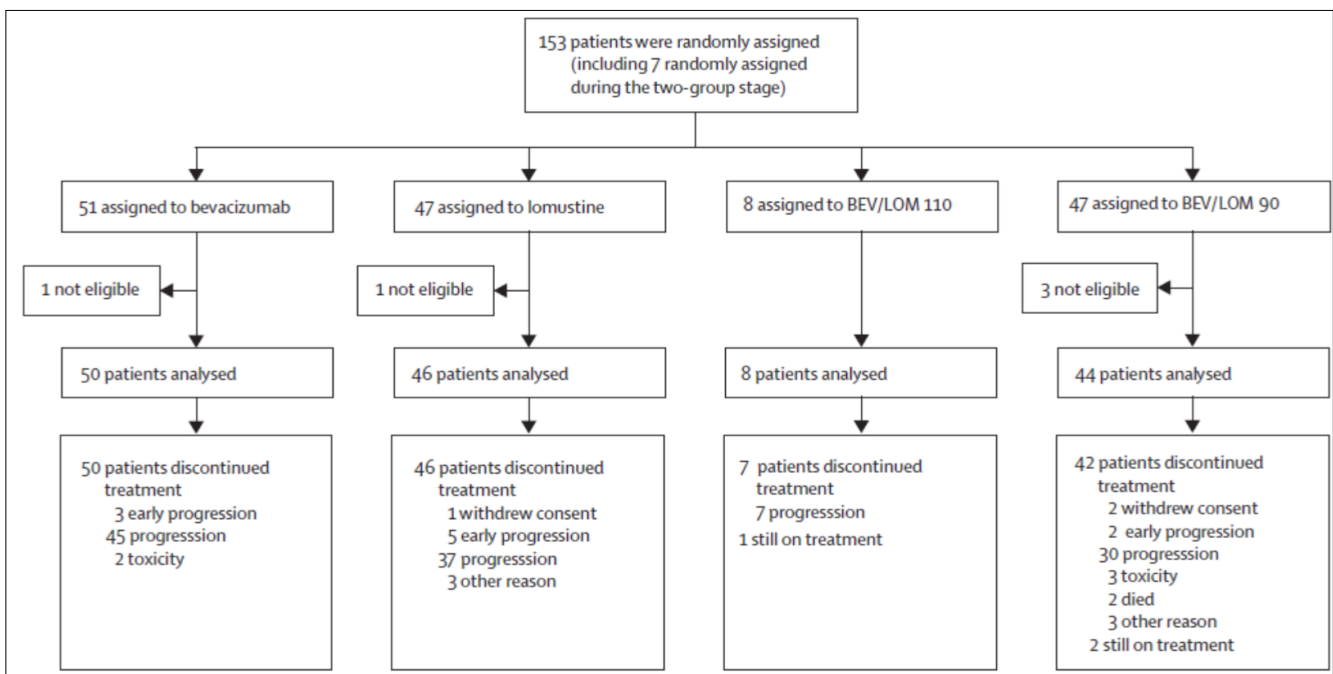


Figure 39 : Design de l'essai BELOB.

153 patients ont été sélectionnés et 148 ont été éligibles.

Après l'analyse de tolérance, la dose de lomustine a été réduite à 90mg/m² pour thrombopénie. La survie globale à 9 mois était de 43% dans le groupe lomustine seule, 38% dans le groupe bévacizumab seul, 59% dans le groupe avec le traitement combiné bévacizumab/lomustine. Le taux de réponse était de 35,40% dans le groupe bévacizumab seul et 5% dans le groupe lomustine seule.

	Bevacizumab (n=50)	Lomustine (n=46)	BEV/LOM 110 (n=8)	BEV/LOM 90 (n=44)
Age (years)	58 (37-77)	56 (28-73)	53 (29-62)	58 (24-73)
Sex				
Men	32 (64%)	26 (57%)	3 (38%)	30 (68%)
Women	18 (36%)	20 (43%)	5 (63%)	14 (32%)
WHO performance status				
0	13 (26%)	15 (33%)	3 (38%)	11 (25%)
1	32 (64%)	25 (54%)	4 (50%)	28 (64%)
2	5 (10%)	6 (13%)	1 (13%)	5 (11%)
Surgery at the time of recurrence	5 (10%)	6 (13%)	1 (13%)	5 (11%)
Corticosteroid use	27 (54%)	22 (48%)	2 (25%)	21 (48%)
Diameter of maximum enhancing tumour at baseline (mm)	35 (12-88)	36 (11-82)	35 (17-54)	34 (17-93)
Days since last radiotherapy	254 (101-2087)	298 (106-1092)	259 (133-699)	272 (69-1337)
IDH status, n (% of tested)				
Unmutated	38/39 (97%)	39/42 (93%)	6/6 (100%)	36/40 (90%)
Mutated	1/39 (3%)	3/42 (7%)	..	4/40 (10%)
Not done/unknown	11	4	2	4
MGMT status, n (% of tested)				
Unmethylated	24/42 (57%)	20/43 (47%)	4/6 (67%)	22/41 (54%)
Methylated	18/42 (43%)	23/43 (53%)	2/6 (33%)	19/41 (46%)
Not done/unknown	8	3	2	3

Data are median (range) or n (%), unless otherwise indicated. BEV/LOM 110=bevacizumab plus lomustine 110mg/m². BEV/LOM 90=bevacizumab plus lomustine 90 mg/m². MGMT=O6-methylguanine-DNA-methyltransferase. IDH=isocitrate dehydrogenase.

Figure 40 : Caractéristiques de la population de l'essai BELOB.

	Bevacizumab (n=50)	Lomustine (n=46)	BEV/LOM 110 (n=8)	BEV/LOM 90 (n=44)	BEV/LOM ALL (n=52)
Objective response rate	18/48 (38%; 24-53)	2/41 (5%; 1-17)	5/8 (63%; 24-91)	14/41 (34%; 20-51)	19/49 (39%; 25-54)
Median PFS (months)	3 (3-4)	1 (1-3)	11 (1-27)	4 (3-8)	4 (3-8)
6-month PFS	16% (7-27)	13% (5-24)	50% (15-77)	41% (26-55)	42% (29-55)
Median overall survival (months)	8 (6-9)	8 (6-11)	16 (2-34)	11 (8-12)	12 (8-13)
12-month overall survival	26% (15-39)	30% (18-44)	63% (23-86)	45% (30-59)	48% (34-61)

Data are n/n evaluable (%; 95% CI), median (95% CI), or % (95% CI). BEV/LOM 110=bevacizumab plus lomustine 110mg/m². BEV/LOM 90=bevacizumab plus lomustine 90 mg/m². BEV/LOM ALL=all patients who received combination treatment of bevacizumab plus lomustine. PFS=progression-free survival. Evaluable=number of patients evaluable for objective response.

Figure 41 : Taux de réponse, médiane de survie globale et médiane de survie sans progression des trois différents bras de l'essai BELOB.

En conclusion, les données de l'essai clinique de phase II (BELOB) ont suggéré que le traitement combiné bévacizumab/lomustine pouvait améliorer la survie globale (OS) des patients présentant un GB récidivant.
Supériorité de l'association lomustine/bévacizumab à l'association campto/bévacizumab.

• Essai BELOREC (88) :

C'est une étude de phase III qui a essayé de savoir si la combinaison associant bévacizumab et lomustine améliorerait la survie globale par rapport à un traitement par lomustine seule chez des malades présentant un GB progressif après un Stupp.

Elle est parue dans le New England en novembre 2017.

Après radiochimiothérapie, les patients étaient randomisés à deux pour un dans le bras bévacizumab associé à la lomustine (288 patients) versus lomustine seule (149 patients).

L'objectif principal était la survie globale.

Les objectifs secondaires étaient la qualité de vie à T0 puis toutes les douze semaines et l'analyse de la méthylation du promoteur de MGMT.

437 patients ont été randomisés.

Il n'y avait pas de différence significative de survie globale : 9,1 mois dans le groupe avec le traitement combiné et 8,6 mois dans le groupe avec la monothérapie avec p=0,65.

Il était retrouvé une amélioration de la médiane de survie sans progression qui était de 4,2 mois dans le groupe avec le traitement combiné versus 1,5 mois avec la lomustine seule avec p < 0,001.

En ce qui concerne la tolérance, il y avait des effets secondaires de grade 3/5 chez 63% des patients avec le traitement combiné et 38% des patients avec la monothérapie.

Il n'était pas retrouvé d'altération de la qualité de vie ni des fonctions supérieures.

La méthylation du promoteur de MGMT était un facteur pronostic.

En conclusion, il n'est pas retrouvé d'amélioration de la survie globale avec le traitement associant bévacizumab et lomustine par rapport au traitement par lomustine seule mais une amélioration de la survie sans progression. Il y a plus d'effets secondaires avec le traitement combiné.

• Méta-analyse parut dans oncotarget en 2017 (115):

C'est une méta-analyse qui a rassemblé quatre essais cliniques incluant 607 patients afin d'étudier l'efficacité et la tolérance du bévacizumab en association avec une chimiothérapie dans le traitement du GB.

Trois essais étudiaient les GB en récurrence et le quatrième s'intéressait aux GB nouvellement diagnostiqués.

Le groupe expérimental étudiait le bévacizumab associé à du carboplatine, du campto ou de la lomustine versus bévacizumab en monothérapie ou une chimiothérapie seule.

Les résultats de l'étude ont montré que le bévacizumab associé à de la chimiothérapie améliorait la médiane de survie sans progression avec $p < 0,00001$ comparé à un traitement par chimiothérapie seule.

L'analyse en sous groupe basée sur la ligne de traitement indiquait que le traitement combiné améliore la médiane de survie sans progression chez les patients présentant un GB récidivant (HR 0,70 ; $p=0,0005$).

L'amélioration de la survie globale n'est pas retrouvée dans l'analyse en sous groupe dans le groupe présentant un GB récidivant.

Avec la bithérapie contenant du bévacizumab, il est retrouvé une augmentation du taux de réponse (OR 1.85, IC95% 1,17-2,93 ; $p=0,009$), mais plus d'effets secondaires (OR 1.75 ; IC 95% 1,09-2,83 ; $p=0,02$).

Study	Recruitment period	N	Number of men	Mean age	First-line therapy	Intervention		Median PFS (months)		Median OS (months)		ORR		AES(Grade \geq 3)	
						Exp	Con	Exp	Con	Exp	Con	Exp	Con	Exp	Con
Field 2015	2010–2012	122	67 (55%)	55	No	BEV + CAR	BEV	3.5	3.5	6.9	7.5	8 (14%)	4 (6%)	37 (64%)	36 (58%)
Friedman 2009	2006–2007	167	115 (69%)	55	No	BEV + IRI	BEV	5.6	4.2	9.2	8.7	31 (37.8%)	24 (28.2%)	52 (66%)	39 (46%)
Herrlinger 2016	2010–2012	170	114 (67%)	56	Yes	BEV + IRI	TMZ	9.7	5.99	16.6	17.5	NA	NA	NA	NA
Taal 2014	2009–2011	148	91 (61%)	57	No	BEV + LOM	BEV/LOM	4	3/1	12	8/8	19 (39%)	20 (22%)	NA	NA

PFS, progression-free survival; OS, overall survival; ORR, object response rate; AES, adverse events; Exp, experimental group; Con, control group; BEV, bevacizumab; CAR, carboplatin; IRI, irinotecan; TMZ, temozolomide; LOM, lomustine; NA, not available.

Figure 42 : Population de la méta-analyse.

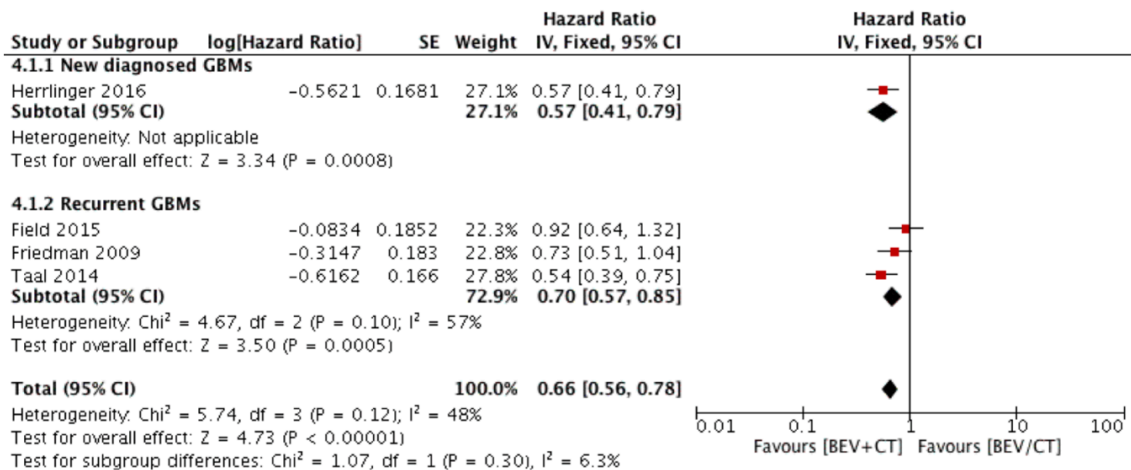


Figure 43 : Comparaison de la PFS avec le traitement combiné versus chimiothérapie ou bévacicumab seul.

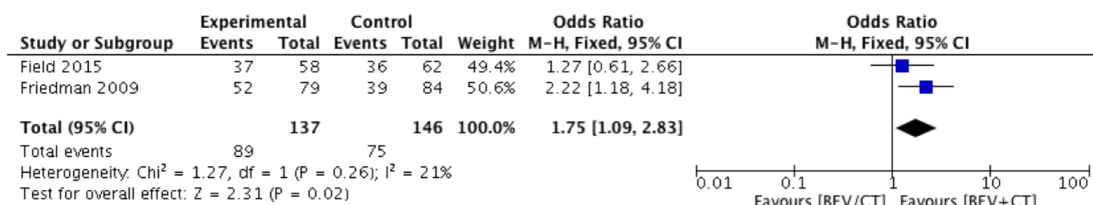


Figure 44 : Effets secondaires retrouvés dans la méta-analyse.

Il faut remarquer que cette méta-analyse présente de nombreux biais notamment par le fait que les patients recevaient des traitements différents dans le bras contrôle. Ces différentes combinaisons pouvaient avoir une influence sur l'estimation de l'efficacité du bévacicumab.

En conclusion, la bithérapie associant chimiothérapie et bévacicumab améliore la médiane de survie sans progression mais n'améliore pas la survie globale. Le traitement combiné offre un meilleur taux de réponse au détriment de plus d'effets secondaires de grade 3 et 4.

II.2.3. Tolérance :

Le bévacizumab est généralement bien toléré.

L'hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %).

Durant l'étude AVF3708G (essai BRAIN), une hémorragie au niveau du SNC a été rapportée chez 2,4% des patients traités par bévacizumab en monothérapie (grade 1) et chez 3,8% des patients sous campto/bévacizumab (grades 1, 2 et 4).

La survenue de thromboses veineuses avec ou sans embolie pulmonaire est fréquente (10 %). Suite à ces événements thromboemboliques, la reprise du bévacizumab est à discuter selon la gravité et est contre indiquée en cas d'embolie pulmonaire.

La leuco-encéphalopathie postérieure est rare (<1%) et de diagnostic difficile dans le contexte de tumeur cérébrale.

Les épistaxis sont fréquentes et généralement bénignes.

Une hypertension artérielle retrouvée dans 30 % de cas doit être dépistée et traitée.

La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure.

L'administration du bévacizumab peut être poursuivie tant que la protéinurie ne dépasse pas 2g/jour. Quand cette dernière dépasse 2g/24H il faut demander une consultation avec un néphrologue.

Des troubles de cicatrisation peuvent aussi être rencontrés sous bévacizumab.

En effet, dans l'étude AVF3708G, l'incidence des complications de plaies postopératoires (y compris déhiscence de la plaie sur le site de la crâniotomie avec écoulement de liquide céphalorachidien) était de 3,6% chez les patients ayant reçu du bévacizumab en monothérapie, contre 1,3% chez les patients traités par l'association campto/bévacizumab.

III. Bévacizumab et IRM cérébrale

III.1. Rappels anatomiques :

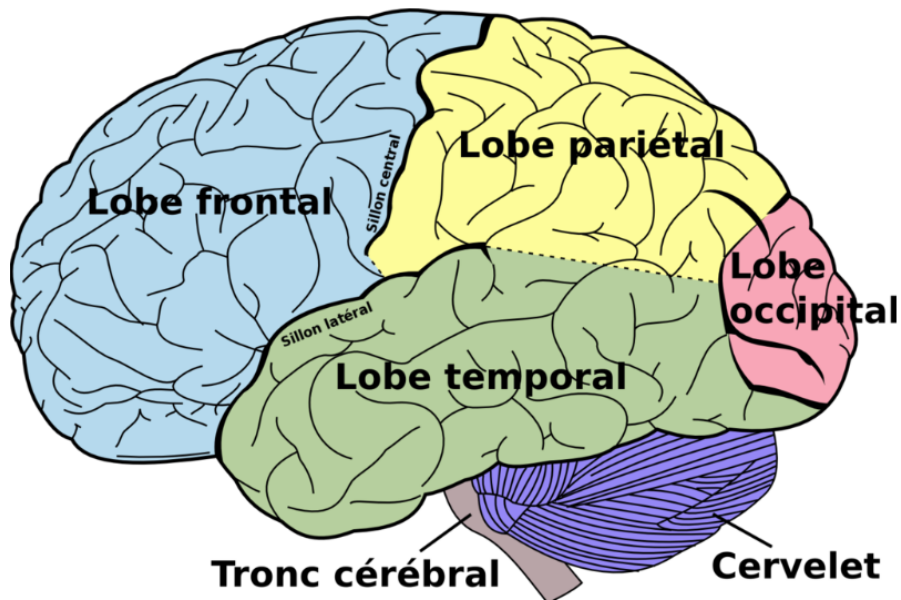


Figure 45 : Anatomie cérébrale (Gray's anatomy)

III.2. Généralités :

Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales primitives les plus fréquentes chez l'adulte. Leur aspect radiologique est le plus souvent évocateur du diagnostic. Néanmoins, cet aspect n'est pas spécifique et la question du diagnostic différentiel radiologique entre GB et un autre gliome de haut grade, un abcès, une métastase ou un lymphome cérébral continue à se poser. Les progrès de l'IRM (spectro-IRM, diffusion, perfusion) facilitent de plus en plus le diagnostic différentiel mais ne permettent pas encore de se passer du diagnostic histologique.

Le scanner cérébral est l'imagerie de première intention. Le glioblastome apparaît après injection de produit de contraste en forme de cocarde avec une nécrose centrale intratumorale et une prise de contraste périphérique.

Mais l'examen de référence est l'IRM cérébrale.

L'étude des tumeurs cérébrales repose aujourd'hui essentiellement sur la résonance magnétique.

L'IRM cérébrale sans et avec injection de Gadolinium permet de décrire l'aspect de la lésion, sa topographie, sa taille, l'existence ou non d'un effet de masse, voire d'un engagement, l'existence de calcifications et d'un œdème lésionnel.

Malgré un manque de spécificité diagnostique et pronostique des informations extraites de l'imagerie standard, certains paramètres pronostiques, comme la cinétique volumétrique pour les gliomes, peuvent être obtenus à partir de celle-ci.

L'introduction récente des séquences IRM « avancées » permet d'obtenir des paramètres métaboliques (perfusion et spectroscopie) et fonctionnels (tenseur de diffusion, activation corticale) conduisant à une augmentation de la spécificité diagnostique globale de l'examen IRM et donc à une meilleure discrimination entre les différents types et sous-types de tumeurs. Le bilan pré-thérapeutique se trouve ainsi optimisé (résection chirurgicale, champ d'irradiation). Ces mêmes séquences permettent également d'obtenir lors du suivi per et post-thérapeutique des informations pronostiques (volumétrie, spectroscopie, perfusion) sur la survie/progression.

III.3. Mode de fonctionnement de l'IRM :

III.3.1. Le signal IRM

Le corps humain contient un grand nombre d'atomes d'hydrogène et, à l'heure actuelle, l'imagerie par résonance magnétique du corps humain est basée sur les propriétés magnétiques de ces atomes d'hydrogène. Le noyau de cet atome d'hydrogène est composé d'un unique proton (chargé positivement) qui est en mouvement, ce qui crée une aimantation pour chacun d'entre eux. Tous ces protons peuvent être considérés comme des petits aimants de vecteurs d'aimantation répartis de manière aléatoire. En plaçant le patient à l'intérieur du tunnel où règne un champ magnétique, tous ces protons vont s'aligner selon la même orientation (celle du champ principal de l'aimant). Le système est en équilibre, en précession. La production d'images nécessite la survenue d'un élément perturbateur, exciteur : l'émission d'ondes radio de fréquence spécifique du proton d'hydrogène et du champ principal de l'aimant. Les noyaux d'hydrogène vont être placés dans un état dit de « résonance ». A l'arrêt de l'excitation, le retour à l'état normal produit une émission d'un signal qui est analysé pour reconstituer les images sous forme d'un courant électrique : c'est le signal IRM.

La rapidité de retour à l'équilibre varie selon que le proton d'hydrogène appartient à un liquide, un tissu, de la graisse... C'est ce qui permet d'attribuer une valeur de signal à chaque élément d'un plan de coupe, afin de former le contraste de l'image (en différentes valeurs de gris).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique qui permet d'obtenir des images dans n'importe quel plan de l'espace. Elle permet une localisation précise des lésions, qui va aider, notamment à la planification d'une intervention chirurgicale.

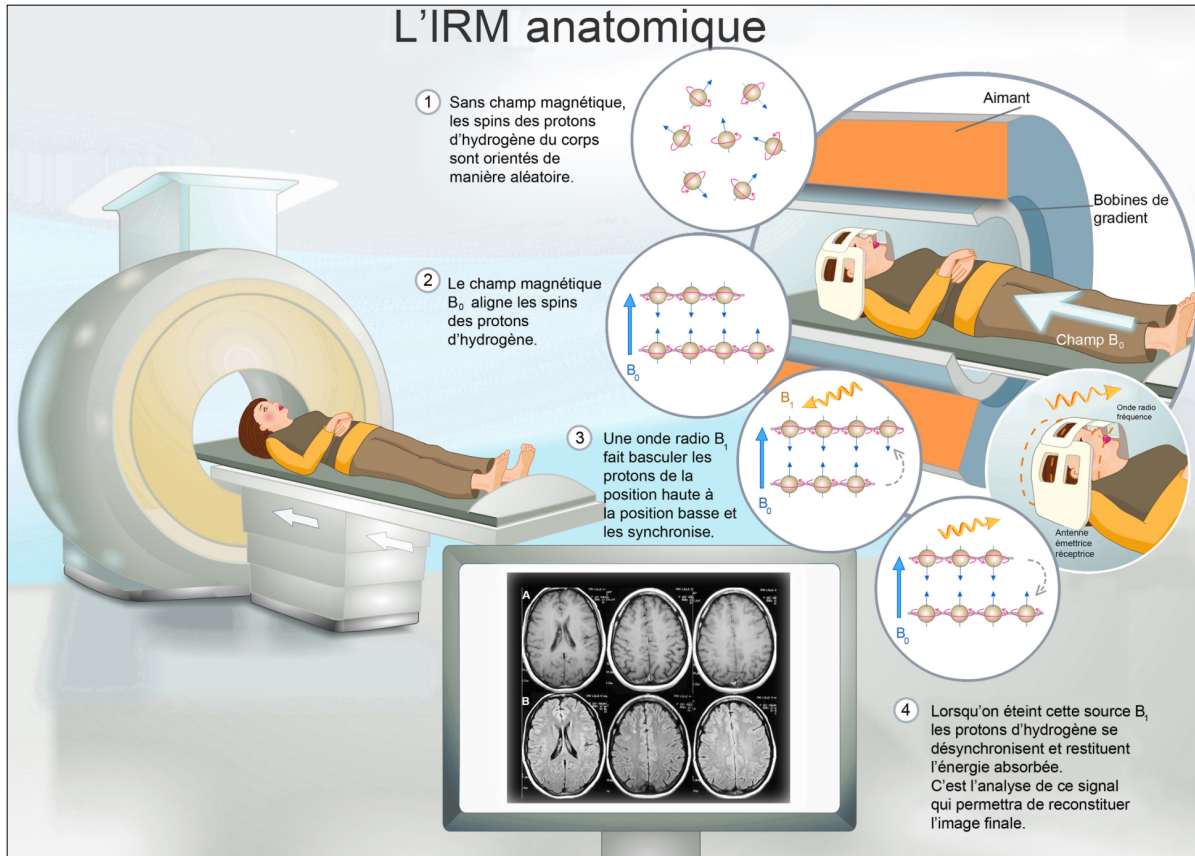


Figure 46 : Principe de fonctionnement de l'IRM (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives).

III.3.2. Séquence IRM, pondération T1 et T2

Le temps de répétition (TR) est l'intervalle de temps entre deux excitations.

Le temps d'écho (TE) est l'intervalle de temps entre l'excitation et le recueil du signal IRM. Une séquence IRM est un ensemble d'impulsions excitatrices dont les paramètres (TE, TR par exemple) sont ajustés pour obtenir des images ayant un contraste donné (T1 ou T2 par exemple).

Dans une image pondérée en T1, la graisse apparaît hyperintense (blanche) et l'eau hypointense (noire).

Dans une image pondérée en T2, l'eau apparaît hyperintense (blanche) et la graisse un peu plus sombre que l'eau (grise).

Acquisition en T2	Acquisition en T1
LCR en hypersignal : blanc Substance blanche : gris foncé ⇨ "grise" Substance grise : gris clair ⇨ "blanche"	LCR en hyposignal : noir Substance blanche : gris clair ⇨ "blanche" Substance grise : gris foncé ⇨ "grise"

Figure 47 : Techniques acquisitions IRM anatomiques cérébrales (institut française de l'éducation).

Les GB se présentent typiquement en IRM comme une volumineuse masse hémisphérique, de signal spontanément hétérogène avec un important œdème périlésionnel.

La traduction physique est un allongement du T2 et du T1, ce dernier se trouvant raccourci par le Gadolinium, produit de contraste paramagnétique, lorsqu'il existe une rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE).

L'hétérogénéité est en rapport avec une composante nécrotique qui apparaît en hypersignal T2 et flair et hyposignal T1.

Des hémorragies intratumorales, se traduisant par un aspect spontanément hyperdense au scanner et par un hypersignal T1 en IRM, sont également fréquentes et contribuent à l'hétérogénéité de l'aspect.

La prise de contraste est quasi constante, très intense et irrégulière, elle prend un aspect caractéristique en anneau autour des zones nécrotiques.

L'aspect en aile de papillon de part et d'autre du corps calleux est particulièrement évocateur quand la lésion est nécrotique.

III.3.3. IRM avec séquences avancées :

Les IRM avec séquences avancées sont les imageries de perfusion, de diffusion et spectro-IRM.

III.3.3.1. IRM de diffusion:

Les séquences d'IRM de diffusion apportent des informations non disponibles avec les séquences d'IRM conventionnelles ou morphologiques. En effet, elles permettent d'évaluer le mouvement des molécules d'eau qui peut être modifié en cas de processus pathologique.

Les séquences de diffusion sont constituées d'une séquence T2 EPI sur laquelle sont appliqués de part et autre du pulse de 180°, 2 gradients de même amplitude. Ainsi, en cas d'immobilité des molécules d'eau au sein d'un voxel, les 2 gradients vont s'annuler, alors qu'en cas de déplacement de ces molécules, les 2 gradients ne s'annuleront pas.

Or le signal d'un voxel correspond au signal T2 diminué d'une valeur de signal proportionnelle au changement de phase lié à leur diffusion entre l'application des 2 gradients. Ainsi, dans le LCR, où les mouvements des molécules d'eau sont importants, le signal apparaîtra hypointense en séquence de diffusion, car le signal induit par la diffusion des molécules d'eau pendant l'application des 2 gradients va annuler le signal T2 de la séquence. Au sein du parenchyme cérébral, le signal sera moins atténué, donc plus élevé du fait de mouvements d'eau moins importants.

Le signal observé sur la séquence de diffusion est donc le reflet direct de la mobilité des molécules d'eau.

L'utilisation de technique d'imagerie rapide (EPI) permet de réduire le temps d'acquisition, les artéfacts de mouvement et d'augmenter la sensibilité de la séquence aux changements de signal dus aux mouvements des molécules d'eau.

À partir des séquences de diffusion, le degré de mobilité des molécules d'eau peut être évalué quantitativement grâce au coefficient de diffusion apparent (ADC) exprimé en mm^2/sec . Le calcul de l'ADC sera représenté sur une cartographie : la cartographie d'ADC.

Enfin, dans le cerveau, la diffusion des molécules d'eau n'est pas isotrope (identique dans les différentes directions de l'espace), mais elle est anisotrope (diffusion préférentielle dans une direction, en particulier le long des fibres de substance blanche). Il est donc nécessaire d'appliquer les gradients de diffusion dans au moins 3 directions de l'espace. L'image moyennée à partir des 3 images de diffusion ainsi obtenues est appelée « image trace ».

La séquence de diffusion fait partie du bilan de base en neuroradiologie pour l'exploration de l'encéphale.

Elle apporte des informations diagnostiques :

- diagnostic précoce d'accident vasculaire cérébral ischémique (positive en moins d'une heure).
- diagnostic différentiel entre abcès cérébral à pyogènes et tumeur nécrotique : les abcès cérébraux collectés à pyogènes présentent une chute du coefficient de diffusion en rapport avec l'hyperviscosité du pus. Ils apparaîtront donc en hypersignal sur les séquences de diffusion, ce qui permettra de les distinguer des tumeurs nécrotiques qui apparaissent généralement en hyposignal.
- arguments complémentaires pour le diagnostic de lymphome cérébral (ADC diminué).
- diagnostic précoce d'encéphalite herpétique et maladie de Creutzfeldt-Jakob (hypersignal en diffusion).
- diagnostic positif de kyste épidermoïde et de cholestéatome (hypersignal en diffusion).

Elle apporte des informations pronostiques :

- chute de l'ADC : œdème cytotoxique de mauvais pronostic car généralement non réversible.
- augmentation de l'ADC : œdème vasogénique de meilleur pronostic car généralement réversible.

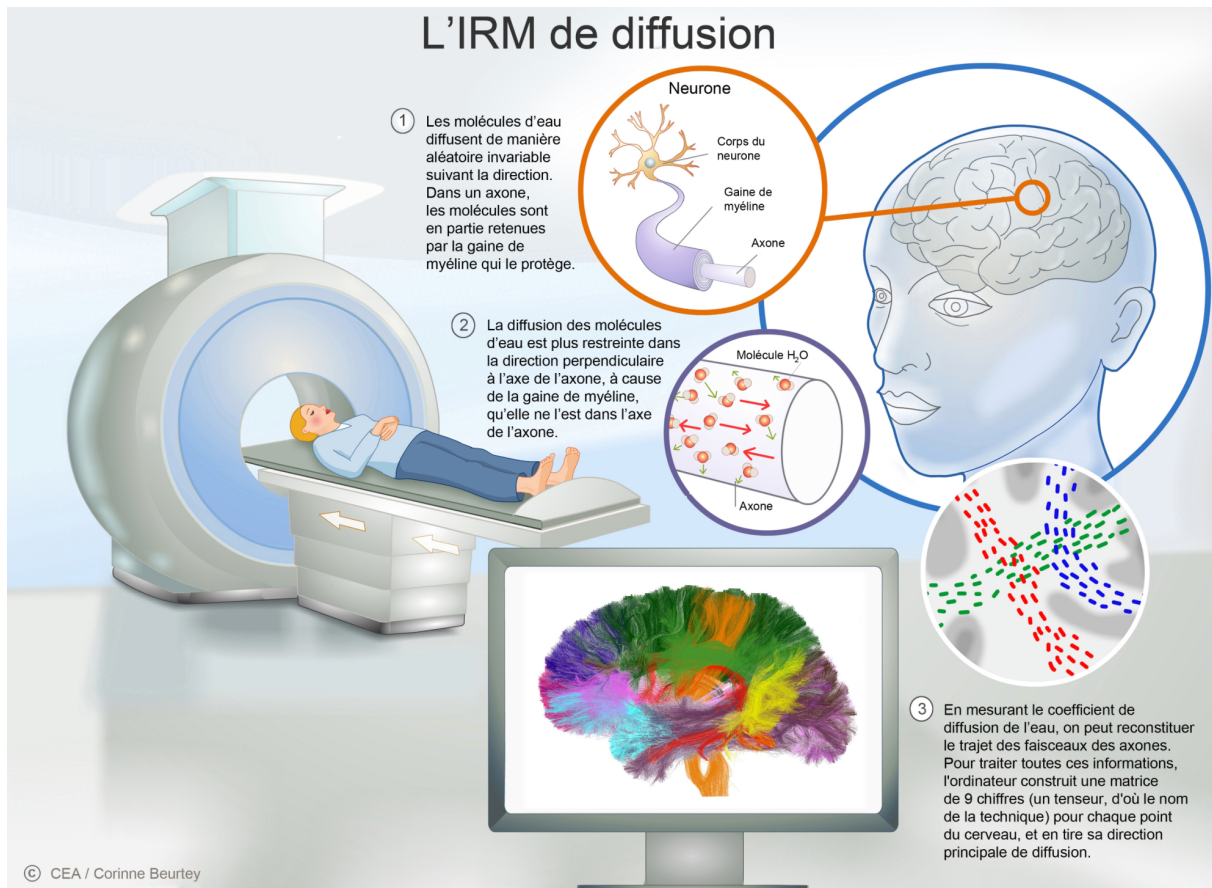


Figure 48 : Principe de fonctionnement de l'IRM de diffusion (Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives).

III.3.3.2. IRM de perfusion :

Les tumeurs se caractérisent par le développement de néovaisseaux immatures à partir de la vascularisation existante. Ce processus d'angiogenèse est essentiel pour la croissance tumorale.

Il donne lieu à une vascularisation structurellement et fonctionnellement anormale. Les vaisseaux tumoraux sont tortueux, dilatés et excessivement perméables. L'hyperperméabilité est causée par la présence de fenestrations dans le revêtement épithélial, la diminution des connexions entre les cellules épithéliales et l'absence de membrane basale. Ces anomalies peuvent être focales et contribuent à une hétérogénéité de la perfusion tumorale.

La perfusion se définit comme l'apport sanguin par milligramme de tissu (ml/s.mg).

L'hyperperméabilité des vaisseaux tumoraux et la prolifération des cellules cancéreuses élèvent la pression interstitielle, compriment les vaisseaux sanguins tumoraux et entraînent un apport moindre des drogues à la tumeur ainsi qu'une hypoxie responsable d'une résistance à la radiothérapie.

Les traitements anti-angiogéniques arrêtent le processus d'angiogenèse et normalisent les vaisseaux tumoraux. Les traitements anti-vasculaires détruisent les vaisseaux tumoraux. Isolément, ces deux types de traitement ne provoquent généralement pas de réduction précoce du volume tumoral, aussi leur effet ne peut pas être observé par l'imagerie morphologique. Par contre, ils provoquent des modifications précoces des paramètres de perfusion, pouvant être détectées en IRM de perfusion.

Les complexes de Gadolinium sont habituellement utilisés en imagerie pondérée T1, pour leur propriété de paramagnétisme et le raccourcissement du temps de relaxation T1 qu'ils entraînent sur les différents tissus qui les ont captés. Ces agents de contraste, injectés par voie intraveineuse, vont circuler dans le compartiment vasculaire, puis vont se diffuser aux compartiments tissulaires par extravasation vers les espaces interstitiels.

Au niveau cérébral, toute prise de contraste signe une rupture de la barrière hémato-encéphalique. Pour avoir accès à la microvascularisation, il faut utiliser les phénomènes de susceptibilité magnétique. En effet, l'injection d'un bolus de produit de contraste paramagnétique entraîne un gradient de champ magnétique entre les espaces intravasculaires et extravasculaires. Les hétérogénéités de champ magnétique créées par la présence de l'agent de contraste dans les vaisseaux entraînent une dispersion des phases des aimantations, induisant une diminution du temps de relaxation T2*.

La diminution du signal observé (en T2* comme en T2) dépend de la concentration de l'agent de contraste dans le vaisseau, ainsi que du nombre de vaisseaux par unité de volume, et de leur diamètre.

L'injection d'un bolus d'agent de contraste, couplée à l'acquisition d'une série dynamique, conduit à une diminution de l'intensité du signal lors du premier passage de l'agent paramagnétique puis à un retour à la valeur initiale. De façon à s'affranchir des effets T1 dus à une rupture de la barrière hémato-encéphalique, et des effets de recirculation, la courbe de premier passage est modélisée par une fonction « gamma dérivée ».

Cette courbe donne accès à différents paramètres :

- T0 : temps d'arrivée du produit de contraste dans la coupe après injection
- Tc (temps à la valeur crête) : temps correspondant au maximum de la variation de contraste
- TTM (temps de transit moyen) : correspondant à la largeur à mi-hauteur de la courbe
- VSC (volume sanguin cérébral) : index de volume sanguin cérébral apprécié à partir de l'intégration de la surface sur la courbe
- DSC (débit sanguin cérébral) : index de débit sanguin cérébral correspondant au rapport VSC/TTM.

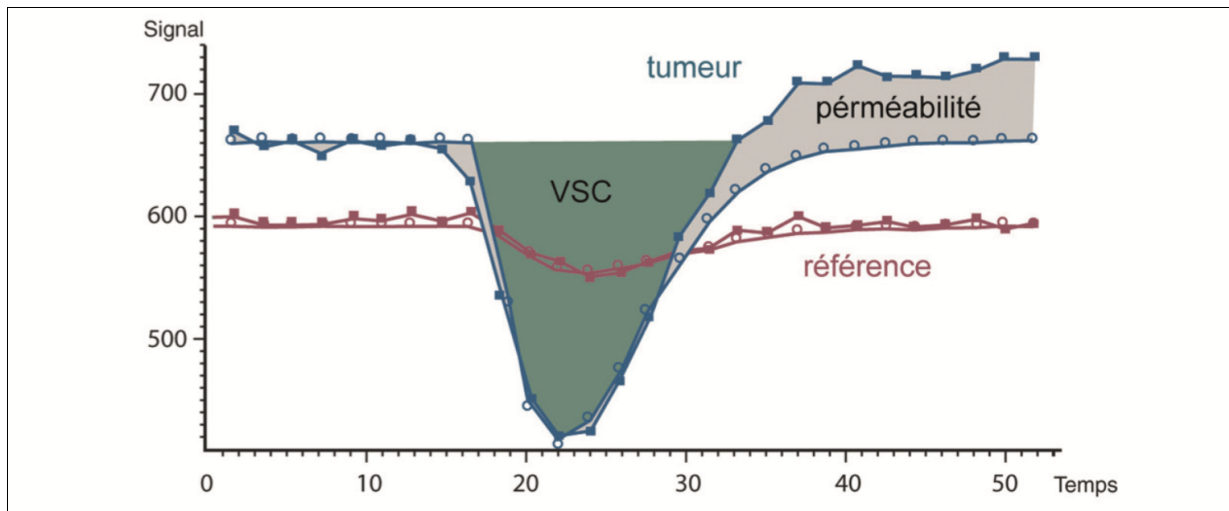


Figure 49 : Courbe de premier passage (Principes fondamentaux de l'imagerie par résonance magnétique. Principes de l'IRM multimodalité. Grand.S).

L'IRM de perfusion est utilisée dans l'ischémie cérébrale et les tumeurs gliales.

Il existe une corrélation entre perfusion et définition du grade tumoral.

La prise de contraste est souvent interprétée comme un critère de malignité et figure par ailleurs dans la classification de Sainte-Anne. Cette interprétation sémiologique est discutable, puisque certains gliomes malins ne prennent pas le contraste.

En IRM, il a été démontré qu'il existe une corrélation entre le rVSC et le grade histologique. Il est possible de retenir le seuil de 1,5 comme ayant une valeur prédictive de 100 % pour l'exclusion du diagnostic de malignité. La tumeur étant hétérogène, il est nécessaire de définir de multiples ROI (régions d'intérêt) en zone pathologique et de retenir la valeur maximale pour représenter la tumeur. Cette ROI ne correspond pas toujours à une zone de prise de contraste ; son positionnement sera guidé par l'analyse de la cartographie du VSC et par le « feuilletage » des coupes brutes de perfusion, au sein desquelles il est parfois identifié une petite zone de chute de signal. En raison de l'augmentation de la perméabilité des néo-vaisseaux, la mesure du volume sanguin cérébral est sous-estimée. Pour minorer cet effet, il faut soit injecter une faible quantité d'agent de contraste avant la série de perfusion destinée à saturer l'interstitium, soit utiliser une technique sophistiquée, comme par exemple les séries de double écho. L'interprétation des variations de perméabilité (traduites par un paramètre appelé K_{trans}) demeure difficile et discutable; pour certains, ce paramètre n'est que faiblement corrélé au grade tumoral, pour d'autres il serait corrélé à la fois au grade et à la survie des patients.

Pour les gliomes le rCBV est supérieur à 2 dans le cadre d'une prolifération microvasculaire et supérieur à 2,7 quand il y a néoangiogénèse.

La perfusion permet parfois de faire le diagnostic du type histologique. En effet, il est important de différencier les astrocytomes des oligodendrogliomes, ces derniers répondant à la chimiothérapie.

En IRM, l'augmentation focale du VSC au cœur d'une lésion infiltrante est suspecte, mais ne traduit pas obligatoirement une dégénérescence maligne, notamment quand il s'agit d'un oligodendrogliome. Il a été montré que le rVSC des oligodendrogliomes de grade II est supérieur à celui des astrocytomes de même grade, car ces tumeurs comportent parfois un réseau capillaire riche, qu'elles soient bénignes ou malignes.

La perfusion peut permettre de guider les biopsies.

En cas d'exérèse impossible, seule une biopsie stéréotaxique conduira au diagnostic histologique. Il convient donc de choisir avec attention le site de biopsie, qui pourra être défini à partir de l'imagerie de perfusion, en guidant le prélèvement vers une zone de forte augmentation du volume sanguin cérébral.

La perfusion permet d'évaluer la réponse thérapeutique.

La réponse thérapeutique d'un gliome n'était appréciée qu'à partir des variations de volume. L'imagerie de perfusion permet d'apprécier des modifications de la néo-angiogénèse au cours d'un traitement par irradiation, chimiothérapie ou traitement anti-angiogénique.

Par ailleurs, lorsque se discute une récurrence tumorale ou des phénomènes cicatriciels post-thérapeutiques de type radionécrose, l'IRM de perfusion est utile, puisqu'un rVSC inférieur à 0,6 est en faveur d'une séquelle post-thérapeutique, alors qu'un rVSC supérieur à 2,6 oriente vers une récurrence.

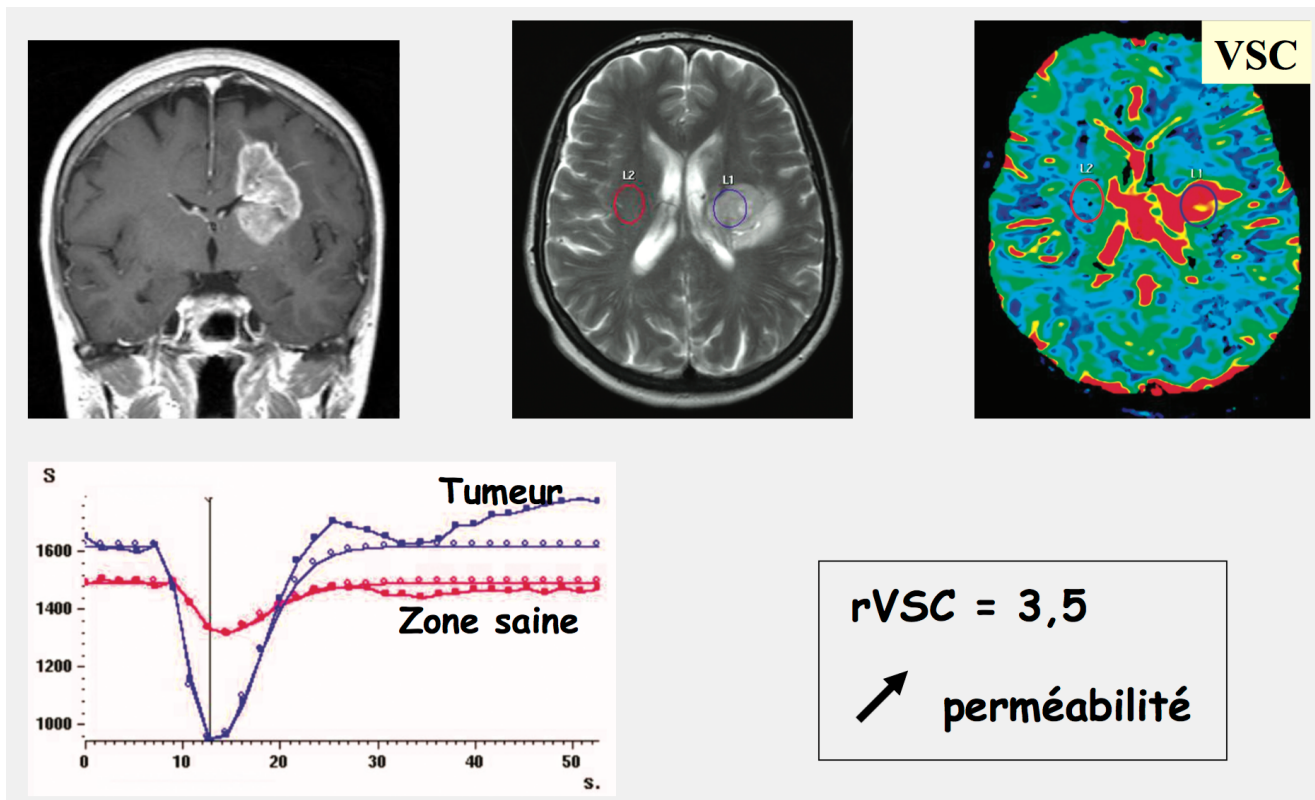


Figure 50 : Séquences IRM de perfusion dans le Glioblastome.

III.3.3.3. Spectroscopie par résonance magnétique ou Spectro IRM :

Au moment de leur première consultation, les patients porteurs d'une tumeur cérébrale présentent déjà des anomalies morphologiques et de signal en IRM. Ces anomalies sont le plus souvent évocatrices du diagnostic. Dans un certain nombre de cas cependant, celles-ci s'avèrent très peu spécifiques et le diagnostic pré-opératoire incertain.

La spectroscopie protonique plus sensible que l'imagerie classique (116) (117) permet de mieux différencier les tissus sains des tissus pathologiques.

Les métabolites mesurés en spectroscopie du proton sur une IRM cérébrale sont des éléments importants de son métabolisme cellulaire. Les principales raies détectées sont celles du N-Acétyl-Aspartate (NAA), de la choline (Cho), de la créatine (Cr), du myo-inositol (mi), et dans les cas pathologiques, du lactate (Lac) et des lipides.

Plus récemment, la spectroscopie multinucléaire est apparue sur les machines cliniques. Les métabolites phosphorylés présentent un intérêt tout particulier en pathologie tumorale (118). L'étude conjointe en spectroscopie proton et phosphore a permis de montrer d'importantes différences métaboliques in vivo sur les tumeurs gliales.

L'aptitude de la Spectro-IRM à discriminer les différents grades de malignité des tumeurs d'origine gliale demeure controversée (119).

Grâce aux amplitudes de résonance relatives de Choline, Créatine, NAA, alanine, lactate et lipides, une étude a permis de distinguer les astrocytomes de grades I et II, les glioblastomes, les méningiomes et les métastases. Les résultats d'autres études sont cependant plus discutables (120). Des cas de recouvrement diagnostique sont donc possibles.

Ainsi les astrocytomes anaplasiques, les glioblastomes et les métastases présentent un faible niveau de NAA, une réduction beaucoup plus modeste du NAA étant observée dans les astrocytomes de bas grade et dans les gliomatoses.

Les lactates sont présents dans les glioblastomes mais sont plus rarement décelables dans les astrocytomes de bas grade, les astrocytomes de grade II et III et les oligodendrogliomes (121).

Les tumeurs de haut grade présentent une résonance marquée de lipides (destruction des membranes), en particulier près ou à l'intérieur des zones de nécrose. Les résonances de lipides sont généralement absentes des gliomes de bas grade, à l'exception de ceux présentant un Ki-67 élevé.

La résonance de choline est significativement augmentée dans toutes les tumeurs gliales (119). Cette augmentation est proportionnelle au grade de malignité de la tumeur. Elle marque une prolifération tissulaire associée à un anabolisme vasculaire. Le taux de choline peut montrer des variations intra tumorales. Cela peut s'expliquer par la présence de différents grades histologiques à l'intérieur d'une même lésion, ou par la présence d'hémorragie ou de calcifications (122).

En résumé :

- gliome de haut grade : lactates augmentés, pic de Choline augmenté, présence de lipides libres traduisant la nécrose.
- gliome de bas grade : pic de Choline augmenté, baisse du NAA.

L'enjeu diagnostique des lésions irradiées en Spectro-IRM réside dans la distinction entre récurrence lésionnelle et radionécrose. La spectroscopie du proton montre un faible niveau de Choline et de Créatine. Ces résultats ne sont pas compatibles avec des tumeurs résiduelles ou récurrentes. Le NAA est également faible.

L'étude cinétique de ces résonances est d'importance capitale. En cas de réponse au traitement (chimio ou radiothérapie), on note une diminution progressive de l'index de choline, associée à une ascension, même modérée du NAA.

Les résonances de lactates et de lipides sont variables et non discriminantes. Dans certains cas, la réponse ou la résistance au traitement peut être prédite en spectro IRM (123)(124). Enfin, l'augmentation de l'oxygénation des tumeurs conduit à une meilleure réponse au rayonnement. L'état d'oxygénation de la tumeur peut être indirectement déduit de la quantification de ces lactates.

III.4. Critères d'évaluation radiologiques des tumeurs cérébrales :

III.4.1. Critères de Mac Donald :

C'est une classification clinico-radiologique publiée en 1990 par Mac Donald (125). Elle permet de faire le suivi de la composante tumorale prenant le contraste et tient compte de la dose de corticoïdes et de l'état clinique.

Réponse	Critères
Réponse complète	Disparition complète des prises de contrastes et absence de nouvelle lésion et absence de corticothérapie et patient stable ou amélioré cliniquement
Réponse partielle	Diminution ≥ 50 % de la lésion prenant le contraste (somme des 2 diamètres perpendiculaire) et absence de nouvelle lésion et dose de corticothérapie stable ou diminuée et cliniquement stable ou amélioré
Stabilisation	Stable cliniquement et ne répondant pas aux critères de progression de réponse partielle et de réponse complète
Progression	Majoration ≥ 25 % de la prise de contraste (somme des 2 diamètres perpendiculaires) ou nouvelle lésion ou dégradation clinique

D'après MacDonald D, Cascino T, Schold SJ et al. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. J Clin Oncol 8/127781280 1990.

Figure 51 : Critères de Mac Donald

Cependant, ces critères présentent des limites. Tout d'abord ce système d'évaluation radiologique ne tient pas compte du caractère irrégulier et hétérogène de certaines tumeurs et ne permet pas non plus d'évaluer correctement les lésions multifocales. Par ailleurs cette méthodologie n'est absolument pas adaptée aux tumeurs ne prenant pas le contraste (gliome de grade II notamment).

De plus la prise de contraste ne peut pas actuellement être considérée comme un reflet exact de l'évolution tumorale. Les traitements administrés sont susceptibles de modifier ce paramètre par d'autres mécanismes que l'action anti tumorale. Le bévacizumab par exemple, traitement anti-angiogénique, peut diminuer la prise de contraste par son action sur la perméabilité vasculaire et sur la barrière hémato-encéphalique (pseudoréponse). À l'inverse l'association chimiothérapie et radiothérapie concomitante peut majorer de façon transitoire la prise de contraste (pseudoprogession). Enfin, certaines tumeurs (gliomes traités par anti angiogénique) peuvent progresser selon un pattern invasif non évaluable sur les séquences T1 Gadolinium mais en T2 flair.

Il faut également noter que ces critères, sur lesquels repose l'évaluation thérapeutique de la plupart des études publiées dans la littérature, sont finalement peu utilisés en pratique courante. Les mesures bidimensionnelles en particulier, telle que définies dans les critères de MacDonald, ne sont que rarement réalisées.

III.4.2. Critères RANO :

Les critères RANO proposent de prendre en compte l'imagerie en flair en plus de celles en T1 Gadolinium. Ainsi, pour parler de réponse partielle ou complète, il faudra que l'imagerie en flair soit au moins stable (46).

Critères	Réponse complète	Réponse partielle	Stabilité	Progression
Séquence T1 après injection gadolinium	Disparition des lésions	Diminution d'au moins 50 % maintenue sur 4 semaines)	Patients de répondant pas aux critères de réponse partielle ou complète ou de progression	Majoration de au moins 25 % ^a
Séquence T2/FLAIR	Stable ou amélioration maintenue sur 4 semaines)	Stable ou amélioration maintenue sur 4 semaines)		Majoration significative ^a (non expliquées par d'autres étiologies)
Nouvelles lésions	Absence	Absence		Présence
Corticothérapie	Absence	Stable ou diminution		Non pris en compte de façon isolée
État clinique	Stable ou amélioration	Stable ou amélioration		Dégradation
Critères requis	Tous	Tous		Un des critères suffit
^a Ces éléments doivent être analysés en dehors d'une diminution des doses de corticoïdes.				

Figure 52 : Critères RANO

III.5. Notion de radionécrose :

Depuis les années 1970, la radiothérapie a démontré son bénéfice dans le traitement des gliomes malins (66). Selon les auteurs, l'incidence de la radionécrose est de 3 à 24 % chez les patients traités par radiothérapie pour un glioblastome. Généralement, elle survient dans les 6 à 12 mois après la fin de l'irradiation, mais a été décrite jusqu'à deux ans après. Le retentissement clinique de la radionécrose est variable : les patients peuvent présenter un syndrome d'hypertension intracrânienne, un déficit neurologique ou être asymptomatiques. Le bilan radiologique diagnostique est basé sur l'IRM qui peut retrouver un œdème, un effet de masse et le plus souvent une lésion en hyposignal T1 et en hypersignal T2 avec prise de contraste hétérogène. Cette lésion apparaît le plus souvent au niveau de la zone recevant le maximum de dose ou dans la cavité de résection. La radionécrose touche surtout la substance blanche périventriculaire, car il s'agit d'une zone plus sensible aux lésions vasculaires radio-induites. Ces caractéristiques ne permettent cependant pas de différencier radionécrose et progression tumorale. Au niveau histologique, la radionécrose associe nécrose de la

substance blanche, nécrose des cellules tumorales, apoptose des cellules endothéliales, œdème et parfois hyalinisation vasculaire, dépôts fibrinoïdes et thromboses vasculaires. Les facteurs de risque de radionécrose chez les patients traités pour un glioblastome sont : l'augmentation de la dose totale, les hautes doses par fraction (au-delà de 2,5 Gy), l'hyperfractionnement (l'utilisation de fractions de 1 à 3 Gy deux fois par jour), la curiethérapie interstitielle, l'augmentation du volume traité, la réirradiation, la radiochirurgie et l'association à la chimiothérapie.

La survenue d'une radionécrose ne semble pas avoir d'impact négatif sur la survie des patients. Ainsi, Peca et al. ont rapporté une survie médiane de 32 mois chez les patients présentant une radionécrose contre dix mois chez les patients sans radionécrose. Cette observation, confirmée par plusieurs études, suggère que la radionécrose serait un facteur prédictif de réponse à la radiochimiothérapie dans les glioblastomes.

Cependant, si la radionécrose semble être un facteur prédictif de réponse au traitement, elle peut malheureusement être aussi source de morbidités pour les patients et responsable d'une altération de la qualité de vie.

III.6. Notion de pseudoprogression :

La pseudoprogression est un phénomène plus précoce que la radionécrose (66). Elle survient dans les six premiers mois suivant la fin de la radiothérapie. Son incidence chez les patients traités par radiochimiothérapie pour un glioblastome est de 8 à 46 % selon les auteurs. Cliniquement, la pseudoprogression est le plus souvent asymptomatique (environ 90 % des patients). Le bilan radiologique par IRM peut révéler, comme dans la radionécrose, une prise de contraste focale, un œdème ou un effet de masse. Comme la radionécrose, la pseudoprogression est une lésion radioinduite, mais elle survient de façon plus précoce et souvent plus atténuée. Son évolution clinique et radiologique est le plus souvent spontanément favorable. Dans de rares cas, la pseudoprogression peut évoluer plus tardivement vers une vraie nécrose radio-induite. Ce phénomène de pseudoprogression est en fait la manifestation d'une nécrose tumorale induite par les traitements. En effet, dans les premiers mois qui suivent la fin du traitement, la radiothérapie peut encore induire un œdème, une inflammation et une augmentation de la perméabilité des vaisseaux. La prise de contraste parfois visible en IRM serait, elle, en rapport avec la rupture focalisée de la barrière hémato-méningée. Actuellement, des facteurs prédictifs de la survenue d'une pseudoprogression ont été suggérés : l'adjonction de chimiothérapie à la radiothérapie, l'augmentation de la dose totale d'irradiation et le statut méthylé de la méthylguanine-méthyltransférase (MGMT). L'âge des patients et le volume d'irradiation ne sont pas corrélés à l'incidence de la pseudoprogression.

Elle nécessite un suivi par imagerie :

- Si la lésion continue à progresser : la progression tumorale est confirmée.
- Si la lésion se stabilise ou diminue : la croissance initiale est considérée comme une pseudoprogression.

L'exploration en IRM avancée permet de faire le diagnostic de pseudoprogression. En effet l'imagerie de diffusion peut aider à distinguer pseudoprogression de la croissance de la tumeur vraie, mais son utilisation est encore au stade expérimental. L'IRM de perfusion et la spectroscopie sont plus utilisées dans ce cas de figure.

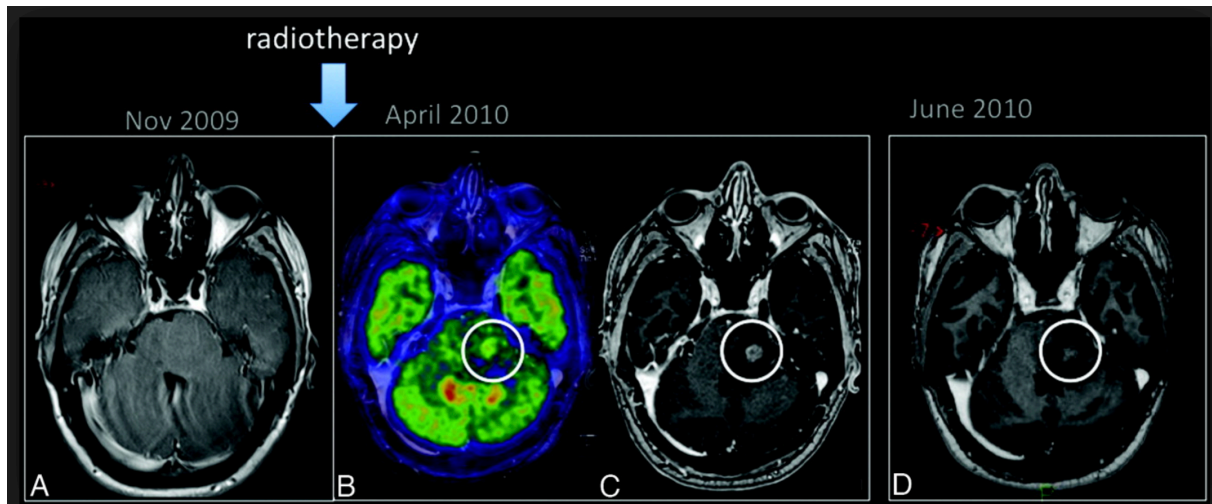


Figure 53 : Image de pseudoprogression en IRM de diffusion (American Journal of Neuroradiology).

III.7. Bévacizumab et IRM cérébrale :

Les gliomes de haut grade sécrètent du VEGF (facteur de croissance endothélial vasculaire) responsable d'une néoangiogénèse.

Cette néoangiogénèse se traduit en imagerie par le réhaussement après injection de Gadolinium.

Le bévacizumab qui est un anti-VEGF entraîne des modifications IRM.

Ses effets ont été étudiés au CHU de Nice sur 18 patients traités par campto/bévacizumab (IRM des gliomes sous bévacizumab. Giordana et al.).

Premièrement, la réponse est souvent mixte : on constate souvent une réponse au niveau d'une zone tumorale alors qu'il existe une progression au niveau d'une autre zone de cette même tumeur.

Les zones hétérogènes et nécrotiques ont tendance à mieux répondre au traitement que les zones solides.

Cette différence de sensibilité au traitement pourrait s'expliquer par un besoin en VEGF variable suivant la nature de la zone tumorale (nécrotique ou solide).

Les zones tumorales nécrotiques seraient donc davantage dépendantes de la sécrétion de VEGF que les zones solides.

Deuxièmement, l'œdème est toujours diminué : la diminution de l'œdème sous traitement anti-angiogénique est quasiment constante même en cas de stabilité tumorale.

Le VEGF est un puissant médiateur de la perméabilité capillaire.

L'augmentation de la perméabilité capillaire favorise la croissance tumorale en transformant le stroma péri-tumoral normalement antiangiogénique en environnement proangiogénique.

La réduction de l'œdème par le bévacizumab inhibe donc la croissance tumorale.

Troisièmement, la diminution du réhaussement n'est pas synonyme de réponse : les anti-angiogéniques comme le bévacizumab, de part leur action sur la perméabilité vasculaire et sur la barrière hémato-encéphalique peuvent entraîner une diminution très rapide de la prise de contraste, parfois dans les 48 heures qui suivent la première administration (Batchelor et al., 2007), ce qui résulte en un taux de réponse exceptionnel (jusqu'à 60 % de réponse partielle selon les critères de MacDonald) mais qui n'est pas forcément associé à une réelle action anti tumorale. La première réponse thérapeutique doit donc être interprétée avec prudence : il est proposé de se baser sur la durée de cette réponse et de vérifier par une IRM de contrôle, que la réponse observée initialement persiste sur au moins quatre semaines (46).

Ceci est défini comme une « pseudo-réponse ».

Quatrièmement, il ne faut pas se contenter des seules séquences T1 post injection pour évaluer la réponse des gliomes de haut grade. En particulier chez les patients traités par bévacizumab, il faut se méfier d'une progression sous forme invasive sans prise de contraste, évaluable principalement sur les séquences flair.

IV. Matériel et méthode :

IV.1. Objectif de l'étude :

Le bévacizumab n'a pas l'AMM en France dans le glioblastome mais est utilisé dans de nombreux centres car l'ensemble des études n'ont montré qu'une amélioration de la survie sans progression sans amélioration de la survie globale.

L'objectif de cette étude était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bévacizumab chez des patients présentant un glioblastome. Il s'agissait d'une étude rétrospective, monocentrique, sur le CHU de Limoges sur des patients présentant un glioblastome récidivant sous bévacizumab entre décembre 1999 et janvier 2018.

IV.2. Caractéristiques de la population :

Les critères d'inclusion dans cette étude étaient :

- des patients présentant un glioblastome ou une tumeur gliale de grade II ou III ayant évolué vers un grade IV
- des patients avec un grade IV d'emblée
- des patients de plus de 18 ans
- PS \leq 2 (Annexe 1)
- évaluation par IRM cérébrale avant l'initiation du traitement par bévacizumab, à 3 mois de l'initiation et à progression.

Les IRM cérébrales ont été réalisées au temps T0 (IRM cérébrale avant initiation du bévacizumab), T1 (IRM cérébrale à 3 mois de l'initiation du bévacizumab) et à progression avec mesure des tailles du T1 Gadolinium et du T2 flair en prenant leur plus grand diamètre. Ces IRM ont été relues par le Dr Boncoeur, spécialiste au CHU de Limoges.

L'évaluation globale était réalisée selon les critères RANO : radiologique et clinique.

Le bévacizumab était effectué tous les 14 jours à la dose de 10 mg/kg, le campto en l'absence de réduction de dose était à 125 mg/m² tous les 14 jours et la lomustine à 110 mg/m² toutes les 6 semaines.

Les critères de non inclusion étaient :

- un ou des antécédents d'un autre cancer primitif dans les cinq dernières années, à l'exception des carcinomes in situ du col utérin ou de basocellulaires traités
- l'absence d'IRM avant l'initiation du traitement par bévacizumab, à 3 mois de l'initiation et à progression.

Le recueil des données des patients décédés et leur exploitation était approuvé par le comité d'éthique.

IV.3. Mode de recueil de données :

Les patients ayant eu un traitement par bévacizumab ont été sélectionnés à l'aide du logiciel de chimiothérapie et des fiches de RCP de neurochirurgie.

Ces patients recevaient du bévacizumab seul, du campto/bévacizumab ou de la lomustine/bévacizumab.

Le recueil de données était fait à quatre temps principaux : au moment du diagnostic de tumeur gliale (grade II, III ou IV), à T0, à T1 et à progression.

Les différents paramètres recueillis étaient les suivants :

- Au moment du diagnostic :
 - Age au moment du diagnostic
 - Sexe
 - PS initial
 - Score RPA
 - Dose de corticoïdes initiale
 - Etat clinique et état neurologique initial

Caractéristiques de la tumeur: (Annexe 2)

- Chirurgie complète ou non
 - Traitement de première ligne
 - Radiothérapie ou non
 - Ki 67
 - mutation IDH1 ou 2
 - codélétion 1p19q
 - codélétion 10p10q
 - GFAP
 - nestine
 - interneurine alpha
 - neurofilament
 - synaptophysine
-
- Avant la mise sous bévacizumab :
 - Age
 - PS
 - Dose de corticoïdes
 - Etat neurologique et clinique
 - Ligne de traitement du bévacizumab
 - Bévacizumab seul ou associé
 - Biopsie si faite avant le bévacizumab
 - Paramètres IRM

- A trois mois de l'initiation du traitement :
 - Dose de corticoïdes
 - Etat neurologique et clinique
 - Paramètres IRM

- A progression :
 - Dose de corticoïdes
 - Etat neurologique et clinique
 - Paramètres IRM

Les effets secondaires sous bévacizumab étaient répertoriés et classés en cinq sous groupes :

- troubles de la cicatrisation
- évènements thromboemboliques
- évènements hémorragiques
- hypertension artérielle (Annexe 3)
- protéinurie supérieure à 1g/L
- complications infectieuses
- diarrhées et nausées/vomissements

Tous ces effets secondaires étaient gradés selon les critères CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 de 2006 (126) (Annexe 4).

Le délai par rapport au début du bévacizumab était calculé pour chaque effet indésirable.

IV.4. Mode de recueil de données : Analyse statistique :

L'ensemble des données recueillies a été saisi dans un tableur Excel et analysé grâce au logiciel d'analyses statistiques Statview (SAS Institute V5.0). Concernant la description des variables, les variables quantitatives sont exprimées en nombre, médiane, minimum et maximum. Les variables qualitatives sont exprimées en nombre et pourcentage.

Pour l'étude des relations entre les différentes variables, les tests suivants ont été utilisés : tests de Mann-Whitney pour la comparaison des variables continues, tests de Wilcoxon pour comparer deux mesures d'une variable quantitative effectuées sur les mêmes sujets et test du Chi² pour les variables qualitatives.

L'analyse de la SSP (SSP : Survie sans récidence à partir du traitement par bévacizumab) et de la SG (SG : Survie globale à partir de la mise sous bévacizumab) a été faite par la méthode Kaplan Meyer et les comparaisons entre les groupes au moyen de tests du Logrank.

Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses a été fixé à 5%.

V. Résultats :

V.1. Caractéristiques de la population :

Au total, 51 patients ont été évalués entre décembre 1999 et janvier 2018. La population étudiée comptait 20 femmes (39%) et 31 hommes (61%).

Au diagnostic initial :

L'âge médian au moment du diagnostic de tumeur gliale de grade II, III ou IV était de 57 ans.

Le PS initial était ≤ 2 .

Le score RPA définis précédemment était à IV pour 40 malades soit pour 78% et à V pour 11 malades soit 22%.

Au moment du diagnostic, quatre principaux tableaux cliniques plus ou moins associés étaient retrouvés.

Des signes de localisation étaient retrouvés dans 27% des cas, les patients présentaient une HTIC dans 8% des cas. Le diagnostic se faisait après une crise d'épilepsie partielle ou généralisée dans 43% des cas et enfin les patients présentaient des troubles cognitifs dans 25% des cas.

Nous avons retrouvé l'information sur la prise de corticoïdes initiale pour 49 malades, c'est à dire pour 96% des patients. Vingt-huit malades sur les quarante-neuf prenaient des corticoïdes à une dose médiane de 60 mg par jour (comprise entre 20 mg et 100 mg). Sur les 28 malades prenant des corticoïdes initialement, nous n'avions pas l'information sur la dose pour 4 malades.

Quarante-six malades sur 50 avaient des antiépileptiques après le diagnostic soit 92%.

Nous avons 8 patients avec une tumeur gliale de grade II initialement, 8 autres avec une tumeur gliale de grade III et 35 malades avec un GB d'emblée.

Nous avons dans la population initiale 3 astrocytomes, 35 GB, 7 oligoastrocytomes, 5 oligodendrogliomes et 1 épendymaire.

Au moment de la mise sous bévacizumab :

Le PS avant la mise sous bévacizumab était ≤ 3 .

L'information sur la prise de corticoïdes avant l'initiation du bévacizumab était connue pour 49 malades : 32 de ces malades avaient des corticoïdes avec une dose médiane de 60 mg par jour (comprise entre 20 et 120 mg par jour).

Sur l'ensemble des malades, 49 avaient un traitement antiépileptique soit 96 %.

Les caractéristiques de la population sont répertoriées dans le tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population.

Total (n = 51)	
Sexe n (%)	
Hommes	31 (61)
Femmes	20 (39)
PS initial n (%)	
0	12 (23)
1	36 (71)
2	3 (6)
Age médian (années) au diagnostic, (min-max)	55 (18-78)
Poids médian (kg) au diagnostic (min-max)	75 (52-110)
Symptomatologie clinique +/- associées au diagnostic n (%)	
Signes focaux	14 (27)
HTIC	4 (8)
Epilepsie	22 (43)
Troubles cognitifs	13 (25)
Dose médiane de corticoïdes initiale en mg (min-max) (n=24)	60 (20-100)
Traitements antiépileptiques initiaux n (%)	46 (92)
PS avant avastin n (%)	
0	9 (18)
1	27 (53)
2	13 (25)
3	2 (4)
Dose médiane de corticoïdes avant avastin en mg (min-max) (n=32)	60 (20-120)
Traitements antiépileptiques avant avastin n (%)	49 (96)

Au moment du diagnostic de tumeur gliale, il était retrouvé des tumeurs de grade II, III et IV dont la répartition est représentée dans la figure ci-dessous :

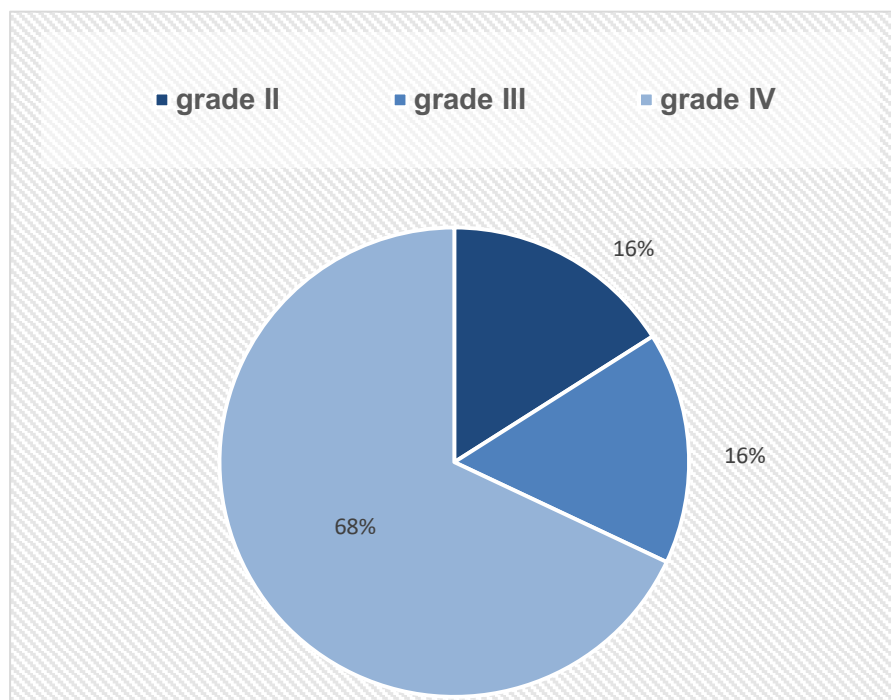


Figure 54 : Différents grades histologiques de la population étudiée.

La médiane en mois du délai de transformation en grade IV des grades II et III était de 24 mois (1-164 mois).

Le délai de transformation de 1 mois pour le minimum peut s'expliquer par un problème d'échantillonnage au moment de la biopsie qui aurait sous estimé le grade de la tumeur initiale.

V.2. Traitements précédant l'initiation du bévacizumab :

V.2.1. Chirurgie et implant de Gliadel :

Les 51 patients ont eu initialement : 10 biopsies seules et 41 chirurgies subtotaux ou partielles. Sur les 41, il y en avait 18 qui avaient une chirurgie subtotale.

Tableau 2 : Caractéristiques chirurgicales et implant de Gliadel dans la population d'intérêt.

Total (n = 51)	
Biopsie seule n (%)	10 (20)
Chirurgie subtotale n (%)	18 (35)
Chirurgie partielle n (%)	23 (45)
Reprise chirurgicale n (%)	14 (28)
Gliadel n (%)	9 (18)

V.2.2. Traitements antérieurs au bévacizumab : Radiothérapie et Chimiothérapie :

Les 51 malades pouvaient avoir avant le traitement par bévacizumab de la radiochimiothérapie selon le protocole Stupp, de la radiothérapie seule ou du témodal seul. Ceci dépendait bien évidemment de leur grade initial : le traitement était adapté aux recommandations en vigueur.

Tableau 3 : Traitements précédant la mise sous bévacizumab.

Total (n = 51)	
Radio-chimiothérapie selon Stupp n (%)	41 (80)
Durée médiane de la radio-chimiothérapie en mois (min-max)	1,5 (1-2,5)
Délai entre le diagnostic et le début de la radio-chimiothérapie en mois (min-max)	1,6 (0,6-27)
Radiothérapie seule n (%)	9 (18)
Durée médiane de radiothérapie en mois (min-max)	1,5 (1-2,5)
Dose de radiothérapie en Gy n (%) / 49	
50,4	1 (2)
54	3 (6)
60	45 (92)
Témodal seul n (%)	1 (2)

V.3. Caractéristiques anatomopathologiques des prélèvements chirurgicaux :

V.3.1. Caractéristiques anatomopathologiques initiales :

Nous avons recueilli sur les fiches d'anatomopathologie la taille du prélèvement et nous nous sommes intéressés aux principales données d'immunohistochimie et de biologie moléculaire. Nous avons recueilli pour certains malades le p53, nestine, olig2, GFAP avec marquage tumoral ou gliose réactionnelle, l'interneuxine alpha, le neurofilament, la synaptophysine, la mutation de l'EGFR en FISH ou immunohistochimie, la codélétion 10p10q et 1p19q, la méthylation de MGMT, la mutation IDH1 et IDH2 en PCR et immunohistochimie. Ces résultats n'étaient pas disponibles pour l'ensemble des malades.

Tableau 4 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs avec variable positive et négative.

	positif	négatif
p53 n/37	25	12
nestine n/5	4	1
GFAP marquage tumoral n/42	41	1
GFAP gliose réactionnelle n/5	5	0
interneuxine alpha n/26	3	23
neurofilament n/8	7	1
synaptophysine n/6	6	0
EGFR (IHC et FISH) n/15	3	12
codélétion 1p19q n/20	1	19
codélétion 10p10q n/17	11	6
méthylation MGMT n/51	1	50
mutation IDH1 (PCR et IHC) n/33	2	31
mutation IDH2 (IHC) n/6	0	6

La taille médiane en centimètre du prélèvement tumoral était de 2 cm avec un minimum à 0,4 cm et un maximum à 7 cm.

p53 en pourcentage représente le pourcentage de cellules marquées. Plus le marquage est intense et plus le nombre de cellules marquées est important, plus ceci en faveur d'une mutation de TP53. La médiane de pourcentage de p53 était de 15% avec un minimum à 1% et un maximum à 90%.

Le Ki 67 en % représente le pourcentage de cellules entrées dans le cycle cellulaire c'est-à-dire en division : la médiane était de 20% avec un minimum à 1% et un maximum à 90%.

Le pourcentage d'olig 2 représente le pourcentage de cellules marquées. L'olig 2 est un marqueur non spécifique de tumeur gliale primitive. La médiane d'olig 2 en pourcentage était de 40% avec un minimum à 5% et un maximum à 80%. (Annexe 2)

V.3.2. Caractéristiques anatomopathologiques après reprise chirurgicale :

Comme nous l'avons décrit précédemment, 14 patients ont eu une reprise chirurgicale avant bévacizumab ou au moment d'une progression antérieure à la mise sous bévacizumab. Sur ces 14 malades il y avait 12 glioblastomes, un astrocytome grade III et un oligodendrogliome grade III.

Sur l'ensemble de ces malades, 6 avaient été repris juste avant la mise sous bévacizumab soit 43%.

Tableau 5 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs reprises chirurgicalement avec valeurs en pourcentage.

Médiane p53 en % (min-max) n = 7	15 (10-80)
Médiane ki 67 en % (min-max) n = 9	20 (5-50)

Tableau 6 : Caractéristiques anatomopathologiques des tumeurs reprises chirurgicalement avec variable positive ou négative.

	positif	négatif
GFAP marquage tumoral n/10	10	0
neurofilament n/1	0	1
synaptophysine n/1	0	1
mutation IDH1 (IHC) n/8	4	4
codélétion 1p19q n/2	1	1
codélétion 10p10q n/2	0	2

Il n'a pas été retrouvé chez les patients repris chirurgicalement de différence significative de survie selon le statut ou non muté d'IDH1.

Nous pouvons remarquer que le patient ayant une survie globale de 166 mois était codéléte 1p19q, muté IDH1 mais surtout était un grade II initial.

Ceci peut expliquer la longue survie.

Il n'était pas retrouvé de corrélation entre le taux du ki67 en pourcentage et la survie, en effet le patient ayant une survie globale de 166 mois avait un ki67 à 50% alors qu'un autre patient ayant un ki67 à 15% avait une survie globale de 41 mois.

V.4. Nouvelle classification OMS 2016 :

Nous avons reclassé certaines des tumeurs avec la classification OMS 2016 lorsque ceci était possible.

Voici dans les deux figures ci dessous la nouvelle classification des tumeurs en initial et après reprise chirurgicale.

Nous avons pu reclasser 32 malades avec la première anatomopathologie et 4 après la reprise chirurgicale.

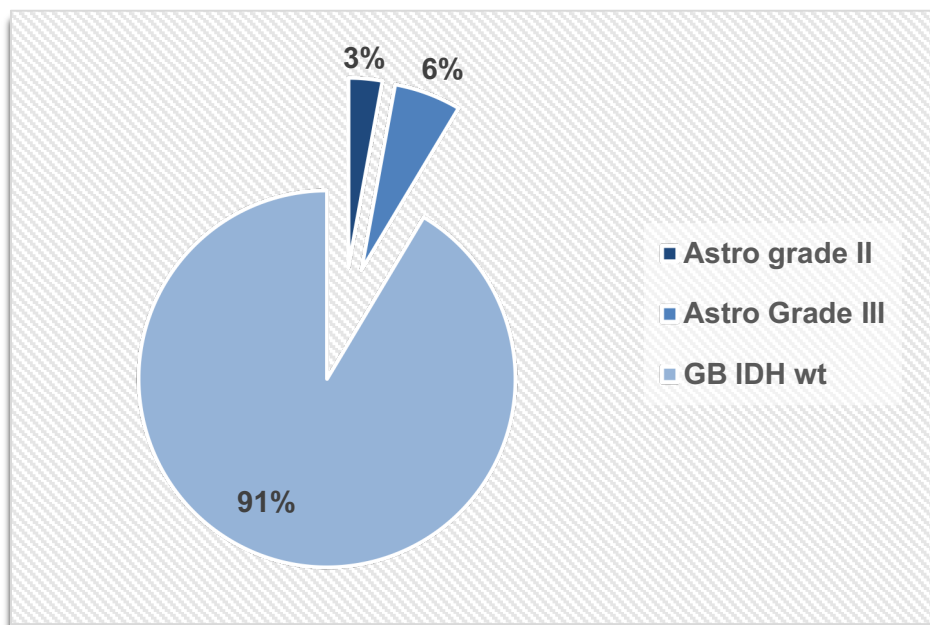


Figure 55 : Classification des tumeurs initiales avec la nouvelle classification OMS 2016.

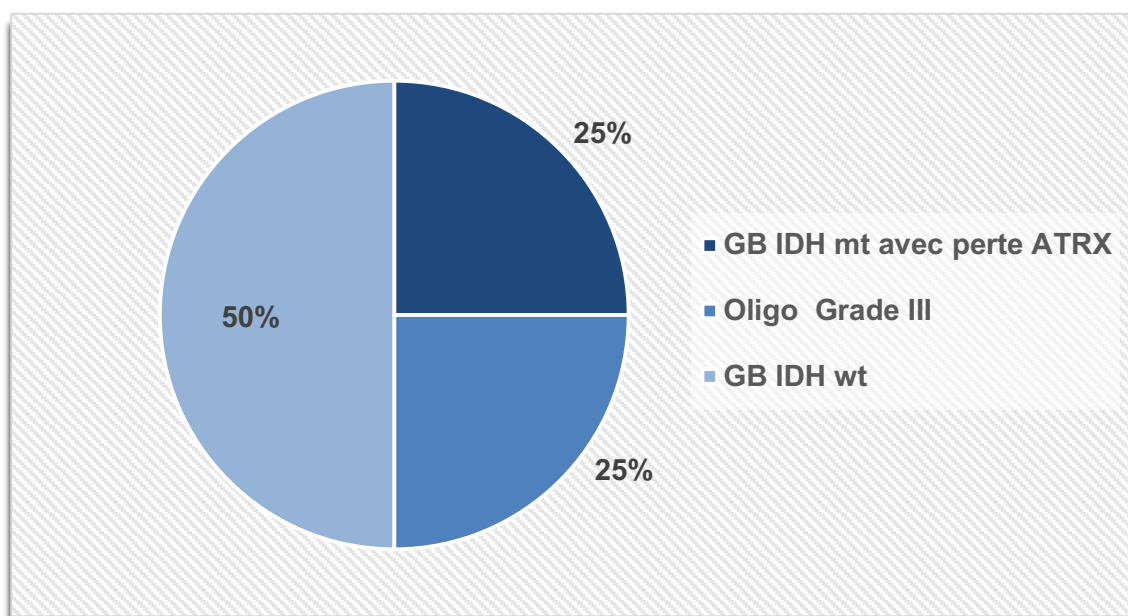


Figure 56 : Classification des tumeurs reprises chirurgicalement avec la classification OMS 2016.

Nous pouvons remarquer que sur les 4 patients qui ont été reclassés après reprise chirurgicale, deux étaient d'emblée des GB IDH sauvage (WT) et les deux autres étaient un Astro grade II et un Oligo grade II qui se sont transformés pour l'un en un GB IDHmt avec perte ATRX et pour l'autre en un Oligo grade III respectivement.

Le premier avait un délai de transformation en grade IV de 24 mois alors que le second présentant une mutation d'IDH1 et une codéletion 1p19q avait un délai de transformation de 164 mois.

La première tumeur avait un caractère plus agressif.

V.5. Caractéristiques des patients sous bévacizumab :

Tableau 7 : Caractéristiques des patients sous bévacizumab.

Total (n = 51)	
Age (ans) médian avant bévacizumab (min-max)	58 (19 -79)
Symptomatologie clinique +/- associées avant mise sous bévacizumab n (%)	
Signes focaux	32 (63)
HTIC	2 (4)
Epilepsie	1(2)
Troubles cognitifs	10 (20)
RAS	6 (11)
Localisation de la lésion +/- associées n (%)	
central	20 (39)
occipital	3 (6)
pariétotemporal	31 (61)
frontal	26 (51)
cervelet	1 (2)
Localisation droite ou gauche n (%)	
G	20 (39)
D	16 (31)
D+G	15 (30)
Durée médiane bévacizumab en mois (min-max)	6,1 (0,3-40,8)
Nombre médian d'injections de bévacizumab n (min-max)	7 (1-70)
Bévacizumab seul n (%)	9 (18)
Campto/Bévacizumab n (%)	36 (71)
Lomustine/Bévacizumab n (%)	9 (18)
Délai médian entre diagnostic et début bévacizumab en mois (min-max)	14,9 (5-165)

Délai médian entre la fin du Stupp et bévacizumab en mois (min-max)	2,2 (0,2-20,4)
Délai médian entre fin de la radiochimiothérapie et bévacizumab en mois (min-max)	8,9 (2,3-52,7)

Nous avons un total de 54 patients dans les différents groupes de traitement : bévacizumab seul, bévacizumab associé à du campto ou de la lomustine.

En effet, il y a un malade qui a eu du campto/bévacizumab puis de la lomustine/bévacizumab. Le deuxième a d'abord eu du bévacizumab seul puis l'ajout de lomustine à progression et le dernier a eu une cure de témodal associée au bévacizumab.

V.6. Nombres d'injections de bévacizumab :

Nous avons séparé dans l'histogramme ci-dessous les patients sous bévacizumab en 3 sous groupes :

- de 1 à 19 injections de bévacizumab : c'est à dire jusqu'à 9 mois de traitement.
- de 20 à 32 injections : c'est à dire jusqu'à 16 mois de traitement.
- au-delà de 32 injections : au-delà de 16 mois de traitement.

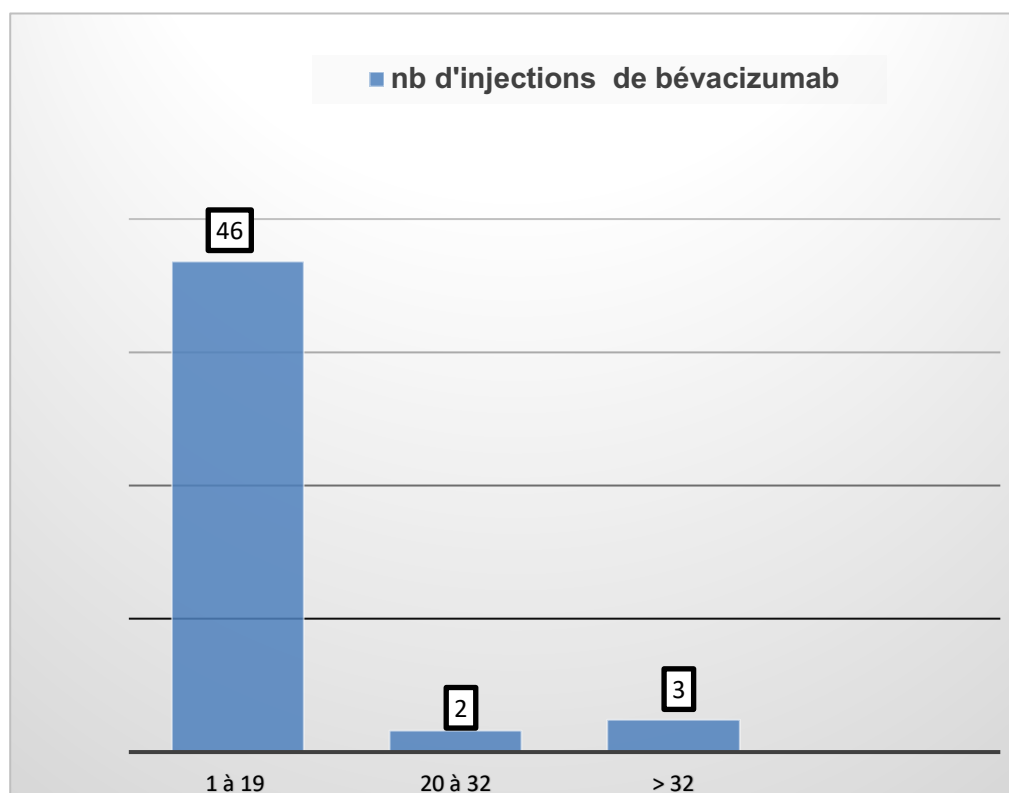


Figure 57 : Nombre d'injections de bévacizumab reçues par chaque patient.

La médiane était de 7 injections dans le sous groupe de patients ayant eu un nombre d'injection de bévacizumab compris entre 1 et 19.

V.7. Caractéristiques clinico-radiologiques avant mise sous bévacizumab (n=51) :

Tableau 8 : Caractéristiques clinico-radiologiques avant mise sous bévacizumab.

	median (min-max)
Caractéristiques des tailles en IRM avant initiation du bévacizumab (n=51)	
T1 Gado	50 (0-170)
T2 Flair	90 (44-250)
Dose corticoïdes avant bévacizumab (n=32)	60 (20-120)

V.8. Evaluation clinico-radiologique avec IRM cérébrales à 3 mois :

Sur les 51 patients, 34 ont présenté une réponse clinique c'est à dire une stabilisation ou une diminution de la dose de corticoïdes voire leur arrêt et une stabilité de la symptomatologie clinique voire une amélioration de l'état neurologique (par exemple disparition d'un déficit neurologique).

40 patients ont présenté une réponse sur le T1 Gadolinium définie par une stabilisation ou une diminution de la taille de la lésion d'au moins 50% maintenue sur 4 semaines voire une disparition de la lésion qui représente une réponse complète.

31 patients ont présenté une réponse sur le T2 flair définie par une stabilisation ou une diminution de la taille de la lésion sans pourcentage de variation donné.

Tableau 9 : Comparaison de l'évaluation selon RANO à l'évaluation clinique, en T1 Gadolinium et en T2 flair.

RANO	Nombre	Réponse Clinique (n)	Réponse en T1 Gadolinium (n)	Réponse en T2 Flair (n)
SD	21	21	21	21
RP	6	6	6	6
PD	24	7	13	6

Sur nos 51 patients, 42 ont arrêté le traitement pour progression clinique ou radiologique avec une médiane de 3,5 mois. Deux ont arrêté pour des problèmes de cicatrisation (cicatrisation de site implantable ou problème de plaies d'ulcère) l'un à 17 mois de l'initiation du bévacizumab et l'autre à 6 mois du début de traitement.

Un patient a dû arrêter le traitement pour des complications thromboemboliques qui ont eu lieu à 1 mois de l'initiation du traitement et un patient a été perdu de vue.

Les cinq patients restants sont des longs répondeurs au bévacizumab.

Les évaluations selon les critères RANO montrant une SD ou une RP correspondaient aux évaluations clinique, T2 flair et T1 Gadolinium.

Cependant, nous avons remarqué que sur les 24 malades présentant une progression selon les critères RANO, 7 étaient en réponse clinique, 13 étaient en réponse sur le T1 Gadolinium et 6 sur le T2 Flair.

Ceci peut s'expliquer par le fait qu'avec les critères RANO les patients sont considérés comme progressifs sur la seule progression clinique, une progression du T2 flair significative mal définie et une progression sur le T1 Gadolinium \geq à 25%.

Les évaluations clinique et radiologique seules ne permettent pas une évaluation correcte de la maladie.

V.9. Comparaison des caractéristiques des répondeurs et non répondeurs :

Tableau 10 : Comparaison des caractéristiques cliniques et anatomopathologiques des R et NR.

Total (n = 51)	Répondeurs à 3 mois	Non répondeurs à 3 mois	p-value
Nombre de patients (%)	27 (53)	24 (47)	
Age médian au diagnostic (min-max)	59,9 (22,2-71,6)	56,5 (17,6-78,3)	0,99
PS au diagnostic : n (%)			
0	8 (30)	4 (17)	
1	16 (59)	20 (83)	
2	3 (11)	0 (0)	
Score RPA au diagnostic : n (%)			
IV	21 (78)	19 (79)	
V	6 (22)	5 (21)	
Localisations initiales +/- associées : n (%)			
central	7 (26)	2 (8)	
occipital	1 (4)	3 (12)	
frontal	13 (48)	10 (42)	
cervelet	0 (0)	0 (0)	
pariétotemporal	16 (59)	15 (62)	

Localisation			
D	15	4	
G	8	18	
D+G	4	2	
Grade initial : n (%)			
II	7 (26)	1 (4)	
III	2 (7)	6 (25)	
IV	18 (67)	17 (71)	
Caractéristiques anatomopathologiques : médiane (min-max)			
taille (cm)	2 (0,4-7)	1 (0,4-3,8)	
p53 (%)	16 (5-70)	15 (1-90)	
olig2 (%)	40 (8-75)	53 (5-80)	
ki67 (%)	15 (1-70)	23 (2-90)	
Codélétion 1p19q : n/n total	0/8	1/12	
Codélétion 10p10q : n/n total	3/5	8/12	
Méthylation MGMT : n/n total	1/1	1/1	
Mutation IDH1 et 2 : n/n total	Positif : 2/19 Négatif : 17/19	Positif : 1/24 Négatif : 23/24	
Biopsie n/ Chirurgie n	6/21	4/20	
Chirurgie subtotale	9	9	
Chirurgie partielle	12	11	
Nombre injections de bévacizumab : n (%)			
1 à 19	23 (85)	23 (96)	
20 à 32	1 (4)	1 (4)	
> 32	3 (11)	0 (0)	
Age médian à la mise sous bévacizumab (min-max)	61,5 (24,9-72)	57,3 (19,2-79,4)	0,99
Bévacizumab seul n (%)	5 (19)	4 (17)	
Campto/Bévacizumab n (%)	21 (78)	15 (62)	
Lomustine /Bévacizumab n (%)	4 (15)	5 (21)	
Ligne Bévacizumab : n (%)			
2^{ème}	24 (89)	23 (96)	
3^{ème}	3 (11)	1 (4)	
Durée médiane bévacizumab en mois (min-max)	5,8 (1,4-40,8)	1,9 (0,3-13,7)	
Corticoïdes avant initiation bévacizumab n/n total	16/24	23/24	
Dose médiane de corticoïdes (min-max)	60 (40-120)	60 (20-120)	
Corticoïdes à 3 mois n/n total	16/24	20/24	
Dose médiane de corticoïdes (min-max)	40 (20-80)	80 (20-200)	
Corticoïdes à progression n/n total	16/19	20/24	
Dose médiane de corticoïdes (min-max)	80 (40-180)	80 (20-90)	
Délai médian diagnostic - bévacizumab en mois (min-max)	15,8 (5,3-165,1)	12,6 (5-61,4)	0,99
Délai médian fin Stupp - bévacizumab en mois (min-max)	2,5 (0,4-20,4)	1,9 (0,2-14,5)	0,99
Durée témodal n cures (min-max)	8,5 (1-23)	7 (1-30)	

Tableau 11 : Comparaison des caractéristiques radiologiques des R et NR.

Total (n = 51)	Répondeurs	Non Répondeurs	p-value
Caractéristiques des tailles en IRM avant initiation bévacizumab (médiane min-max)			
T1 Gado	50 (20-140)	52,5 (0-170)	
T2 flair	90 (44-154)	90 (45-250)	
Caractéristiques des tailles en IRM à 3 mois (médiane min-max)			
T1 Gado	30 (0-80)	52,5 (0-170)	
T2 flair	74 (30-120)	100 (40-250)	
Caractéristiques des tailles en IRM à progression (médiane min-max)			
T1 Gado	44 (0-115)	60 (0-145)	
T2 flair	80 (0-105)	100 (0-170)	
Evaluation RANO à 3 mois			
RP	7	0	
SD	20	0	
PD	0	24	
Médiane de variation de taille T1 Gadolinium entre IRM initial et à 3 mois (min-max)	-33% (-100 à 36%)	7% (-100 à 195%)	0,0025
Médiane de variation taille T2 Flair entre IRM initial et à 3 mois (min-max)	-13% (-67 à 0%)	17% (-56 à 100%)	0,0018

Nous avons à 3 mois : 14% des patients en RP, 39% des patients étaient stables et 47% étaient progressifs.

Il n'y avait pas de différence significative entre les Répondeurs (R) et Non Répondeurs (NR) à 3 mois en fonction de l'âge au diagnostic de tumeur gliale et en fonction de l'âge au moment de la mise sous bévacizumab ($p = 0,99$).

Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les deux groupes sur le délai entre le diagnostic et le début du bévacizumab et le délai entre la fin du Stupp et le début du bévacizumab ($p = 0,99$).

Il était retrouvé plus de grade II dans le groupe des R : 7 versus 1 dans le groupe des Non Répondeurs.

Nous n'avons pas retrouvé de différence entre le taux de patients codéletés 1p19q et mutés IDH1 et 2 dans les deux groupes mais peu de patients avaient eu une recherche de mutation sur la tumeur.

Nous avons trouvé autant de chirurgies subtotaux et partielles dans les deux groupes.

La durée du Stupp semblait identique dans les 2 groupes : 8,5 cures de témodal dans le groupe R versus 7 dans le groupe NR.

A 3 mois, les patients R avaient une médiane de diminution du T1 Gadolinium de 33% (-100 à 36%) contre une augmentation de 7% dans le groupe des NR (-100 à 195%) avec $p = 0,0025$. En ce qui concerne le T2 flair, il était retrouvé chez les répondeurs une diminution médiane de 13% (-67 à 0%) contre une augmentation de 17% chez les NR (-56 à 100%) avec $p = 0,0018$. Nous pouvons remarquer que les NR progressaient majoritairement sur le T2 flair : progression de 17% contre 7% sur le T1 Gadolinium.

Les R avaient une plus grande diminution du T1 Gadolinium (33%) versus 13% sur le T2 flair. Les NR s'expriment par l'augmentation de taille de la composante T2 flair. En effet, cette composante microinfiltrante ne présentant pas de néoangiogénèse ne répond pas au traitement par bévacizumab.

Tableau 12 : Evolution de la taille en T1 Gadolinium et T2 flair en IRM chez les R entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.

	Tailles en IRM avant bévacizumab chez les R	Tailles en IRM à 3 mois initiation bévacizumab chez les R	p-value
T1 Gadolinium	50 (20-140)	30 (0-80)	<0,0001
T2 Flair	90 (44-154)	74 (30-120)	0,0014

Tableau 13 : Evolution de la taille en T1 Gadolinium et T2 flair en IRM chez les longs Répondeurs entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.

	Tailles en IRM avant bévacizumab chez les longs R	Tailles en IRM à 3 mois initiation bévacizumab chez les longs R	p-value
T1 Gadolinium	30 (20-70)	0 (0-60)	<0,0431
T2 Flair	90 (55-100)	75 (45-135)	0,7150

Tableau 14 : Evolution de la taille en T1 Gadolinium et T2 flair en IRM chez les NR entre l'initiation du bévacizumab et à 3 mois.

	Tailles en IRM avant bévacizumab chez les NR	Tailles en IRM à 3 mois initiation bévacizumab chez les NR	p-value
T1 Gadolinium	53 (0-170)	53 (0-145)	0,7282
T2 Flair	90 (45-250)	100 (40-250)	0,1094

L'étude de l'évolution de la taille des lésions en T1 Gadolinium et T2 flair entre l'IRM avant la mise sous bévacizumab et à 3 mois chez les R était significative avec un $p < 0,0001$ et $p = 0,0014$ respectivement.

Donc les répondeurs au bévacizumab répondent à la fois sur la composante T1 Gadolinium et T2 flair.

Nous avons observé la même tendance chez les longs répondeurs avec $p < 0,0431$ et $p = 0,7150$ respectivement. Le manque de puissance par le peu de patients peut expliquer la non significativité.

Chez les NR, l'évolution de la taille du T1 Gadolinium et du T2 flair était non significative avec $p = 0,7282$ pour le T1 Gadolinium et $p = 0,1094$ pour le T2 flair.

Ceci permet de montrer que chez les NR, le bévacizumab n'agit ni sur la composante T1 Gadolinium ni sur la composante T2 flair.

V.10. Survie sans progression et survie globale des patients :

V.10.1. Survie sans progression de l'ensemble des patients :

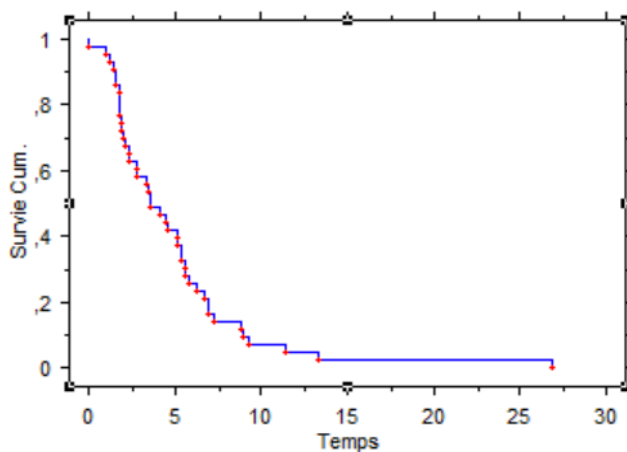


Figure 58 : PFS sur l'ensemble des patients.

La médiane de survie sans progression était de 3,5 mois chez les NR et R confondus.

Hazard Ratio : 3.155 (95% CI, 1.676-5.941); $p < 0.0001$.

V.10.2. Survie globale de l'ensemble des patients :

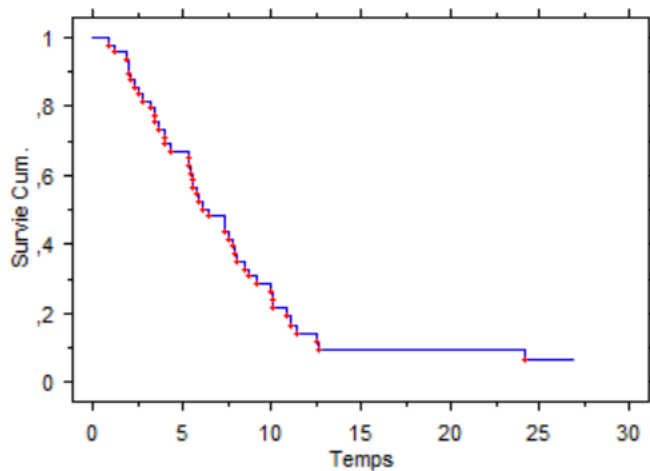


Figure 59 : SG de l'ensemble des patients.

La médiane de survie globale était de 6,4 mois chez les NR et R confondus.
Hazard Ratio : 3.457 (95% CI, 1.797-6.653); $p=0.0002$.

Il faut noter qu'il n'a pas été retrouvé de différence de SG chez nos patients dans le sous groupe avec atteinte du corps calleux par probable manque de puissance.

V.10.3. Comparaison de la PFS des R et NR :

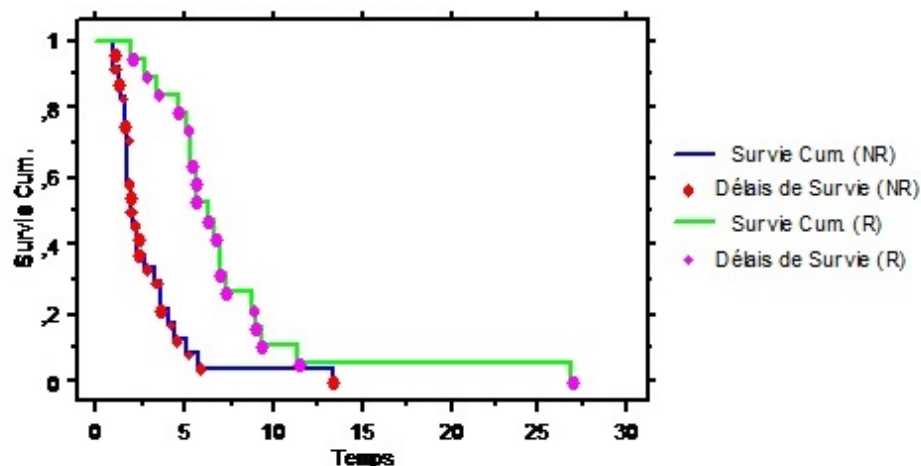


Figure 60 : Comparaison de la PFS des R et NR.

La médiane de survie sans progression chez les R était de 6,3 mois.
La médiane de survie sans progression chez les NR était de 1,9 mois
Hazard Ratio : 3.155 (95% CI, 1.676-5.941); $p<0.0001$.

V.10.4. Comparaison de la SG des R et NR :

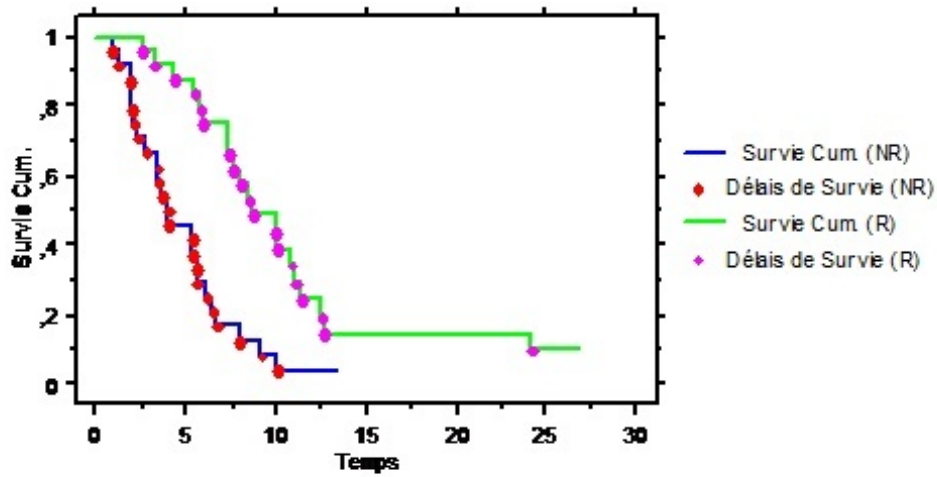


Figure 61 : Comparaison de la SG des R et NR.

La médiane de survie globale chez les R était de 8.7 mois.

La médiane de survie globale chez les NR était de 4 mois.

Hazard Ratio : 3.457 (95% CI, 1.797-6.653); p=0.0002.

V.11. Caractéristiques des longs répondeurs (plus de 19 cures d'avastin) :

Il y avait 5 longs répondeurs, c'est à dire 5 patients (3 femmes et 2 hommes) qui avaient réalisé plus de 19 injections de bévacizumab.

Il est intéressant de remarquer qu'en plus de ces 5 longs répondeurs nous avons dans notre population 2 longs survivants qui ont arrêté de manière précoce le bévacizumab.

Ces deux patients étaient initialement des grades III, ce qui peut expliquer leur survie.

Les caractéristiques des 5 patients longs répondeurs sont résumées dans le tableau ci dessous :

Tableau 15 : Caractéristiques clinico-radiologiques du sous groupe des longs répondeurs (n = 5).

Total (n = 5)	
Age médian au diagnostic (min-max)	54 (36-67)
PS au diagnostic : n	
0	1
1	3
2	1
Score RPA IV au diagnostic : n	5
Localisations initiales +/- associées : n	
central	2
occipital	0
frontal	4
cervelet	0
pariétotemporal	3
Localisation : n	
D	2
G	1
D+G	2
Grade initial : n	
II	1
IV	4
Nouvelle classification : n/n total	3/5 GB IDH wt
Caractéristiques anatomopathologiques : médiane (min-max)	
taille (cm)	2,5 (1,5-6)
p53 (%)	33,5 (10-70)
olig2 (%)	50 (20-75)
ki67 (%)	20 (5-40)
Codélétion1p19q : n/2	0
Codélétion 10p10q : n/1	0

Méthylation MGMT : n/1	1
Mutation IDH1 et 2 : n/3	0
Biopsie seule n / Chirurgie n	0/5
Chirurgie subtotale	1
Chirurgie partielle	4
Nombre injections bévacizumab : n	
20 à 32	20 à 32 : 2
> à 32	> à 32 : 3
Age médian à la mise sous bévacizumab (min-max)	57,1 (41-67,3)
Bévacizumab seul n	0
Campto/ Bévacizumab n	3
Lomustine / Bévacizumab n	3
Ligne bévacizumab : n	
2	4
3	1
Durée médiane bévacizumab en mois (min-max)	28,5 (13,7-40,8)
Corticoïdes avant initiation bévacizumab n/n total	3/4
Dose médiane de corticoïdes en mg (min-max)	70 (40-80)
Corticoïdes à 3 mois n/n total	4/5
Dose médiane de corticoïdes en mg (min-max)	40 (20-80)
Corticoïdes à progression n/n total	1/2
Dose médiane de corticoïdes en mg (min-max)	20 (20-20)
Caractéristiques des tailles en IRM avant initiation bévacizumab (médiane min-max)	
T1 Gado	30 (20-70)
T2 flair	90 (55-100)
Caractéristiques des tailles en IRM à 3 mois (médiane min-max)	
T1 Gado	0 (0-60)
T2 flair	75 (45-135)
Caractéristiques des tailles en IRM à progression (médiane min-max)	
T1 Gado	8,5 (0-17)
T2 flair	85 (0-170)
Délai médian diagnostic - bévacizumab en mois (min-max)	11,8 (6,8-62,3)
Délai médian fin Stupp - bévacizumab en mois (min-max)	5 (3,7-20,4)
Durée témodal n cures (min-max)	16 (5-18)

L'ensemble de ces 5 patients longs répondeurs étaient plus jeunes au moment du diagnostic de tumeur gliale avec un âge médian à 54,4 ans (35,8-66,6) versus un âge médian à 59,9 ans dans l'ensemble du groupe des R.

Le PS était pour 60% des malades à 1 et ils avaient tous un score RPA à IV.

Il y avait 4 grade IV et un grade II, donc le fait d'être long répondeur ne dépendait pas du grade initial.

Il y avait une chirurgie subtotale et 4 chirurgies partielles : ils étaient donc tous opérés. Or nous savons que plus la chirurgie initiale est complète, meilleure est la survie des patients atteints d'un GB (50).

Ils n'avaient pas de mutation d'IDH 1 ou 2 ni de codélétion 1p19q qui sont normalement des facteurs de bon pronostic.

L'ensemble des 5 malades étaient traités par lomustine/bévacizumab ou campto/bévacizumab.

Tableau 16 : Caractéristiques IRM dans le sous groupe des longs répondeurs.

	T1 Gadolinium	T2 Flair
IRM pré bévacizumab	30 (20-70)	90 (55-100)
IRM à 3 mois initiation bévacizumab	0 (0-60)	75 (45-135)
IRM à progression	8,5 (0-17)	85 (0-170)

Tableau 17 : Caractéristiques IRM de l'ensemble des répondeurs.

	T1 Gadolinium	T2 Flair
IRM pré bévacizumab	50 (20-140)	90 (44-154)
IRM à 3 mois initiation bévacizumab	30 (0-80)	74 (30-120)
IRM à progression	44 (0-115)	80 (0-105)

Nous pouvons remarquer que dans le sous groupe des longs répondeurs la taille médiane de prise de contraste initiale était inférieure au reste des répondeurs : 30 mm versus 50 mm.

Le T2 Flair était quant à lui semblable au reste des répondeurs.

V.12. Tolérance du bévacizumab :

Les principales toxicités retrouvées étaient l'hypertension artérielle, des diarrhées, des nausées/vomissements, des troubles de la cicatrisation, une protéinurie supérieure à 1g/24H, des complications infectieuses et hémorragiques.

Voici dans le tableau ci dessous les différentes toxicités avec leur grade et leur délai de survenue.

Nous avons gradé les toxicités selon les critères CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 de 2006 (126) (Annexe 2)

Tableau 18 : Effets secondaires de l'ensemble des patients.

	n (%)	Délai de survenue en mois (min-max)
Évènements thromboemboliques	2 (4)	
Grade 3	1(2)	1,5 (1-2)
Grade 4	1(2)	
Protéinurie supérieure à 1g/24h	1(2)	18
Troubles de cicatrisation	4 (8)	
Grade 2	2 (4)	6,5 (1-17)
Grade 1	2 (4)	
Hémorragie	2 (4)	
Grade 1	1 (2)	3 (2-4)
Grade 5	1 (2)	
Nausées/vomissements	17 (33)	
Grade 1	10 (20)	3,5 (1-8)
Grade 2	7 (14)	
Diarrhées	12 (23,5)	
Grade 1	8 (16)	3,3 (1-8)
Grade 2	4 (8)	
Complications infectieuses	2 (3,9)	
Grade 5	2 (4)	5 (4-6)
HTA	9 (18)	
Grade 1	5 (10)	4 (2-29)
Grade 2	4 (8)	

La plupart des effets secondaires se produisaient entre 3 et 6 mois après l'initiation du traitement.

V.13. Résultats de la relecture :

Lors de la relecture IRM par le Dr Boncoeur, radiologue spécialiste, il a pu être mis en évidence quelques discordances par rapport au compte rendu initial.

VI. Discussion :

Notre étude monocentrique, rétrospective portant sur 51 malades traités entre décembre 1999 et janvier 2018 avait pour but d'évaluer l'efficacité et la tolérance du bévacizumab dans les GB récidivants.

Nous nous sommes plus particulièrement intéressés aux caractéristiques de l'imagerie IRM sous bévacizumab (en séquence T1 Gadolinium et T2 flair).

Notre population était hétérogène en termes de grades initiaux qui allaient de II à IV, en terme d'âge initial allant de 18 à 78 ans et en terme de caractéristiques moléculaires et immunohistochimiques.

L'ensemble de nos malades étaient atteints d'un GB récidivant au moment de la mise sous bévacizumab.

Nous avons observé des réponses différentes au bévacizumab sur l'ensemble de nos patients. Ceci nous a permis de définir deux sous groupes de malades : les Répondeurs (n=27) parmi lesquels nous avons retrouvé 5 longs Répondeurs et les Non Répondeurs (n=24).

Nous n'avons pas retrouvé de critères moléculaires prédictifs de réponse au bévacizumab.

Ces critères ne sont pas non plus retrouvés dans la littérature.

Il faut noter que 96% de nos malades étaient sous traitement antiépileptique au moment de la mise sous bévacizumab.

Dans la littérature, notamment dans l'essai BRAIN (86) qui comptait 167 malades randomisés en deux bras : bévacizumab seul versus campto/bévacizumab, il était retrouvé dans le groupe bévacizumab seul 21% de patients sous antiépileptiques et 36% dans le groupe campto/bévacizumab.

Ce taux important de patients sous traitement antiépileptique peut s'expliquer par l'absence de leur arrêt à distance de la chirurgie après leur introduction à visée prophylactique en péri-opératoire.

Les recommandations actuelles (AFSOS, 2011) préconisent d'instaurer un traitement antiépileptique dans le cadre d'une tumeur cérébrale dès la première crise d'épilepsie.

Il n'y a pas de preuve qu'un traitement prophylactique empêche la survenue d'une première crise. De plus, la fréquence des effets secondaires liés aux traitements antiépileptiques est plus importante sur ce terrain.

Les traitements antiépileptiques prophylactiques en péri-opératoire doivent être prescrits pour une durée de 1 à 4 semaines et doivent être arrêtés au décours de la chirurgie.

Cinquante-sept pour cent des malades étaient sous corticoïdes au moment de la mise sous bévacizumab dans notre étude.

Ce taux correspond à ceux retrouvés dans l'essai BRAIN car il y avait 51% des patients sous corticoïdes dans le groupe bévacizumab seul et 52% dans le groupe campto/bévacizumab.

Nous avons dans notre essai 39% de femmes et 61% d'hommes ce qui correspond aux chiffres de l'essai BRAIN avec 32% de femmes et 68% d'hommes.

Nous avons décrit dans notre première partie que le GB est plus fréquent chez l'homme que chez la femme.

L'âge médian au diagnostic était de 55 ans (18-78) ce qui correspond à ce qui est retrouvé dans la littérature avec un âge médian de 54 ans dans le groupe bévacizumab seul et 57 ans dans le groupe avec le traitement combiné dans l'essai BRAIN.

L'âge médian dans l'essai BELOB qui comparait la survie globale et la tolérance du bévacizumab seul à celle de la lomustine seule et celle de l'association bévacizumab/lomustine chez des patients présentant un GB récidivant était compris entre 53 et 58 ans.

Le taux de résection partielle était de 45%, le taux de chirurgie subtotale était de 35% et le taux de biopsie seule était de 20%.

Ceci correspond à ce qui est retrouvé dans l'essai BRAIN avec pour le groupe bévacizumab seul : 42% de résection complète et 49% de résection partielle.

En revanche pour le groupe campto/bévacizumab, il était retrouvé 38% de résection complète mais un taux supérieur de résection partielle à 54%.

Une des limites de notre étude est qu'elle est rétrospective et composée de 51 malades.

Cependant dans la littérature, la majorité des études comptent peu de malades car le GB a une faible incidence avec 2400 cas par an en France chaque année.

En effet, les deux grands essais de référence multicentriques : l'essai BRAIN et l'essai BELOB comptaient respectivement 167 et 153 malades.

De plus la plupart des essais monocentriques comptent peu de malades. L'essai de Artzi et al.(127) cité plus loin comptait par exemple 14 malades.

Un des facteurs limitant le nombre de patients de notre étude était qu'il nous fallait pour chaque malade une IRM cérébrale avant la mise sous bévacizumab, à trois mois de l'initiation du traitement et à progression. Pour la plupart des malades, il n'était pas retrouvé d'IRM cérébrale pour les 3 temps d'évaluation mais un scanner cérébral.

Ceci a donc limité le nombre d'inclusions.

Le caractère rétrospectif peut engendrer des biais de sélection et le faible effectif peut entraîner un manque de puissance.

Un des points forts de notre étude était que le protocole du bévacizumab était à la dose standard de 10 mg/kg tous les 14 jours comme ce qui est retrouvé dans les études de références que sont l'essai BRAIN et l'essai BELOB.

La majorité de nos malades recevaient du bévacizumab associé à du campto : cette association était retrouvée dans soixante-et-onze pour cent des cas.

Ceci s'explique par le fait que notre étude étant rétrospective, la référence au moment du traitement était l'association campto/bévacizumab.

Actuellement, la référence est un traitement par bévacizumab seul ou lomustine/bévacizumab selon les cas du fait d'une amélioration de la survie et d'une meilleure tolérance par rapport à l'association campto/bévacizumab.

Sous réserve de l'imagerie, le traitement par lomustine/bévacizumab peut être adapté comme suit : traitement par lomustine/bévacizumab d'emblée si le patient est en mauvais état général ou si l'état général du patient est bon, bévacizumab seul en première intention et ajout de la lomustine à progression.

Le délai entre la fin de la radiothérapie et le début du bévacizumab était de 9 mois dans notre essai ce qui correspond à ce qui a été retrouvé dans l'essai BRAIN avec un délai de 6,7 mois dans le groupe bévacizumab seul et 7 mois dans le groupe avec le traitement combiné.

Le second point fort de notre étude était la relecture de toutes les IRM cérébrales par le Dr Boncoeur, radiologue spécialiste à Limoges.

Ceci a permis une nouvelle mesure des lésions cérébrales en T1 Gadolinium et en T2 flair en corrélation avec l'évolution de la symptomatologie clinique et la variation de dose de corticoïdes.

Nous avons donc pu réaliser une évaluation de tous les patients selon les critères RANO.

Nous avons pris en compte le T2 flair en plus de la prise de contraste T1 Gadolinium car certains comptes-rendus IRM évaluaient la maladie selon les critères de Mac Donald qui ont montré des limites (46).

Cette double lecture a permis une meilleure fiabilité et une meilleure reproductibilité de l'évaluation radiologique.

La double lecture a mis en évidence des discordances par rapport à l'interprétation initiale pour certains malades.

Nous avons observé chez nos patients Non Répondeurs un échappement sur la composante T2 flair.

En effet, certains patients étaient en rémission complète selon les critères de Mac Donald c'est-à-dire sur la composante prenant le contraste mais progressaient de manière diffuse en T2 flair.

La réponse clinique est associée à la réponse T2 flair.

En effet, nous avons pu remarquer dans notre étude que les Non Répondeurs progressaient majoritairement sur le T2 flair : progression de 17% contre 7% sur le T1 Gadolinium.

Les Répondeurs, eux, avaient une plus grande diminution du T1 Gadolinium (33%) versus 13% sur le T2 flair.

Les Non Répondeurs s'expriment donc par l'augmentation de la taille de la composante T2 flair.

En effet, cette composante infiltrante (de bas grade) ne présentant pas de néoangiogénèse ne répond pas au traitement par bévacizumab.

Ceci n'est pas retrouvé dans la littérature.

Dans la littérature, il a été démontré que le taux de réponse objective et la PFS étaient statistiquement différentes avec les critères de Mac Donald et les critères RANO c'est-à-dire en prenant compte de la composante T2 flair.

Ceci a été démontré par Huang et al. en 2016 (128).

C'était une étude rétrospective avec relecture des IRM cérébrales des patients de l'essai BRAIN.

Cette étude comptait 167 malades présentant un GB récidivant traité par bévacizumab seul ou en association avec du campto.

Le taux de réponse était statistiquement différent avec les critères RANO et les critères de Mac Donald avec $p < 0,0001$.

En effet, le taux de répondeurs était de 39,3% avec Mac Donald contre 31,1% avec RANO.

La médiane de PFS était de 4,6 mois avec les critères RANO contre 6,4 mois avec les critères de Mac Donald avec $p = 0,01$.

Ceci a bien été retrouvé dans notre étude, car des patients en réponse complète selon Mac Donald pouvaient se retrouver en progression selon RANO devant une augmentation significative de la composante T2 flair.

Le taux de Répondeurs selon RANO était donc inférieur à celui avec les critères de Mac Donald.

Dans la littérature, il est retrouvé que le T2 flair ne représente pas uniquement l'œdème péri-tumoral mais représente également la composante tumorale infiltrante de bas grade.

En effet ceci a été démontré par Artzi et al, 2008 (127).

Il a été étudié chez 14 patients présentant un GB récidivant la différence entre le T2 flair représentant de l'œdème vasogénique et le T2 flair correspondant à de l'infiltration tumorale.

Les patients ont été évalués par IRM avant et pendant le traitement par bévacizumab à la dose de 5 à 10 mg/kg tous les 14 jours.

Quarante IRM au total ont été analysés : IRM conventionnels, de diffusion, de perfusion et spectro-IRM.

La composante T2 flair était classée en :

-Œdème vasogénique : une diminution de la perfusion et une augmentation des valeurs du flair.

-Infiltration tumorale : discrimination en spectro-IRM avec des valeurs de plus haut grade de malignité.

Il était retrouvé une réduction de la composante T1 gadolinium (58 +/- 10%) et de la composante T2 flair (53 +/- 9%) principalement pendant les premières semaines de traitement avec un tournant vers une composante infiltrative détectée par une augmentation de l'infiltration tumorale chez la plupart des patients qui était corrélée à la PFS (semaine 8 : $r = -0,86$ $p = 0,003$, semaine 16 : $r = -0,99$, $p = 0,001$).

Donc la caractérisation du T2 flair pourrait être un biomarqueur en IRM indiquant un tournant vers une infiltration tumorale.

Ceci permettrait une amélioration de l'évaluation de la réponse au bévacizumab.

Dans notre étude, nous avons retrouvé chez les Répondeurs une médiane de diminution du T1 Gadolinium de 33% (-100 à 36%) contre une augmentation de 7% dans le groupe des Non Répondeurs (-100 à 195%) avec $p=0,0025$.

En ce qui concerne le T2 flair, il était retrouvé chez les Répondeurs une diminution médiane de 13% (-67 à 0%) contre une augmentation de 17% chez les Non Répondeurs (-56 à 100%) avec $p=0,0018$.

Les Non Répondeurs progressaient majoritairement sur le T2 flair : progression de 17% contre 7% sur le T1 Gadolinium.

Nos chiffres sont donc inférieurs à ceux de l'étude de Artzi et al., ceci peut s'expliquer par un une population supérieure dans notre étude donc une population probablement plus hétérogène.

Il a été démontré par Schaub et al. 2013 (129) que la progression sur le T2 flair n'était pas un facteur pronostic indépendant influençant la SG chez les patients présentant un GB récidivant traité par bévacizumab.

En effet, l'objectif de l'étude était de déterminer différents facteurs pronostics IRM pouvant influencer la survie des GB récidivants traités par bévacizumab.

Les IRM de vingt-six patients traités par bévacizumab seul ou associé à du campto ont été analysés en T1 Gadolinium et T2 flair.

En accord avec les critères RANO, il a été défini 3 sous groupes :

-Sous groupe des progressifs : augmentation de la prise de contraste à la première imagerie après initiation du bévacizumab

-Sous groupe des progressifs uniquement sur le T2 flair : patients stables ou en réponse sur la prise de contraste mais progressifs sur le T2 flair

-Sous groupe des non progressifs : patients stables ou répondeurs à la fois sur la composante prenant le contraste et le T2 flair.

La SG des 6 patients progressifs uniquement sur le T2 flair n'était pas significativement différente des 11 patients non progressifs (311 jours versus 254 respectivement).

La survie des patients uniquement progressifs sur le T2 flair était meilleure que pour ceux progressifs sur la prise de contraste ($p=0,025$).

La progression uniquement sur le T2 flair n'est donc pas suffisante pour arrêter un traitement par bévacizumab.

Dans notre étude, nous n'avons pas non plus retrouvé de différence en termes de survie dépendant uniquement du T2 flair.

En effet, l'évolution de la taille des lésions en T1 Gadolinium et T2 flair entre l'IRM avant la mise sous bévacizumab et à 3 mois chez les Répondeurs était significative dans notre essai avec $p<0,0001$ et $p=0,0014$ respectivement.

Donc les Répondeurs au bévacizumab répondaient à la fois sur la composante T1 Gadolinium et T2 flair.

Chez les Non Répondeurs, l'évolution de la taille du T1 Gadolinium et du T2 flair était non significative.

Le bévacizumab chez ces derniers n'agissait ni sur la composante T1 Gadolinium ni sur la composante T2 flair.

Les deux composantes T2 flair et T1 Gadolinium sont donc essentielles à l'évaluation de la réponse.

Il est retrouvé dans la littérature que les GB ayant une atteinte sous ventriculaire et du corps calleux ont un très mauvais pronostic (130).

En effet, il a été étudié par Liang et al. (2016) le pronostic des GB avec ou sans atteinte synchrone sous ventriculaire et du corps calleux (SVZCC).

C'était une analyse rétrospective sur des patients en cours de chimiothérapie par témozolomide qui avaient une localisation SVZCC pré-opératoire.

La survie globale et le caractère progressif ont été analysés.

Cent huit patients ont été inclus dont 36 avec une atteinte SVZCC sur une période de 60,2 mois.

La médiane de survie globale était de 18,6 mois dans le groupe SVZCC contre 26,4 mois dans le groupe sans atteinte du corps calleux et sous ventriculaire ($p = 0,005$).

En analyse multivariée comprenant l'âge, le PS, l'extension chirurgicale et la taille de la tumeur : l'atteinte SVZCC entraînait un raccourcissement de la SG (HR : 1,96 ; IC 95% entre 1.19-3.21).

Le caractère progressif était supérieur dans le groupe ayant une atteinte du SVZCC car il était retrouvé une bilatéralisation dans 47,2% des cas versus 38,9% dans le groupe sans atteinte ($p<0.001$).

Ceci laisse à penser qu'une prise en charge oncologique spécifique (chimiothérapie et radiothérapie) serait préférable.

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature de comparaison du pronostic sous bévacicumab.

Chez nos patients il n'a pas été retrouvé de différence de SG dans le sous groupe avec atteinte du corps calleux par probable manque de puissance.

Il faut cependant noter que cette tendance à la bilatéralisation était retrouvée au cours des sessions de relecture IRM dans 9 cas quand il y avait une atteinte du corps calleux.

Dans notre population nous avons retrouvé une protéinurie supérieure à 1g/24H chez 2% des patients, des troubles de la cicatrisation dans 8% des cas, des complications hémorragiques dans 4% des cas (1% \geq grade 3), des diarrhées dans 23% des cas, des nausées/vomissements chez 33% des patients, des complications infectieuses dans 4% des cas (toutes \geq grade 3), des complications thromboemboliques dans 4% des cas (toutes \geq grade 3) et une hypertension artérielle dans 18% des cas.

Dans la littérature, il est retrouvé des complications à type d'hémorragie cérébrale dans environ 3% des cas, des thromboses dans 10% des cas, une hypertension artérielle dans 30% des cas et des troubles de cicatrisation dans 3,6% des cas.

Ceci correspond à nos résultats sauf que nous avons retrouvé chez nos patients moins de complications thromboemboliques (4% versus 10% dans la littérature) et d'HTA (18% versus 30% dans la littérature) mais un taux plus important de troubles de cicatrisation (8% versus 3,6% dans la littérature).

Dans l'essai BRAIN (86), il était retrouvé dans le groupe avec bévacicumab seul de l'HTA dans 35,7% des cas avec 8% \geq grade 3, des complications hémorragiques dans 2,4% des cas, des troubles de la cicatrisation dans 6% des cas avec 2,4% \geq grade 3, des complications hémorragiques dans 2,4% des cas, des complications thromboemboliques dans 8,4% des cas dont 6% \geq grade 3 et une protéinurie des 24H positive dans 4,8% des cas.

Dans l'essai BELOREC (88), il était retrouvé des effets secondaires de grade 3/5 dans 38% des cas.

Nous avons, sur l'ensemble des patients, une médiane de PFS de 3,5 mois (Hazard Ratio : 3.155 (95% CI, 1.676-5.941); $p < 0.0001$) et une médiane de SG de 6,4 mois (Hazard Ratio : 3.457 (95% CI, 1.797-6.653); $p = 0.0002$).

La médiane de suivi des Répondeurs et Non Répondeurs confondus était de 6 mois (0.9 - 26.9).

Dans la littérature, notamment dans l'essai BELOREC (88) il était retrouvé une survie globale à 9,1 mois avec un traitement combiné par lomustine associé à du bévacicumab versus 8,6 mois dans le groupe lomustine seule ($p = 0,65$).

Il était retrouvé une amélioration de la médiane de survie sans progression qui était à 4,2 mois dans le groupe avec le traitement combiné versus 1,5 mois avec la lomustine seule avec $p < 0,001$.

De plus, dans l'essai BRAIN (86), la médiane de survie sans progression était de 4,2 mois dans le groupe bévacicumab seul versus 5,6 mois dans le groupe bévacicumab associé à du campto.

Il n'était pas retrouvé d'amélioration de la survie globale avec l'ajout du campto (9,2 mois versus 8,7 mois avec $p = 0,6$).

Nos chiffres sont concordants sur la PFS et légèrement inférieurs sur la SG. Cependant, il faut remarquer que notre population était hétérogène et était composée de patients sous bévacizumab seul, lomustine/bévacizumab et campto/bévacizumab. La majorité des patients étaient sous campto/bévacizumab car il représentait le traitement de référence à cette période. Ceci peut expliquer les différences observées.

Nous nous sommes posés la question d'un traitement associant un antiangiogénique (bévacizumab) et du TMZ en récurrence pour agir sur la néoangiogénèse et sur la composante microinfiltrante.

Il y a peu d'essai dans la littérature mais la plupart sont négatifs.

Nous avons trouvé un essai de phase II de Desjardins et al. (131) évaluant l'efficacité du TMZ hebdomadaire à la dose de 50 mg/m² associé au bévacizumab à la dose de 10 mg/kg tous les 14 jours chez des patients progressant sous radiochimiothérapie (TMZ).

Trente-deux patients ont été inclus.

Il était retrouvé un taux de PFS à 6 mois de 18,8% (IC 95% : 7.6-33.7) et une médiane de PFS de 15,8 semaines.

La médiane de SG était de 37 semaines, le taux de survie globale à 6 mois était de 62,5% (IC 95% : 43.5-76.7) et le taux de SG à 12 mois était de 31,3% (IC à 95% : 16.4-47.3).

Vingt-et-un patients étaient progressifs : 52% progressaient localement, 38% progressaient de manière diffuse et 10% progressaient à distance.

Uniquement deux patients avaient arrêté le traitement pour toxicité.

Même s'il est observé une bonne tolérance du traitement, les résultats obtenus étaient inférieurs à ceux avec du bévacizumab seul.

Nous avons également trouvé un essai de phase I-II de Verhoeff et al. (132), qui a étudié l'efficacité de l'association TMZ et bévacizumab dans les GB récidivant en deuxième et troisième ligne.

Vingt-trois patients ont été inclus et recevaient TMZ hebdomadaire à la dose de 50 mg/m² et bévacizumab tous les 14 jours à la dose de 10 mg/kg.

Le taux de survie globale était de 20%, la PFS à 6 mois était de 17,4%, la médiane de PFS était de 13,9 semaines et la médiane de survie globale était de 17,1 semaines.

Ceci est bien inférieur aux essais évaluant le bévacizumab en récurrence dans le GB.

En IRM, il était retrouvé une diminution de la composante prenant le contraste donc une diminution de la perméabilité des vaisseaux initialement mais pas de diminution de l'activité tumorale.

L'association bévacizumab et TMZ est donc faisable mais n'améliore pas la PFS et la SG.

Nous avons mis en évidence dans notre étude des longs Répondeurs au bévacizumab.

La question sur une pause éventuelle du traitement par bévacizumab se pose car ce traitement antiangiogénique n'est pas dénué d'effets secondaires potentiels.

Il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'essai sur l'intérêt de l'arrêt du bévacizumab devant une réponse complète ou une stabilité lésionnelle maintenue sur plusieurs mois.

En effet cette question se pose devant un risque de complications sous anti-angiogéniques à type de troubles de cicatrisation ou de complications hémorragiques.

Serait-il judicieux de proposer dans ce cas là une pause thérapeutique aux malades et une reprise du traitement à progression ?

Un essai prospectif serait intéressant pour évaluer cette option thérapeutique.

Conclusion

Notre essai rétrospectif, sur 51 malades, a étudié l'impact d'un traitement utilisant le bévacizumab chez des patients porteurs d'un GB récidivant.

Il a permis de montrer que les Répondeurs et les Non Répondeurs au bévacizumab ont des caractéristiques spécifiques en imagerie IRM.

Cinquante-trois pour cent des patients étaient Répondeurs au bévacizumab.

Nous avons retrouvé chez les Répondeurs une diminution de la taille du T1 Gadolinium et de la composante T2 flair : cette diminution était plus importante sur le T1 Gadolinium que sur le T2 flair.

Les Non Répondeurs quant à eux ne répondaient sur aucune des deux composantes : il était retrouvé une augmentation plus importante du T2 flair que du T1 Gadolinium.

Il était retrouvé un échappement sur le T2 flair qui représente la composante microinfiltrante de bas grade.

Une évaluation précoce à 3 mois sur les deux composantes pourrait permettre de continuer ou non le bévacizumab.

Nous avons mis en évidence un sous groupe de longs Répondeurs au bévacizumab dans notre essai.

Nous n'avons pas retrouvé de caractéristiques moléculaires prédictives de la réponse au bévacizumab.

Chez ces longs Répondeurs pourrait se poser la question d'une pause thérapeutique devant des effets secondaires non négligeables du bévacizumab.

Un essai équivalent, prospectif, avec un effectif supérieur, permettrait probablement de mieux caractériser les spécificités IRM des patients Répondeurs au bévacizumab.

Le bévacizumab qui n'a pas l'AMM en France, reste un produit de toxicité acceptable qui peut permettre des réponses à long terme.

Cependant, comme il n'est pas possible d'avoir de facteurs prédictifs de réponse initiaux, il paraît intéressant de proposer des caractéristiques IRM précoces d'évaluation.

Références bibliographiques

1. Guillo J-S. Stratégies anti-angiogéniques dans le glioblastome. /data/revues/00353787/v167i10/S0035378711003080/ [Internet]. 22 sept 2011 [cité 19 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/651301>
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med*. 10 mars 2005;352(10):987-96.
3. Behin A, Hoang-Xuan K, Carpentier AF, Delattre J-Y. Primary brain tumours in adults. *Lancet Lond Engl*. 25 janv 2003;361(9354):323-31.
4. Baldi I, Huchet A, Bauchet L, Loiseau H. [Epidemiology of glioblastoma]. *Neurochirurgie*. déc 2010;56(6):433-40.
5. Bondy ML, Scheurer ME, Malmer B, Barnholtz-Sloan JS, Davis FG, Il'yasova D, et al. Brain tumor epidemiology: consensus from the Brain Tumor Epidemiology Consortium. *Cancer*. 1 oct 2008;113(7 Suppl):1953-68.
6. Melean G, Sestini R, Ammannati F, Papi L. Genetic insights into familial tumors of the nervous system. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 15 août 2004;129C(1):74-84.
7. Wrensch M, Lee M, Miike R, Newman B, Barger G, Davis R, et al. Familial and personal medical history of cancer and nervous system conditions among adults with glioma and controls. *Am J Epidemiol*. 1 avr 1997;145(7):581-93.
8. Almairac F, Frenay M, Paquis P. Maladies génétiques et glioblastomes. /data/revues/00283770/v56i6/S0028377010001190/ [Internet]. 25 nov 2010 [cité 11 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/273363>
9. Malmer B, Iselius L, Holmberg E, Collins A, Henriksson R, Grönberg H. Genetic epidemiology of glioma. *Br J Cancer*. 2 févr 2001;84(3):429-34.
10. Ward BA, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1: From lab bench to clinic. *Pediatr Neurol*. 1 avr 2005;32(4):221-8.
11. Friedman JM. Epidemiology of neurofibromatosis type 1. *Am J Med Genet*. 26 mars 1999;89(1):1-6.
12. Rosser T, Packer RJ. Review Article : Intracranial Neoplasms in Children With Neurofibromatosis 1. *J Child Neurol*. août 2002;17(8):630-7.
13. Lynch TM, Gutmann DH. Neurofibromatosis 1. *Neurol Clin*. 1 août 2002;20(3):841-65.
14. Korf BR. Malignancy in neurofibromatosis type 1. *The Oncologist*. 2000;5(6):477-85.
15. Huttner AJ, Kieran MW, Yao X, Cruz L, Ladner J, Quayle K, et al. Clinicopathologic study of glioblastoma in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Blood Cancer*. 1 juill 2010;54(7):890-6.
16. Evans DGR, Baser ME, McGaughan J, Sharif S, Howard E, Moran A. Malignant peripheral nerve sheath tumours in neurofibromatosis 1. *J Med Genet*. mai 2002;39(5):311-4.
17. Jeong T-S, Yee G-T. Glioblastoma in a Patient with Neurofibromatosis Type 1: A Case Report and Review of the Literature. *Brain Tumor Res Treat*. avr 2014;2(1):36-8.
18. Rodriguez FJ, Perry A, Gutmann DH, O'Neill BP, Leonard J, Bryant S, et al. Gliomas in Neurofibromatosis Type 1: A Clinicopathologic Study of 100 Patients. *J Neuropathol Exp Neurol*. mars 2008;67(3):240-9.
19. Ohgaki H, Kleihues P. Population-Based Studies on Incidence, Survival Rates, and Genetic Alterations in Astrocytic and Oligodendroglial Gliomas. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1 juin 2005;64(6):479-89.
20. Nichols KE, Malkin D, Garber JE, Fraumeni JF, Li FP. Germ-line p53 mutations predispose to a wide spectrum of early-onset cancers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ*

Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. févr 2001;10(2):83-7.

21. Olivier M, Goldgar DE, Sodha N, Ohgaki H, Kleihues P, Hainaut P, et al. Li-Fraumeni and Related Syndromes: Correlation between Tumor Type, Family Structure, and TP53 Genotype. *Cancer Res.* 15 oct 2003;63(20):6643-50.

22. Kwiatkowski DJ. Tuberous Sclerosis: from Tubers to mTOR. *Ann Hum Genet.* janv 2003;67(1):87-96.

23. Bjornsson J, Short MP, Kwiatkowski DJ, Henske EP. Tuberous sclerosis-associated renal cell carcinoma. Clinical, pathological, and genetic features. *Am J Pathol.* oct 1996;149(4):1201-8.

24. Washecka R, Hanna M. Malignant renal tumors in tuberous sclerosis. *Urology.* 1 avr 1991;37(4):340-3.

25. van Slegtenhorst M, de Hoogt R, Hermans C, Nellist M, Janssen B, Verhoef S, et al. Identification of the tuberous sclerosis gene TSC1 on chromosome 9q34. *Science.* 8 août 1997;277(5327):805-8.

26. European Chromosome 16 Tuberous Sclerosis Consortium. Identification and characterization of the tuberous sclerosis gene on chromosome 16. *Cell.* 31 déc 1993;75(7):1305-15.

27. Al-Saleem T, Wessner LL, Scheithauer BW, Patterson K, Roach ES, Dreyer SJ, et al. Malignant tumors of the kidney, brain, and soft tissues in children and young adults with the tuberous sclerosis complex. *Cancer.* 15 nov 1998;83(10):2208-16.

28. Gomez MR. Phenotypes of the tuberous sclerosis complex with a revision of diagnostic criteria. *Ann N Y Acad Sci.* 1991;615:1-7.

29. Yong WH, Raffel C, von Deimling A, Louis DN. The APC gene in Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 24 août 1995;333(8):524.

30. Lucci-Cordisco E, Zito I, Gensini F, Genuardi M. Hereditary nonpolyposis colorectal cancer and related conditions. *Am J Med Genet.* 1 nov 2003;122A(4):325-34.

31. Syndrome de Turcot confirmé par biologie moléculaire - Documents [Internet]. Docslide.net. [cité 11 févr 2018]. Disponible sur: <https://docslide.net/documents/syndrome-de-turcot-confirme-par-biologie-moleculaire.html>

32. Rosa MD, Fasano C, Panariello L, Scarano M, Belli G, Iannelli A, et al. Evidence for a recessive inheritance of Turcot's syndrome caused by compound heterozygous mutations within the PMS2 gene. *Oncogene.* mars 2000;19(13):1719.

33. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, Papadopoulos N, Jen J, Powell SM, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome. *N Engl J Med.* 30 mars 1995;332(13):839-47.

34. Tachibana I, Smith JS, Sato K, Hosek SM, Kimmel DW, Jenkins RB. Investigation of germline PTEN, p53, p16(INK4A)/p14(ARF), and CDK4 alterations in familial glioma. *Am J Med Genet.* 15 mai 2000;92(2):136-41.

35. Paunu N, Syrjäkoski K, Sankila R, Simola KO, Helén P, Niemelä M, et al. Analysis of p53 tumor suppressor gene in families with multiple glioma patients. *J Neurooncol.* déc 2001;55(3):159-65.

36. Robertson LB, Armstrong GN, Olver BD, Lloyd AL, Shete S, Lau C, et al. Survey of familial glioma and role of germline p16INK4A/p14ARF and p53 mutation. *Fam Cancer.* sept 2010;9(3):413-21.

37. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK, Burger PC, Jouvet A, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl).* août 2007;114(2):97-109.

38. Figarella-Branger D, Labrousse F, Mohktari K. Référentiel gliomes diffus de l'adulte de grade OMS II, III et IV : anatomie pathologique et biologie. /data/revues/02426498/v32i5/S0242649812004312/ [Internet]. 9 nov 2012 [cité 12 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/765811>

39. Cohen A, Holmen S, Colman H. IDH1 and IDH2 Mutations in Gliomas. *Curr Neurol Neurosci Rep.* mai 2013;13(5):345.
40. Sanson M. Marqueurs tumoraux des gliomes. *J Neuroradiol.* 1 mars 2016;43(2):74-5.
41. Horbinski C, Miller CR, Perry A. Gone FISHing: clinical lessons learned in brain tumor molecular diagnostics over the last decade. *Brain Pathol Zurich Switz.* janv 2011;21(1):57-73.
42. Suh JH, Park C-K, Park S-H. Alpha Internexin Expression Related with Molecular Characteristics in Adult Glioblastoma and Oligodendroglioma. *J Korean Med Sci.* avr 2013;28(4):593-601.
43. Vousden KH, Lu X. Live or let die: the cell's response to p53. *Nat Rev Cancer.* août 2002;2(8):594-604.
44. Shiraishi S, Tada K, Nakamura H, Makino K, Kochi M, Saya H, et al. Influence of p53 mutations on prognosis of patients with glioblastoma. *Cancer.* 15 juill 2002;95(2):249-57.
45. Tauziède-Espariat A, Polivka M, Varlet P, Bourdeaut F, Poirot B, de Cremoux P. Quelle est la place de la biologie moléculaire en neuropathologie tumorale en 2015 ? *Prat Neurol - FMC.* 1 sept 2015;6(3):175-80.
46. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, Cloughesy TF, Sorensen AG, Galanis E, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol.* 10 avr 2010;28(11):1963-72.
47. Guillaudeau A, Durand K, Pommepuy I, Robert S, Chaunavel A, Lacorre S, et al. Determination of EGFR Status in Gliomas: Usefulness of Immunohistochemistry and Fluorescent In Situ Hybridization. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* mai 2009;17(3):220.
48. Koul D. PTEN signaling pathways in glioblastoma. *Cancer Biol Ther.* sept 2008;7(9):1321-5.
49. Masson E. Tumeurs du système nerveux central. Classifications histologiques et topographiques, épidémiologie [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 18 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/269710/tumeurs-du-systeme-nerveux-central-classifications>
50. Stummer W, van den Bent MJ, Westphal M. Cytoreductive surgery of glioblastoma as the key to successful adjuvant therapies: new arguments in an old discussion. *Acta Neurochir (Wien).* juin 2011;153(6):1211-8.
51. Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen H-J, et al. Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial. *Lancet Oncol.* mai 2006;7(5):392-401.
52. Mandonnet E, De Witt Hamer P, Poisson I, Whittle I, Bernat A-L, Bresson D, et al. Initial experience using awake surgery for glioma: oncological, functional, and employment outcomes in a consecutive series of 25 cases. *Neurosurgery.* avr 2015;76(4):382-389; discussion 389.
53. Westphal M, Ram Z, Riddle V, Hilt D, Bortey E, Executive Committee of the Gliadel Study Group. Gliadel wafer in initial surgery for malignant glioma: long-term follow-up of a multicenter controlled trial. *Acta Neurochir (Wien).* mars 2006;148(3):269-275; discussion 275.
54. Chowdhary SA, Ryken T, Newton HB. Survival outcomes and safety of carmustine wafers in the treatment of high-grade gliomas: a meta-analysis. *J Neurooncol.* avr 2015;122(2):367-82.
55. Xing W, Shao C, Qi Z, Yang C, Wang Z. The role of Gliadel wafers in the treatment of newly diagnosed GBM: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther.* 29 juin 2015;9:3341-8.
56. Gururangan S, Cokgor L, Rich JN, Edwards S, Affronti ML, Quinn JA, et al. Phase I study of Gliadel wafers plus temozolomide in adults with recurrent supratentorial high-grade

gliomas. *Neuro-Oncol.* 2001;3(4):246-50.

57. McGirt MJ, Than KD, Weingart JD, Chaichana KL, Attenello FJ, Olivi A, et al. Gliadel (BCNU) wafer plus concomitant temozolomide therapy after primary resection of glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* mars 2009;110(3):583-8.
58. Noël G, Schott R, Froelich S, Gaub M-P, Boyer P, Fischer-Lokou D, et al. Retrospective comparison of chemoradiotherapy followed by adjuvant chemotherapy, with or without prior gliadel implantation (carmustine) after initial surgery in patients with newly diagnosed high-grade gliomas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 févr 2012;82(2):749-55.
59. Giese A, Bock HC, Kantelhardt SR, Rohde V. Risk management in the treatment of malignant gliomas with BCNU wafer implants. *Cent Eur Neurosurg.* nov 2010;71(4):199-206.
60. Menei P, Metellus P, Parot-Schinkel E, Loiseau H, Capelle L, Jacquet G, et al. Biodegradable carmustine wafers (Gliadel) alone or in combination with chemoradiotherapy: the French experience. *Ann Surg Oncol.* juill 2010;17(7):1740-6.
61. Louvel G, Metellus P, Noel G, Peeters S, Guyotat J, Duntze J, et al. Delaying standard combined chemoradiotherapy after surgical resection does not impact survival in newly diagnosed glioblastoma patients. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2016;118(1):9-15.
62. Noël G, Guillevin R. Délinéation des glioblastomes : simplicité de la complexité, apport de l'imagerie. *Datarevues12783218v15i6-7S1278321811003672* [Internet]. 22 sept 2011 [cité 19 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/650938>
63. Masson E. Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : encéphale et hypophyse [Internet]. *EM-Consulte.* [cité 19 févr 2018]. Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/article/261235>
64. Lawrence YR, Li XA, el Naqa I, Hahn CA, Marks LB, Merchant TE, et al. Radiation dose-volume effects in the brain. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 mars 2010;76(3 Suppl):S20-27.
65. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 15 mai 1991;21(1):109-22.
66. Leysalle A, Haberer S. Mise au point sur la pseudoprogression après chimioradiothérapie dans les glioblastomes. *Oncologie.* 1 sept 2010;12(9):559-64.
67. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
68. Hegi ME, Diserens A-C, Gorlia T, Hamou M-F, de Tribolet N, Weller M, et al. MGMT Gene Silencing and Benefit from Temozolomide in Glioblastoma. *N Engl J Med.* 10 mars 2005;352(10):997-1003.
69. Blumenthal DT, Gorlia T, Gilbert MR, Kim MM, Burt Nabors L, Mason WP, et al. Is more better? The impact of extended adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a secondary analysis of EORTC and NRG Oncology/RTOG. *Neuro-Oncol.* 1 août 2017;19(8):1119-26.
70. Li J, Wang M, Won M, Shaw EG, Coughlin C, Curran WJ, et al. Validation and Simplification of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) Recursive Partitioning Analysis (RPA) Classification for Glioblastoma (GBM). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 nov 2011;81(3):623-30.
71. Keime-Guibert F, Chinot O, Taillandier L, Cartalat-Carel S, Frenay M, Kantor G, et al. Radiotherapy for Glioblastoma in the Elderly. *N Engl J Med.* 12 avr 2007;356(15):1527-35.
72. Roa W, Brasher PMA, Bauman G, Anthes M, Bruera E, Chan A, et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective

- randomized clinical trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 mai 2004;22(9):1583-8.
73. Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. juill 2012;13(7):707-15.
74. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C, Stupp R, Frappaz D, Schultz H, et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 sept 2012;13(9):916-26.
75. R. Perry J, Laperriere N, J. O'Callaghan C, A. Brandes A, Menten J, Phillips C, et al. Short-Course Radiation plus Temozolomide in Elderly Patients with Glioblastoma. *N Engl J Med*. 16 mars 2017;376:1027-37.
76. Gállego Pérez-Larraya J, Ducray F, Chinot O, Catry-Thomas I, Taillandier L, Guillermo J-S, et al. Temozolomide in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma and poor performance status: an ANOCEF phase II trial. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 août 2011;29(22):3050-5.
77. Taal W, Brandsma D, de Bruin HG, Bromberg JE, Swaak-Kragten AT, Smitt PAES, et al. Incidence of early pseudo-progression in a cohort of malignant glioma patients treated with chemoirradiation with temozolomide. *Cancer*. 15 juill 2008;113(2):405-10.
78. Sanghera P, Perry J, Sahgal A, Symons S, Aviv R, Morrison M, et al. Pseudoprogression following chemoradiotherapy for glioblastoma multiforme. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol*. janv 2010;37(1):36-42.
79. Lonjon N, Bauchet L, Duffau H, Fabbro-Peray P, Segnarbieux F, Paquis P, et al. Intérêt d'une seconde chirurgie d'exérèse dans les glioblastomes. Étude rétrospective sur quatre ans aux centres hospitalo-universitaires de Montpellier et de Nice et revue de la littérature. /data/revues/00283770/v56i1/S002837700900397X/ [Internet]. 16 févr 2010 [cité 21 févr 2018]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com/en/article/243573>
80. Neyns B, Chaskis C, Joosens E, Menten J, D'Hondt L, Branle F, et al. A multicenter cohort study of dose-dense temozolomide (21 of 28 days) for the treatment of recurrent anaplastic astrocytoma or oligoastrocytoma. *Cancer Invest*. mai 2008;26(3):269-77.
81. Easaw JC, Mason WP, Perry J, Laperrière N, Eisenstat DD, Del Maestro R, et al. Canadian recommendations for the treatment of recurrent or progressive glioblastoma multiforme. *Curr Oncol*. juin 2011;18(3):e126-36.
82. Perry JR, Bélanger K, Mason WP, Fulton D, Kavan P, Easaw J, et al. Phase II trial of continuous dose-intense temozolomide in recurrent malignant glioma: RESCUE study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 20 avr 2010;28(12):2051-7.
83. Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Blatt V, Santoro A, Faedi M, et al. Fotemustine as second-line treatment for recurrent or progressive glioblastoma after concomitant and/or adjuvant temozolomide: a phase II trial of Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO). *Cancer Chemother Pharmacol*. sept 2009;64(4):769-75.
84. Addeo R, Caraglia M, De Santi MS, Montella L, Abbruzzese A, Parlato C, et al. A new schedule of fotemustine in temozolomide-pretreated patients with relapsing glioblastoma. *J Neurooncol*. mai 2011;102(3):417-24.
85. Dixit S, Hingorani M. Comparative efficacy of bevacizumab and PCV chemotherapy in recurrent glioblastoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. avr 2015;27(4):246-7.
86. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 oct 2009;27(28):4733-40.
87. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AME, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MCJ, et al. Single-agent bevacizumab or lomustine versus a combination of bevacizumab plus lomustine in patients with recurrent glioblastoma (BELOB trial): a randomised controlled

phase 2 trial. *Lancet Oncol.* août 2014;15(9):943-53.

88. Wick W, Brandes AA, Gorlia T, Bendszus M, Sahm F, Taal W, et al. EORTC 26101 phase III trial exploring the combination of bevacizumab and lomustine in patients with first progression of a glioblastoma. *J Clin Oncol.* 20 mai 2016;34(15_suppl):2001-2001.
89. Watanabe K, Kanaya H, Fujiyama Y, Kim P. Combination chemotherapy using carboplatin (JM-8) and etoposide (JET therapy) for recurrent malignant gliomas: a phase II study. *Acta Neurochir (Wien).* déc 2002;144(12):1265-1270; discussion 1270.
90. Schernberg A, Marabelle A, Massard C, Armand J-P, Dumont S, Deutsch E, et al. Mise au point sur les glioblastomes : des thérapies ciblant les cellules tumorales aux thérapies ciblant les cellules immunitaires. *Bull Cancer (Paris).* 1 mai 2016;103(5):484-98.
91. Lammering G, Hewit TH, Holmes M, Valerie K, Hawkins W, Lin P-S, et al. Inhibition of the type III epidermal growth factor receptor variant mutant receptor by dominant-negative EGFR-CD533 enhances malignant glioma cell radiosensitivity. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 oct 2004;10(19):6732-43.
92. Chakravarti A, Wang M, Robins HI, Lautenschlaeger T, Curran WJ, Brachman DG, et al. RTOG 0211: A Phase I/II Study of Radiation Therapy with Concurrent Gefitinib for Newly Diagnosed Glioblastoma Patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1 avr 2013;85(5):1206-11.
93. Ostman A. PDGF receptors-mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. *Cytokine Growth Factor Rev.* août 2004;15(4):275-86.
94. Dresemann G. Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* oct 2005;16(10):1702-8.
95. Dresemann G, Weller M, Rosenthal MA, Wedding U, Wagner W, Engel E, et al. Imatinib in combination with hydroxyurea versus hydroxyurea alone as oral therapy in patients with progressive pretreated glioblastoma resistant to standard dose temozolomide. *J Neurooncol.* févr 2010;96(3):393-402.
96. Nabors LB, Fink KL, Mikkelsen T, Grujicic D, Tarnawski R, Nam DH, et al. Two cilengitide regimens in combination with standard treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma and unmethylated MGMT gene promoter: results of the open-label, controlled, randomized phase II CORE study. *Neuro-Oncol.* mai 2015;17(5):708-17.
97. Wilson TA, Karajannis MA, Harter DH. Glioblastoma multiforme: State of the art and future therapeutics. *Surg Neurol Int.* 2014;5:64.
98. Bai R-Y, Staedtke V, Riggins GJ. Molecular targeting of glioblastoma: Drug discovery and therapies. *Trends Mol Med.* 1 juin 2011;17(6):301-12.
99. Phase II Study of Radiotherapy and Temozolomide versus Radiochemotherapy with Temozolomide in Patients with Newly Diagnosed Glioblastoma without MGMT Promoter Hypermethylation (EORTC 26082) | Clinical Cancer Research [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <http://clincancerres.aacrjournals.org/content/22/19/4797>
100. Turpin A, Sharif A, Stoven L, Blond S, Maurage C-A, Le Rhun É. [The stem cell niche in glioblastoma: from fundamental aspects to targeted therapies]. *Bull Cancer (Paris).* janv 2015;102(1):24-33.
101. Jhanwar-Uniyal M, Labagnara M, Friedman M, Kwasnicki A, Murali R. Glioblastoma: Molecular Pathways, Stem Cells and Therapeutic Targets. *Cancers.* 25 mars 2015;7(2):538-55.
102. Current challenges in designing GBM trials for immunotherapy | SpringerLink [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11060-015-1716-2?no-access=true>
103. Vauleon E, Avril T, Collet B, Mosser J, Quillien V. Overview of Cellular Immunotherapy for Patients with Glioblastoma [Internet]. *Journal of Immunology Research.* 2010 [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.hindawi.com/journals/jir/2010/689171/>

104. Patel MA, Kim JE, Ruzevick J, Li G, Lim M. The future of glioblastoma therapy: synergism of standard of care and immunotherapy., *The Future of Glioblastoma Therapy: Synergism of Standard of Care and Immunotherapy*. *Cancers*. déc 2014;6, 6(4, 4):1953, 1953-85.
105. Rindopepimut with temozolomide for patients with newly diagnosed, EGFRvIII-expressing glioblastoma (ACT IV): a randomised, double-blind, internatio... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 16 févr 2018]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28844499>
106. Reardon DA, Vredenburgh JJ, Desjardins A, Steis RG, Dunbar EM, Chandramouli NB, et al. REACT: A phase II study of rindopepimut (CDX-110) plus bevacizumab (BV) in relapsed glioblastoma (GB). *J Clin Oncol*. 20 mai 2012;30(15_suppl):TPS2103-TPS2103.
107. Ardon H, Van Gool SW, Verschuere T, Maes W, Fieuws S, Sciot R, et al. Integration of autologous dendritic cell-based immunotherapy in the standard of care treatment for patients with newly diagnosed glioblastoma: results of the HGG-2006 phase I/II trial. *Cancer Immunol Immunother* CII. nov 2012;61(11):2033-44.
108. Chang C-N, Huang Y-C, Yang D-M, Kikuta K, Wei K-J, Kubota T, et al. A phase I/II clinical trial investigating the adverse and therapeutic effects of a postoperative autologous dendritic cell tumor vaccine in patients with malignant glioma. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. août 2011;18(8):1048-54.
109. Rosenberg SA, Restifo NP. Adoptive cell transfer as personalized immunotherapy for human cancer. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):62-8.
110. Parsa AT, Waldron JS, Panner A, Crane CA, Parney IF, Barry JJ, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma. *Nat Med*. janv 2007;13(1):84-8.
111. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science*. 3 avr 2015;348(6230):56-61.
112. Wong ET, Gautam S, Malchow C, Lun M, Pan E, Brem S. Bevacizumab for recurrent glioblastoma multiforme: a meta-analysis. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. avr 2011;9(4):403-7.
113. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):709-22.
114. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A Randomized Trial of Bevacizumab for Newly Diagnosed Glioblastoma. *N Engl J Med*. 20 févr 2014;370(8):699-708.
115. Yang S-B, Gao K-D, Jiang T, Cheng S-J, Li W-B. Bevacizumab combined with chemotherapy for glioblastoma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 7 avr 2017;8(34):57337-44.
116. Law M, Yang S, Wang H, Babb JS, Johnson G, Cha S, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, and predictive values of perfusion MR imaging and proton MR spectroscopic imaging compared with conventional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. déc 2003;24(10):1989-98.
117. Majós C, Aguilera C, Alonso J, Julià-Sapé M, Castañer S, Sánchez JJ, et al. Proton MR spectroscopy improves discrimination between tumor and pseudotumoral lesion in solid brain masses. *AJNR Am J Neuroradiol*. mars 2009;30(3):544-51.
118. Menuel C, Guillevin R, Costalat R, Perrin M, Sahli-Amor M, Martin-Duverneuil N, et al. Spectroscopie du phosphore 31 par résonance magnétique : applications en pathologies cérébrales. *J Neuroradiol*. 1 mai 2010;37(2):73-82.
119. Ricci PE, Dungan DH. Imaging of low- and intermediate-grade gliomas. *Semin Radiat Oncol*. 1 avr 2001;11(2):103-12.

120. Howe F a., Barton S j., Cudlip S a., Stubbs M, Saunders D e., Murphy M, et al. Metabolic profiles of human brain tumors using quantitative in vivo ¹H magnetic resonance spectroscopy. *Magn Reson Med.* 1 févr 2003;49(2):223-32.
121. Hlaihel C, Guilloton L, Honnorat J, Guyotat J, Cotton F. Suivi longitudinal en spectroscopie des gliomes de bas grade. *J Radiol.* 1 oct 2008;89(10):1233.
122. Fulham MJ, Bizzi A, Dietz MJ, Shih HH, Raman R, Sobering GS, et al. Mapping of brain tumor metabolites with proton MR spectroscopic imaging: clinical relevance. *Radiology.* 1 déc 1992;185(3):675-86.
123. Guillevin R, Menuel C, Taillibert S, Capelle L, Costalat R, Abud L, et al. Predicting the outcome of grade II glioma treated with temozolomide using proton magnetic resonance spectroscopy. *Br J Cancer.* juin 2011;104(12):1854.
124. Lindskog M, Spenger C, Jarvet J, Gräslund A, Kogner P. Predicting Resistance or Response to Chemotherapy by Proton Magnetic Resonance Spectroscopy in Neuroblastoma. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 6 oct 2004;96(19):1457-66.
125. Macdonald DR, Cascino TL, Schold SC, Cairncross JG. Response criteria for phase II studies of supratentorial malignant glioma. *J Clin Oncol.* juill 1990;8(7):1277-80.
126. Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) [Internet]. [cité 13 févr 2018]. Disponible sur: <http://online.fliphtml5.com/rapi/oeqv/#p=51>
127. Artzi M, Bokstein F, Blumenthal DT, Aizenstein O, Liberman G, Corn BW, et al. Differentiation between vasogenic-edema versus tumor-infiltrative area in patients with glioblastoma during bevacizumab therapy: a longitudinal MRI study. *Eur J Radiol.* juill 2014;83(7):1250-6.
128. Huang RY, Rahman R, Ballman KV, Felten SJ, Anderson SK, Ellingson BM, et al. The Impact of T2/FLAIR Evaluation per RANO Criteria on Response Assessment of Recurrent Glioblastoma Patients Treated with Bevacizumab. *Clin Cancer Res.* 1 févr 2016;22(3):575-81.
129. Schaub C, Greschus S, Seifert M, Waha A, Blasius E, Rasch K, et al. FLAIR-Only Progression in Bevacizumab-Treated Relapsing Glioblastoma Does Not Predict Short Survival. *Oncology.* 2013;85(3):191-5.
130. Liang TH-K, Kuo S-H, Wang C-W, Chen W-Y, Hsu C-Y, Lai S-F, et al. Adverse prognosis and distinct progression patterns after concurrent chemoradiotherapy for glioblastoma with synchronous subventricular zone and corpus callosum invasion. *Radiother Oncol J Eur Soc Ther Radiol Oncol.* janv 2016;118(1):16-23.
131. Desjardins A, Reardon DA, Coan A, Marcello J, Herndon JE, Bailey L, et al. Bevacizumab and daily temozolomide for recurrent glioblastoma. *Cancer.* 1 mars 2012;118(5):1302-12.
132. Verhoeff JJC, Lavini C, van Linde ME, Stalpers LJA, Majoie CBLM, Reijneveld JC, et al. Bevacizumab and dose-intense temozolomide in recurrent high-grade glioma. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* août 2010;21(8):1723-7.

Annexes

Annexe 1 : Définition du Performans Status (PS).....	152
Annexe 2 : Définitions des altérations moléculaires.....	152
Annexe 3 : Grades de l'HTA (European Society of Cardiology).....	153
Annexe 4 : Critères CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse events v3.0 de 2006.....	154

Annexe 1 : Définition du Performans Status (PS) :

ACTIVITE	SCORE
Activité identique à celle précédant la maladie.	0
Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail	1
Ambulatoire et capable de prendre soin de soi-même. Incapable de travailler et alité moins 50% du temps.	2
Capable de seulement quelques activités. Alité ou en chaise plus de 50% du temps.	3
Incapable de prendre soin de soi-même. Alité ou en chaise en permanence.	4

Annexe 2 : Définition des altérations moléculaires :

Altération moléculaire	Localisation et expression
GFAP	-protéine du cytosquelette -exprimée par les tumeurs astrocytaires -expression plus limitée dans les tumeurs oligodendrogiales -Glioblastome : expression focale dite en mosaïque
Olig2	-facteur de transcription exprimé par précurseurs oligodendrogiaux du tube neural en développement embryonnaire + oligodendrocytes matures -exprimée dans tous les gliomes diffus mais expression plus intense dans les gliomes oligodendrocytaires
Ki67	-marqueur de prolifération cellulaire : noyaux tumoraux en cycle cellulaire
Interneuxine-alpha	-neurofilament impliqué dans la morphogénèse neuronale -prédicatif en immunohistochimie de la codéletion 1p19q
Neurofilament	-marqueur des neurones et axones
Synaptophysine	-marqueur neuronal
Nestine	-marqueur de cellules souches -protéine de filament intermédiaire
Codéletion 10p10q	-fréquente dans les glioblastomes et astrocytomes

Annexe 3 : Grades de l'HTA (European Society of Cardiology) :

Category	Systolic		Diastolic
Optimal	< 120	and	< 80
Normal	120-129	and/or	80-84
High normal	130-139	and/or	85-89
Grade 1 hypertension	140-159	and/or	90-99
Grade 2 hypertension	160-179	and/or	100-109
Grade 3 hypertension	≥ 180	and/or	≥ 110
Isolated systolic hypertension	≥ 140	and	< 90

Annexe 4 : Critères CTCAE : Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 de 2006 :

HEMORRHAGE/BLEEDING							Page 2 of 4
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Hemorrhage, GI – <i>Select</i> : – Abdomen NOS – Anus – Biliary tree – Cecum/appendix – Colon – Duodenum – Esophagus – Ileum – Jejunum – Liver – Lower GI NOS – Oral cavity – Pancreas – Peritoneal cavity – Rectum – Stoma – Stomach – Upper GI NOS – Varices (esophageal) – Varices (rectal)	Hemorrhage, GI – <i>Select</i>	Mild, intervention (other than iron supplements) not indicated	Symptomatic and medical intervention or minor cauterization indicated	Transfusion, interventional radiology, endoscopic, or operative intervention indicated; radiation therapy (i.e., hemostasis of bleeding site)	Life-threatening consequences; major urgent intervention indicated	Death	
REMARK: Transfusion implies pRBC.							
ALSO CONSIDER: Fibrinogen; INR (International Normalized Ratio of prothrombin time); Platelets; PTT (Partial Thromboplastin Time).							

VASCULAR							Page 1 of 2
Adverse Event	Short Name	Grade					
		1	2	3	4	5	
Acute vascular leak syndrome	Acute vascular leak syndrome	—	Symptomatic, fluid support not indicated	Respiratory compromise or fluids indicated	Life-threatening; pressor support or ventilatory support indicated	Death	
Peripheral arterial ischemia	Peripheral arterial ischemia	—	Brief (<24 hrs) episode of ischemia managed non-surgically and without permanent deficit	Recurring or prolonged (≥24 hrs) and/or invasive intervention indicated	Life-threatening, disabling and/or associated with end organ damage (e.g., limb loss)	Death	
Phlebitis (including superficial thrombosis)	Phlebitis	—	Present	—	—	—	
ALSO CONSIDER: Injection site reaction/extravasation changes.							
Portal vein flow	Portal flow	—	Decreased portal vein flow	Reversal/retrograde portal vein flow	—	—	
Thrombosis/embolism (vascular access-related)	Thrombosis/embolism (vascular access)	—	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention (e.g., anticoagulation, lysis, filter, invasive procedure) not indicated	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention (e.g., anticoagulation, lysis, filter, invasive procedure) indicated	Embolic event including pulmonary embolism or life-threatening thrombus	Death	
Thrombosis/thrombus/embolism	Thrombosis/thrombus/embolism	—	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention (e.g., anticoagulation, lysis, filter, invasive procedure) not indicated	Deep vein thrombosis or cardiac thrombosis; intervention (e.g., anticoagulation, lysis, filter, invasive procedure) indicated	Embolic event including pulmonary embolism or life-threatening thrombus	Death	
Vessel injury-artery – <i>Select</i> : – Aorta – Carotid – Extremity-lower – Extremity-upper – Other NOS – Visceral	Artery injury – <i>Select</i>	Asymptomatic diagnostic finding; intervention not indicated	Symptomatic (e.g., claudication); not interfering with ADL; repair or revision not indicated	Symptomatic interfering with ADL; repair or revision indicated	Life-threatening; disabling; evidence of end organ damage (e.g., stroke, MI, organ or limb loss)	Death	
NAVIGATION NOTE: Vessel injury to an artery intra-operatively is graded as Intra-operative injury – <i>Select Organ or Structure</i> in the SURGERY/INTRA-OPERATIVE INJURY CATEGORY.							

DERMATOLOGY/SKIN

Adverse Event	Short Name	Grade				
		1	2	3	4	5
Skin breakdown/ decubitus ulcer	Decubitus	—	Local wound care; medical intervention indicated	Operative debridement or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death
REMARK: Skin breakdown/decubitus ulcer is to be used for loss of skin integrity or decubitus ulcer from pressure or as the result of operative or medical intervention.						
Striae	Striae	Mild	Cosmetically significant	—	—	—
Telangiectasia	Telangiectasia	Few	Moderate number	Many and confluent	—	—
Ulceration	Ulceration	—	Superficial ulceration <2 cm size; local wound care; medical intervention indicated	Ulceration ≥2 cm size; operative debridement, primary closure or other invasive intervention indicated (e.g., hyperbaric oxygen)	Life-threatening consequences; major invasive intervention indicated (e.g., complete resection, tissue reconstruction, flap, or grafting)	Death
Urticaria (hives, welts, wheals)	Urticaria	Intervention not indicated	Intervention indicated for <24 hrs	Intervention indicated for ≥24 hrs	—	—
ALSO CONSIDER: Allergic reaction/hypersensitivity (including drug fever).						
Wound complication, non-infectious	Wound complication, non-infectious	Incisional separation of ≤25% of wound, no deeper than superficial fascia	Incisional separation >25% of wound with local care; asymptomatic hernia	Symptomatic hernia without evidence of strangulation; fascial disruption/dehiscence without evisceration; primary wound closure or revision by operative intervention indicated; hospitalization or hyperbaric oxygen indicated	Symptomatic hernia with evidence of strangulation; fascial disruption with evisceration; major reconstruction flap, grafting, resection, or amputation indicated	Death
REMARK: Wound complication, non-infectious is to be used for separation of incision, hernia, dehiscence, evisceration, or second surgery for wound revision.						
Dermatology/Skin – Other (Specify, ___)	Dermatology – Other (Specify)	Mild	Moderate	Severe	Life-threatening; disabling	Death

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Efficacité et tolérance du bévacizumab dans le glioblastome récidivant. Etude de l'effet du bévacizumab en IRM.

Le glioblastome est une tumeur cérébrale avec un pronostic sombre. L'Agence européenne du médicament n'a pas validé l'utilisation du bévacizumab dans le glioblastome à la récurrence car ce dernier n'a pas démontré d'amélioration de la survie globale. Notre étude était rétrospective, monocentrique, sur 51 patients recrutés entre décembre 1999 et janvier 2018 présentant un glioblastome récidivant traités par bévacizumab seul, lomustine/bévacizumab ou campto/bévacizumab. L'objectif était d'étudier l'efficacité et la tolérance du bévacizumab ainsi que ses caractéristiques en IRM. A 3 mois, 14% de patients étaient en réponse partielle, 39% étaient stables et 47% étaient progressifs. Les patients répondeurs avaient une médiane de diminution du T1 Gadolinium de 33% contre une augmentation de 7% dans le groupe des non répondeurs ($p=0,0025$). Il était retrouvé chez les répondeurs une diminution médiane du T2 flair de 13% contre une augmentation de 17% chez les non répondeurs ($p=0,0018$). Les répondeurs au bévacizumab avaient une diminution à la fois sur la composante T1 Gadolinium et sur la composante T2 flair. Nous observions la même tendance chez les longs répondeurs ($p<0,0431$ et $p=0,7150$ respectivement). Chez les non répondeurs, le bévacizumab n'agissait ni sur la composante T1 Gadolinium ni sur la composante T2 flair. Les non répondeurs s'expriment par l'augmentation de taille de la composante T2 flair. Notre étude nous a permis de mettre en évidence des caractéristiques IRM dans le glioblastome récidivant traité par bévacizumab. Une même étude prospective avec un effectif supérieur permettrait probablement de mieux caractériser les caractéristiques IRM des répondeurs au bévacizumab.

Mots-clés : Glioblastome, récurrence, bévacizumab, RANO, T1 Gadolinium, T2 Flair.

Efficacy and safety of bevacizumab in recurrent glioblastoma. Study of the effect of Bevacizumab in MRI.

The Glioblastoma is a brain tumor with a gloomy prognosis. The European Medicines Agency didn't validate the use of bevacizumab in recurrent glioblastoma because it didn't show any improvement in overall survival. Our study was retrospective, single-center, on 51 patients recruited between December 1999 and January 2018 with recurrent glioblastoma treated with bevacizumab alone, lomustine/bevacizumab or campto/bevacizumab. The objective was to study the efficacy and the tolerance of bevacizumab as well as its characteristics in MRI. At 3 months, 14% of patients were in partial response, 39% were stable and 47% were progressive. The responder patients had a median T1 Gadolinium decrease of 33% versus a 7% increase in non-responders ($p = 0.0025$). In responders, there was a median decrease in T2 flair of 13% versus a 17% increase in non-responders ($p = 0.0018$). Bevacizumab responders had a decrease on both the Gadolinium T1 component and the T2 flair component. We observed the same tendency in long responders ($p < 0.0431$ and $p = 0.7150$ respectively). In non-responders, bevacizumab didn't operate on either the Gadolinium T1 component or the T2 flair component. Non-responders are expressed by the increase in size of the flair T2 component. Our study allowed us to highlight the MRI characteristics of patients with recurrent glioblastoma treated by bevacizumab. The same prospective study with a larger group would probably better characterize the MRI characteristics of responders to bevacizumab.

Keywords : Glioblastoma, recurrence, bevacizumab, RANO, T1 Gadolinium, T2 Flair.

