



Faculté de médecine

Année 2020/2021

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Guillaume FEUGIER

Né le 09/01/1993 à Lyon (69)

TITRE

**Chimiothérapie de deuxième ligne dans les tumeurs cérébrales :
étude rétrospective monocentrique comparant
IRINOTECAN-BEVACIZUMAB et LOMUSTINE-BEVACIZUMAB,
en termes d'efficacité et de tolérance.**

Présentée et soutenue publiquement le **25/10/2021** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Claude LINASSIER, Oncologie Médicale, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Christophe DESTRIEUX, Neurochirurgie, Faculté de médecine – Tours

Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie Médicale, assistante spécialiste, CHU – Tours

Directeur de thèse : Docteur Mathilde CANCEL, Oncologie Médicale, assistante spécialiste, CHU –
Tours

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*
Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994
Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON
Pr Gilles BODY
Pr Jacques CHANDENIER
Pr Philippe COLOMBAT
Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr Pascal DUMONT
Pr Dominique GOGA
Pr Gérard LORETTE
Pr Dominique PERROTIN
Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU
– C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L.
CASTELLANI – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA
LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L.
GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y.
LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C.
MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAIN – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P.
RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J.
SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel	Immunologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie

MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine Anglais |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra	Médecine interne
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BINET Aurélien	Chirurgie infantile
BISSON Arnaud	Cardiologie (CHRO)
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo	Rhumatologie (au 01/10/2021)
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DENIS Frédéric	Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille	Immunologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste	Radiologie pédiatrique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte	Thérapeutique
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
ETTORI-AJASSE Isabelle.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoit.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – EA 7501 - ERL CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LATINUS Marianne.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche Inserm - UMR Inserm 1253
LE MERREUR Julie.....	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR CNRS 1069
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....	Orthoptiste
SALAME Najwa.....	Orthoptiste

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans 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 le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements

À mon Président de thèse,

Monsieur le Professeur Claude LINASSIER, Professeur des Universités d'Oncologie Médicale, Chef de service

Vous nous faites l'honneur de Présider ce jury. Je vous remercie de votre accompagnement tout au long de ma formation. J'ai apprécié votre bienveillance et votre contact avec le malade. Merci de votre écoute et de vos précieux conseils fournis durant mon internat, et dans l'avenir. Merci pour votre aide pour la rédaction de cette thèse.

À Monsieur le Professeur Christophe DESTRIEUX, Professeur des Universités de Neurochirurgie,

Vous avez accepté de juger ce travail. Je suis très sensible à l'honneur que vous me faites de participer à ce jury de Thèse. J'ai eu l'occasion de vous rencontrer plusieurs fois en RCP de Neurochirurgie, où j'ai pu remarquer votre sens de la pédagogie et votre maîtrise des sujets difficiles. Les résections chirurgicales de cette étude, réalisées de vos mains, sont toutes complètes.

A ma directrice de thèse Madame le Docteur Mathilde CANCEL,

Tu as été la principale instigatrice de cette étude.

Merci énormément pour ton accompagnement tout au long de la mise en place et de la rédaction de cette thèse.

J'admire ta bienveillance, ton importante implication dans le service d'Oncologie Médicale, dans la formation des internes et des équipes paramédicales. Je ne peux que te souhaiter une grande carrière dans cette grande spécialité qu'est l'Oncologie.

A tous les Praticiens Hospitaliers, personnels soignants, qui m'auront accompagné durant toute ma formation d'interne et qui m'auront grandement inspiré.

Merci Bérengère, on te l'a probablement déjà dit de multiples fois mais tu es une médecin exceptionnelle. Tes connaissances, ton dévouement, ton charisme et ta gentillesse ne cessent de m'impressionner.

Merci Hélène, Marion et Catherine, la team HDJ pour votre bonne humeur et votre précieux savoir gynécologique. Je n'oublierai pas le café et les pains au chocolat au staff.

Merci Thomas, je ne peux pas m'empêcher de penser à toi à chaque fois que j'ai un échographe dans la main. Je prodigue à mon tour les conseils que tu m'as partagé. Merci pour ta proximité et ton humour.

Merci Julie, pour ton partage de compétences et pour ta franchise. J'espère que le panorex sans dents réside toujours en fond d'écran et que l'oncologie te passionne toujours autant.

Merci Philippe, de grands souvenirs de cette discussion de fin de stage. Discussion qu'on aura probablement l'occasion de réitérer cette année lors de mon année de Dr. Junior.

Merci au Pr Gyan, à Alban, Antoine, Laurianne et à toute l'équipe, pour votre accueil et votre gentillesse. Merci pour votre formation en hématologie, je préfère néanmoins rester dans ma spécialité devant la complexité de la vôtre.

Merci Emmanuelle, Charlotte, Denis et au reste de l'équipe de réanimation. Ce fut un stage formidable tant sur le plan humain, que sur les connaissances que vous m'avez transmises. Un véritable travail d'équipe.

Merci Olivier pour la confiance que tu m'as accordée et que tu continues de faire.

Merci à toutes les équipes médicales et paramédicales d'oncologie du CHRU, de Blois, de réanimation, de gastrologie, d'hématologie, de pneumologie, pour votre bonne humeur et votre professionnalisme.

A ma famille : ces moments en famille restent gravés dans ma mémoire. Je pense souvent à vous.

Merci à mes parents, de m'avoir transmis chacun, un de vos chromosomes. Vous avez toujours été là, dans les bons comme dans les moments difficiles. Merci Moun' pour tout l'amour que tu m'as donné, pour tes saumons à l'oseille, vols au vent et magrets de canards. Merci Dad' pour tout ce que tu as fait et que tu continues de faire pour notre petite famille. Tu es plus qu'un modèle pour moi. J'essaie de vous le dire aussi souvent que possible mais je ne vous le dirai jamais assez, je vous aime.

Merci à ma petite sœur, ma seule et unique Toutouille. Je suis tellement fier de ce que tu es devenue, une magnifique femme forte pleine de charisme. Ta dévotion pour les autres et pour ceux que tu aimes me surprendra toujours. Merci Antoine de la rendre heureuse un peu plus chaque jour. Je vous souhaite que du bonheur dans le sud.

Merci à mes Grands-Parents, ma Petite-Mamie et mon Petit-Papi, pour votre soutien durant toute ma jeunesse. Merci à ma Mamilou pour ces fabuleuses poêlées de patates que tu dois réaliser encore à merveille là-haut et à mon Papilou pour ton savoir qui dépasse celui du Larousse.

A mon parrain et oncle Laurent et Tata Brigitte, merci pour votre douceur, votre calme et votre compréhension profonde de qui je suis.

Merci à mes 6 lapins Trudy, Fanny, Lili, Galipette, Joupi et Lou, pour tout cet amour profondément gratuit que vous nous avez donné. Reposez en paix au paradis des carottes.

A mes Amis et mes Amours,

Merci Anaëlle, toi qui me connais aussi bien que je te connais. Nos cœurs restent et resteront fusionnés malgré la distance. Merci à tes parents et ton frère pour tous ces bons moments passés ensemble.

Merci à toi Kevin, je n'aurais pas pu avoir mieux comme meilleur ami durant cet externat. Nos 400 coups resteront à jamais gravés dans ma mémoire.

Merci à vous, Alex et Vico, mes deux plus vieux copains, je serai toujours à vos côtés et je sais qu'un jour on percera.

Merci à toi ma Riri, ma confidente grenobloise pour ces dernières années et ces années à venir.

Merci à Manon, ma confidente tourangelle, d'avoir toujours été présente quand il fallait.

Merci à Romaine, Henri, pour tous ces bons moments et toutes ces pintes que vous m'avez offertes.

Merci à mes meilleurs copains Eloi, Nico, MickMick, Flo, Bastien, Tristan, Foucault pour tous ces instants bien idiots rendant la vie bien plus légère. Je souhaite qu'il y en ait encore des milliers comme ceux-ci. Je vous aime.

Merci à mes externes préférées, Jeanne et Vickie.

Merci à vous mes copains de lycée, Robin, Quentin, Baptiste qui auront permis à ces années fort ennuyeuses d'être bien plus drôles.

Merci à toi Kevin, de m'avoir choisi comme témoin et de m'avoir enseigné que la vie est bien plus agréable quand on ne se prend pas la tête. Je vous souhaite plein de bonheur à vous trois.

Merci aux parisiens Théo, Alban, Jules, Adélie, Hiba, Ana qui m'auront permis de vivre des instants bien différents de l'hôpital. Des rencontres aussi improbables qu'exceptionnelles.

Merci aux copains d'internat Alex, Marie, Mathilde, Florence. Cet internat est bientôt fini mais je sais qu'on passera encore de bons moments ensemble.

Merci aux meilleurs voisins, Cyp, Miguel et Florent pour tous ces apéros et les fois incalculables où vous m'avez aidé.

Merci à mes co-internes des différents stages, particulièrement, Thibault, Charlotte, Théo, Yan Min, Axelle, Alex, Maxime, Adeline, Elise, Clémence, Pauline, Timothée, Juliette, Camille (x2), Florian. Le travail est bien plus agréable quand on est bien entouré.

Merci à la musique et à la natation, les véritables passions de ma vie.

Merci à la vie, à la terre, au cosmos et ses mystères.

Et à tous

Sommaire :

Abréviations	12
Résumé.....	13
Abstract.....	14
1. Introduction	15
2. Matériel et Méthodes	17
2.1. Design de l'étude.....	17
2.2. Éligibilité.....	17
2.3. Traitement	17
2.4. Critères de jugement.....	18
2.5. Évaluation de la réponse tumorale	18
2.6. Recueil de données.....	18
2.7. Statistiques	19
3. Résultats.....	20
3.1. Patients	20
3.2. Analyses de survies	23
3.3. Accessibilité à une ligne ultérieure	24
3.4. Tolérance et réduction de posologie.....	25
4. Discussion.....	27
Conclusion	31
Annexe 1 : Critères RANO	32
Bibliographie.....	33

Abréviations

AEG = Altération de l'état général

BEV = BEVACIZUMAB

DPP = Dossier Patient Partagé

GBM = glioblastome

Gr.1 = Groupe 1

Gr.2 = Groupe 2

IDH = Isocitrate Déshydrogénase

IRI = IRINOTECAN

IRI-BEV = IRINOTECAN-BEVACIZUMAB

LOM = LOMUSTINE

NMA = méta-analyse en réseau

MGMT = O6-methylguanine-DNA-methyltransferase

SG = Survie Globale

SSP = Survie Sans Progression

RECIST = Response Evaluation Criteria in Solid Tumor

RT = Radiothérapie

TZD = TEMOZOLOMIDE

Résumé

Introduction : La prise en charge thérapeutique de 1^{ère} ligne des patients atteints de glioblastome consiste en une chirurgie suivie d'une radio-chimiothérapie selon le protocole proposé par STUPP et al. Cependant, il n'existe pas, à ce jour, de recommandation consensuelle concernant la 2^{ème} ligne de traitement, après échec de cette 1^{ère} ligne. C'est pourquoi nous avons voulu étudier et comparer les deux protocoles de traitement de 2^{ème} ligne les plus fréquemment réalisés au CHRU de Tours.

Matériels et Méthodes : Nous avons analysé, de manière rétrospective au CHRU de Tours, les données cliniques des patients porteurs de gliome de haut grade, traités en 2^{ème} ligne par une association de l'anticorps thérapeutique BEVACIZUMAB, avec une chimiothérapie par IRINOTECAN ou par LOMUSTINE. Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression et la tolérance au traitement.

Résultats : Durant la période de 2005 à 2019, nous avons recensé 53 patients: 34 traités par IRINOTECAN-BEVACIZUMAB (Groupe 1) et 19 traités par LOMUSTINE-BEVACIZUMAB (Groupe 2). L'âge médian au diagnostic était de 55 ans dans le Groupe 1 et 61 ans dans le Groupe 2. La proportion de patients opérés dans chaque groupe était identique (73% pour les Groupes 1 et 2). La médiane de survie sans progression tumorale était de 5,4 mois dans le Groupe 1, contre 4,1 mois dans le Groupe 2 ($p = 0,6$). La médiane de survie globale était de 11,1 mois dans le Groupe 1, contre 6,34 mois dans le Groupe 2 ($p = 0,086$). La toxicité avait tendance à être plus importante, notamment en terme de thrombopénie, dans le groupe LOMUSTINE-BEVACIZUMAB (12% dans le Groupe 1 versus 31% dans le Groupe 2, $p = 0,22$), entraînant plus fréquemment une baisse de posologie.

Conclusion : Les chimiothérapies de 2^{ème} ligne proposées pour le gliome de haut grade associant IRINOTECAN-BEVACIZUMAB ou LOMUSTINE-BEVACIZUMAB semblent montrer une efficacité similaire sur la survie sans progression et la survie globale, avec une meilleure tolérance en faveur du traitement associant IRINOTECAN-BEVACIZUMAB.

Mots clés : Glioblastome, Irinotecan, Lomustine, Bevacizumab

Abstract

Introduction: First-line therapeutic management of glioblastoma patients consists of surgery followed by radiation chemotherapy according to the protocol proposed by STUPP and col, but to date, there is no consensus recommendation, at progression, for the second line of treatment. This is the reason why we compared the two most frequently used second-line protocols at CHRU Tours.

Materials and Methods: We analyzed retrospectively clinical data of patients with high-grade glioma, treated in second line with the combination of the recombinant monoclonal antibody BEVACIZUMAB with a chemotherapy by IRINOTECAN or LOMUSTINE at the University Hospital of Tours. The primary judgment criterion was overall survival. Secondary criteria were progression-free survival and safety of treatment.

Results: From 2005 to 2019, we identified 53 patients, 34 treated with IRINOTECAN-BEVACIZUMAB (group 1) and 19 with LOMUSTINE-BEVACIZUMAB (group 2). The median age at diagnosis was 55 years in group 1 and 61 years in groups 2. The proportion of patients who has surgery was identical in the two groups (73% for Groups 1 and 2). The median of survival without tumor progression was 5.4 months in group 1 versus 4.1 months in group 2 ($p = 0.6$). The median overall survival was 11.1 months in group 1 versus 6.34 months in group 2 ($p = 0.086$). Toxicity tended to be more frequent, especially in terms of thrombocytopenia, in the LOMUSTINE-BEVACIZUMAB group (12% in Group 1 versus 31% in Group 2, $p = 0.22$), resulting more frequently in a dosage reduction.

Conclusion: The proposed second-line chemotherapy combinations for glioblastoma with IRINOTECAN-BEVACIZUMAB or LOMUSTINE-BEVACIZUMAB appeared to have similar efficacy in terms of progression-free and overall survival, with a trend for better tolerance favoring IRINOTECAN-BEVACIZUMAB.

Key words: Glioblastoma, Irinotecan, Lomustine, Bevacizumab

1. Introduction

Le gliome de haut-grade ou glioblastome (GBM) est une tumeur rare avec un pronostic défavorable à court terme (1). Le traitement recommandé en 1^{ère} intention repose sur la réalisation d'une exérèse chirurgicale suivie d'une radiothérapie (RT) associée à une chimiothérapie par Temozolomide, suivie d'un entretien par chimiothérapie par Temozolomide, selon le protocole STUPP (1-4).

En cas de rechute, en 2^{ème} ligne, il existe plusieurs options thérapeutiques de chimiothérapie (5-11):

- l'association IRINOTECAN-BEVACIZUMAB (IRI-BEV),
- l'association LOMUSTINE- BEVACIZUMAB (LOM-BEV)
- un traitement par BEVACIZUMAB (BEV) seul
- ou un traitement par LOMUSTINE (LOM) seule

Plusieurs études publiées ces dernières années, suggèrent que le protocole IRI-BEV, présente une bonne activité thérapeutique, pour une mauvaise tolérance médicamenteuse, dans le traitement du glioblastome (6, 8). Pour Friedman and al, la survie sans progression (SSP) à 6 mois était de 42,6% et 50,3%, respectivement dans les protocoles BEV seul et IRI-BEV. Deux tiers des patients traités par IRI-BEV, présentaient un effet indésirable de grade III ou plus, alors que 47% des patients traités par BEV seul, présentaient une complication.

Dans l'essai BELOB, la survie globale (SG) à 9 mois était de 63% sous protocole LOM – BEV alors que sous traitement seul, la SG était moindre (43 % pour LOMUSTINE seule et 38 % pour BEVACIZUMAB seul) (10). Ces résultats de phase II sont confirmés dans l'essai de phase III de l'EORTC comparant l'association LOM-BEV à la LOMUSTINE seule (11). La survie médiane était de 9,1 mois dans l'association LOM-BEV contre 8,6 mois dans le groupe LOM seul. La SSP était de 2,7 mois, plus importante dans l'association LOM-BEV, que dans le groupe LOM seule. Néanmoins, les auteurs de cette étude concluent que l'association LOM-BEV, ne confère pas d'avantages significatifs.

En l'absence de données prospectives disponibles comparant les protocoles associant IRI-BEV et LOM-BEV, le choix du protocole de chimiothérapie est actuellement à la discrétion de l'oncologue.

L'objectif principal de ce travail de thèse était de comparer l'efficacité thérapeutique des deux options thérapeutiques les plus fréquemment proposées en 2^{ème} ligne : IRI-BEV vs LOM-BEV. L'objectif secondaire consistait à comparer leur profil de tolérance.

2. Matériel et Méthodes

2.1. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique et rétrospective réalisée au CHRU de Tours. Les patients étaient tous traités au sein du service d'Oncologie Médicale du CHRU de Tours.

2.2. Éligibilité

Les critères d'inclusion retenus étaient :

- Patients atteints d'une tumeur cérébrale maligne, primitive, de type GBM ou d'un type tumoral de bas grade ayant par la suite présenté un tableau clinique d'évolution secondaire vers un gliome de haut grade.
- Majeurs
- Ayant reçu un traitement de 2^{ème} ligne par l'une des chimiothérapies suivantes : soit l'association LOM-BEV ou soit l'association IRI-BEV
- Et ayant été suivis au CHU de Tours entre 2005 et 2019

Les patients atteints de tumeurs de type histologique autre que le GBM ou d'une transformation secondaire en gliome de haut-grade, ont été exclus.

2.3. Traitements

Les patients traités dans le groupe IRI-BEV ont reçu toutes les deux semaines : IRINOTECAN 125 mg/m² IVL sur 1 h 30 et BEVACIZUMAB 10 mg/kg IVL sur 30 min à raison d'une perfusion toutes les deux semaines (11, 14).

Les patients dans le groupe LOM-BEV ont reçu au premier jour du cycle : LOMUSTINE 110 mg/m² PO ainsi que BEVACIZUMAB 15 mg/kg IVL sur 1 h 30 min, et au 22^{ème} jour du cycle BEVACIZUMAB 15 mg/kg IVL sur 1 h 30 min, puis le cycle suivant était débuté à J42 (9).

2.4. Critères de jugement

Nous avons retenu comme critère de jugement principal, la SG.

Les critères de jugement secondaires étaient :

- La survie sans progression
- La réalisation de lignes de chimiothérapies ultérieures à la 2^{ème} ligne
- La tolérance de la chimiothérapie, évaluée selon le report des effets indésirables dans les formulaires d'hospitalisation de jour ou dans les courriers de consultation de suivi. Les effets indésirables ont été gradés selon l'échelle CTCAE v5 (12).

2.5. Évaluation de la réponse tumorale

Les réévaluations radiologiques étaient réalisées tous les 3 mois à partir de l'initiation de la 2^{ème} ligne ou plus rapidement si apparaissaient un ou des signes d'appel clinique.

La réponse au traitement était évaluée soit selon les critères RECIST v1.1, soit selon les critères RANO (cf. Annexe 1) (13, 14).

Le traitement était poursuivi jusqu'à progression clinique ou radiologique, ou jusqu'à toxicité limitante (effet secondaire de grade III ou plus, selon les critères du CTCAE v.5, ayant donc nécessité une interruption du traitement).

2.6. Recueil de données

Les patients ont été identifiés à partir du logiciel « Chimio ». Après vérification des critères d'inclusion, le recueil des données pour chaque patient, a été réalisé à partir du logiciel « Chimio » et du « Dossier Patient Partagé » (DPP).

Le recueil a été réalisé de manière anonymisée. Chaque patient était identifié par un numéro d'attribution chronologique. Nous avons nommé le groupe de patients traité par IRI-BEV : « Groupe 1 » (Gr. 1) et le groupe de patients traités par LOM-BEV : « Groupe 2 » (Gr. 2)

Les données suivantes ont été recueillies :

- **Données cliniques** : date de naissance, date de diagnostic, âge au diagnostic, statut Karnofsky au diagnostic, comorbidités, symptômes au diagnostic, présence d'une hypertension intracrânienne ou non au diagnostic, présence d'un engagement ou non au diagnostic, localisation tumorale et latéralisation, date de décès.
- **Données anatomopathologiques** : qualité de l'exérèse, histologie tumorale, grade OMS, caractéristiques en biologie moléculaire (méthylation de la O6-méthylguanine-DNA-méthyltransférase (MGMT) codéletion 1p19q, mutation Isocitrate déshydrogénase (IDH) 1/2, Ki67, p53, GFAP, OLIG2, neurofilaments)
- **Données thérapeutiques** : date des chirurgies, dates de réalisation de la RT, dose et fractionnement, date d'initiation de la 1^{ère} ligne de traitement par TZD, nombre de cycles de TZD, date de fin du TZD ; type de 2^{ème} ligne, dates de début et de fin, complications et nécessités de réduction de dose de la chimiothérapie de 2^{ème} ligne ; réalisation ou non d'une 3^{ème} ligne, type de 3^{ème} ligne, date de début et de fin de la 3^{ème} ligne et nombres de cycles ; réalisation d'une 4^{ème} ligne, type de 4^{ème} ligne et nombres de cycles.
- **Données d'imagerie** : nature et date des examens mettant en évidence la progression de la maladie.

2.7. *Statistiques*

Les données quantitatives sont présentées sous forme de médianes associées aux valeurs minimales et maximales. Les données qualitatives ou semi-quantitatives sont présentées sous forme de pourcentage.

La SG était calculée depuis l'initiation de la 2^{ème} ligne de chimiothérapie jusqu'à la date du décès du patient. La SSP était calculée depuis l'initiation de la 2^{ème} ligne de traitement jusqu'à la date du diagnostic de progression clinique ou radiologique de la tumeur. Les patients perdus de vue ont été censurés à la date de dernières nouvelles connues. Tous les patients ayant reçu au moins une dose d'IRI-BEV ou de LOM-BEV ont été analysés.

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel R (15). La SSP et la SG ont été estimées par la méthode de Kaplan Meier et comparées selon le test du Log-Rank (16, 17). Le taux de significativité est fixé à 0,05 (p-Value < 0,05).

3. Résultats

3.1. Patients

Entre 2005 et 2019, 87 patients ont été identifiés, via le logiciel « Chimio » : 57 pour avoir reçu de la chimiothérapie par IRI-BEV et 30 pour avoir reçu de la chimiothérapie par LOM-BEV. Nous avons exclu 18 patients de l'étude pour des raisons de type histologique. Nous avons exclu 16 patients de l'étude, car leur dossier clinique était incomplet (Figure 1). Un total de 53 patients a été inclus dans l'étude: 34 patients dans le Gr. 1 et 19 patients dans le Gr. 2.

Les caractéristiques des patients sont reportées dans le Tableau 1. Le sex ratio est à 1,6 pour le Gr. 1 et 2,1 pour le Gr. 2, en faveur des hommes.

Tous les patients présentaient des tumeurs primitives de type GBM, à l'exception de 4 patients qui ont présenté une transformation secondaire en gliome de haut grade (trois dans le Gr. 1 et un dans le Gr. 2).

Une intervention chirurgicale a été réalisée chez 73% des patients. La qualité de l'exérèse est reportée dans le Tableau 1.

Tous les patients de l'étude ont pu bénéficier d'une radiochimiothérapie selon le protocole STUPP en 1^{ère} ligne. Puis, une majorité d'entre eux ont reçu du TZD en adjuvant (20 dans le Gr. 1 et 12 dans le Gr. 2). Une intensification du TZD a été réalisée chez 4 patients (3 dans le Gr. 1 et 1 dans le Gr. 2). Les durées moyennes et médianes du traitement par TZD ont été de 295 j et 181j (39j -1235j), de 310 j et 179j (14j-1184j), respectivement dans le Gr. 1 et dans le Gr. 2.

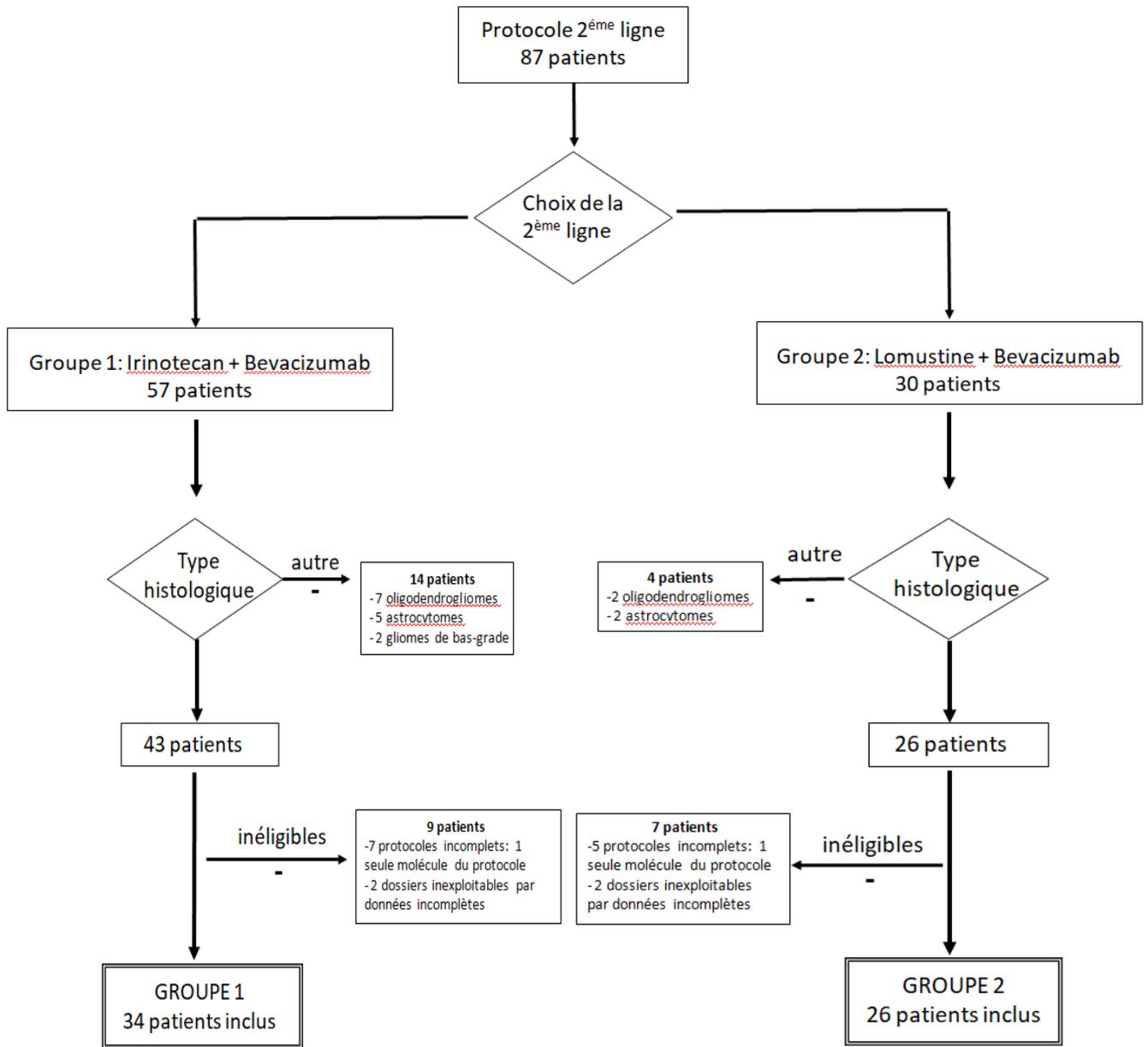


Figure 1 : Flow Chart de l'étude

Tableau 1 : Caractéristiques des Patients

	IRI-BEV (n = 34)	LOM-BEV (n = 19)	Total (n = 53)
Sexe - nb (%)			
Homme	21 (62%)	13 (68%)	34 (64%)
Femme	13 (38%)	6 (32%)	19 (36%)
Age (ans) - médiane (min-max)	55 (22-75)	61 (23-70)	58 (22-75)
Statut OMS au diagnostic - nb (%)			
0	13 (38%)	5 (26%)	18 (34%)
1	13 (38%)	10 (52%)	23 (43%)
2	8 (24%)	4 (21%)	12 (23%)
Intervention chirurgicale - nb (%)	25 (73%)	14 (73%)	39 (72%)
Qualité de la résection - nb (%)			
Complète	10 (29%)	4 (21%)	14 (26%)
Subtotale	10 (29%)	6 (31%)	16 (30%)
Partielle	5 (15%)	4 (21%)	9 (17%)
TMZ adjuvant après radiochimiothérapie - nb (%)	20 (58%)	12 (62%)	32 (60%)
TMZ intensifié – nb (%)	3 (9%)	1 (5%)	4 (7%)
Statut OMS avant la seconde ligne – nb (%)			
0	7 (21 %)	4 (16 %)	10 (19%)
1	15 (44%)	9 (48 %)	24 (45%)
2	10 (29%)	6 (32 %)	16 (30%)
3	1 (3%)	0	1 (2%)
4	1 (3%)	0	(2%)

3.2. Analyses de survies

La médiane de SG est de 11,1 mois dans le Gr. IRI-BEV (en rouge, Figure 2) et de 6,4 mois dans le Gr. LOM-BEV (en bleu, Figure 2) ($p = 0,086$).

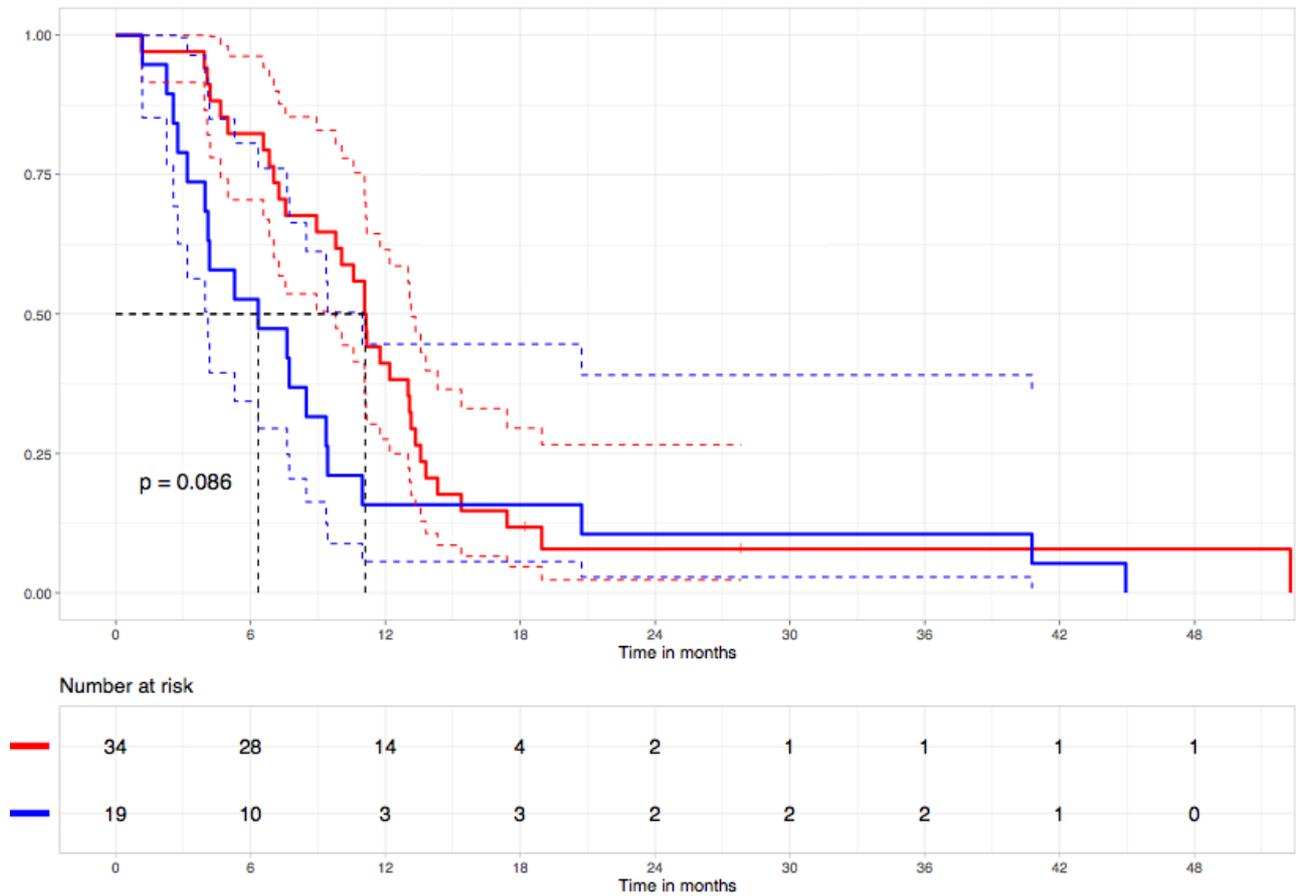


Figure 2 : Courbes de survie globale (SG)

La médiane de SSP est de 5,44 mois dans le Gr. IRI-BEV (en rouge, Figure 3) et de 4,11 mois dans le Gr. LOM-BEV (en bleu, Figure 3) ($p=0,6$)

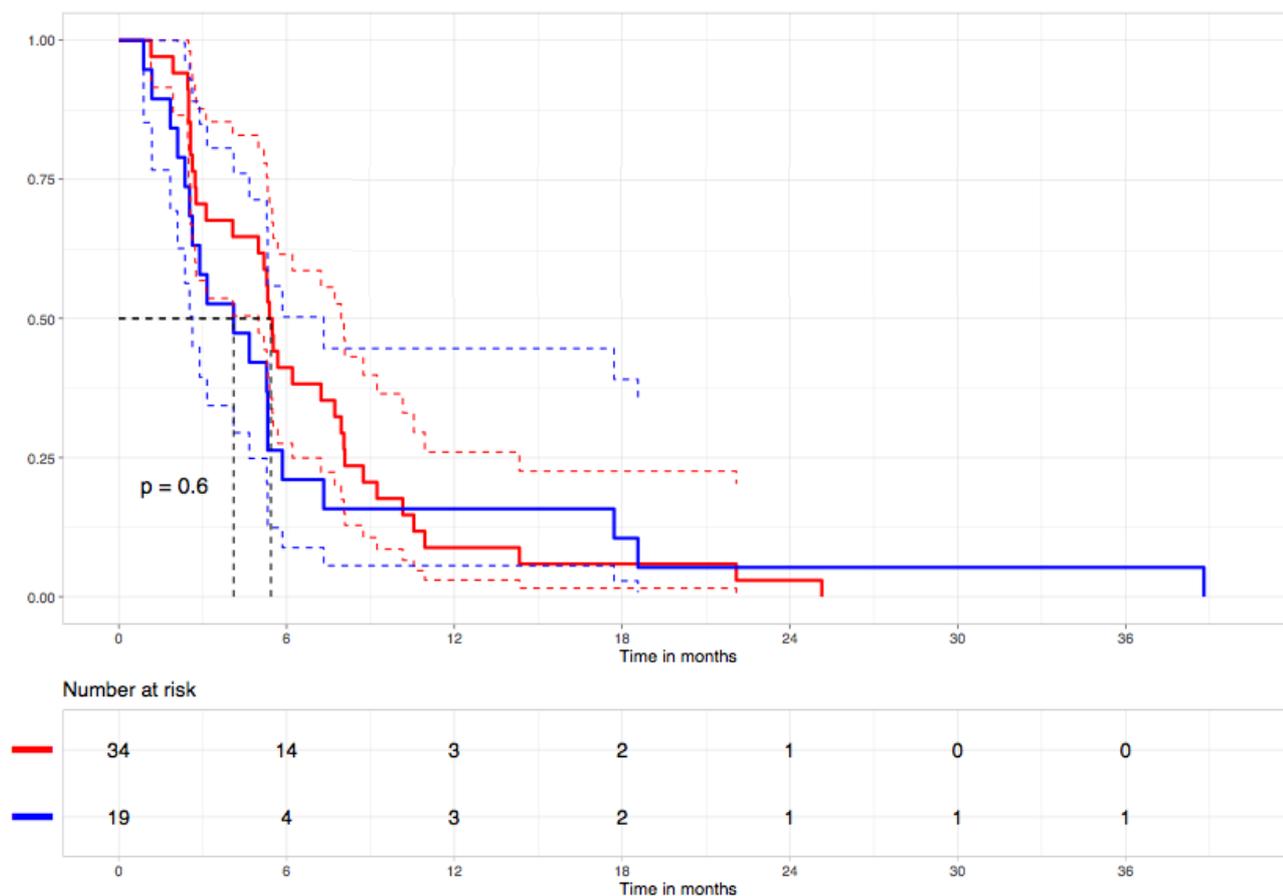


Figure 3 : Courbes de survie sans progression (SSP)

3.3. Accessibilité à une ligne ultérieure

Une 3^{ème} ligne de traitement a pu être réalisée respectivement chez 19 patients (55%) et 9 patients (47%) pour les groupe IRI-BEV et LOM-BEV respectivement, avec six patients (18%) du groupe IRI-BEV qui ont alors bénéficié d'un protocole LOM-BEV et un patient (5%) du groupe LOM-BEV qui a alors bénéficié d'un protocole IRI-BEV (Tableau 2). La durée moyenne de cette 3^{ème} ligne thérapeutique a été de 2 mois et demi dans le groupe IRI-BEV contre un mois dans le groupe LOM-BEV.

Une 4^{ème} ligne de traitement a été instaurée chez sept patients (21%) dans le groupe IRI-BEV et un patient (5%) dans le groupe LOM-BEV.

Tableau 2 : Patients ayant bénéficié d'une 3^{ème} et/ou d'une 4^{ème} ligne de chimiothérapie

	IRI-BEV (n=34)	LOM-BEV (n=19)	Total (n=53)
Patients ayant reçu une 3^{ème} ligne - nb (%)	19 (55%)	9 (47%)	28 (52%)
Protocoles de chimiothérapie instaurés en 3^{ème} ligne			
IRINOTECAN-BEVACIZUMAB	-	1	1
LOMUSTINE-BEVACIZUMAB	6	-	6
LOMUSTINE	1	0	1
BEVACIZUMAB	3	0	3
CARBOPLATINE-ETOPOSIDE	5	5	10
CARBOPLATINE-BEVACIZUMAB	1	2	3
CARMUSTINE	3	0	3
NIVOLUMAB	0	1	1
Patients ayant reçu une 4^{ème} ligne - nb (%)	7 (21%)	1 (5%)	8 (15%)
Protocoles de chimiothérapie instaurés en 4^{ème} ligne			
CARBOPLATINE-ETOPOSIDE	4	0	4
CARBOPLATINE-BEVACIZUMAB	2	0	2
CARMUSTINE	1	1	2

3.4. Tolérance et réduction de posologie

Des effets indésirables ont été rapportés pour 20 patients (59%) du Gr. 1 et 12 patients du Gr. 2 (63%). Un effet indésirable de grade supérieur à III a été rapporté chez 4 patients (12%) du Gr. 1 (2 diarrhées et 2 AEG) et 6 patients (31%) du Gr. 2 (3 thrombopénies et 3 AEG). Les effets indésirables détaillés sont reportés dans le Tableau 3.

Tableau 3 : Effets indésirables

	nb (%)	IRI-BEV (n = 34)	LOM-BEV (n = 19)
Effets indésirables		20 (59%)	12 (63 %)
dont :	Nausées-Vomissements	2 (6%)	1 (5 %)
	Diarrhées	8 (24%)	1 (5 %)
	Constipation	2 (6%)	0
	AEG	6 (17%)	3 (15 %)
	Neutropénie	2 (6%)	1 (5 %)
	Thrombopénie	0	7 (37%)
	Myalgies	3 (9 %)	0
	Protéinurie	4 (12 %)	2 (10 %)
	HTA	6 (17%)	4 (20 %)
Effets indésirables \geq grade III		4 (12 %)	6 (31 %)
Baisse de posologie induite		6 (17%)	11 (57%)

4. Discussion

Si l'état général et le statut neurologique du patient le permettent, il est possible de proposer hors essai clinique, un traitement de 2^{ème} ligne, pour lequel il n'y a pas de standard actuellement (18). Notre étude montre de manière rétrospective que les associations IRI-BEV et LOM-BEV donnaient des résultats sensiblement équivalents en termes de SSP avec une médiane de 5,44 mois contre 4,11 mois, respectivement. Cependant, la médiane de SG était en faveur de l'association IRI-BEV avec une médiane de 11,1 mois contre 6,34 mois pour l'association LOM-BEV. En outre, la toxicité de l'association LOM-BEV semblait plus importante, notamment sur le plan hématologique.

Aucune norme n'a été établie à ce jour pour le traitement des patients atteints de GBM évolutif, après échec de la 1^{ère} ligne de traitement. Des études antérieures ont montré que le BEV était peu toxique. Il produisait des réponses thérapeutiques significatives, en permettant une diminution de l'utilisation de glucocorticoïdes et une augmentation de la SSP. L'essai BRAIN, soutenu par une autre étude prospective, a conduit à une approbation accélérée par la FDA aux États-Unis, suivie de nombreuses séries non contrôlées, de recherches en biologie moléculaires et en imagerie sur des biomarqueurs (6, 19). Les études contrôlées font défaut, à l'exception de l'essai BELOB, qui soutient l'utilisation du BEV en association avec la LOM, dans cette indication (10). Dans l'essai BELOB, le taux de la survie à 9 et 12 mois était plus élevé avec l'association du BEV et de la LOM qu'avec l'un ou l'autre des agents seuls. L'essai de phase 2 EORTC 26101, était un essai de phase 3. Il comparait 2 groupes (cohorte de 70 patients) recevant soit du BEV et de la LOM en association, soit de la LOM en tant qu'agent unique chez les patients atteints de GBM évolutif (11). L'ajout de BEV à la LOM n'a pas conféré un avantage de survie par rapport à la LOM seule. Aucun facteur prédictif d'efficacité n'avait été identifié. Cependant, cette association thérapeutique a prolongé sensiblement la SSP. Ce bénéfice était cohérent dans toutes les évaluations de l'essai, bien qu'il y ait eu quelques écarts locaux et centraux.

Ces résultats étaient cohérents avec les conclusions concernant la qualité de vie liée à la santé dans l'essai BELOB. L'ajout de BEV n'a pas amélioré le fonctionnement neurocognitif, bien que le niveau de performance élevé au départ puisse empêcher une amélioration systématique. Cependant, l'association du BEV et de la LOM n'a pas non plus entraîné une fonction neurocognitive plus faible que la LOM seule.

Le statut MGMT n'était pas prédictif du bénéfice du traitement combiné (20). Des données antérieures suggéraient que la LOM avait peu d'effet sur les GBMs non-méthylés MGMT. Il est également rapporté que l'ajout de BEV, n'a pas modifié cette conclusion.

Les données d'une étude de phase 2 italienne ont montré que l'efficacité du BEV était inférieure à celle de la fotémustine lorsqu'il est utilisé seul (21).

Des essais randomisés portant sur des patients atteints d'un GBM nouvellement diagnostiqué n'ont montré aucun bénéfice de SG du BEV seul (22-24).

Plusieurs études de phase 2, avec des effectifs limités, ont rapporté l'efficacité de l'association IRI-BEV après échec du traitement de 1^{ère} ligne. Les survies globales après la rechute tumorale variaient de 7,2 à 9,7 mois (Tableau 4). Zhang et al ont montré dans une méta-analyse, que l'association IRI-BEV apportait une meilleure survie sans progression à 6 mois (48.3% versus 38.8%, p=0.046), un meilleur taux de réponse (45.8% versus 33.9%, p=0.013) que le traitement par BEV en monothérapie, sur les GBM récidivant. Il n'existait cependant aucun bénéfice significatif sur la survie globale médiane (8.9 mois versus 8.6 mois).

Tableau 4 : principaux essais de phase 2 testant l'association IRI-BEV après échec du traitement de 1^{ère} ligne.

	Patients	Taux de réponses objectives	SSP (% à 6 mois)	SG (mois)
Vredenburg, 2007 (25)	35	57%	46%	9,7
Kreisl, 2009 (19)	85	35%	29%	7,2
Friedman, 2009 (6)	167	28%/38%	43%/53%	9,2 / 8,7
Zhang, 2012 (26)	297	46%/34%	48%/39%	8,9 / 8,6
Mesti, 2015 (27)	19	47,4%	52,6%	7,7

L'association IRI-BEV a fait preuve de son efficacité dans les GBMs nouvellement diagnostiqués avec promoteur de la MGMT non méthylé, chez lesquels le témozolomide a une efficacité limitée dans le schéma dit de STUPP.

Dans l'essai de phase II GLARIUS, 182 patients ont été randomisés selon deux schémas thérapeutiques : administration initiale de BEV (10 mg/kg toutes les 2 semaines) pendant la RT, suivie d'un traitement d'entretien par BEV (10 mg/kg toutes les 2 semaines) en association avec IRI (125 mg /m² toutes les 2 semaines) versus administration quotidienne de TMZ (75 mg/m²) pendant la RT suivi de six cures de TMZ (150-200 mg/m²/j pendant 5 jours toutes les 4 semaines). Le critère d'évaluation principal était la SSP à 6 mois (24). Dans la population en intention de traiter, la SSP à 6 mois est passée de 42,6% dans le bras TMZ seul, à 79,3% dans le bras BEV+IRI (p<0,001). La SSP médiane était prolongée, et passait de 5,99 mois à 9,7 mois (p<0,001). De plus, 81,8 % des patients traités par TMZ seul ont reçu un traitement par BEV en 2^{ème} intention, lors du diagnostic de progression tumorale. La

SG n'était pas différente entre les deux bras avec une SG médiane de 16,6 mois sous BEV+IRI et de 17,5 mois sous TMZ seul. L'évaluation dans le temps des qualités de vie, des scores de Karnofsky ainsi que des Mini Mental State Examination (MMSE) ne montrait pas également de différence significative entre les deux protocoles de traitement chimiothérapique testés. Cependant, il est à noter que l'association IRI-BEV n'avait pas amélioré la SG, également en raison d'un taux de cross-over élevé (24).

Une méta-analyse de la Cochrane a porté sur 42 études, dont 34 essais contrôlés randomisés et 8 études non randomisées, impliquant 5 236 patients (28). Les différents protocoles comprenaient la chimiothérapie, l'intervention chirurgicale itérative, l'irradiation itérative ainsi que de nouvelles thérapies, utilisées seules ou en combinaison. Pour la 1^{ère} récurrence, 11 interventions ont été utilisées pour une méta-analyse en réseau (NMA) de la SG et de la SSP. La LOM était le comparateur de référence. La SG médiane dans les études incluses dans la NMA, variait de 5,5 mois à 12,6 mois. La SSP médiane variait de 1,5 mois à 4,2 mois. Il n'a été mis en évidence d'amélioration du pronostic thérapeutique lors de la comparaison entre l'ensemble des protocoles évalués et le traitement par LOM. Pour ce qui est des survies globales, il n'existait aucune différence significative entre le protocole LOM-BEV et le protocole LOM en monothérapie (HR 0,91; 0,75 à 1,10). Il a été cependant montré que l'association LOM-BEV améliore significativement la SSP (HR 0,57; 0,44 à 0,74). Il n'y avait par contre, aucune amélioration significative en termes de SG ou de SSP entre les monothérapies BEV et LOM (HR 0,90 : 0,58 à 1,38). Le protocole chimiothérapique de l'association IRI-BEV n'apportait pas d'amélioration en termes de SG par rapport à la LOM. Les résultats concernant les SSP restent incertains. Il n'a pas été mis en évidence de différences significatives entre l'association IRI-BEV et la monothérapie BEV (OS : HR 0,95, IC à 95 % 0,70 à 1,30).

La combinaison chimiothérapique LOM-BEV était associée à un risque significativement plus élevé d'évènements indésirables graves, que la monothérapie LOM (RR 2,51, IC à 95 % 1,72 à 3,66). L'ajout de nouveaux traitements au BEV était généralement associé à un risque plus élevé d'évènements indésirables graves par rapport au BEV seul (28). Une unique étude rétrospective a comparé les deux protocoles sur une cohorte de 70 patients (29). La toxicité était plus importante dans le groupe LOM-BEV avec 11,4 % d'effets indésirables de grade III ou plus, contre 3,5 % dans le groupe IRI-BEV. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés dans notre étude. Taal et al ont rapporté une tolérance acceptable de la LOM combinée avec BEV, bien que la posologie de la LOM avait dû être abaissée à 90 mg/m² dans ce groupe (10). Cinq patients sur 153 patients inclus dans l'étude avaient présenté une complication hématologique indésirable de grade III ou plus. L'association LOM-BEV a été rapportée

comme présentant une moindre toxicité, comparativement à l'association à la Fotémustine (30). Ceci avait pour conséquence l'augmentation des discontinuités de traitement dans le dernier groupe.

L'avantage de notre étude réside sur l'homogénéité histologique de notre effectif.

Les principales limites de notre étude monocentrique résident dans son caractère rétrospectif et dans les faibles effectifs, retrouvés dans chaque groupe étudié. Ceci a pu diminuer fortement la puissance de notre étude, voire sous-estimer le nombre de complications. Ceci peut expliquer en partie l'absence de significativité retrouvée dans l'analyse des courbes de survie.

Conclusion

Au total, notre étude porte sur des effectifs limités de gliomes de haut-grade, principalement des GBMs. Notre série montre une efficacité similaire des deux associations avec cependant une moindre toxicité en faveur de l'association IRI-BEV. Bien que les données de la littérature soient plus abondantes pour l'association LOM-BEV, l'association IRI-BEV semble aussi assurer un contrôle de la maladie et une meilleure tolérance.

Annexe 1 : Critères RANO (31, 32)

Réponses	Caractéristiques IRM
Complète	Disparition complète des lésions pendant au moins 4 semaines Diminution ou stabilité du FLAIR Pas de nouvelle lésion
Partielle	Diminution de 50 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen de référence Diminution ou stabilité du FLAIR Pas de nouvelle lésion
Stabilité	Diminution ou stabilité du FLAIR
Progression	Augmentation de 25 % ou plus de la somme des produits des diamètres perpendiculaires des lésions prenant le contraste par rapport à l'examen ayant mesuré les dimensions tumorales les plus faibles Augmentation du FLAIR Toute nouvelle lésion mesurable ou non mesurable

Bibliographie

1. McKinnon C, Nandhabalan M, Murray SA, Plaha P. Glioblastoma: clinical presentation, diagnosis, and management. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;374:n1560.
2. Lukas RV, Wainwright DA, Ladomersky E, Sachdev S, Sonabend AM, Stupp R. Newly Diagnosed Glioblastoma: A Review on Clinical Management. *Oncology (Williston Park, NY)*. 2019;33(3):91-100.
3. Manrique-Guzmán S, Herrada-Pineda T, Revilla-Pacheco F. Surgical Management of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, editor. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications Copyright: The Authors.; 2017.
4. Wang Y, Feng Y. The efficacy and safety of radiotherapy with adjuvant temozolomide for glioblastoma: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Clinical neurology and neurosurgery*. 2020;196:105890.
5. Franceschi E, Brandes AA. The role of bevacizumab in recurrent glioblastoma: new insights from randomized trials. *CNS oncology*. 2015;4(3):117-9.
6. Friedman HS, Prados MD, Wen PY, Mikkelsen T, Schiff D, Abrey LE, et al. Bevacizumab alone and in combination with irinotecan in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(28):4733-40.
7. Moen MD. Bevacizumab: in previously treated glioblastoma. *Drugs*. 2010;70(2):181-9.
8. Raza S, Firwana B, Doll DC. Bevacizumab alone or in combination with chemotherapy in glioblastomas? *The Lancet Oncology*. 2014;15(11):e472-3.
9. Ruiz-Sánchez D, Calero MA, Sastre-Heres AJ, García MT, Hernandez MA, Martinez FM, et al. Effectiveness of the bevacizumab-irinotecan regimen in the treatment of recurrent glioblastoma multiforme: Comparison with other second-line treatments without this regimen. *Oncology letters*. 2012;4(5):1114-8.
10. Taal W, Oosterkamp HM, Walenkamp AM, Dubbink HJ, Beerepoot LV, Hanse MC, 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. *The Lancet Oncology*. 2014;15(9):943-53.
11. Wick W, Gorlia T, Bendszus M, Taphoorn M, Sahm F, Harting I, et al. Lomustine and Bevacizumab in Progressive Glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2017;377(20):1954-63.
12. Freitas-Martinez A, Santana N, Arias-Santiago S, Viera A. Using the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE - Version 5.0) to Evaluate the Severity of Adverse Events of Anticancer Therapies. *Actas dermo-sifiliograficas*. 2021;112(1):90-2.
13. Delgado-López PD, Corrales-García EM. Survival in glioblastoma: a review on the impact of treatment modalities. *Clinical & translational oncology : official publication of the Federation of Spanish Oncology Societies and of the National Cancer Institute of Mexico*. 2016;18(11):1062-71.
14. Ellingson BM, Wen PY, Cloughesy TF. Modified Criteria for Radiographic Response Assessment in Glioblastoma Clinical Trials. *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. 2017;14(2):307-20.
15. Team RC. A language and environment for statistical computing Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2014. Available from: <http://www.R-project.org/>.
16. Kaplan ELM, P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Amer Statist Assn*. 1958;53:457-81.
17. Peto RP, Julian. Asymptotically Efficient Rank Invariant Test Procedures. A S, editor. Blackwell Publishing 1972.
18. Seystahl K, Wick W, Weller M. Therapeutic options in recurrent glioblastoma--An update. *Critical reviews in oncology/hematology*. 2016;99:389-408.

19. Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al. Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(5):740-5.
20. Wick W, Weller M, van den Bent M, Sanson M, Weiler M, von Deimling A, et al. MGMT testing--the challenges for biomarker-based glioma treatment. *Nature reviews Neurology*. 2014;10(7):372-85.
21. Brandes AA, Finocchiaro G, Zagonel V, Reni M, Caserta C, Fabi A, et al. AVAREG: a phase II, randomized, noncomparative study of fotemustine or bevacizumab for patients with recurrent glioblastoma. *Neuro-oncology*. 2016;18(9):1304-12.
22. Chinot OL, Wick W, Mason W, Henriksson R, Saran F, Nishikawa R, et al. Bevacizumab plus radiotherapy-temozolomide for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):709-22.
23. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, Wefel JS, Blumenthal DT, Vogelbaum MA, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *The New England journal of medicine*. 2014;370(8):699-708.
24. Herrlinger U, Schäfer N, Steinbach JP, Weyerbrock A, Hau P, Goldbrunner R, et al. Bevacizumab Plus Irinotecan Versus Temozolomide in Newly Diagnosed O6-Methylguanine-DNA Methyltransferase Nonmethylated Glioblastoma: The Randomized GLARIUS Trial. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(14):1611-9.
25. Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE, 2nd, Marcello J, Reardon DA, Quinn JA, et al. Bevacizumab plus irinotecan in recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2007;25(30):4722-9.
26. Zhang G, Huang S, Wang Z. A meta-analysis of bevacizumab alone and in combination with irinotecan in the treatment of patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2012;19(12):1636-40.
27. Mesti T, Moltara ME, Boc M, Rebersek M, Ocvirk J. Bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma, a single institution experience. *Radiology and oncology*. 2015;49(1):80-5.
28. McBain C, Lawrie TA, Rogozińska E, Kernohan A, Robinson T, Jefferies S. Treatment options for progression or recurrence of glioblastoma: a network meta-analysis. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2021;5(1):Cd013579.
29. Jakobsen JN, Urup T, Grunnet K, Toft A, Johansen MD, Poulsen SH, et al. Toxicity and efficacy of lomustine and bevacizumab in recurrent glioblastoma patients. *Journal of neuro-oncology*. 2018;137(2):439-46.
30. Soffiatti R, Trevisan E, Rudà R. What have we learned from trials on antiangiogenic agents in glioblastoma? Expert review of neurotherapeutics. 2014;14(1):1-3.
31. Ellingson BM, Brown MS, Boxerman JL, Gerstner ER, Kaufmann TJ, Cole PE, et al. Radiographic read paradigms and the roles of the central imaging laboratory in neuro-oncology clinical trials. *Neuro-oncology*. 2021;23(2):189-98.
32. 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. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(11):1963-72.

Vu, le Directeur de Thèse



CENTRE REGIONAL DE CANCEROLOGIE
Service d'Oncologie Médicale
Pr LINASSIER
Hôpital Bretonneau - 37044 TOURS CEDEX 9
Secrétariat : 02 47 47 99 19
Fax : 02 47 47 99 20
Poste infirmier : 02 47 47 80 13

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

FEUGIER Guillaume

37 Pages - 5 tableaux - 3 figures

Résumé :

Introduction : Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation consensuelle concernant la 2^{ème} ligne de traitement, après échec de cette 1^{ère} ligne. C'est pourquoi nous avons voulu étudier et comparer les deux protocoles de traitement de 2^{ème} ligne les plus fréquemment réalisés au CHRU de Tours.

Matériels et Méthodes : Nous avons analysé, de manière rétrospective au CHRU de Tours, les données cliniques des patients porteurs de gliome de haut grade, traités en 2^{ème} ligne par une association de l'anticorps thérapeutique BEVACIZUMAB (BEV), avec une chimiothérapie par IRINOTECAN (IRI) ou par LOMUSTINE (LOM). Le critère de jugement principal était la survie globale. Les critères de jugement secondaires étaient la survie sans progression et la tolérance au traitement.

Résultats : Durant la période de 2005 à 2019, nous avons recensé 53 patients: 34 traités par IRI-BEV (Gr.1) et 19 traités par LOM-BEV (Gr.2). L'âge médian au diagnostic est de 55 ans dans le Gr.1 et 61 ans dans le Gr.2. La proportion de patients opérés dans chaque groupe était identique (73% pour les Gr.1 et Gr. 2). La médiane de survie sans progression tumorale était de 5,4 mois dans le Gr.1, contre 4,1 mois dans le Gr.2 ($p = 0,6$). La médiane de survie globale était de 11,1 mois dans le Gr.1, contre 6,34 mois dans le Gr.2 ($p = 0,086$). La toxicité avait tendance à être plus importante, notamment en termes de thrombopénie, dans le groupe LOM-BEV (12% dans le Gr.1 versus 31% dans le Gr.2, $p = 0,22$), entraînant plus fréquemment une baisse de posologie.

Conclusion : Les chimiothérapies de 2^{ème} ligne proposées pour le gliome de haut grade associant IRI-BEV ou LOM-BEV semblent montrer une efficacité similaire sur la survie sans progression et la survie globale, avec une meilleure tolérance en faveur du traitement associant IRI-BEV.

Mots clés : Glioblastome, Irinotecan, Lomustine, Bevacizumab

Jury :

Président du Jury : **Professeur Claude LINASSIER**

Directeur de thèse : **Docteur Mathilde CANCEL**
Membres du Jury : **Professeur Christophe DESTRIEUX**

Date de soutenance : 25 octobre 2021

