



UNIVERSITÉ CADI AYYAD  
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE  
MARRAKECH

Année 2015

Thèse N° 94

# Prise en charge des glioblastomes : revue de la littérature

---

**THESE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE ... /... /2015

PAR

M<sup>lle</sup>. **Safia BABACHEIKH**

Née le 24 mars 1982 à Essaouira

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

---

**MOTS-CLÉS :**

Glioblastome – Protocole de stupp – Nouvelles thérapies.

---

**JURY**

Mr. **H. GHANNAN**

Professeur de Neurochirurgie

PRÉSIDENT

Mr. **S. AITBENALI**

Professeur de Neurochirurgie

RAPPORTEUR

Mr. **H. ASMOUKI**

Professeur de Gynécologie obstétrique

JURY

Mr. **K. ANIBA**

Professeur Agrégé de Neurochirurgie

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رَبِّ أَوْزِعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي  
أَنْعَمْتَ عَلَيَّ وَعَلَى وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ  
صَالِحاً تَرْضَاهُ وَأَدْخِلْنِي بِرَحْمَتِكَ فِي  
عِبَادِكَ الصَّالِحِينَ."

صدق الله العظيم



# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE DES  
PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyen Honoraire: Pr Badie Azzaman MEHADJI

**ADMINISTRATION**

Doyen : Pr Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la recherche et la coopération : Pr.Ag. Mohamed AMINE

Secrétaire Générale : Mr Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie- obstétrique	FINECH Benasser	Chirurgie - générale
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KISSANI Najib	Neurologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AMAL Said	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
ASMOUKI Hamid	Gynécologie- obstétrique B	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie - générale
ASRI Fatima	Psychiatrie	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio- Vasculaire	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha (Militaire)	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino- laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie

EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie-réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie-obstétrique A/B
FIKRY Tarik	Traumato-orthopédie A	YOUNOUS Said	Anesthésie-réanimation

## Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato-orthopédie B	EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie-réanimation	ELFIKRI Abdelghani ( Militaire )	Radiologie
ABOUCHADI Abdeljalil ( Militaire )	Stomatologie et chir maxillo faciale	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FAKHIR Bouchra	Gynécologie-obstétrique A
ADALI Imane	Psychiatrie	FOURAJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADERDOUR Lahcen	Oto-rhino-laryngologie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AIT AMEUR Mustapha ( Militaire )	Hématologie Biologique	HAROU Karam	Gynécologie-obstétrique B
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie-obstétrique A	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT ESSI Fouad	Traumato-orthopédie B	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha ( Militaire )	Chirurgie-vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B
AMINE Mohamed	Epidémiologie-clinique	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie-réanimation

AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KOULALI IDRISSI Khalid ( Militaire )	Traumato- orthopédie
ARSALANE Lamiae (Militaire )	Microbiologie - Virologie	KRIET Mohamed ( Militaire )	Ophtalmologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LAKMICHI Mohamed Amine	Urologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	LAOUAD Inass	Néphrologie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BEN DRISS Laila ( Militaire )	Cardiologie	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BENJILALI Laila	Médecine interne	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	MEJDANE Abdelhadi ( Militaire )	Chirurgie Générale
BOUCHENTOUF Rachid ( Militaire )	Pneumo- phtisiologie	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	MOUFID Kamal( Militaire )	Urologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BOURRAHOUE Aicha	Pédiatrie B	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	OUALI IDRISSI Mariem	Radiologie
CHAFIK Aziz ( Militaire )	Chirurgie thoracique	QACIF Hassan ( Militaire )	Médecine interne
CHERIF IDRISSI EL GANOUNI Najat	Radiologie	QAMOUSS Youssef ( Militaire )	Anesthésie- réanimation
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL HAOURY Hanane	Traumato- orthopédie A	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie- réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL BARNI Rachid ( Militaire )	Chirurgie- générale	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

## Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABIR Badreddine (Militaire)	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique
ADALI Nawal	Neurologie	FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	GHAZI Mirieme (Militaire)	Rhumatologie
AISSAOUI Younes ( Militaire )	Anesthésie - réanimation	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie - Embryologie - Cytogénéque
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
ALJ Soumaya	Radiologie	KADDOURI Said ( Militaire )	Médecine interne
ARABI Hafid (Militaire)	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine ( Militaire )	Psychiatrie
ATMANE El Mehdi ( Militaire )	Radiologie	LAHKIM Mohammed (Militaire)	Chirurgie générale

BAIZRI Hicham ( Militaire )	Endocrinologie et maladies métaboliques	LAKOUICHMI Mohammed ( Militaire )	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MARGAD Omar ( Militaire )	Traumatologie - orthopédie
BELHADJ Ayoub (Militaire)	Anesthésie - Réanimation	MLIHA TOUATI Mohammed (Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
BENHADDOU Rajaa	Ophthalmologie	MOUHSINE Abdelilah (Militaire)	Radiologie
BENLAI Abdeslam ( Militaire )	Psychiatrie	NADOUR Karim(Militaire)	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	OUBAHA Sofia	Physiologie
DAROUASSI Youssef ( Militaire )	Oto-Rhino - Laryngologie	OUERIAGLI NABIH Fadoua ( Militaire )	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SERGHINI Issam (Militaire)	Anesthésie - Réanimation
EL HARRECH Youness (Militaire)	Urologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL KAMOUNI Youssef (Militaire)	Microbiologie Virologie	TOURABI Khalid (Militaire)	Chirurgie réparatrice et plastique
EL KHADER Ahmed (Militaire)	Chirurgie générale	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI El Moustafa (Militaire)	Parasitologie Mycologie	ZIDANE Moulay Abdelfettah (Militaire)	Chirurgie Thoracique



*DEDICACES*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut.....  
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,  
l'amour, le respect, la reconnaissance  
Aussi, c'est tout simplement que :*



*Je dédie cette thèse.....*

## *A LA MÉMOIRE DE MA TRÈS CHÈRE MÈRE*

Un homme demande au Prophète Mohammed (ﷺ) : "qui dois-je mieux traiter ?" Le Prophète lui répondit : "C'est ta mère !" "Et ensuite ?", dit l'homme. "C'est ta mère" fit le Prophète (ﷺ) "Et puis ?", dit l'homme. "C'est ta mère", répondit le Prophète "Et ensuite ?", continua l'homme. "C'est ton père", finit par dire le Messager de Dieu.

Ma mère , je voudrais la saluer avec des mots à part, si c'était possible, avec des mots qui feraient couler les larmes bienfaisantes, auraient je ne sais quelle douceur de consolation, et de pardon, puis renfermeraient aussi l'espérance obstinée, toujours et malgré tout, d'une réunion céleste sans fin...

## *A MON TRÈS CHER PÈRE*

*Aucun mot, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, ma considération et l'amour éternel que je vous porte pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon éducation et mon bien être. Vous avez été et vous serez toujours un exemple à suivre pour vos qualités humaines, votre persévérance et votre perfectionnisme. Je souhaite que cette thèse vous apporte la joie de voir aboutir vos espoirs et j'espère ne jamais vous décevoir.*

*A MES CHÈRES SŒURS KHADIJA ; FATIMA ZOHRA ; CHARIFA ; ET MES CHÈRES FRÈRES AMJAD ET SAAD  
La lumière de ma vie, ma raison d'être ; Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour et des liens de sang qui nous unissent.*

## *A MA TANTE BAHJA,*

*Vous avez toujours été là, à mon écoute, ouverte et compréhensive, tolérante, tendre et aimante ; Alors aujourd'hui, je tiens à vous dire combien vous êtes chère à mon cœur, et combien vous comptez pour moi.*

*A*

*F.KARIMA; S. WAFA; B.MERYEM; Z. WAFA*

*Vous n'etes peut-être pas mes sœurs de sang, mais vous etes mes sœurs de  
coeur,*

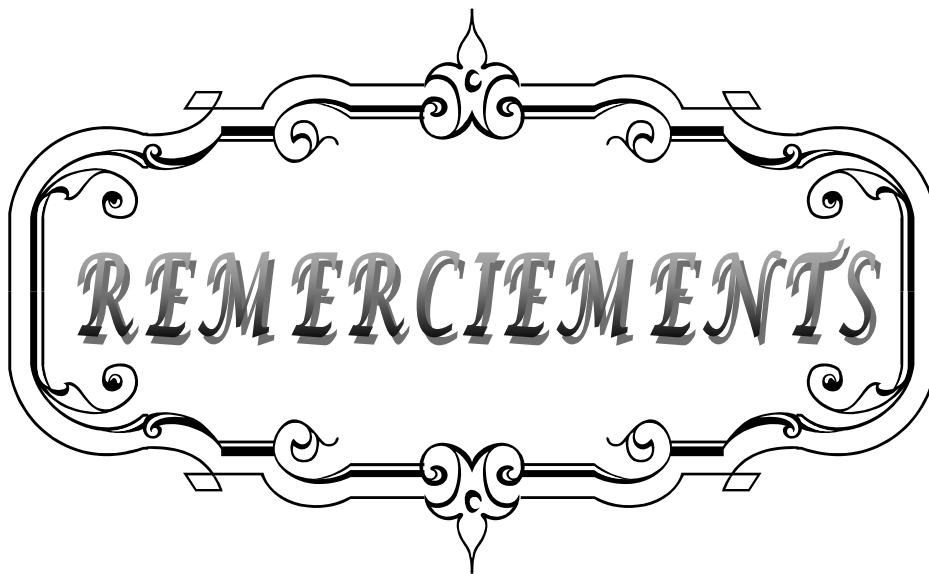
*Celles qui arriveent au bon moments, celles qui réchauffeent mon coeur,  
lorsque je suis dans le néant, lorsque je suis dans la douleur.*

*A MES CHÈRS CHÉFS DES JOURS D'AUTREFOIS ET DE  
TOUS LES JOURS : Dr BENNANI , Dr MANSOURI*

*A MES AMIS Z.MOUNA ; A.JIHAN ; F.IBTISSAAM ;  
L.MOHAMED ; D.HANANE H.NABIL ; S.SAFOUAN*

*A TOUS MES ENSEIGNANTS DE L'ENSEIGNEMENT  
PRIMAIRE, SECONDAIRE ET UNIVERSITAIRE.*

*A TOUT LE PERSONNEL DU SERVICE DE Gynécologie  
Obstétrique .*

A decorative frame with ornate scrollwork and flourishes. The word "REMERCIEMENTS" is written in a stylized, bold, serif font across the center of the frame.

**REMERCIEMENTS**

***A NOTRE MAITRE ET RAPPORTEUR DE THESE :***

***Pr. S.AITBENALI***

*Nous sommes très touchés par l'honneur que vous nous avez fait en acceptant de nous confier ce travail. Vos qualités scientifiques et humaines ainsi que votre modestie ont profondément marqué et nous servent d'exemple. Vous nous avez à chaque fois réservé un accueil aimable et bienveillant.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

***A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE :***

***Pr. H.GHANNAN***

*Vous nous avez fait un grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marqués mais encore plus votre gentillesse et votre sympathie.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail nos sincères remerciements et toute la reconnaissance que nous vous témoignons.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE :***

***Pr. K.ANIBA***

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.*

*Veillez accepter, cher maître, dans ce travail l'assurance de notre estime et notre profond respect.*

***A NOTRE MAITRE ET JUGE :***

***Pr. H.ASMOUKI***

*Nous avons bénéficié, au cours de nos études, de votre enseignement clair et précis. Votre gentillesse, vos qualités humaines, votre modestie n'ont rien d'égal que votre compétence. Vous nous faites l'honneur de juger ce modeste travail. Soyez assuré de notre grand respect.*

***A NOTRE MAITRE :***

***PROFESSEUR SOUMMANI***

*Tout le soutien que vous nous avez apporté nous a permis d'être là où nous sommes aujourd'hui. nous n'aurions jamais pu y arriver sans vous, nous ne saurons vous remercier cher maître. Veillez accepter l'expression de notre profond respect.*

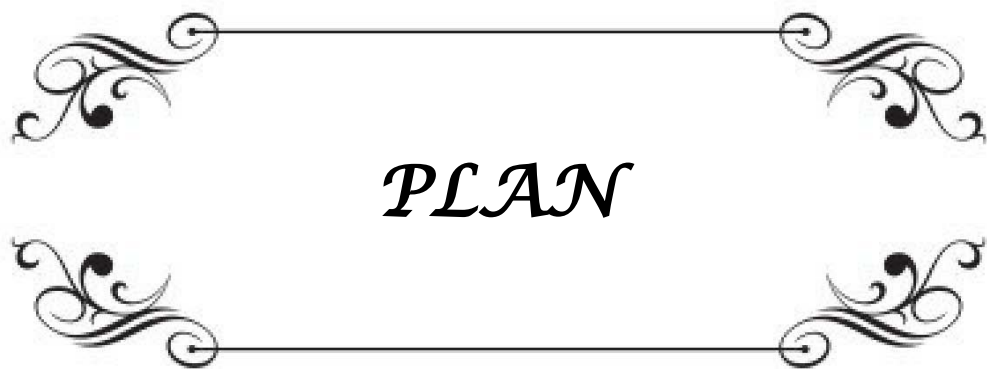


*ABBREVIATIONS*

# liste des abreviations

<b>5-ALA</b>	: acide 5-aminolévulinique
<b>ADN</b>	: acide désoxyribonucléique
<b>Akt</b>	: protéine kinase B
<b>ARN</b>	: acide ribonucléique
<b>ARNm</b>	: ARN messenger
<b>ARNsi</b>	: petit ARN interférent
<b>BCNU</b>	: bis-chloroethylnitrosourea
<b>BHE</b>	: barrière hémato-encéphalique
<b>CD</b>	: cellule dendritique
<b>CED</b>	: convection-enhanced delivery
<b>CMH</b>	: complexe majeur d'histocompatibilité
<b>COX</b>	: cyclo-oxygénase
<b>CPA</b>	: cellule présentatrice d'antigène
<b>EGF</b>	: facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor, en anglais)
<b>EGFR</b>	: récepteur du facteur de croissance épidermique (epidermal growth factor receptor, en anglais)
<b>EPR</b>	: enhanced permeability and retention
<b>ET</b>	: endothéline
<b>FLAIR</b>	: fluid-attenuated inversion recovery
<b>GBM</b>	: glioblastome multiforme
<b>GBM I</b>	: glioblastome primaire
<b>GBM II</b>	: glioblastome secondaire
<b>GM</b>	: gliome malin
<b>HAT</b>	: histone acétyltransférase
<b>HDAC</b>	: histone désacétylase
<b>HDACI</b>	: inhibiteur d'histone désacétylase
<b>ICD-O</b>	: classification internationale des maladies oncologiques (International Classification of Diseases for Oncology)
<b>IFN</b>	: interféron
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>IV</b>	: intraveineuse
<b>KTI</b>	: inhibiteur de tyrosine kinase (kinase tyrosine inhibitor, en anglais)
<b>LB</b>	: protéoliposome Bak
<b>LOH</b>	: perte d'hétérozygotie (loss of heterozygosity, en anglais)
<b>LT</b>	: lymphocyte T
<b>MDM2</b>	: mouse double minute 2

<b>MEK</b>	: mitogen-activated protein kinase kinase
<b>MGMT</b>	: O6-méthylguanine-ADN-méthyltransferase
<b>mTOR</b>	: mammalian target of rapamycin
<b>OMS/WHO</b>	: organisation mondiale de la santé/world health organization
<b>PEG</b>	: polyéthylène glycol
<b>PFS-12</b>	: survie dans progression à 12 mois
<b>PFS-6</b>	: survie dans progression à 6 mois (prgression-free survival, en anglais)
<b>PIP2</b>	: phosphatidylinositol 4,5-biphosphate
<b>PIP3</b>	: phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate
<b>PKC</b>	: protéine kinase C
<b>PTEN</b>	: phosphatase-tensin homolog
<b>RCMI</b>	: radiothérapie conformationnelle avec modulation d'intensité
<b>RT</b>	: radiothérapie
<b>SAHA</b>	: acide hydroxamique suberoylanilide
<b>TMZ</b>	: témozolomide
<b>USA</b>	: Etats-Unis d'Amérique
<b>VEGF</b>	: vascular endothelial growth factor
<b>VEGFR</b>	: vascular endothelial growth factor receptor



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>GÉNÉRALITÉS</b> .....	<b>3</b>
I. Définition : .....	<b>4</b>
II. Origine des glioblastomes : .....	<b>5</b>
III. Epidémiologie .....	<b>7</b>
<b>CARACTÉRISTIQUES CLINIQUES ET BIOLOGIQUES</b> .....	<b>10</b>
I. Symptômes : .....	<b>11</b>
II. Diagnostic positif : .....	<b>12</b>
1. Imagerie : .....	<b>12</b>
2. Biopsie .....	<b>14</b>
3. Histopathologie : .....	<b>14</b>
III. Caractéristiques génétiques : .....	<b>15</b>
IV. Facteurs pronostiques .....	<b>17</b>
<b>TRAITEMENT</b> .....	<b>20</b>
I. Moyens thérapeutiques : .....	<b>21</b>
1. Chirurgie : .....	<b>21</b>
2. Radiothérapie .....	<b>23</b>
3. Chimiothérapie .....	<b>25</b>
4. Nouvelles thérapies .....	<b>29</b>
5. Traitement symptomatique : .....	<b>41</b>
II. Indications : .....	<b>42</b>
1. de première ligne : .....	<b>42</b>
2. Traitement des récurrences : .....	<b>46</b>
III. Pronostic : .....	<b>50</b>
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>52</b>
<b>RÉSUMÉS</b> .....	<b>55</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	<b>63</b>

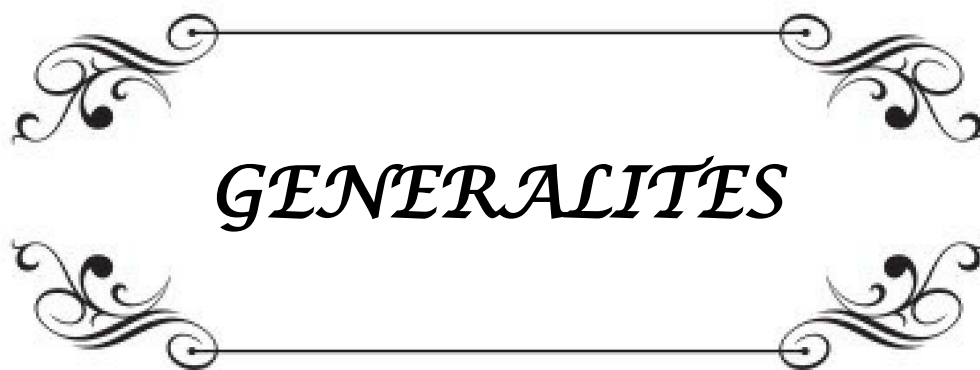


*INTRODUCTION*

Le glioblastome GBM est une tumeur du cerveau. Elle est la plus courante et agressive de toutes celles du système nerveux central. L'espérance de vie actuelle des patients est très mauvaise, de seulement quelques mois, et la récurrence quasi-systématique.

Des traitements standards sont utilisés pour tenter de lutter contre ce cancer comme la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie. Cependant ces traitements ne permettent de prolonger la durée de vie des patients que de quelques mois, voire, plus récemment, de quelques années. La découverte et la compréhension des mécanismes permettant le développement des glioblastomes sont à l'origine de l'émergence de nouvelles molécules de thérapies ciblées.

Afin d'apporter un élément de réponse sur le potentiel réel de ces futurs médicaments, les objectifs de cette thèse seront de définir les nouvelles approches de traitement contre le glioblastome ainsi que leur efficacité.

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. The word "GENERALITES" is centered within the frame in a bold, italicized, serif font.

***GENERALITES***

## I. Définition :

Les gliomes malins (GM) ou tumeurs gliales sont les tumeurs du cerveau les plus communes, issus d'une prolifération anarchique des cellules gliales.

Les GM sont des tumeurs infiltrantes. Selon l'organisation mondiale de la santé ; les gliomes de grade I ou astrocytomes pilocytiques ont un potentiel de prolifération faible et sont en général curables avec une chirurgie. Ils apparaissent en général chez les enfants. Les gliomes de grade II ou astrocytomes diffus sont des tumeurs de l'adulte jeune, ils évoluent dans les 7 à 8 ans en tumeurs anaplasiques. Les gliomes de grade III ou astrocytomes anaplasiques sont des tumeurs malignes évoluant en GBM dans les 2 ans. Enfin les gliomes de grade IV ou glioblastomes sont les tumeurs les plus agressives et avec le plus mauvais pronostic.

Ces tumeurs ont une évolution rapide, entre 2 et 3 mois après le diagnostic sans traitement. Même avec un traitement standard, le taux de récurrence des glioblastomes est très élevé et quasiment inévitable (plus de 90% des cas). Cela est dû au fait que les cellules cancéreuses peuvent s'infiltrer dans le cerveau et progressent de nouveau quelques mois après chirurgie, en général dans un périmètre de 2 cm autour de la tumeur d'origine.

Les glioblastomes peuvent être séparés en 2 sous types principaux : les glioblastomes primaires (GBM I) ou *de novo* (représentant 95 % de la totalité des GBM) et les glioblastomes secondaires (GBM II) qui sont des gliomes de stade II ou III ayant évolué en GBM ou gliomes de stade IV. Cependant leurs caractéristiques histopathologiques ne sont pas différentes (3).

Plusieurs types de GBM moins communs ont été décrits : GBM à cellule géante, gliosarcome, GBM à petite cellule et GBM avec des caractéristiques d'oligodendrogliome (1).

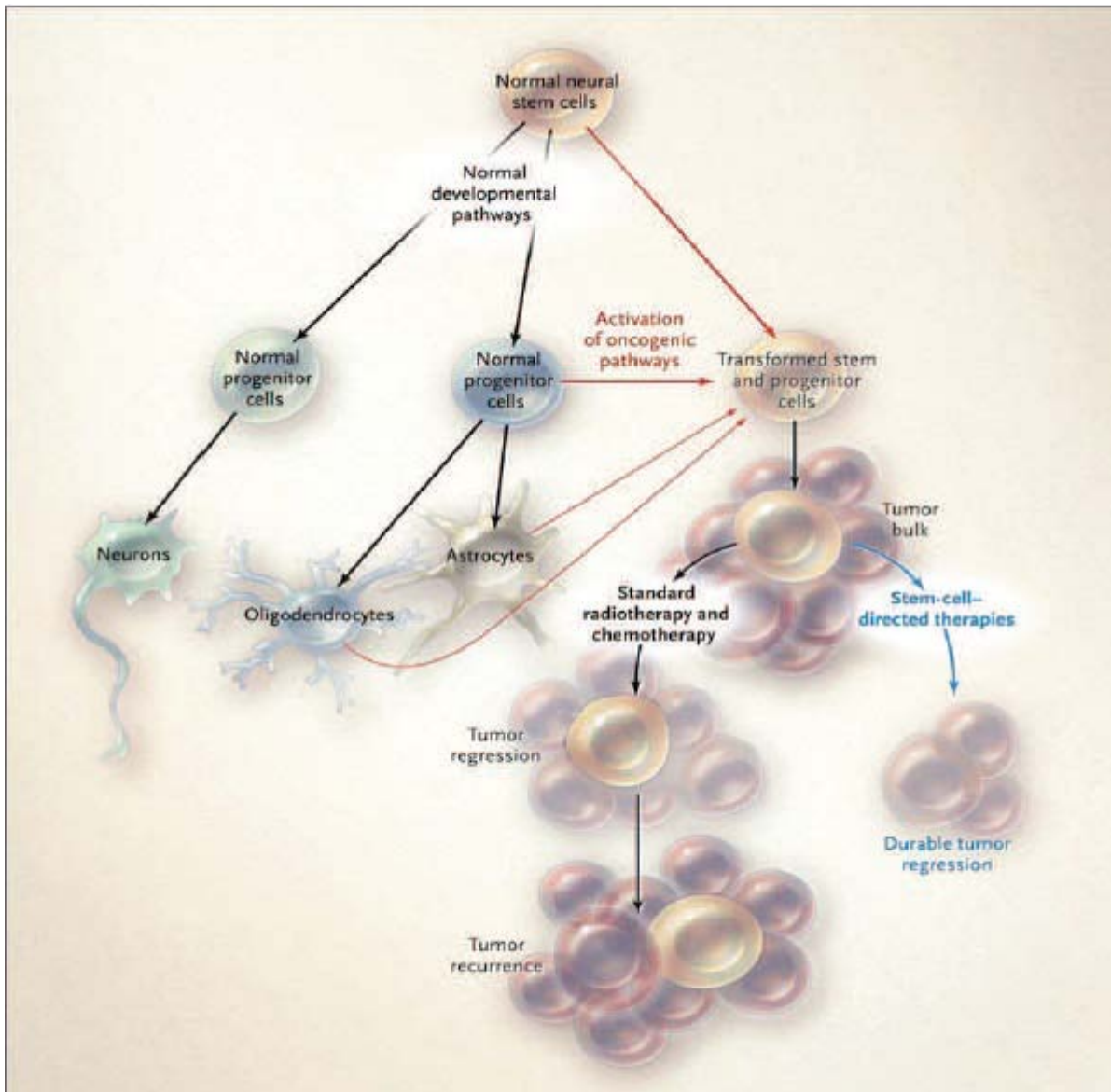
## **II. Origine des glioblastomes :**

L'origine cellulaire des GBM est encore mal connue mais il semble que les cellules souches neuronales aient un rôle dans la pathogénèse et dans la résistance des GBM aux différents traitements. Le système nerveux central contient des cellules souches neuronales capables de se renouveler par elles mêmes, de proliférer et de se différencier en plusieurs types cellulaires matures (4).

Des études ont prouvé que les cellules souches neuronales ou progéniteurs cellulaires relatifs pouvaient se transformer en cellules souches cancéreuses et provoquer une augmentation de gliomes malins en échappant aux mécanismes de contrôles de prolifération et de différenciation (cf. figure 1) (5, 6). De plus, d'autres études ont montré que ces cellules souches cancéreuses contribuent à la résistance des gliomes malins aux thérapies standards (7,8).

Cependant nous ne savons toujours pas quel type de cellule ni quelle voie de signalisation principale initie la transformation en cellules tumorales.

Cette transformation est due à une dérégulation des facteurs épigénétiques et génétiques des cellules souches.



**Figure 1 : Développements normal et cancéreux des cellules souches neuronales.**

D'après Wen et al., 2008 (9).

### III. Epidemiologie

Le glioblastome est une tumeur rare. L'incidence annuelle du GBM est de 2 à 3 cas pour 100 000 personnes en Europe et aux Etats-Unis respectivement (10). Il représente 25% de toutes les tumeurs du système nerveux et 50% de toutes les tumeurs gliales (11). Le taux d'incidence du glioblastome est supérieur dans les pays développés comme l'Australie ou les Etats-Unis au même taux dans les pays en voie de développement comme l'Inde (11).

L'incidence des GBM a tendance à augmenter chez les jeunes adultes et les adolescents.

Le seul facteur de risque clairement établi est l'exposition aux radiations ionisantes, thérapeutiques ou non. D'autres facteurs ont été mis en cause comme la pratique de certains métiers tels que les physiciens ou les pompiers, de même que l'exposition professionnelle à des agents carcinogènes, la nourriture contenant des nitrites ou l'utilisation des téléphones mobiles. Cependant, les études menées sur ces critères n'ont pas permis de faire de lien avec l'incidence des GBM (12).

Une relation entre ce taux d'incidence et l'utilisation croissante des téléphones mobiles ces dernières années a été supposée, mais l'étude INTERPHONE menée par l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer (IARC) n'a pas établi de lien entre les deux (13).

Il existe une différence d'âge moyen entre les deux tumeurs (cf. Tableau I) : Les GBM primaires apparaissent tardivement avec une moyenne d'âge située à 62 ans alors que les glioblastomes secondaires se développent chez des patients plus jeunes, la moyenne d'âge étant de 45 ans (14, 15).

Il existe également une différence de prévalence en fonction du sexe du patient, les GBM primaires apparaissent plus fréquemment chez les hommes avec un ratio homme/femme de 1,33. En revanche, la tendance est inversée dans les GBM secondaires avec un ratio homme/femme de 0,65 (14). Plusieurs études montrent également un ratio homme/femme plus élevé dans les GBM I que dans les GBM II (16-18).

La médiane de survie (durée au bout de laquelle la moitié des patients de l'étude sont décédés) des patients avec un glioblastome secondaire est de 7,8 mois, elle est plus longue que pour les patients avec un glioblastome primaire qui est de 4,7 mois. Cela est probablement dû au fait que les patients avec un glioblastome secondaire sont aussi plus jeunes (14, 15). De plus le pronostic est faible, dans une méta-analyse de 12 essais cliniques randomisés, le taux de survie globale des patients étant atteints d'un glioblastome était inférieur à 30% à un an et égal 5% à 3 ans (19).

	Primary glioblastoma	Secondary glioblastoma
Incidence rate*	3.531	0.199
Incidence rate†	2.575	0.167
Mean age	62 years	45 years
M/F ratio	1.33	0.65
Clinical history	<3 months: 68% 3 to 6 months: 16% >6 months: 16% (mean, 6.3 months)	From grade II: 5.3 years From grade III: 1.4 years
Survival	Median, 4.7 months	Median, 7.6 months
Genetic alterations		
TP53 mutations	28%	65%
EGFR amplification	36%	8%
PTEN mutations	25%	4%
p16 <sup>INK4a</sup> deletion	31%	19%
LOH 1p	12%	15%
LOH 10p	47%	8%
LOH 10q	47%	54%
	70%	63%
LOH 13q	12%	38%
LOH 19q	6%	54%
LOH 22q	41%	82%
Promoter methylation		
p14 <sup>ARF</sup>	6%	31%
p16 <sup>INK4a</sup>	3%	19%
RB1	14%	43%
MGMT	36%	75%
TIMP-3	28%	71%
Expression profiles		
Fas (APO-1/CD95) <sup>a</sup>	100%	21%
Survivin <sup>a</sup>	83%	46%
MMP-9 <sup>a</sup>	69%	14%
EGFR <sup>a</sup>	63%	10%
EGFR <sup>b</sup>	High	Low
MDM2 <sup>a</sup>	31%	0%
VEGF <sup>c</sup>	High	Low
VEGF tris-related tyrosine kinase 1 <sup>a</sup>	High	Low
IGFBP2 <sup>a</sup>	High	Low
Tenascin-X-precursor <sup>b</sup>	High	Low
Enolase 1 <sup>b</sup>	High	Low
Centrosome-associated protein 350 <sup>b</sup>	High	Low
TP53 <sup>a</sup>	37%	97%
ASCL1 <sup>a</sup>	33%	88%
Loss of TIMP-3 <sup>a</sup>	17%	64%
PDGF-AB <sup>c</sup>	Low	High
ERCC6 <sup>b</sup>	Low	High
DUOX2 <sup>b</sup>	Low	High
HNRPA3 <sup>b</sup>	Low	High
WNT-11 protein precursor <sup>b</sup>	Low	High
Cadherin-related tumor suppressor homolog precursor <sup>b</sup>	Low	High
ADAMTS-19 <sup>b</sup>	Low	High

**Tableau I: Épidémiologie et profil d'expression des glioblastomes primaires et secondaires.** D'après Oghaki *et al.*, 2007 (3).



M/F, male/female; PDGF-AB, platelet-derived growth factor AB.

\*Adjusted to the European Standard Population (per 100,000 persons per year).



†Adjusted to the World Standard Population (per 100,000 persons per year).

<sup>a</sup>immunohistochemistry, <sup>b</sup>2-DGE, <sup>c</sup>enzyme-linked immunosorbent assay, <sup>d</sup>cDNA array,

<sup>e</sup>reverse transcriptase-polymerase chain reaction.



*CARACTÉRISTIQUES  
CLINIQUES ET  
BIOLOGIQUES*



## **I. Symptômes :**

Les symptômes peuvent être différents en fonction de la localisation et de la taille de la tumeur.

Il existe des symptômes généraux comme des maux de tête, des nausées et des vomissements qui traduisent une tension intracrânienne due à l'oedème. Des déficits neurologiques progressifs, une faiblesse musculaire et des changements d'humeur peuvent également apparaître.

Enfin, des symptômes plus spécifiques de la localisation du glioblastome dans le cerveau comme par exemple l'hémiplégie ou l'aphasie ainsi que des pertes de mémoire sont possibles.

L'épilepsie est inaugurale dans 30 % des cas de tumeur cérébrale avec des crises partielles ou généralisées. Elles peuvent être localisatrices grâce à leur variabilité clinique. Une lésion frontale engendrera une crise frontale paroxystique. Une lésion temporale dans l'hémisphère dominant amènera des troubles paroxystiques du langage voire une crise olfactive, psychomotrice ou auditive. Une lésion pariétale sera diagnostiquée devant une crise sensitive paroxystique paresthésique. Une lésion occipitale sera évoquée devant des hallucinations visuelles élémentaires.

Le plus souvent, le diagnostic de tumeur cérébrale est établi plusieurs mois après l'apparition des premiers symptômes, surtout chez les patients avec des maux de tête intermittents ou avec des troubles neurologiques ou moteurs non spécifiques.

L'indice de Karnofsky ou l'indice de performance OMS (Tableau II) , la cotation du déficit neurologique selon le MRC (annexe I) ; ainsi que le minimal score doivent être précisés en début de maladie et en cours du suivi.

**Tableau II : Indices de performance OMS**

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

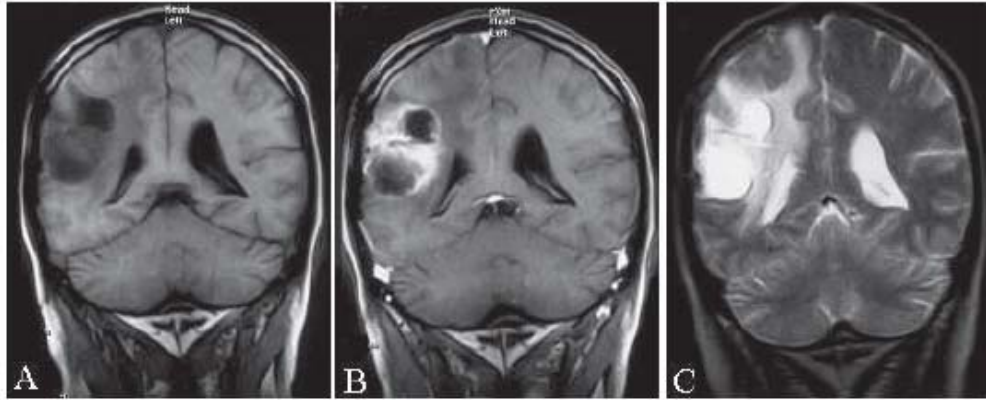
## **II. Diagnostic positif :**

### **1. Imagerie :**

Le diagnostic est établi par rapport aux symptômes mais la preuve est apportée par l'imagerie, IRM ou scanner.

L'IRM associée au gadolinium (produit de contraste) donne une image des tumeurs très précise et supérieure au scanner. L'aspect radiologique l'IRM est évocateur, avec une lésion infiltrant le parenchyme cérébral associée à une prise de contraste hétérogène. Les contours fixent le produit de contraste, alors que le centre de la tumeur, correspondant à une zone de nécrose, ne le fixe pas.

La tumeur apparaît hypointense en pondération T1 après injection de gadolinium et hyperintense en pondération T2 et en séquences FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) (cf. figure 2) (20).



**Figure 2. IRM d'un glioblastome pariétal droit. (A) IRM en pondération T1 sans injection d'agent de contraste (masse tumorale hypointense). (B) Pondération T1 avec agent de contraste. (C) IRM en pondération T2 (masse tumorale hyperintense).**

Le diagnostic de GBM I est établi en présence d'une tumeur avérée, sans preuve clinique (imagerie), radiologique ou histopathologique (biopsie) d'une lésion provenant d'un gliome précurseur. De même, le diagnostic de glioblastome secondaire requiert une preuve clinique ou histologique provenant de l'évolution d'un astrocytome malin de grade inférieur (14).

A cette imagerie de base, peuvent être associées en pré-opératoire :

- une IRM fonctionnelle d'activation,
- une IRM de perfusion,
- une IRM de diffusion, avec tenseur de diffusion,
- une spectroscopie RM.

Dans le cadre de protocoles de recherche clinique, il est possible de réaliser en plus :

- une tomographie à émission de positons (TEP),
- une « single photon emission computed tomography » (SPECT).

Une IRM précoce sans et avec injection doit être pratiquée, **au mieux dans les 48 heures** après le geste opératoire, afin d'apprécier le volume du résidu tumoral.

Une nouvelle IRM doit être pratiquée au moment du *centrage de radiothérapie* (7 à 10 jours avant la première séance de radiothérapie) car certaines tumeurs, même réséquées, peuvent évoluer rapidement dans le temps séparant la biopsie de la mise en route de la radiothérapie.

## **2. Biopsie**

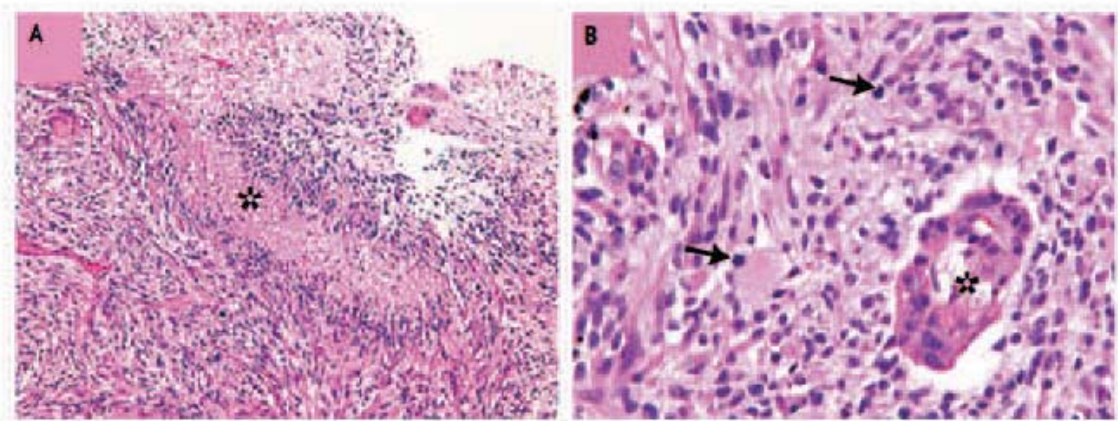
Les images obtenues par IRM permettent d'apporter des preuves au diagnostic mais il ne peut être clairement établi que par une biopsie permettant l'examen des tissus de la tumeur. Elle est réalisée pendant la chirurgie de résection ou, si la tumeur est inopérable, une biopsie stéréotaxique sera effectuée.

Quelle que soit la technique utilisée, la biopsie doit suivre certaines règles :

- être de bonne qualité (c'est-à-dire comportant du tissu non altéré, ni broyé ni coagulé [le prélèvement à la curette étant idéal]) ;
- être suffisamment représentative de la tumeur (en raison de l'hétérogénéité connue) ;
- être quantitativement suffisante pour permettre une analyse histologique conventionnelle, des analyses cytogénétiques et moléculaires, ainsi qu'une conservation en tumorothèque.

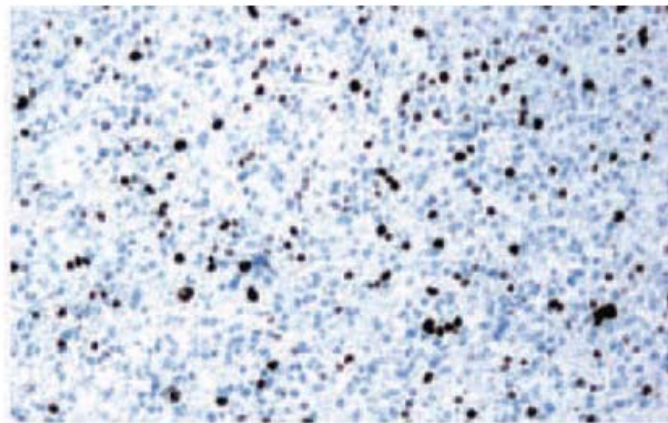
## **3. Histopathologie :**

Les GBM sont caractérisées par une nécrose tissulaire et des zones de prolifération microvasculaire importantes. Le fait que ces tumeurs soient très hétérogènes ne facilite pas le diagnostic, il doit être posé après observation générale du tissu qui doit montrer la présence de cellules gliales anaplasiques avec une activité mitotique forte en plus des zones de nécrose ou de vascularisation (cf. figure 3).



**Figure 3 : Coloration éosine-hématoxyline de coupes de glioblastomes. (A) Nécroses en pseudo-palissades (astérisque). (B) Prolifération vasculaire (astérisque) et mitoses (flèches).**  
D'après Wen *et al.*, 2008 (9).

Il est également possible de quantifier le taux de prolifération des glioblastomes par immunohistochimie, au moyen du marquage de la protéine Ki67, absente des cellules quiescentes.(figure 4)



**Figure 4 : Immunohistochimie d'une coupe de glioblastome. En noir, ressortent les cellules en division. D'après Wen *et al.*, 2008 (9).**

### **III. Caractéristiques génétiques :**

Nous avons vu que les glioblastomes primaires et secondaires ont des caractéristiques épidémiologiques et cliniques différentes. Ces différences sont également présentes au niveau

génétique. En effet, les modifications génétiques spécifiques du glioblastome peuvent être différentes ou varier en proportion en fonction du sous-type de GBM.

L'altération génétique la plus fréquente retrouvée dans le GBM est la perte d'hétérozygotie sur le chromosome 10q ou LOH 10q en anglais (Loss Of Heterozygosity). Elle apparaît dans 63 à 70% des GBM II et I respectivement (21–23).

L'amplification du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR, en anglais) ainsi que la mutation du gène PTEN (Phosphatase-TENSine homolog) sont des modifications génétiques typiques des GBM I (24).

Alors que la mutation du gène p53 est spécifique des GBM II (cf. figure 5).

Ces modifications génétiques provoquent des altérations dans trois voies de signalisation impliquées dans le développement du glioblastome :

– **la voie EGFR/PTEN/Akt/mTOR** : cette voie est importante pour le développement des GBM I. EGFR est activé par la liaison de facteurs de croissance comme EGF à son domaine extracellulaire. Cette activation provoque la phosphorylation de PIP2 (phosphatidylinositol 4,5-biphosphate) en PIP3 (phosphatidylinositol-3,4,5-triphosphate) par l'intermédiaire de la kinase PI3K. Ceci permet l'activation de molécules effectrices comme Akt (protéine kinase B) et mTOR (mammalian Target Of Rapamycin, en anglais) ce qui déclenche la prolifération cellulaire et augmente la survie des cellules en bloquant l'apoptose. La protéine PTEN peut inhiber PIP3. Mais le gène codant pour cette protéine est situé sur le chromosome 10 qui est délété dans plus de 60% des GBM.

– **la voie TP53/MDM2/p14ARF** : cette voie est fortement impliquée dans le développement des GBM II. La protéine p53 régule plusieurs processus cellulaires dont le cycle cellulaire, l'apoptose, la réponse des cellules aux lésions de l'ADN, la différenciation cellulaire et la néovascularisation. Dans la cellule normale, cette protéine n'est presque pas exprimée et est régulée par la protéine MDM2 (Mouse Double Minute 2, en anglais). L'activité de cette dernière est contrôlée par la protéine p14ARF. En cas de stress cellulaire, des modifications post-

traductionnelles engendrent la dissociation de MDM2 et de p53 qui va pouvoir réguler la transcription. Des mutations du gène p53 ou la perte d'expression de p14ARF peuvent entraîner une perte de fonctionnalité de la protéine p53.

- **la voie p16INK4a/Rb1** : elle joue un rôle important pour les deux sous-types de GBM. La protéine Rb1 contrôle la progression du cycle cellulaire de la phase G1 à la phase S par l'intermédiaire de la protéine p16INK4a (26). Des délétions homozygotes ainsi qu'une méthylation de la zone promoteur du gène Rb1 sont retrouvées fréquemment dans les GBM I et II (27).

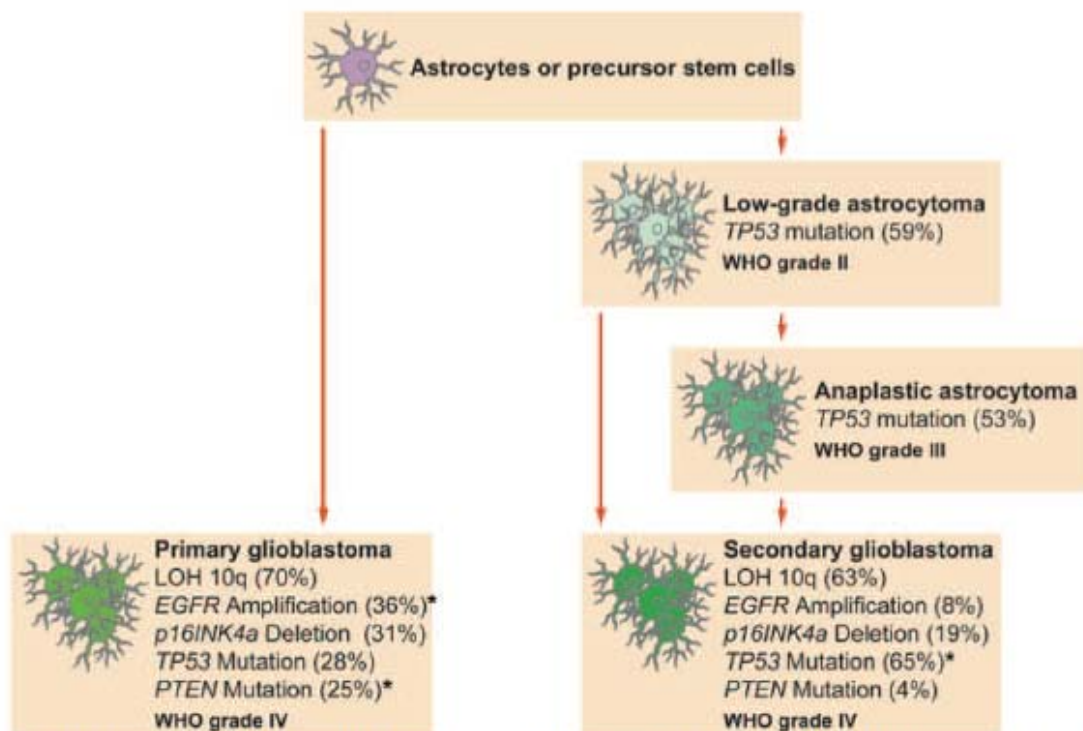


Figure 5 : Fréquences des altérations génétiques dans les glioblastomes primaires et secondaires. D'après Oghaki *et al.*, 2007. (3)

#### IV. Facteurs pronostiques

Les facteurs pronostiques concernant le glioblastome ont été identifiés tout au long des études et essais cliniques dont il a fait l'objet. Une étude a permis de faire un classement des patients avec une estimation de leur survie médiane en fonction de ces facteurs (28).

L'âge a tout d'abord été mis en évidence, les patients jeunes (moins de 50ans) ont une médiane de survie supérieure aux patients âgés (29).

L'état général du patient est également à prendre en compte. ( tableau III)

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

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

Au niveau de la tumeur, sa taille et sa localisation sont des facteurs importants. Ainsi que ses caractéristiques histologiques, par exemple, la forte présence de nécroses est signe d'un mauvais pronostic (29).

Enfin, **l'étendue de la chirurgie de résection**, quand elle est possible, est également un élément à considérer.

Ainsi **les facteurs de pronostic plus favorable** sont:

l'âge inférieur à 50ans, un indice de Karnofky supérieur à80%, la méthylation de la O(6)-methylguanine-DNA methyltransferase (MGMT), facteur prédictif de sensibilité au témozolamide et la qualité de l'exérèse chirurgicale.



*TRAITEMENT*

## I. Moyens thérapeutiques :

### 1. Chirurgie :

Le traitement par chirurgie est le traitement de première intention pour les patients atteints de GBM, cependant contrairement à d'autres tumeurs, la chirurgie ne peut pas être curative. Cela est tout d'abord dû à sa localisation, le cerveau est un organe complexe et la moindre erreur peut engendrer des dommages neurologiques graves et irréversibles. Ensuite, le caractère infiltrant de ces tumeurs empêche, la plupart du temps, la résection totale. À défaut d'être curative, la chirurgie cytoréductrice la plus large possible de la tumeur permet en premier lieu de réduire les symptômes dus à la surpression intracrânienne induite par la tumeur. Ce qui permet d'améliorer la qualité de vie des patients et, dans certains cas, d'augmenter le taux de survie. De plus, le fait de retirer du tissu néoplasique augmente la probabilité de réponse aux autres traitements (radiothérapie, chimiothérapie). Keles GE *et al.* le prouvent dans une étude menée en 2004 sur 119 patients atteints de GBM récurrents (cf. figure 6). Plus le volume résiduel de la tumeur est faible, plus la réponse au traitement par témozolomide est importante et le taux de survie est amélioré (30).

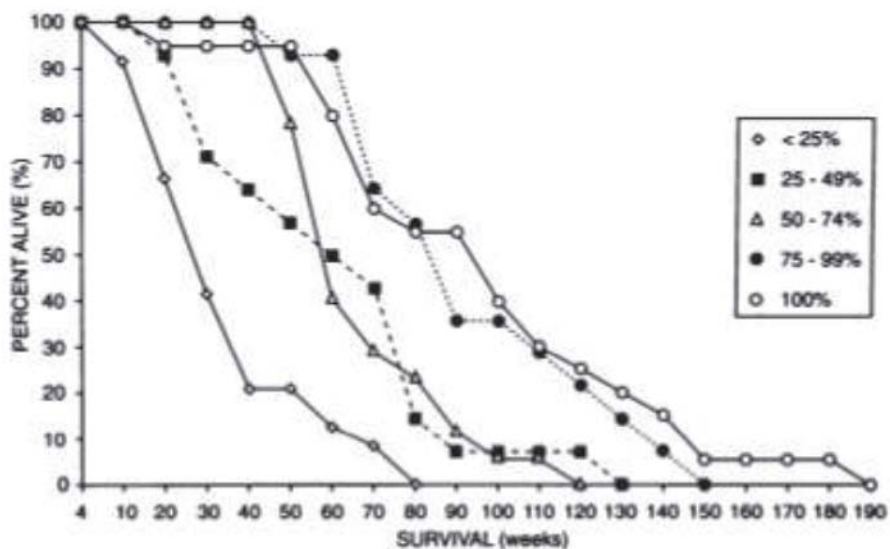


Figure 6 : Effet du pourcentage de résection sur la survie des patients. D'après Keles *et al.*, 2004 (30).

Il existe des essais cliniques comparant l'approche chirurgicale classique *versus* deux nouvelles approches innovantes.

**La première** est une chirurgie guidée par fluorescence avec l'acide 5- aminolévulinique (5-ALA an anglais) commercialisé sous le nom de Gliolan® en France. Le 5-ALA est un précurseur biochimique naturel de l'hémoglobine capable de s'accumuler dans les gliomes malins. Il permet d'augmenter la probabilité d'exérèse complète des tumeurs en aidant la visualisation de celles-ci après injection et sous lumière bleue (34).

**La deuxième** approche est l'utilisation d'implants imprégnés de carmustine (ou BCNU pour bis-chloroethylnitrosourea) commercialisé sous le nom de Gliadel®. La carmustine est un agent alkylant utilisé en chimiothérapie. Il est ici imprégné sur des sondes directement implantées dans la cavité de résection suivant une chirurgie cytoréductive (35).

Ces deux études ont montré des résultats satisfaisants.

En effet, l'étude 1 met en évidence une augmentation du taux de résection complète de la tumeur (65% dans le groupe 5-ALA contre 36% dans le groupe de chirurgie sous lumière blanche). Ceci a pour conséquence une augmentation du taux de survie sans progression à 6 mois (41% contre 21%) ainsi qu'une légère progression du taux de survie globale (15,2 mois contre 13,5 mois). D'une manière plus générale, une différence sur la survie globale selon la résection complète ou partielle de la tumeur a été démontrée sur la totalité des patients de l'étude. Pour les patients dont la tumeur a été enlevée totalement, la durée de survie moyenne est de 17,9 mois alors qu'elle est de 12,9 mois pour les patients avec une résection partielle (34).

L'étude 2 comparant l'utilisation d'implants de carmustine *versus* des implants placebo chez des patients atteints d'un gliome malin primaire, montre une survie moyenne supérieure dans le groupe traité avec les implants imprégnés que dans le groupe placebo. Plus spécifiquement, dans le groupe des patients ayant un glioblastome, la survie moyenne est de 14,5 mois contre 12,4 mois pour ceux avec résection complète de la tumeur ; et de 11,7 contre 10,6 mois pour le groupe avec résection partielle (35).

Ces 2 études montrent d'une part la relation entre étendue de la chirurgie et survie globale et, d'autre part, les résultats et bénéfices des nouvelles approches en chirurgie.

En plus de ces nouvelles approches, il existe aujourd'hui des aides techniques, comme l'IRM intra-opératoire, la neuronavigation et l'échographie qui permettent d'optimiser l'exérèse de la tumeur en la rendant la plus large possible.

## **2. Radiothérapie**

Aujourd'hui, la radiothérapie (RT) fait partie du traitement de référence pour les patients atteints d'un glioblastome. Elle est réalisée après la chirurgie ou la biopsie. Le délai optimal entre ces deux traitements n'a pas été défini de façon certaine mais a été évalué dans plusieurs études. Certaines concluent à un effet délétère si ce délai augmente (36, 37), alors que d'autres études ont montré que ce délai n'avait pas d'influence ou pouvait être bénéfique sur l'évolution de la tumeur (38, 39). Le délai entre la chirurgie et la RT doit être compris entre 4 et 6 semaines pour obtenir des résultats optimaux (40).

En utilisant la radiothérapie avec modulation d'intensité (RCMI), MacDonald et al. ont obtenu une meilleure distribution de dose en comparaison à une radiothérapie tridimensionnelle, avec une réduction des doses reçues par les organes à risque. Les volumes du tronc cérébral et du chiasma optique recevant des doses supérieures à 45 Gy étaient ainsi diminués respectivement de 31% ( $p = 0,004$ ) et 30,40% ( $p = 0,047$ ), alors que la couverture tumorale était meilleure. Dans l'étude rétrospective de Aherne et al., la durée médiane de survie était de 17,4 mois pour les patients irradiés avec modulation d'intensité à la dose de 60Gy en association avec du témozolomide.

La RCMI pourrait être utile pour diminuer la morbidité du traitement chez les survivants à long terme en diminuant les effets neurocognitifs tardifs. Les études évaluant une RCMI hypofractionnée en association avec du témozolomide ont montré que celle-ci était bien tolérée et ne diminuait pas la qualité de vie. Les doses utilisées étaient notamment de 60Gy en six

fractions, 60Gy en 20 fractions. La durée médiane de survie était similaire à celle observée après une radiothérapie standard.

L'hypofractionnement a un double avantage : en augmentant la dose par fraction, il augmente le nombre de cellules tumorales tuées et il diminue la repopulation tumorale en réduisant le temps de traitement. Cela est essentiel pour les glioblastomes, dont le temps de doublement est très court. Un temps de traitement plus court est aussi un avantage pour la qualité de vie des patients. La plupart des études réalisées sur l'hypofractionnement sont rétrospectives mais ne retrouvaient pas d'augmentation des effets secondaires. Les rechutes dans le volume peuvent être expliquées par l'insuffisance de la dose de 60Gy.(46)

Des études ont donc analysé l'impact d'une escalade de dose. L'essai de phase 98-03 du RTOG a montré que des doses allant jusqu'à 84Gy délivrées par une irradiation standard en association à une chimiothérapie par carmustine étaient faisables sans majoration de la toxicité ni impact sur la qualité de vie.

Un essai prospectif a analysé l'impact d'une radiothérapie guidée par une tomographie par émission de positons (TEP) à la fluoro-éthyl-L-tyrosine délivrant 72Gy et n'a pas retrouvé de bénéfice de survie. Il n'y avait en revanche pas plus d'effets secondaires. Dans l'essai de Tsien et al. , 38 patients recevaient lors de la RCMI des doses allant jusqu'à 81 Gy en association au témozolomide. Un premier volume recevait 60Gy en 30 fractions et un boost était délivré simultanément avec des doses allant de 66 à 81Gy. Seuls deux patients ayant reçu des doses de 78Gy ont été atteints d'une radionécrose. La dose maximale tolérable sans augmentation significative des complications était donc de 75Gy. La durée médiane de survie était de 20,1 mois (IC95 %;14-32,5). Il n'y avait pas de relation significative entre la durée médiane de survie et la dose reçue. La probabilité de rechute centrale était diminuée par une augmentation des doses ( $p = 0,05$ ). (47)

L'intérêt de la TEP à la méthionine était de prédire les zones à plus fort risque de récidive. Elle permettrait donc de repérer les zones nécessitant une dose plus importante. De

fortes doses délivrées (supérieures à 59,4 Gy) délivrées dans les zones subventriculaires permettraient un meilleur contrôle tumoral en détruisant les cellules souches cancéreuses. Le bénéfice est controversé car cette irradiation entraînerait en revanche une détérioration des fonctions cognitives chez les survivants à long terme.

Pour le moment, aucune escalade de dose n'est recommandée, l'utilisation de ces techniques et de l'hypofractionnement nécessite des études randomisées de plus fort niveau de preuve. Une revue de littérature sur la radiothérapie en conditions stéréotaxiques a conclu que cette technique n'avait pas lieu d'être lors de prise en charge initiale en dehors des essais thérapeutiques.(48)

### **3. Chimiothérapie**

L'agent le plus utilisé aujourd'hui dans la chimiothérapie des glioblastomes est le témozolomide ou Temodal®. Il est utilisé comme traitement de référence de façon concomitante et adjuvante à la radiothérapie depuis qu'une étude internationale menée par Stupp *et al.* en 2005 ait prouvé son efficacité. Un essai randomisé de phase III, incluant 573 patients de 15 pays différents, a comparé un groupe de patients traité par radiothérapie (60 Gy en 30 séances) et un groupe traité par RT et témozolomide (TMZ) pendant et après la RT. La dose de TMZ administrée était de 75 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour pendant six semaines pendant la phase concomitante, suivie d'une phase adjuvante de six cycles d'une durée de 5 jours à une dose de 150 à 200 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour, répétée tous les 28 jours. Les résultats ont montré un taux de survie à 2 ans de 10,4 % avec la RT seule et de 26,5 % avec RT et TMZ (cf. figure 7), ainsi qu'une médiane de survie de 12,1 et 14,6 mois respectivement. Ces différences significatives ont fait du TMZ le traitement de référence pour les GBM (2).

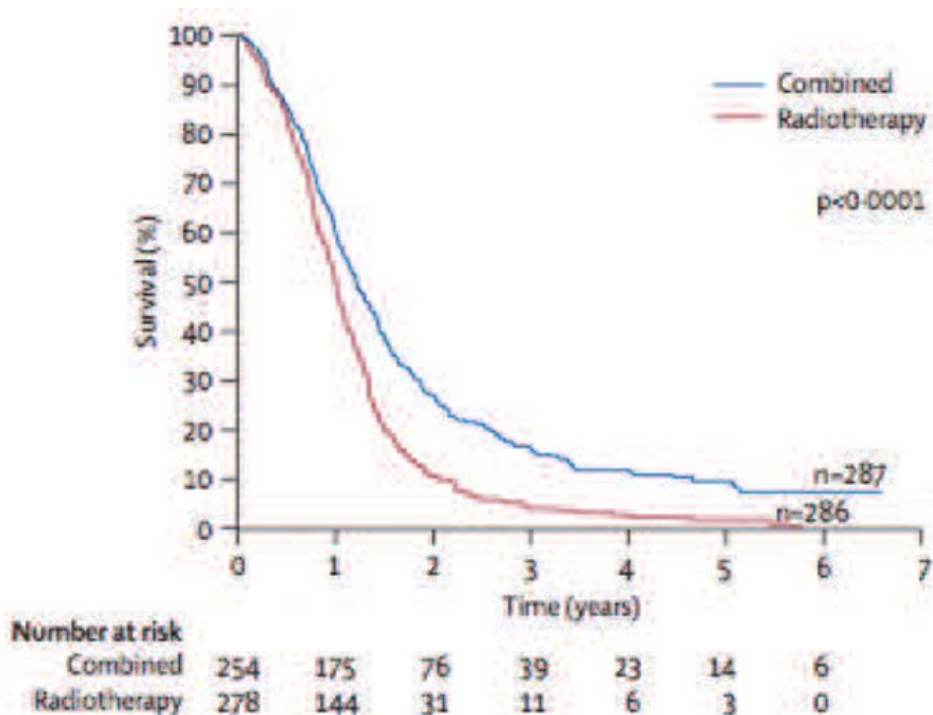


Figure 7 : Taux de survie globale des patients traités par radiothérapie seule (courbe rouge) ou par radiothérapie et témozolomide (courbe bleue). D'après Stupp *et al.*, 2005. (2)

Le témozolomide est un agent alkylant de l'ADN administré par voie orale. Il provoque une alkylation de la guanine en position O6 et N7 de l'ADN ce qui déclenche l'apoptose des cellules (49).

Un enzyme de réparation de l'ADN, le O6-méthylguanine-ADN-méthyltransferase (MGMT) permet de réparer ces lésions cytotoxiques en enlevant le groupement alkyl en position O6 de la guanine. Cette enzyme est associée à la résistance de la tumeur aux agents alkylants (50-53). En effet, il a été prouvé qu'une méthylation dans la région du promoteur MGMT entraînant une inactivation du gène MGMT (54) entraîne de meilleurs résultats sur la survie des patients traités par RT+TMZ. Hegi *et al.* a déterminé le statut méthylé ou non du promoteur MGMT des patients inclus dans l'essai de Stupp *et al.* (2) puis les a divisés en deux groupes. Les patients avec le promoteur MGMT méthylé et traités par radiothérapie et témozolomide avaient une survie médiane de 22 mois et un taux de survie à deux ans de 46 %, alors qu'ils n'étaient que de 15 mois et 23 % respectivement pour ceux traités avec la RT seule. Dans les groupes de patients avec le promoteur MGMT non méthylé et traités par RT+TMZ, la médiane de survie était

de 13 mois et le taux de survie à deux ans de 14 %, ceux traités par RT seule avaient une survie médiane de 12 mois et un taux de survie à deux ans inférieur à 2 % (55).

Dans l'essai randomisé de Roa et al. ,une radiothérapie accélérée de 40Gy en 15 fractions a permis une survie similaire à celle observée après une radiothérapie standard: 5,6 mois contre 5,1 mois ( $p = 0,57$ ). La dose optimale n'est pas déterminée. Une dose de 35 Gy en 10 fractions est aussi réalisable. L'essai de phase 3 de Malmström et al. (niveau de preuve 1), a randomisé 291 patients de plus de 60 ans en trois groupes : témozolomide (200mg/m<sup>2</sup> de j1 à j5 tous les 28 jours pendant six cycles), radiothérapie hypofractionnée de 34Gy dix fractions et radiothérapie de 60Gy en 30 fractions. La durée médiane de survie était plus longue avec le témozolomide (8,3mois) qu'avec la radiothérapie standard (6mois). La survie globale et la qualité de vie étaient similaires entre le groupe le témozolomide et la radiothérapie hypofractionnée

La recherche d'une méthylation de la MGMT peut aider à choisir entre chimiothérapie et radiothérapie. En cas de méthylation, il y avait des durées médianes de survie sans progression et de survie globale plus longues avec la chimiothérapie (9,7 contre 6,8mois ; HR=0,56;IC95%:0,69-1,38;  $p = 0,02$ ). En l'absence de méthylation ,la probabilité de survie sans progression était meilleure en cas de radiothérapie dans l'étude NOA-08, mais cela n'était pas retrouvé dans l'essai de Malmström et al. L'étude en cours de phase3 « Nordic gliomaadult » randomise des patients de plus de 60 ans entre trois traitements: radiothérapie hypofractionnée, radiothérapie normofractionnée ou chimiothérapie exclusive. Le bénéfice d'une radiothérapie hypofractionnée avec du témozolomide est discuté. Une étude rétrospective n'a pas retrouvé d'avantage à cette association par rapport à la radiothérapie seule. Les résultats d'une étude de phase3 (del'EORTC26062-22061) sont attendus. L'essai en cours ATAG de phase 2 cherche à évaluer l'efficacité de l'association du témozolomide et du bévacicumab chez les patients avec un indice de Karnofsky de moins de 70%.

### **3-1 Chimiothérapie concomitante :**

Le **témozolomide** est pris à jeun (ou 2 heures au moins après le repas précédent et 2 heures avant le repas suivant), une heure avant la radiothérapie, à la dose de 75 mg/ m<sup>2</sup>/jour, week-end compris pendant toute la durée de la radiothérapie (durée totale 42 jours).

Un **traitement anti-émétique** par sétron peut être proposé, au moins au début de la radiochimiothérapie, avec un relais secondaire par le métoproclamide ou la dompéridone pour éviter une constipation opiniâtre ou la survenue de céphalées liée au sétron.

Le risque faible mais réel d'aplasie grave et prolongée sous témozolomide justifie une **surveillance hebdomadaire de la numération formule sanguine** pendant la radiochimiothérapie.

Une **éruption cutanée** peut nécessiter l'arrêt définitif ou transitoire du témozolomide selon son importance. La reprise du traitement sous corticoïdes et antihistaminiques peut être tentée.

Une **lymphopénie** est fréquente mais ne doit pas faire interrompre le traitement.

Le **risque de pneumopathie sévère à *Pneumocystis Jiroveci*** (2 cas/66 patients dans l'étude de phase II de Stupp –2002) a conduit à la recommandation d'une antibioprophylaxie orale systématique par cotrimoxazole (BACTRIM® : 1 cp/jour 7j/7 ou BACTRIM FORTE® : 3 cp/semaine) pendant la période de radiochimiothérapie. Le BACTRIM® peut être arrêté pendant la phase adjuvante (Stupp, 2010), sauf si le risque reste important (lymphopénie < 300/mm<sup>3</sup> , corticothérapie à forte dose). Au prix de la prescription de BACTRIM, il n'a pas été observé de pneumopathie à *Pneumocystis* chez les 223 patients de l'étude pivot qui recevaient du témozolomide.

### **3-2 Chimiothérapie adjuvante :**

Elle est débutée 4 semaines après la fin de la radiochimiothérapie.

Le témozolomide est pris à jeun (ou à 2 heures du repas précédent et du repas suivant) à la dose de 150 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours pour la première cure. La dose doit être portée à 200 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 5 jours lors de la 2ème cure s'il y a une bonne tolérance hématologique. Les cures sont répétées tous les 28 jours pour une durée de 6 cycles.

Beaucoup d'équipes poursuivent le témozolomide sur un rythme mensuel au delà de 6 mois, notamment en cas de résidu tumoral stable sur l'imagerie. Cette attitude est confortée par une étude rétrospective canadienne qui montre une survie médiane de 16.5 mois quand le traitement adjuvant est arrêté après six cures contre 24.6 mois quand le traitement adjuvant est poursuivi plus longtemps (Roldán Urgoiti, 2012). La prolongation du traitement adjuvant n'est pas associée à une toxicité accrue. Le risque de myélodysplasie paraît faible même en cas de traitement prolongé.

Malgré les résultats obtenus avec le témozolomide, des progrès restent à faire car la durée de vie reste modeste. D'autres cytotoxiques sont en phases d'essais cliniques comme les nitrosourées dont la carmustine (BCNU), la lomustine (CCNU) et la nimustine (ACNU) ou des inhibiteurs de topoisomérase I comme le topotécan ou l'irinotécan, utilisés seuls ou en association avec d'autres médicaments comme le bévacizumab (19, 57).

#### **4. Nouvelles thérapies**

Les progrès réalisés notamment en chirurgie ainsi que les résultats obtenus jusqu'à présent n'étant pas suffisants et les biotechnologies étant en plein essor, les chercheurs se tournent désormais vers des thérapeutiques ciblées. Cela est également vrai pour tous les autres types de pathologies. Actuellement, plus de 800 médicaments biologiques sont en développement (cf. figure 8) ciblant plus de 100 maladies. Parmi ces produits biologiques en développement, 352 concernent le cancer, dont 11 ont comme indication le glioblastome et 7 le gliome.

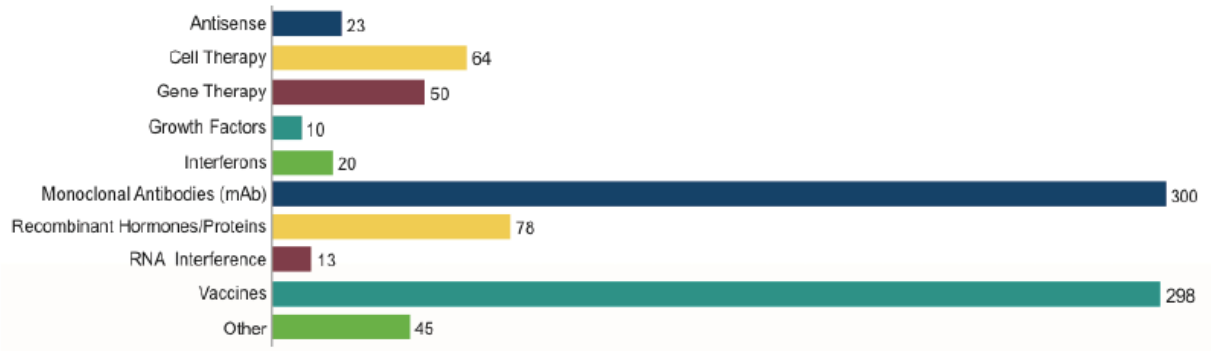


Figure 8 : Médicaments biologiques actuellement en développement.

De nombreux mécanismes sont en cause dans la résistance des glioblastomes à la chimiothérapie. L'un d'entre eux ayant déjà été cité est la non-méthylation de la zone promoteur du gène codant pour la protéine MGMT.

Les voies de signalisation du GBM entrent également en jeu et sont les cibles de la plupart de ces molécules (cf.figure 9). Ces cibles et les molécules thérapeutiques associées seront développées dans la partie suivante.

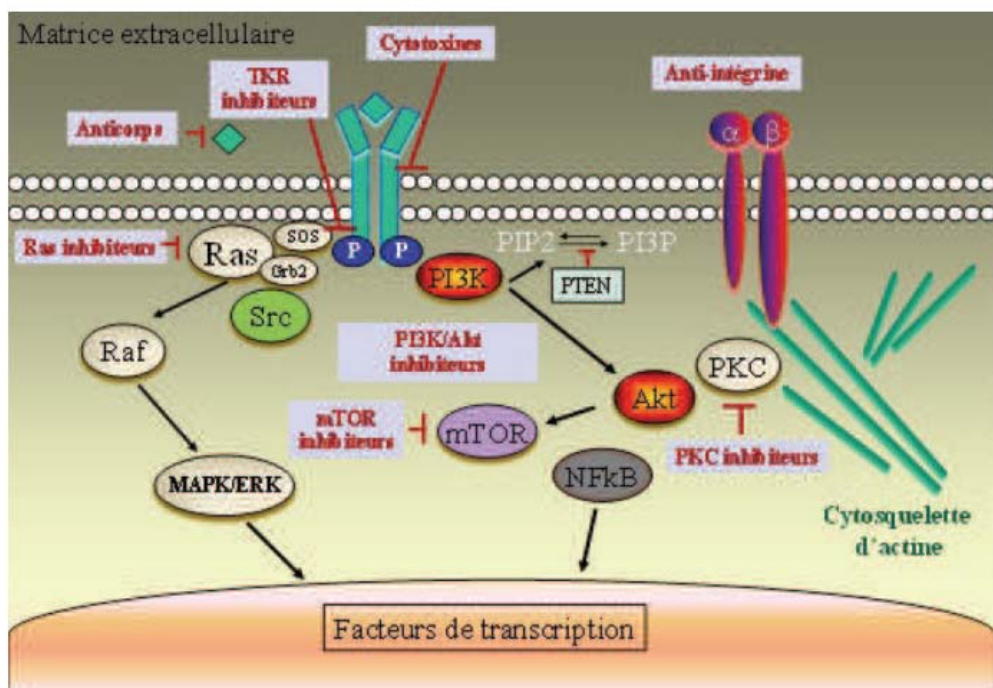


Figure 9 : Voies de signalisation impliquées dans la pathogénèse du glioblastome et thérapies ciblées associées. D'après Dedjid *et al.*, 2009 (58).

Les médicaments de thérapie ciblée ne sont pas utilisés seuls mais en combinaison avec le traitement standard. Ils ne font pas (encore) partie de ce schéma mais l'espérance de vie restant faible, les patients sont, en général, encouragés à participer à des essais cliniques innovants.

#### **4-1 Cibler EGFR**

L'EGFR est une des cibles les plus étudiées à l'heure actuelle puisque il est à l'origine de l'activation de voies de signalisation en cause dans la tumorigenèse du GBM. De plus son gène est muté dans 40 à 50 % des cas, il est amplifié dans 40 à 60 % des GBM. Ces mutations sont surtout observées dans les GBM I. Il s'agit d'un récepteur de tyrosine kinase, membre de la famille des protéines Her/Erb.

##### **a. Inhibiteurs de EGFR ou inhibiteurs de tyrosine kinase (KTI)**

Les premières molécules développées et dirigées contre l'EGFR sont des inhibiteurs spécifiques de ce récepteur. Elles agissent en bloquant un domaine intracellulaire ATP. Les deux molécules les plus étudiées sont l'erlotinib (Tarceva®) et le gefitinib (Iressa®). Elles ont été étudiées dans des essais de phases I et II.

Seulement 10 à 20 % des patients répondent à ce traitement, il semblerait que l'efficacité de ces molécules soit associée à un profil moléculaire particulier avec coexpression de EGFRvIII et de PTEN par la tumeur. Plusieurs études ont tenté de montrer un lien avec l'efficacité des traitements, le statut de EGFR (sauvage ou muté EGFRvIII), la surexpression ou amplification de EGFR et la présence de PTEN intact mais sans réponse claire (59–61), avec des résultats parfois contradictoires (62, 63). De plus, les résultats de ces études ne sont pas encourageants avec un taux de survie sans progression à 6 mois inférieur au traitement par témozolomide ou carmustine, 11,4 % avec erlotinib contre 24 % avec TMZ ou BCNU dans l'étude de van den Bent *et al.* (59).

Vingt-quatre essais cliniques sont en cours évaluant l'erlotinib seul ou en combinaison dans des études de phase I et II et dix pour le gefitinib. Ces deux molécules sont prises oralement (clinicaltrials.gov, avril 2012).

**b. Anticorps anti-EGFR**

Deux anticorps anti-EGFR principaux sont en phases I à III d'étude, le nimotuzumab (Theraloc<sup>®</sup>) et le cetuximab (Erbix<sup>®</sup>). Le nimotuzumab est une immunoglobuline G1 (IgG1) humanisée capable de se lier avec spécificité et une haute affinité à l'EGFR et de bloquer la liaison des facteurs de croissance, inhibant ainsi l'activation des voies de signalisation sous-jacentes. Le cetuximab est un anticorps chimérique ayant les mêmes propriétés. Ils sont administrés par voie intraveineuse, le cetuximab à une posologie de 400 mg/m<sup>2</sup> à la première injection puis 250 mg/m<sup>2</sup> chaque semaine.

L'avantage est que les anticorps sont bien tolérés mais leur activité reste limitée (64). Une étude clinique de phase III comparant un traitement standard avec radiothérapie, Témzolomide et nimotuzumab à un traitement standard sans nimotuzumab est actuellement en cours (NCT00753246, clinicaltrials.gov).

Quatre autres essais cliniques de phases I et II évaluent le cetuximab, seul ou en combinaison avec d'autres médicaments.

**4-2 .Cibler les voies de signalisation :**

La liaison des facteurs de croissance à leurs récepteurs vus précédemment implique l'activation de ces derniers et de plusieurs voies de signalisation (cf. paragraphe 1.5. Génétique de la partie 1). La transmission du signal intervient par le recrutement de nombreux effecteurs et aboutit à la dérégulation de la prolifération cellulaire, de la différenciation et de la croissance cellulaire. Tous ces effecteurs sont donc des cibles potentielles pour de nouvelles thérapies (cf. figure 9).

**a. Voie Ras/MAPK**

Une surexpression de Ras est observée dans la majorité des GBM. (68) Elle est activée par une farnesyl transférase en Raf activée (kinase sérine/thréonine).

Raf phosphoryle une kinase MEK (mitogen-activated protein kinase kinase) qui active MAPK (ou ERK) et induit des facteurs de transcription nucléaires et donc une dérégulation des processus cités précédemment (69).

Des inhibiteurs de farnesyl transférase comme le tipifarnib (Zarnestra®) et le lonafarnib (Sarasar®) ont été développés mais ils ne montrent qu'une faible activité (70, 71).

Le sorafenib, un inhibiteur de Raf et de PDGFR, ayant également des propriétés antiangiogéniques par inhibition de VEGFR, donne des résultats encourageants *in vitro* et chez l'animal. Une médiane de survie de 44 jours a été observée chez des souris ayant été implantées avec des tumeurs intracrâniennes et traitées par sorafenib administré oralement, alors que dans le groupe de souris non traitées, elle n'est que de 12 jours (72, 73).

Une douzaine d'études cliniques de phases I et II sont actuellement en cours concernant le sorafenib, six pour le tipifarnib et quatre pour de lonafarnib, ils sont évalués seuls ou en association.

#### **b. Protéine kinase C (PKC)**

L'activation des PKC permet la phosphorylation d'effecteurs comme Raf, ce qui active la voie MAPK citée au-dessus (74). La prolifération des gliomes malins est corrélée à l'activité des PKC (75).

Deux molécules ciblant les PKC sont étudiées, le tamoxifène, et l'aurine.

Le tamoxifène est un anti-oestrogène synthétique déjà utilisé pour traiter le cancer du sein. Outre son effet sur les récepteurs aux oestrogènes, il peut entre autre inhiber les PKC (76). Cependant les résultats des études ne sont pas encourageants car l'efficacité du tamoxifène n'a pas été prouvée. L'étude clinique de phase II menée par Spence *et al.* a été stoppée, faute d'efficacité du traitement (77, 78). L'enzastaurine interfère également avec les PKC. Des études précliniques ont démontré les effets antiprolifératifs et anti-angiogéniques sur des gliomes malins (79). Il est bien toléré (80) et a montré des résultats prometteurs dans des études de phase II. Cependant une étude de phase III a montré que l'efficacité de l'enzastaurine n'était pas supérieure à celle de la lomustine seule.(81)

Quatre études cliniques de phase II sont en cours (clinicaltrials.gov) pour le tamoxifène et six pour l'enzastaurine dont un en phase III évaluant l'enzastaurine seule contre la lomustine (NCT00295815).

**c. Voie PI3K/Akt**

Comme nous l'avons vu précédemment, la voie PI3K est une voie importante dans le développement malin des gliomes, par le biais d'altérations génétiques (mutation de PTEN). De plus, l'activation de cette voie conférerait une résistance des GBM à la radiothérapie et au temozolomide. PI3K et Akt ont donc fait l'objet de recherches en tant que cibles potentielles.

Les études menées sur des inhibiteurs potentiels de Akt (perifosine et nelfinavir) ou de PI3K (LY294002) sont controversées. Certaines montrent une augmentation de la sensibilité à la RT et au TMZ (82, 83) alors que d'autres prouvent le contraire (84).

Trois essais phases I et II sont en cours pour le nelfinavir associé au traitement standard (RT+TMZ), un pour la perifosine en phase I/II en association avec le temsirolimus.

**d. Inhibiteurs de mTOR**

mTOR est un effecteur activé par Akt, il permet la phosphorylation de la protéine ribosomale S6 par la protéine kinase S6. Ceci permet d'initier la traduction.

Plusieurs inhibiteurs de mTOR ont été développés, dont les trois plus importants sont le sirolimus (Rapamune®), le temsirolimus (Torisel®) et l'everolimus (Afinitor®). Cependant les résultats n'ont pas montré de prolongation de durée de vie pour les patients comparativement au traitement standard, malgré une bonne tolérance au traitement (85-88).

Quatorze études cliniques de phases I et II sont en cours pour le temsirolimus, dix pour l'everolimus et quatre pour le sirolimus.

**4-3 Cibler l'angiogenèse :**

L'angiogenèse est une cible de choix pour ces nouvelles thérapies ciblées car le GBM est l'une des tumeurs les plus vascularisées.

**a. Cibler VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)**

Le VEGF est impliqué dans la pathogenèse du GBM où il est généralement exprimé mais pas dans les gliomes de bas grade (89). Des études ont prouvé que l'inhibition de VEGF inhibait

la croissance des gliomes et permettait une régression des vaisseaux sanguins (90, 91). L'angiogenèse est induite par l'activation de VEGFR suite à la liaison de VEGF.

La synthèse de VEGF est activée et régulée par deux voies. La première est celle de l'hypoxie, présente dans le microenvironnement des tumeurs et induisant la production de VEGF (92). La deuxième est la voie de l'EGFR qui active la voie PI3K/Akt/mTOR, ce qui induit la production de VEGF (93). Cette production peut également être augmentée en induisant la transcription d'ARNm par activation de la zone promoteur VEGF par l'EGFR (94).

#### *a-1 Inhibiteurs de VEGFR*

Plusieurs inhibiteurs de tyrosine kinase ont été testés, dont le cediranib (Recentin® ou AZD2171), le vandetanib (Zactima® ou ZD6474) et le vatalanib (PTK787/ZK22584). Ces inhibiteurs sont bien tolérés (95, 96). Une étude de phase II évaluant le cediranib en monothérapie a montré des résultats encourageants avec une survie sans progression à 6 mois (PFS-6) de 25,8% contre 9 à 12 % avec un traitement standard (97).

Des essais cliniques sont en cours afin d'évaluer l'efficacité de ces inhibiteurs dont dix essais pour le cediranib (un en phase III), cinq pour le vandetanib et trois pour le vatalanib. Ils sont évalués seuls ou en association.

Des KTI de l'EGFR ont également montré leur efficacité en diminuant l'angiogenèse : le sorafenib (Nexavar®) cité précédemment (cf. paragraphe 2.1 Voie Ras/MAPK) et le sunitinib (Sutent®). Le sunitinib a montré une efficacité limitée dans un essai de phase I en combinaison avec l'irinotécan avec un taux de PFS-6 à 24 % (98).

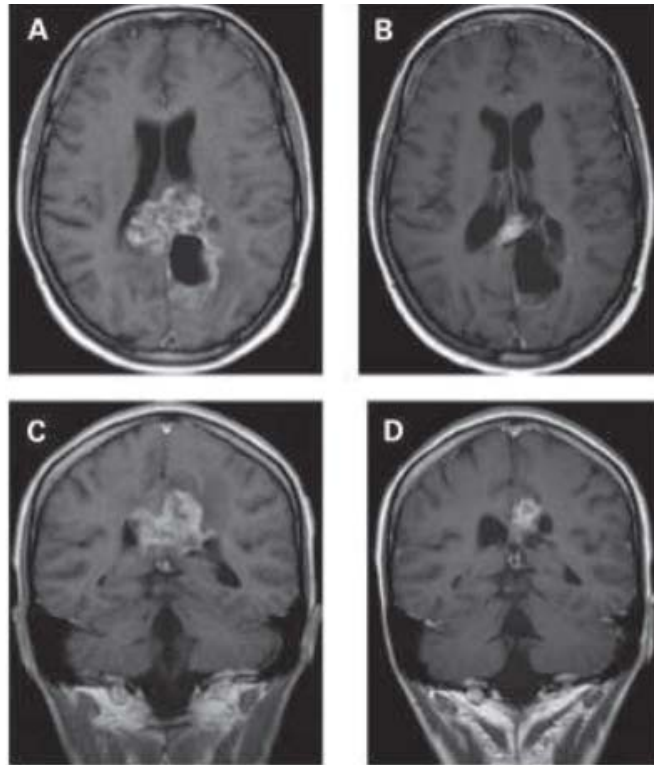
#### *a-2. Anticorps anti-VEGF*

Le bevacizumab (Avastin®) est le médicament de thérapie ciblée le plus évalué et utilisé actuellement en association avec le traitement standard. Il a été reconnu par les autorités de santé américaines (Food and Drug Administration) comme traitement dans les GBM récurrents.

Le bevacizumab est un anticorps monoclonal humanisé de type IgG1 qui se lie spécifiquement à VEGF et l'empêche d'activer VEGFR et donc l'angiogenèse.

Vredenburgh *et al.* ont mené la première étude évaluant l'efficacité du bevacizumab en association avec l'irinotécan. Cette étude a montré une PFS-6 de 36 % (99). Les résultats de l'imagerie médicale sont encourageants (cf. figure 10). Cependant, la légitimité de l'irinotécan en association avec le bevacizumab a été mise en cause. Dans une étude, Prados *et al.* ont conclu à une efficacité limitée de l'irinotécan utilisé seul avec une PFS-6 de 15,7 % et une toxicité importante (100). De plus, Kreils *et al.* ont montré des résultats similaires à Vredenburgh mais en évaluant le bevacizumab seul (PFS-6 de 29 %) (101).

L'adjonction de bévacizumab (Avastin) à la radiochimiothérapie avec témozolomide en première ligne a été évaluée par l'essai AVAGLIO. Cet essai randomisait la radiochimiothérapie avec témozolomide concomitant et adjuvant (bras témoin) contre le même schéma avec adjonction de bévacizumab (bras expérimental). L'anticorps anti-VEGF était donné à la dose 10 mg/kg tous les 14 jours pendant la radiochimiothérapie et pendant la phase adjuvante. La durée de survie sans progression est significativement augmentée de 4.4 mois (10.6 mois vs. 6.2 mois) dans le bras expérimental. La durée de vie avec un index de Karnofsky supérieur à 70 est plus longue et la dose de corticoïdes est plus faible que dans le bras expérimental. La toxicité de grade III et IV et le nombre d'événements indésirables graves ne sont pas significativement plus importants que dans le bras expérimental. Les données sur la survie globale ne sont pas matures et sont attendues courant 2013. La possibilité de cross over devra être prise en compte dans l'interprétation des courbes de survie globale. Il faut attendre les décisions des instances de régulation et une éventuelle autorisation de mise sur le marché dans l'indication glioblastome.



**Figure 10 : IRM d'un patient atteint d'un glioblastome multiforme et traité par bévacizumab et irinotécan. IRM en pondération T1 après injection de produit de contraste avant traitement (A et C) et après 4 cycles de traitement (B et D). D'après Vredenburgh *et al.*, 2007 (99).**

**b. Thalidomide et dérivés :**

Le thalidomide a des propriétés anti-angiogéniques et anti-tumorales (102–103). Le thalidomide en combinaison avec le TMZ a montré une tolérance acceptable et une bonne efficacité avec une survie médiane de 73 semaines (104). Un dérivé du thalidomide, le lénalidomide (Revlimid®) montre également des résultats encourageants.

Onze études sont en cours pour le thalidomide et cinq pour le lénalidomide.

**c. Inhibiteurs d'intégrines :**

Les intégrines sont des récepteurs d'adhésion cellulaire avec un domaine transmembranaire. Elles sont composées d'une sous-unité  $\alpha$  et d'une sous-unité  $\beta$ . Il en existe 24 différentes se distinguant par leur spécificité de liaison et la taille de leurs sous-unités. Les intégrines spécifiques  $\alpha V\beta 3$  et  $\alpha V\beta 5$  sont présentes à la fois sur les cellules endothéliales et

tumorales et impliquées dans l'angiogenèse. Les intégrines sont également impliquées dans la migration, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaire.

Le cilengitide est un inhibiteur des intégrines  $\alpha V\beta 3$  et  $\alpha V\beta 5$ , il est administré par voie intraveineuse (IV). Les résultats des études cliniques se sont révélés prometteurs en combinaison avec le témozolomide avec un taux de PFS-6 de 69% et de PFS-12 de 33 %. La médiane de survie globale était de 16,1 mois (105). Dans cette étude également, les patients avec la zone promoteur du gène MGMT méthylée avaient une espérance de survie supérieure aux autres patients (cf. figure 11).

Une étude clinique de phase III (NCT00689221) est en cours ainsi que onze autres évaluant le cilengitide seul ou, dans le plus grand nombre d'études, en combinaison avec d'autres traitements.

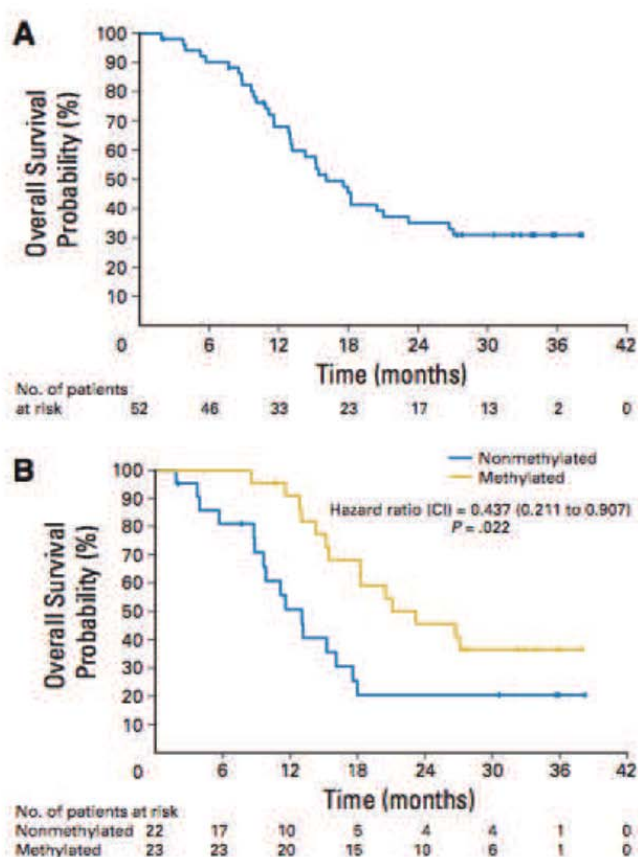


Figure 11 : Courbes de survie globale de tous les patients (A) et en fonction du statut MGMT (B). D'après Stupp *et al.*, 2005 (105).

**d. Interférons (IFN)  $\alpha$  et  $\beta$  :**

L'interféron  $\alpha$  a été testé dans une étude de phase III en combinaison avec la carmustine (BCNU) (106), après avoir prouvé son efficacité dans des études précédentes (107–108). Cependant les résultats de l'essai de phase III mené par Buckner *et al.* n'ont pas été concluants puisque l'IFN- $\alpha$  n'a pas prouvé d'augmentation de la durée avant progression ou de la survie globale des patients. L'IFN- $\alpha$  a également été testé en combinaison avec d'autres agents, mais sans prouver son efficacité.

**e. Inhibiteurs de COX-2 :**

La cyclo-oxygénase 2 (COX-2) est une enzyme capable d'induire la formation de prostaglandines. Le fait qu'elle soit exprimée dans les gliomes est corrélé avec leur degré de malignité et est associée à une durée de survie plus faible (111). Les inhibiteurs de la COX-2 dont le celecoxib (Celebrex®), généralement utilisé pour leurs propriétés anti-inflammatoires, ont des propriétés anti-angiogéniques et anti-tumorales (112–113).

Les résultats obtenus au cours de deux études de phase II sont mitigés.

Une première étude a montré que l'addition de celecoxib au TMZ et thalidomide n'apportait pas de bénéfice au traitement (114). Alors que Reardon *et al.* ont obtenu des résultats encourageants en associant le celecoxib à l'irinotécan (PFS-6 de 25,1% et médiane de survie globale de 31,5 mois) (115).

**f. Endothélines :**

Les récepteurs endothéline-A (ET-A), spécifiques aux endothélines 1 (ET-1) sont très présents dans les glioblastomes (116). L'ET-1 est un facteur de croissance cellulaire important, elle est impliquée dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Atrasentan est un inhibiteur sélectif du récepteur ET-A développé pour bloquer la liaison de l'ET-1 à l'ET-A, inhibant ainsi la prolifération cellulaire et l'angiogenèse durant la croissance des gliomes (117).

#### **4-4 Thérapie génique :**

Dans le cadre des cancers, le but de la thérapie génique est de remplacer un gène suppresseur muté ou délété ou d'insérer un nouveau gène oncogène au sein des tumeurs. Dans le cas des GBM, les gènes principalement ciblés sont les gènes p53 et PTEN. Ils sont généralement introduits dans les cellules grâce à des virus servants de vecteurs. Des études prouvent leur efficacité *in vitro* ou chez l'animal mais les résultats chez l'homme sont encore décevants.

Un essai de phase I a montré que la transduction de p53 avec un adénovirus ne montrait pas de toxicité mais les virus restaient près du point d'injection et les cellules tumorales n'intégraient pas le gène (123).

#### **4-5 Vaccination :**

Des antigènes associés aux tumeurs (TAAs) sont maintenant connus et caractérisés. Ils peuvent être reconnus par notre système immunitaire. En les injectant chez les patients, il est donc possible de provoquer une réponse immunitaire, mais de faible niveau, chez les patients atteints de GBM. Ces TAA se lient aux molécules du CMH (Complexe Majeur d'Histocompatibilité) et sont alors reconnus par les lymphocytes T.

Plusieurs types de vaccins ont été et sont évalués, des vaccins de lysats de cellules tumorales ou à base de peptides mais également des vaccins de cellules dendritiques que nous allons développer. Les cellules dendritiques sont les cellules présentatrices d'antigène (CPA) les plus efficaces pour l'activation des lymphocytes T (LT). Elles expriment des molécules du CMH I et II en grande quantité. (124)

Des techniques de pulsation des cellules dendritiques avec des antigènes ou des protéines permettent d'induire une réponse primaire T spécifique impliquant les cellules T naïves au repos ainsi que les cellules CD4+ (LT helpers) et CD8+ (LT cytotoxiques). Cela se fait *in vitro*, avant injection intradermique. Au travers de deux études de phase I, Yu *et al.* ont testé des cellules dendritiques ayant subi une pulsation avec des peptides du CMH I. Les patients ont montré une réponse médiée par les CD8+ dans 57% des cas.

Dans la seconde étude, ils ont utilisé des lysats de cellules tumorales pour la pulsation des cellules dendritiques et 60 % des patients montraient une réponse des CD8+. La médiane de survie globale était de 133 semaines contre 30 semaines pour les patients dans le groupe traité par chirurgie et radiothérapie uniquement (125, 126).

Les résultats de ces études étant encourageants, d'autres études ont cherché à déterminer la localisation optimale du point d'injection et un schéma d'injection induisant la meilleure réponse immunitaire. Une étude de phase I a montré que les patients avec des injections intratumorale et intradermique avaient une survie plus longue que les patients avec injections intradermiques seules (127). Dans une autre étude de phase I évaluant trois schémas vaccinaux, les patients avec le schéma le plus rapide avaient une survie sans progression supérieure aux autres groupes (128). Le rindopepimut (ou CDX- 110) est un vaccin peptidique dirigé contre le mutant EGFRvIII de EGFR qui a montré son efficacité en augmentant les durées de survie sans progression et de survie globale des patients (129). Il est actuellement évalué dans un essai clinique phase II en association avec le bévacizumab et dans un essai de phase III.

## **5. Traitement symptomatique :**

le traitement de l'oedème péri tumoral est préconisé s'il existe des signes d'HTIC ou un effet de masse radiologique. Il repose sur la corticothérapie et principalement sur l'utilisation de dexaméthazone à raison d'1 mg/kg ou plus si nécessaire en fonction de l'état clinique. L'adjonction d'un traitement protecteur gastrique bloqueur de récepteurs H2 est recommandée en périopératoire et en particulier en cas de facteurs prédisposant au développement d'ulcère (anti-coagulant, AINS, patient âgé, antécédent d'ulcère).

Un traitement anti-épileptique est généralement institué dans la période périopératoire. Il faut éviter la phénitoïne (Dihydan®), le valproate de sodium (Depakine®) et la carbamazépine

(Tegretol®) qui peuvent avoir une interférence avec la chimiothérapie au niveau hépatique ou hématologique et utiliser plutôt le levotiracetam (Keppra®) . En cas d'épilepsie révélatrice, la

mise en place d'un traitement anti-comitial est recommandée et poursuivie par la suite. Il n'y a pas de preuve que le traitement anti-épileptique prophylactique soit bénéfique au patient.

Le risque thromboembolique est augmenté de 20 à 30 % chez les patients atteints d'un glioblastome. L'utilisation des héparines de bas poids moléculaires est recommandée.

Toutes ces études ont montré un réel bénéfice sur la survie des patients sans toxicité. Actuellement seize essais cliniques évaluent l'efficacité de la vaccination par les cellules dendritiques dont sept en phase II et une en phase III.

Parmi tous les médicaments de thérapie ciblée cités dans cette partie, seul le bevacizumab a été reconnu comme traitement contre le glioblastome.

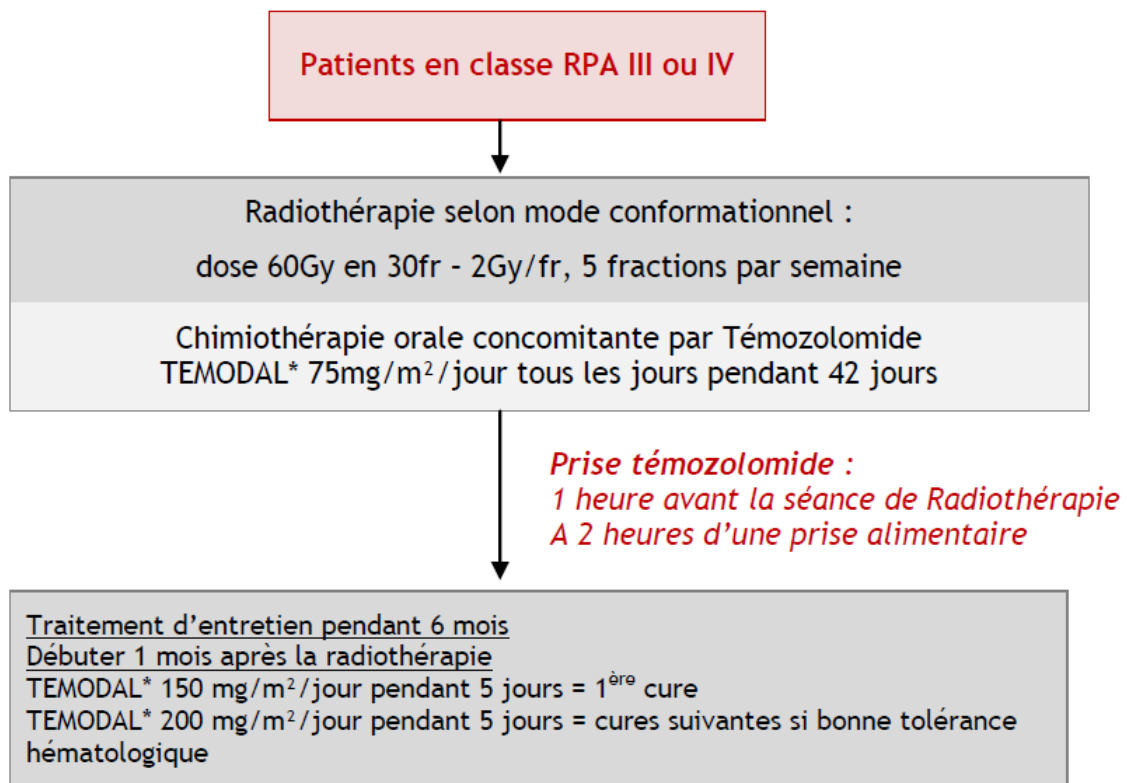
Les autres sont tous encore dans différentes étapes de la recherche clinique, de la phase I à la phase III. Sept autres médicaments donnent des résultats satisfaisants et sont actuellement en phase III, à savoir le cediranib, l'enzastaurine, le cilengitide, l'imatinib, le nimotuzumab, le rindopepimut et le trabedersen.

## **II. Indications :**

L'examen clinique, un mini-mental test (MMSE) et le compte rendu opératoire permettent de classer le patient dans une des **classes RPA** (*recursive partitioning analysis* modifiée par l'EORTC; Mirimanoff, 06) (Annexe III).

### **1. de première ligne :**

- **Les patients appartenant aux classes RPA III et IV** doivent être traités (standard) selon le **schéma de Stupp** (Stupp, 2005) associant une radiothérapie conformationnelle à un traitement concomitant par le témozolomide oral (TEMODAL®). La radiothérapie doit être débutée dans un délai maximum de 6 semaines après le geste chirurgical.



- **La conduite à tenir est moins définie pour les patients appartenant aux classes RPA V et VI .** Une classification RPA simplifiée du RTOG a été publiée en 2011 (Li, 2011). Cette classification est basée sur l'âge, l'index de Karnofsky, l'étendue de la résection tumorale et les fonctions neurologiques. Tous les patients ont reçu une radiothérapie à dose antitumorale. La nouvelle classification regroupe les classes V et VI qui ont la même médiane de survie globale de 7.5 mois avec une survie à 12 mois de 28 %. La survie est probablement moindre pour les patients n'ayant pas pu être irradiés mais les chiffres exacts ne sont pas connus.

Les patients appartenant à la classe RPA V –VI ne tirent qu'un bénéfice marginal mais non nul (augmentation modérée du pourcentage de longs survivants) de l'association témzolomide + radiothérapie (Stupp, 2009). Il peut donc leur être proposé :

- soit l'association témzolomide + radiothérapie pour les patients les plus jeunes ayant un statut général et neurologique suffisant,

- soit une radiothérapie seule en fractionnement classique ou sous une forme hypofractionnée concentrée, notamment pour les patients âgés, selon l'état général,
- soit la mise en place de soins palliatifs sans traitement spécifique à visée oncologique,
- soit l'inclusion dans un essai thérapeutique stratégique de première ligne. L'essai TEMOBEVA va tester l'association témozolomide-bévacizumab en néo-adjuvant chez les patients en classe RPA V-VI avec une radiochimiothérapie décalée chez les patients répondeurs.

- **Particularités des patients âgés :**

L'essai de Stupp était limité aux patients d'âge inférieur ou égal à 70 ans. Les propositions pour les personnes de plus de 70 ans sont uniquement des avis d'experts.

**La chirurgie** peut être proposée aux patients âgés après discussion en RCP et évaluation gériatrique. Des facteurs pronostics défavorables en pré-opératoire peuvent inciter à l'abstention chirurgicale : indice de Karnofsky < 80, BPCO, déficit moteur, trouble phasique, déficit cognitif, tumeur de plus de 4 cm. L'intérêt propre de la résection chirurgicale par rapport à la biopsie fait l'objet d'une étude randomisée en cours soutenue par un PHRC (Pr Cornu : Etude de phase III évaluant l'efficacité de la chirurgie dans le traitement des gliomes malins supratentoriels pour les sujets de 70 ans et plus).

En complément de la chirurgie ou de la biopsie, il peut être proposé pour les patients de plus de 70 ans, selon leur état général et neurologique :

- soit le **schéma de Stupp standard** avec témozolomide et radiothérapie en schéma classique (60 Gy en 30 fractions) pour les patients âgés sélectionnés, en bon état général et neuro-cognitif. Une alternative est de **contracter la radiothérapie** (40 Gy en 15 fractions) **avec le témozolomide** concomitant et adjuvant qui donne des résultats satisfaisants en phase II (Minniti, 2012),

- soit une **radiothérapie seule** :
  - soit 50 Gy en 25 fractions de 2 Gy qui se révèle plus efficace que les soins palliatifs.
  - soit 40,5 Gy en 15 fractions de 2,7 Gy ce qui paraît équivalent en termes de résultat à 60 Gy en 30 fractions.
  
- soit du **témozolomide seul** :
  - l'étude TAG a évalué en phase II une chimiothérapie par Témzolomide dans le traitement des gliomes malins supratentoriels des sujets de 70 ans et plus, présentant un état fonctionnel altéré avec IK <70 (Gállego Pérez-Larraya , 2011). La tolérance a été satisfaisante ; une amélioration des symptômes a été observée chez 33 % des patients. La survie semble prolongée par rapport à une série historique utilisant les seuls soins palliatifs,
  - l'Etude Nordic Glioma a montré une survie équivalente entre radiothérapie versus chimiothérapie exclusive par témozolomide chez les patients de plus de 60 ans.
  
- le statut MGMT peut aider à choisir entre la radiothérapie et le témozolomide. L'essai NOA-08 compare la radiothérapie seule au TMZ administré selon un protocole intensifié ; l'étude a montré que les patients méthylés tiraient bénéfice du TMZ, alors que les patients non méthylés répondent mieux à la radiothérapie.

L'inclusion dans l'essai EORTC 26062-22061 est recommandée pour les centres participant. Cet essai de phase III concerne les sujets de plus de 70 ans. Il randomise la radiothérapie accélérée seule (40 Gy en 15 fractions) contre la radiothérapie accélérée (40 Gy) associée au témozolomide concomitant et adjuvant.

## 2. Traitement des récives :

La **récidive** (progression tumorale vraie) doit être différenciée d'une **pseudo-progression (PP)** qui survient de 1 à 12 semaines après une radiochimiothérapie avec témozolomide (jusqu'à 40 % de PP dans certaines séries). La pseudo-progression n'est pas de mauvais pronostic (66). 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 récidive les patients dans les 12 semaines qui suivent la fin de la radiothérapie chez qui le diagnostic de pseudo-progression est possible (67).

La **stratégie thérapeutique** devant une récidive doit être discutée en RCP.

1. Une **reprise neurochirurgicale** : doit être discutée à chaque fois qu'une résection large peut être proposée et que l'état clinique le permet. La chirurgie semble bénéfique chez des patients sélectionnés. 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.
2. L'**insertion d'implants de carmustine** : (GLIADEL®) est inscrite dans l'AMM en seconde ligne. Dans une étude randomisée portant sur 222 patients ayant bénéficié d'une réintervention, la survie médiane a été significativement plus longue pour les patients traités par le polymère chargé de carmustine (31 semaines) que pour les patients recevant le polymère chargé de placebo (23 semaines) (Brem, 1995). La tolérance était identique dans les deux groupes. Néanmoins, le bénéfice du GLIADEL® en récidive n'est pas retenu par la méta-analyse Cochrane (Hart, 2011).
3. Une **ré-irradiation** : peut être discutée, en conditions stéréotaxiques, en tenant compte de la dose déjà délivrée et du délai (Noël, 2004; Combs, 2005; Patel, 2009 ; Fogh 2010). L'apport de la ré-irradiation par rapport à la prise en charge

médicale exclusive mériterait d'être évalué par une étude randomisée. Les aspects techniques de la réirradiation devraient faire l'objet d'une recherche de consensus avant cette étude.

A titre d'exemple, il est proposé par l'équipe de Dijon, une irradiation uniquement sur la zone prenant le contraste en T1 gadolinium avec une marge de 5mm ; 30 Gy en 5 fractions de 6Gy.

#### ***4. Chimiothérapie et traitements ciblés de 2ème ligne :***

Pour les patients éligibles, l'inclusion dans les essais thérapeutiques est souhaitable. Les patients porteurs de tumeurs cérébrales peuvent participer aux essais de phase 1.

Hors essais et 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 :

**\* Reprise du témozolomide** s'il y a eu un intervalle libre entre l'arrêt du schéma adjuvant et la récurrence

- **soit à dose standard** = 150–200 mg/m<sup>2</sup>/j x 5 jours toutes les 4 semaines,
- **soit sous forme intensifiée**. Ces schémas ont été proposés dans le but de saturer la MGMT et de limiter ainsi la résistance au témozolomide. Cependant la preuve de leur efficacité supérieure au schéma standard n'a pas été apportée par une étude randomisée.
  - o Témzolomide : 75–100 mg/m<sup>2</sup>/jour en semi-continu 21 jours sur 28. Le premier cycle doit être donné à 75 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant 21 jours avec NFS hebdomadaires pour tester la tolérance hématologique.
  - o Témzolomide = 150 mg/m<sup>2</sup>/jour de J1 à J7 et de J15 à J21. Reprise à J28.
  - o Témzolomide continu : 50 mg/m<sup>2</sup>/jour .

**\* Bélustine**, nitroso-urée en monothérapie per os : 130 mg/m<sup>2</sup> à J1 ; une prise orale toutes les 6 semaines. Le taux de réponse est faible (environ 15 %). La toxicité hématologique cumulative est marquée , notamment sur les plaquettes. Une toxicité pulmonaire est redoutée (fibrose). L'effet sur la survie à 6 mois n'est pas démontré par rapport aux soins palliatifs.

**\* Carmustine IV (BICNU, BCNU)**

– soit 30 mg/m<sup>2</sup>/j x 3 jours toutes les 6 semaines (schéma adopté dans les études de l'EORTC). Le taux de réponse et l'impact sur la survie de cette nitroso-urée injectable sont les mêmes que ceux de la Bêlustine,

– soit 200 mg/m<sup>2</sup> sur 1 heure par voie intraveineuse toutes les 6 semaines chez les sujet non prétraités, en attendant le retour des plaquettes et des leucocytes à un taux suffisant avant le deuxième cycle.

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/m<sup>2</sup>.

**\* Fotémustine IV (MUPHORAN®) :** cette autre nitroso-urée injectable possède une AMM pour les tumeurs cérébrales. Elle a une toxicité hématologique comme les autres nitroso-urées. Elle peut être utilisée selon le schéma de l'AMM : 100 mg/m<sup>2</sup> à J1, J7 et J14 puis repos thérapeutique de 4-5 semaines puis entretien par 100 mg/m<sup>2</sup> toutes les 3 semaines. Il y a alors 20 % de survie sans progression à 6 mois; la médiane de survie est de 6 mois (Brandes, 2009). Addeo (2011) a proposé un autre schéma : fotémustine, 80 mg/m<sup>2</sup> toutes les 2 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 par d'autres équipes.

**\* Bévacizumab (AVASTIN®) :** 10 mg/kg en IV sur 90 min tous les 15 jours.

Cet anticorps monoclonal humanisé cible le VEGF circulant. Il permet d'obtenir de 30 à 50 % de réponses chez les patients porteurs de GBM en rechute après radiochimiothérapie. La survie sans progression à 6 mois est de l'ordre de 40 %. Ce taux élevé de réponses a été confirmé par une méta-analyse. Le bévacizumab semble augmenter la survie sans progression à 6 mois par rapport aux nitroso-urées, mais peut être 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. Un essai de l'EORTC est en cours pour répondre à cette question.

Le bévacizumab est généralement bien toléré. Une hémorragie intratumorale est la complication la plus redoutée (environ 3 %) ; la survenue de thromboses veineuses, avec ou sans embolie pulmonaire, est fréquente (10 %) mais n'empêche pas la poursuite du bévacizumab associé à une anticoagulation par héparine de bas poids moléculaire. 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 (30 %) doit être dépistée et traitée. La recherche d'une protéinurie par bandelette urinaire est systématique avant chaque cure. L'administration d'AVASTIN® peut être poursuivie tant que la protéinurie ne dépasse pas 2 g/jour.

**L'évaluation de la réponse au bévacizumab** est difficile car les réponses cliniques et en imagerie ne sont pas systématiquement corrélées. L'imagerie sous-estime l'infiltration tumorale qui n'est pas le siège d'une néo-angiogenèse. L'évaluation de la réponse globale doit être faite selon les critères cliniques et l'IRM. Les critères RECIST et RANO (annexe II) sont convergents à condition d'inclure la mesure du signal T2FLAIR.

Des mécanismes atypiques d'échappement thérapeutique et de rebond à l'arrêt du traitement par bévacizumab ont été décrits dans des études cliniques sans que ces phénomènes ne soient clairement compris sur le plan physiopathologique. Des études expérimentales suggèrent que les anti-angiogéniques entraîneraient une majoration de l'hypoxie avec un effet paradoxal pouvant à terme favoriser l'invasion tumorale (Lucio-Eterovic, 2009).

Un pattern particulier de récurrence a par ailleurs été décrit en imagerie dans les glioblastomes traités par bévacizumab, sous la forme d'une majoration de l'hyper signal FLAIR, associée à une dégradation clinique rapide et ne répondant pas aux traitements de sauvetage.

La prescription de bévacizumab doit être discutée en Réunion de Concertation Pluridisciplinaire (RCP), en cas d'absence d'alternative thérapeutique, en l'argumentant dans le dossier du patient, en se basant sur les référentiels des sociétés savantes nationale et internationales, et sur les publications des revues internationales à comité de lecture. Le rapport bénéfice/risque doit être régulièrement évalué et la poursuite du traitement discutée en RCP.

### **III. Pronostic :**

Malgré les progrès récents dans la prise en charge thérapeutique des GBM, le pronostic reste péjoratif avec une survie médiane d'environ 15 mois (74). L'actualisation de l'essai de phase III à l'origine du traitement standard publié par Stupp a mis en évidence environ 10% de longs survivants à 5 ans (92). Ainsi non seulement la tumeur est hétérogène mais le pronostic aussi, amenant une classification basée sur des classes de partitionnement appelées en anglais Recursive Partitioning Analysis (RPA) établies par le groupe américain d'oncologie radiothérapique (en anglais Radiation Therapy Oncology Group RTOG) (93) et modifiées par EORTC (94). Les critères de classification sont les suivants : âge (plus de 50 ans ou non), l'indice de performance status (PS) selon l'OMS, la qualité de l'exérèse (chirurgie complète ou subtotale versus biopsie), l'état neurologique notamment l'examen minimal test (MMSE). La survie des patients inclus dans le bras expérimental de l'essai EORTC 26981/22981-NCIC de phase III (74) montrant l'intérêt de l'adjonction du témozolomide a été analysée selon la classification RPA modifiée.

Cette classification permet de définir des groupes de patients ayant des survies globales différentes, que ce soit la survie médiane, la survie à 1 an et à 3 ans. Cette classification simplifiée a été validée et est désormais appliquée dans les essais thérapeutiques (95). Comme on l'a décrit précédemment, le pronostic reste péjoratif avec une survie médiane courte de 15 mois après le traitement standard de chirurgie suivie par une radiothérapie associée à une chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide. Sans traitement le décès du

patient survient dans les 3 mois environ après le diagnostic, la résection chirurgicale seule allonge la survie de 6 mois et la radiothérapie adjuvante exclusive l'allonge de 9 mois (10). Avant l'avènement de la radio-chimiothérapie (96), le pronostic des GBM secondaires reste plus favorable que celui des GBM de *novο* (médiane de survie de 7,8 versus 4,7 mois  $p=0,003$ ). Les étiologies de cette issue fatale sont la résistance aux traitements (97;98) et/ou la récurrence (99). Plusieurs causes ont été évoquées, notamment au niveau anatomique avec la BHE, mais également au niveau cellulaire avec la mise en évidence des cellules souches (ou encore appelées cellules initiatrices de tumeur) (100–102).



*CONCLUSION*

La prise en charge des glioblastomes est maintenant bien codifiée notamment pour les patients jeunes pouvant bénéficier d'une exérèse maximaliste et d'un traitement radiochimiothérapie concomitant utilisant le temozolomide. Tous les efforts des thérapeutes sont faits pour augmenter la survie sans progression et ainsi conserver une qualité de vie correcte permettant au patient et à sa famille de profiter au mieux de cette période avec l'aide de tous les acteurs de soins. La meilleure connaissance des mécanismes moléculaires impliqués dans l'oncogénèse et la détermination de sous-types de glioblastomes est la voie pour cibler au mieux les thérapeutiques et améliorer la survie.

La durée médiane de survie des patients atteints de glioblastome n'a pas été modifiée depuis la publication des résultats du protocole de Stupp et al. Celui-ci reste le standard pour la prise en charge des glioblastomes. Les nouvelles techniques de radiothérapie (RCMI, avec ou non hypofractionnement) semblent permettre une augmentation de la qualité de vie. Elles nécessiteraient des études prospectives randomisées. La radiothérapie stéréotaxique est utilisée lors des récives. De nombreuses études sont en cours pour tester des thérapies ciblées et mieux définir leur place dans la stratégie thérapeutique. Une prise en charge multidisciplinaire de ces patients est essentielle.

Les développements au niveau de la recherche fondamentale ont permis d'identifier certains marqueurs prédictifs pour la réponse au traitement, comme la méthylation des enzymes de réparation MGMT ou des facteurs pronostiques, comme la perte des bras de chromosomes 1p et 19q des oligodendrogliomes.

Ces résultats permettront, nous espérons dans un avenir proche, de stratifier les risques et de proposer une stratégie thérapeutique ciblée spécifiquement aux caractéristiques moléculaires de chaque patient. Ainsi, il existe un besoin urgent de trouver une meilleure option thérapeutique pour les glioblastomes qui ne présentent pas de méthylation de l'enzyme de réparation MGMT qui ont par conséquent un plus mauvais pronostic vital avec les traitements actuels. Intégrer ces paramètres représente un des grands défis pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.



*RESUMES*

## Résumé :

Les glioblastomes sont les tumeurs les plus communes et les plus agressives du système nerveux central et de mauvais pronostic. Du fait de son caractère agressif et infiltrant, le glioblastome est un des cancers pour lequel nous sommes le plus démunis sur le plan thérapeutique. Le schéma de traitement standard actuel comprend une chirurgie de résection la plus large possible, suivie d'une radiothérapie et d'une chimiothérapie concomitante et adjuvante par témozolomide. Les progrès réalisés dans les traitements standards notamment en chirurgie et l'arrivée du témozolomide en 2005 n'ont pas été satisfaisants. En effet, l'espérance de vie reste médiocre pour les patients atteints de glioblastome, allant de quelques mois à quelques années.

La dérégulation des mécanismes moléculaires conduisant à l'apoptose est un phénomène récurrent dans les cancers et plus spécifiquement dans les glioblastomes. L'angiogenèse joue également un rôle prédominant dans le développement de ces tumeurs. La compréhension de ces dérèglements moléculaires et génétiques a permis, d'une part, l'apparition de nombreuses molécules de thérapies ciblées permettant d'augmenter la durée de vie des patients. Ces thérapies ciblées sont très variées et vont des molécules synthétiques aux médicaments biologiques comme des vaccins recombinants ou des anticorps monoclonaux. L'association de ces nouvelles thérapies avec les thérapies conventionnelles semble être une nouvelle approche très prometteuse dans le traitement des glioblastomes.

Malgré une réponse mitigée aux traitements, certaines molécules sont en bonne voie de développement avec quelques essais cliniques en phase III et le bévacizumab, en association avec l'irinotécan, est désormais reconnu comme traitement des récidives.

## **Abstract :**

Glioblastoma is the most common and tumors aggressive central nervous system and poor prognosis. Because of its aggressive and infiltrating glioblastoma is one of the cancers for which we are the most deprived therapeutically. The schema current standard treatment includes a wider resection surgery possible, followed by radiotherapy and concurrent chemotherapy and adjuvant temozolomide. Advances in treatments standards including surgery and the arrival of temozolomide in 2005 have not satisfactory. Indeed, life expectancy remains low for glioblastoma patients, ranging from months to years. Deregulation of the molecular mechanisms leading to apoptosis is a recurring phenomenon in cancer and more specifically in the glioblastomas. Angiogenesis also plays a prominent role in the development of these tumors. Understanding these disorders molecular and genetic enabled on the one hand, the occurrence of many molecules targeted therapies for increasing the lifetime of patients. These targeted therapies are varied and range from molecules synthetic biological drugs such as recombinant vaccines or monoclonal antibodies. The combination of these new therapies conventional therapies seems to be a very new approach promise in the treatment of glioblastomas. Despite a mixed response treatment, certain molecules are on track development with some clinical trials in phase III and bevacizumab in combination with irinotecan, is now recognized as treatment of recurrences.

## ملخص

الورم الاورمي الدبقي من اكثر الاورام شيوعا و الاشدها عدوانية في الجهاز العصبي المركزي. نظرا لطابعه العدوانى والتسللي فالورم الدبقي هو سرطان لا نمتلك له وسائل علاجية متعددة. ويشمل نظام العلاج المعياري الحالي على جراحة استئصالية الأوسع نطاقا يليها العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي وما يصاحبه من المواد المساعدة مع تموزولوميد. كانت التطورات في العلاجات القياسية بما في ذلك الجراحة ووصول تموزولوميد في عام 2005 غير مرضية

في الواقع، لا يزال متوسط العمر المتوقع للمرضى الذين يعانون من ورم أرومي ضعيفا، بدءا من أشهر إلى سنوات قليلة. تحرير الآليات الجزيئية التي تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج هو ظاهرة متكررة في السرطان، وبشكل أكثر تحديدا في الورم الاورمي الدبقي كما يلعب تكوين الأوعية الدموية دورا رائدا في تطوير هذه الأورام.

وقد أتاح فهم هذه الاضطرابات الجينية والجزيئية، من جهة، وظهور العديد من الجزيئات من العلاجات المستهدفة لزيادة العمر الافتراضي للمرضى. هذه العلاجات المستهدفة متنوعة وتتراوح بين الجزيئات الاصطناعية لالبيولوجية مثل اللقاحات المؤتلف أو الأجسام المضادة وحيدة النسيلة. يبدو أن الجمع بين هذه العلاجات الجديدة مع العلاجات التقليدية قد تكون نهجا جديدا واعدة في علاج الورم الاورمي الدبقي.

على الرغم من ردود فعل متباينة للعلاج، بعض الجزيئات تسير على الطريق الصحيح مع بعض التطوير في المرحلة الثالثة من التجارب السريرية ; وبيفاسيزوماب في تركيبة مع إرينوتيكان أصبح من المسلم به الآن في علاج تكرار السرطان



*ANNEXES*

## Annexe I

d'après : Bleeher NM, Stenning SP. A Medical Research Council trial of two radiotherapy doses in the treatment of grades 3 and 4 astrocytoma. The Medical Research Council Brain Tumour Working Party. Br Cancer. 1991 Oct;64(4):769-74.

### Correspondance Karnofsky / MRC (proposé par le Dr Carole Ramirez)

Echelle de Karnofsky		Echelle du MRC	
Intense, sans difficulté	100%	0	Pas de symptômes neurologiques. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance.
Normale + gêne modérée	90%		
Réduite	80%	1	Symptômes neurologiques mineurs. Activités normales à la maison ou au travail, sans assistance
Normale, sans aide mais efforts possibles	70%	2	Symptômes neurologiques modérés. Activités possibles à la maison avec assistance.
Restreinte aux besoins personnels	60%	3	Symptômes neurologiques marqués. Activité diminuée à la maison. Assistance nécessaire
Minime + aide occasionnelle	50%		
Aide permanente	40%	4	Symptômes neurologiques sévères; par exemple : incapacité de la marche, aphasie sévère, déficit visuel, troubles de la compréhension et du jugement. Absence complète d'autonomie.
Alitement fréquent	30%		
Grabataire	20%		
Moribond	10%		

## Annexe II :

### critères Rano

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

## Annexe III :

### classes RPA

<b>RPA Stages For GBM WHO Grade IV (No TMZ)</b>				
<b>Stage</b>	<b>Characteristics</b>	<b>Median Survival (mo)</b>	<b>1-year OS</b>	<b>2-year OS</b>
III	Age <50, KPS 90-100	18	70%	35%
IV	Age <50, KPS <90 <i>or</i> Age >=50, surgical resection, good neurologic function	11	45%	15%
V	Age >=50, KPS >=70, surgical resection, unable to work <i>or</i> Age >= 50, KPS >= 70, biopsy only and RT dose > 54.4 <i>or</i> Age >=50, KPS <70 and normal MS	9	30%	6%
VI	Age >=50, KPS >=70, biopsy only and RT dose <=54.4 Gy <i>or</i> Age >=50, KPS <70, abnormal MS	5	20%	4%

:



***BIBLIOGRAPHIE***

1. **Priya U Kumthekar<sup>1</sup>, Bryan D Macrie<sup>2</sup>, Simran K Singh<sup>1</sup>, Gurvinder Kaur<sup>3</sup>, James P Chandler<sup>3</sup>, Samir V Sejpa**  
A review of management strategies of malignant gliomas in the elderly population  
Am J Cancer Res 2014;4(5):436–444
2. **Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJ, et al.**  
Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma.  
N Engl J Med 2005;352:987–996.
3. **Ohgaki H, Kleihues P.**  
Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma.  
Am J Pathol 2007;170(5):1445–53.
4. **Jacquesson T, Ducray F, Maucort–Boulch D, Armoiry X, Louis–Tisserand G, Mbaye M, et al.**  
Exérèse neurochirurgicale optimale des gliomes de haut grade guidée par fluorescence : mise au point à partir d’une série rétrospective de 22 patients.  
Neurochirurgie 2013;59:9–16.
5. **Assanah M, Lochhead R, Ogden A, Bruce J, Goldman J, Canoll P.** Glial pro–genitors in adult white matter are driven to form malignant gliomas by platelet–derived growth factor–expressing retroviruses.  
J Neurosci 2006;26:6781–90.
6. **Beier D, Hau P, Proescholdt M, et al.**  
CD133(+) and CD133(–) glioblastoma derived cancer stem cells show differential growth characteristics and molecular profiles.  
Cancer Res 2007;67:4010–5.
7. **Bao S, Wu Q, McLendon RE, et al.**  
Glioma stem cells promote radioresistance by preferential activation of the DNA damage response.  
Nature 2006;444:756–60.
8. **Dean M, Fojo T, Bates S.**  
Tumour stem cells and drug resistance.  
Nat Rev Cancer 2005;5:275–84.
9. **Patrick Y. Wen, and Santosh Kesari.**  
Malignant Gliomas in Adults.  
N Engl J Med 2008;359:492–507.

10. **CBTRUS Statistical Report.**  
Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2004–2007.
11. **Brandes AA, Tosoni A, Franceschi E, Reni M, Gatta G, et al.**  
Glioblastoma in adults.  
Crit Rev Oncol Hematol. 2008;67:139–152.
12. **Ohgaki H, Kleihues P.**  
Epidemiology and etiology of gliomas.  
Acta Neuropathol Jan 2005;109(1):93–108.
13. **Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, et al.**  
INTERPHONE Study Group. Brain tumour risk in relation to mobile telephone use: results of the INTERPHONE international case–control study.  
Int J Epidemiol. 2010 Jun;39(3):675–94.
14. **Ohgaki H, Dessen P, Jourde B, Horstmann S, Nishikawa T, Di Patre PL, et al.**  
Genetic pathways to glioblastoma : a population–based study.  
Cancer Res 2004;64:6892–6899.
15. **Ohgaki H, Kleihues.**  
Population–based studies on incidence, survival rates, and genetic alterations in astrocytic and oligodendroglial gliomas.  
J Neuropathol Exp Neurol 2005;64:479–489.
16. **Xie D, Zeng YX, Wang HJ, Wen JM, Tao Y, Sham JS, et al.**  
Expression of cytoplasmic and nuclear survivin in primary and secondary human glioblastoma.  
Br J Cancer 2006;94:108–114.
17. **Watanabe K, Tachibana O, Sato K, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki.**  
Overexpression of the EGF receptor and p53 mutations are mutually exclusive in the evolution of primary and secondary glioblastomas.  
Brain Pathol 1996; 6:217–224
18. **Karcher S, Steiner HH, Ahmadi R, Zoubaa S, Vasvari G, Bauer H, et al.**  
Different angiogenic phenotypes in primary and secondary glioblastomas.  
Int J Cancer 2006;118:2182–2189.

19. **Stewart LA.**  
Chemotherapy in adult high-grade glioma : a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 12 randomised trials.  
Lancet 2002;359:1011-18.
20. **Wong JC, Provenzale JM, Petrella JR.**  
Perfusion MR imaging of brain neoplasms.  
Am J Roentgenol. 2000 Apr;174(4):1147-57.
21. **Fujisawa H, Reis RM, Nakamura M, Colella S, Yonekawa Y, Kleihues P, et al.**  
Loss of heterozygosity on chromosome 10 is more extensive in primary (de novo) than in secondary glioblastomas.  
Lab Invest 2000;80:65-72.
22. **Rasheed BK, McLendon RE, Friedman HS, Friedman AH, Fuchs HE, Bigner DD, et al.**  
Chromosome 10 deletion mapping in human gliomas: a common deletion region in 10q25.  
Oncogene 1995;10:2243-2246.
23. **Ichimura K, Schmidt EE, Miyakawa A, Goike HM, Collins VP.**  
Distinct patterns of deletion on 10p and 10q suggest involvement of multiple tumor suppressor genes in the development of astrocytic gliomas of different malignancy grades.  
Genes Chromosom Cancer 1998;22:9-15.
24. **Tohma Y, Gratas C, Biernat W, Peraud A, Fukuda M, Yonekawa Y, et al.**  
PTEN (MMAC1) mutations are frequent in primary glioblastomas (de novo) but not in secondary glioblastomas.  
J Neuropathol Exp Neurol 1998;57:684-689.
25. **Nakamura M, Watanabe T, Klangby U, Asker CE, Wiman KG, Yonekawa Y, et al.**  
P14Arf deletion and methylation in genetic pathways to glioblastomas.  
Brain Pathol 2001;11:159-168.
26. **Ueki K, Ono Y, Henson JW, Efrid JT, Von Deimling A, Louis DN.**  
CDKN2/p16 or RB alterations occur in the majority of glioblastomas and are inversely correlated.  
Cancer Res 1996;56:150-153.

27. **Biernat W, Tohma Y, Yonekawa Y, Kleihues P, Ohgaki H.**  
Alterations of cell cycle regulatory genes in primary (de novo) and secondary glioblastomas.  
Acta Neuropathol 1997;94:303–309.
28. **Curran WJ Jr, Scott CB, Horton J et al.**  
Recursive partitioning analysis of prognostic factors in three Radiation Therapy Oncology Group malignant glioma trials.  
J Natl Cancer Inst 1993, 85:704–710
29. **Barker FG 2ND, Chang SM, Larson DA, Sneed PK, Wara WM, Wilson CB, Prados MD.** Age and radiation response in glioblastoma multiforme.  
Neurosurgery 2001;49:1288–1298.
30. **Keles GE, Lamborn KR, Chang SM, Prados MD, Berger MS.**  
Volume of residual disease as a predictor of outcome in adult patients with recurrent supratentorial glioblastomas multiforme who are undergoing chemotherapy.  
J Neurosurg 2004;100:41–6.
31. **Kowalczyk A, Macdonald RL, Amidei C, Dohrmann G 3rd, Erickson RK, Hekmatpanah J, et al.**  
Quantitative imaging study of extent of surgical resection and prognosis of malignant astrocytomas.  
Neurosurgery. 1997 Nov;41(5):1028–36; discussion 1036–8.
32. **Quigley MR, Maroon JC.**  
The relationship between survival and the extent of the resection in patients with supratentorial malignant gliomas.  
Neurosurgery.1991 Sep;29(3):385–8; discussion 388–9.
33. **Vuorinen V, Hinkka S, Färkkilä M, Jääskeläinen J.**  
Debulking or biopsy of malignant glioma in elderly people – a randomised study.  
Acta Neurochir (Wien). 2003 Jan;145(1):5–10.
34. **Stummer W, Pichlmeier U, Meinel T, Wiestler OD, Zanella F, Reulen HJ**  
Fluorescence-guided surgery with 5-aminolevulinic acid for resection of malignant glioma: a randomised controlled multicentre phase III trial.  
Lancet Oncol 7:392–401

35. **Westphal M, Hilt DC, Bortey E, Delavault P, Olivares R, Warnke PC, et al.**  
A phase 3 trial of local chemotherapy with biodegradable carmustine (BCNU) wafers (Gliadel wafers) in patients with primary malignant glioma.  
Neuro Oncol 5:79–88
36. **Irwin C, Hunn M, Purdie G, Hamilton D.**  
Delay in radiotherapy shortens survival in patients with high grade glioma.  
J Neurooncol. 2007; 85:339–43.
37. **Do V, GebSKI V, Barton MB**  
The effect of waiting for radiotherapy for grade III/IV gliomas.  
Radiother Oncol 2000;57:131–136
38. **Lai R et al.**  
The timing of cranial radiation in elderly patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme.  
Neuro-oncology 2000;12:190–198
39. **Blumenthal DT et al.**  
Short delay in initiation of radio-therapy may not affect outcome of patients with glioblastoma: a secondary analysis from the radiation therapy oncology group database.  
J Clin Oncol 2009;27:733–739
40. **Lawrence Y, Blumenthal D, Matcseyevsky D, Kanner A, et al.**  
Delayed initiation of radiotherapy for glioblastoma : how important is it to push to the front (or the back) of the line?  
J Neuro-oncology 2011.
41. **Andersen AP.**  
Postoperative irradiation of glioblastomas. Results in a randomized series.  
Acta Radiol Oncol 1978;17:475–484.
42. **Sandberg-Wollheim M, Malmstrom P, Stromblad LG, et al.**  
A randomized study of chemotherapy with procarbazine, vincristine, and lomustine with and without radiation therapy for astrocytoma grades 3 and/or 4.  
Cancer 1991;68:22–29.
43. **Walker MD, Green SB, Byar DP, et al.**  
Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery.  
N Engl J Med 1980;303:1323–1329.

44. **Darlix A, Baumann C, Lorgis V, Ghiringhelli F, Blonski M, Chauffert B, et al.**  
Prolonged administration of adjuvant temozolomide improves survival in adult patients with glioblastoma.  
Anticancer Res 2013;33:3467-74.
45. **Walker MD, Alexander Jr E, Hunt WE, et al.**  
Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial.  
J Neurosurg 1978;49:333-343.
46. **Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G**  
Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review.  
Radiother Oncol 2002;64(3):259-273
47. **Chan JL, Lee SW, Fraass BA, Normolle DP, Greenberg HS, Junck LR, et al.**  
Survival and failure patterns of high-grade gliomas after three-dimensional conformal radiotherapy.  
J Clin Oncol 2002;20:1635-42.
48. **Rapport HAS, RCMI, Aout 2006.**
49. **Ochs K, Kaina B.**  
Apoptosis induced by DNA damage O6-methylguanine is Bcl-2 and caspase-9/3 regulated and Fas/caspase-8 independent.  
Cancer Res 2000;60:5815- 24.
50. **Gerson SL.**  
MGMT: its role in cancer aetiology and cancer therapeutics.  
Nat Rev Cancer 2004;4:296-307.
51. **Belanich M, Pastor M, Randall T, et al.**  
Retrospective study of the correlation between the DNA repair protein alkyltrans-ferase and survival of brain tumor patients treated with carmustine.  
Cancer Res 1996;56:783-8.
52. **Jaeckle KA, Eyre HJ, Townsend JJ, et al.**  
Correlation of tumor O6 methylguanine-DNA methyltransferase levels with survival of malignant astrocytoma patients treated with bis-chloroethylnitrosourea: a South-west Oncology Group study.  
J Clin Oncol 1998;16:3310-5.

53. **Friedman HS, McLendon RE, Kerby T, et al.**  
DNA mismatch repair and O6-alkyl-guanine-DNA alkyltransferase analysis and response to Temodal in newly diagnosed malignant glioma.  
J Clin Oncol 1998;16:3851-7.
54. **Uno M, Oba-Shinjo SM, Camargo AA, Moura RP, Aguiar PH, Cabrera HN, et al.**  
Correlation of MGMT promoter methylation status with gene and protein expression levels in glioblastoma.  
Clinics (Sao Paulo) 2011;66(10):1747-55.
55. **Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al.**  
MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma.  
N Engl J Med 2005;352:997-1003.
56. **Glas M, Hundsberger T, Stuplich M, Wiewrodt D, Kurzwelly D, Nguyen-Huu B, et al.**  
Nimustine (ACNU) plus teniposide (VM26) in recurrent glioblastoma.  
Oncology 2009;76(3):184-9.
57. **Herrlinger U, Rieger J, Koch D, Loeser S, Blaschke B, Kortmann RD, et al.**  
Phase II trial of lomustine plus temozolomide chemotherapy in addition to radiotherapy in newly diagnosed glioblastoma: UKT-03.  
J Clin Oncol 2006;24:4412-7.
58. **Djedid R, Tomasi O, Haidara A, Rynkowski M, Lefranc F.**  
Glioblastoma treatment in 2010.  
Rev Med Brux. 2009 ;30(5):496-505.
59. **Van Den Bent MJ, Brandes AA, Rampling R, Kouwenhoven M et al. :**  
Randomized Phase II trial of erlotinib (E) versus temozolomide (TMZ) or BCNU in recurrent glioblastoma multiforme (GBM) : EORTC 26034.  
J Clin Oncol.2009;27(8):1268-74.
60. **Franceschi E, Cavallo G, Lonardi S et al.**  
Gefitinib in patients with progressive high-grade gliomas : a multicentre Phase II study by Gruppo Italiano Cooperativo di Neuro-Oncologia (GICNO).  
Br J Cancer 2007;96:1047- 51.
61. **Brown PD KS, Sarkaria J, Wu W et al. :**  
A Phase II trial (N0177) of erlotinib and temozolomide (TMZ) combined with radiation therapy (RT) in glioblastoma multiforme (GBM).  
J Clin Oncol. 2008;26.

62. **Mellinghoff IK, Wang MY, Vivanco I, et al.**  
Molecular determinants of the response of glioblastomas to EGFR kinase inhibitors.  
N Engl J Med. 2005;353(19):2012-2024.
63. **Haas-Kogan DA, Prados MD, Tihan T, et al.**  
Epidermal growth factor receptor, protein kinase B/Akt, and glioma response to erlotinib.  
J Natl Cancer Inst. 2005;97(12):880-887.
64. **Neyns B, Sadones J, Joosens E, et al.**  
Stratified Phase II trial of cetuximab in patients with recurrent high-grade glioma.  
Ann. Oncol. 2009;20(9):1596-1603.
65. **Ostman A.**  
PDGF receptors—mediators of autocrine tumor growth and regulators of tumor vasculature and stroma. Cytokine Growth Factor Rev.2004 ;15(4):275-86.
66. **Dresemann G.**  
Imatinib and hydroxyurea in pretreated progressive glioblastoma multiforme: a patient series.  
Ann Oncol.2005;16(10):1702-8.
67. **Reardon DA, Egorin MJ, Quinn JA, et al.**  
Phase II study of imatinib mesylate plus hydroxyurea in adults with recurrent glioblastoma multiforme.  
J Clin Oncol.2005;23(36):9359-68.
68. **Knobbe CB, Reifenberger J, Reifenberger G.**  
Mutation analysis of the Ras pathway genes NRAS, HRAS, KRAS and BRAF in glioblastomas.  
Acta Neuropathol 2004 Dec;108(6):467-70.
69. **Howe L, Leever S, Gómez N, Nakielnny S, Cohen P, Marshall C.**  
Activation of the MAP kinase pathway by the protein kinase raf.  
Cell. 1992;71:335-342.
70. **Rao S, Cunningham D, de Gramont A, et al.**  
Phase III double-blind placebo-controlled study of farnesyl transferase inhibitor R115777 in patients with refractory advanced colorectal cancer.  
J. Clin. Oncol 2004;22:3950-3957.

71. **Van Cutsem E, van de Velde H, Karasek P, et al.**  
Phase III trial of gemcitabine plus tipifarnib compared with gemcitabine plus placebo in advanced pancreatic cancer.  
J. Clin. Oncol 2004;22:1430-1438.
72. **Jane EP, Premkumar DR, Pollack IF.**  
Coadministration of sorafenib with rottlerin potently inhibits cell proliferation and migration in human malignant glioma cells.  
J. Pharmacol. Exp. Ther 2006;319:1070-1080.
73. **Sathornsumetee S, Hjelmeland AB, Keir ST, et al.**  
AAL881, a novel small molecule inhibitor of RAF and vascular endothelial growth factor receptor activities, blocks the growth of malignant glioma.  
Cancer Res 2006;66:8722- 8730.
74. **Kolch W, Heidecker G, Kochs G, et al.**  
Protein kinase C $\alpha$  activates RAF-1 by direct phosphorylation.  
Nature 1993;364:249-252.
75. **Couldwell WT, Uhm JH, Antel JP, Yong VW.**  
Enhanced protein kinase C activity correlates with the growth rate of malignant gliomas in vitro.  
Neurosurgery 1991;29:880-887.
76. **Couldwell WT, Hinton DR, He S, Chen TC, Sebat I, Weiss MH, et al.**  
Protein kinase C inhibitors induce apoptosis in human malignant glioma cell lines.  
FEBS Lett.1994;345:43-46.
77. **Spence AM, Peterson RA, Scharnhorst JD, Silbergeld DL, Rostomily RC.**  
Phase II study of concurrent continuous temozolomide (TMZ) and tamoxifen (TMX) for recurrent malignant astrocytic gliomas.  
J. Neuro-oncol. 2004;70:91-95.
78. **Muanza T, Shenouda G, Souhami L, Leblanc R, Mohr G, Corns R, et al.**  
High dose tamoxifen and radiotherapy in patients with glioblastoma multiforme: a phase IB study.  
Can J Neurol Sci. 2000;27(4):302-6.
79. **Keyes K, Mann L, Sherman M, et al.**  
LY317615 decreases plasma VEGF levels in human tumor xenograft-bearing mice.  
Cancer Chemother. Pharmacol 2004;53:133-140.

80. **Butowski N, Chang SM, Lamborn KR, Polley MY, Parvataneni R, Hristova–Kazmierski M, et al.**  
Enzastaurin plus temozolomide with radiation therapy in glioblastoma multiforme: a phase I study.  
Neuro Oncol. 2010;12(6):608–13.
81. **Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, van den Bent MJ, Carpentier AF, Cher LM, et al.**  
Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. J Clin Oncol. 2010;28(7):1168–74.
82. **Nakamura JL, Karlsson A, Arvold ND, et al.**  
PKB/Akt mediates radiosensitization by the signaling inhibitor LY294002 in human malignant gliomas.  
J Neurooncol 2005;71:215–22.
83. **Jiang Z, Pore N, Cerniglia GJ, Mick R, Georgescu MM, Bernhard EJ, et al.**  
Phosphatase and tensin homologue deficiency in glioblastoma confers resistance to radiation and temozolomide that is reversed by the protease inhibitor nelfinavir.  
Cancer Res. 2007;67(9):4467–73.
84. **De la Pena L, Burgan WE, Carter DJ, et al.**  
Inhibition of Akt by the alkylphospholipid perifosine does not enhance the radiosensitivity of human glioma cells.  
Mol Cancer Ther 2006;5:1504–10.
85. **Reardon DA, Desjardins A, Vredenburgh JJ, Gururangan S, Friedman AH, Herndon JE 2nd, et al.**  
Phase 2 trial of erlotinib plus sirolimus in adults with recurrent glioblastoma.  
J Neurooncol. 2010;96(2):219–30.
86. **Galanis E, Buckner JC, Maurer MJ, et al.**  
Phase II trial of temsirolimus (CCI-779) in recurrent glioblastoma multiforme: a North Central Cancer Treatment Group study.  
J Clin Oncol. 2005;23(23):5294–5304.
87. **Chang SM, Wen P, Cloughesy T, et al.**  
Phase II study of CCI-779 in patients with recurrent glioblastoma multiforme.  
Invest New Drugs. 2005;23(4):357–361.

- 88. Kreisl TN, Lassman AB, Mischel PS, Rosen N, Scher HI, Teruya-Feldstein J, et al.**  
A pilot study of everolimus and gefitinib in the treatment of recurrent glioblastoma (GBM).  
J Neurooncol. 2009;92(1):99–105.
- 89. Plate KH, Breier G, Weich HA, Risau W.**  
Vascular endothelial growth factor is a potential tumour angiogenesis factor in human gliomas in vivo.  
Nature (Lond.) 1992;359:845–848.
- 90. Kim KJ, Li B, Winer J, Armanini M, Gillett N, Phillips HS et al.**  
N. Inhibition of vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis suppresses tumour growth in vivo.  
Nature (Lond.), 1993 362:841–844.
- 91. Cheng SY, Huang HJ, Nagane M, Ji XD, Wang D, Shih CC, et al.**  
Suppression of glioblastoma angiogenicity and tumorigenicity by inhibition of endogenous expression of vascular endothelial growth factor.  
Proc. Natl. Acad. Sci. 1996;93:8502–8507.
- 92. Shweiki D, Itin A, Soffer D, Keshet E.**  
Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis.  
Nature (Lond.).1992;359:843–845.
- 93. Zhong H, Chiles K, Feldser D, Laughner E, Hanrahan C, Georgescu MM, et al.**  
Modulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression by the epidermal growth factor/phosphatidylinositol 3-kinase/PTEN/AKT/FRAP pathway in human prostate cancer cells: implications for tumor angiogenesis and therapeutics.  
Cancer Res. 2000;60(6):1541–5.
- 94. Maity A, Pore N, Lee J, Solomon D, O'Rourke DM.**  
Epidermal growth factor receptor transcriptionally up-regulates vascular endothelial growth factor expression in human glioblastoma cells via a pathway involving phosphatidylinositol 3'-kinase and distinct from that induced by hypoxia. Cancer Res. 2000 Oct 15;60(20):5879–86.
- 95. Conrad C, Friedman H, Reardon D, et al.**  
A Phase I/II trial of PTK787/ZK222584 (PTK/ZK), a novel, oral angiogenesis inhibitor, in combination with either temozolomide or lomustine for patients with recurrent glioblastoma multiforme (GBM).  
J. Clin. Oncol 2004;22:1512.

96. **Drappatz J, Norden AD, Wong ET, Doherty LM, Lafrankie DC, Ciampa A, et al.**  
Phase I study of vandetanib with radiotherapy and temozolomide for newly diagnosed glioblastoma.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys.2010;78(1):85–90.
97. **Batchelor TT, Duda DG, di Tomaso E, Ancukiewicz M, Plotkin SR, Gerstner E, et al.**  
Phase II study of cediranib, an oral pan-vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor, in patients with recurrent glioblastoma.  
J Clin Oncol.2010;28(17):2817–23.
98. **Reardon DA, Vredenburgh JJ, Coan A, Desjardins A, Peters KB, Gururangan S, et al.**  
Phase I study of sunitinib and irinotecan for patients with recurrent malignant glioma.  
J Neurooncol.2011;105(3):621–7.
99. **Vredenburgh JJ, Desjardins A, Herndon JE 2nd, Dowell JM, Reardon DA, Quinn JA, et al.**  
Phase II trial of bevacizumab and irinotecan in recurrent malignant glioma.  
Clin Cancer Res.2007;13(4):1253–9.
100. **Prados MD, Lamborn K, Yung WK, Jaeckle K, Robins HI, Mehta M, et al.**  
North American Brain Tumor Consortium. A phase 2 trial of irinotecan (CPT-11) in patients with recurrent malignant glioma: a North American Brain Tumor Consortium study.  
Neuro Oncol.2006;8(2):189–93.
101. **Kreisl TN, Kim L, Moore K, Duic P, Royce C, Stroud I, et al.**  
Phase II trial of single-agent bevacizumab followed by bevacizumab plus irinotecan at tumor progression in recurrent glioblastoma.  
J Clin Oncol.2009;27(5):740–5.
102. **D’Amato RJ, Loughnan MS, Flynn E, Folkman J.**  
Thalidomide is an inhibitor of angiogenesis.  
Proc Natl Acad Sci U S A.1994;91(9):4082–4085.
103. **Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, Cohn ZA, Kaplan G.**  
Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes.  
J Exp Med.1991;173(3):699–703.
104. **Chang SM, Lamborn KR, Malec M, Larson D, Wara W, Sneed P, et al.**  
Phase II study of temozolomide and thalidomide with radiation therapy for newly diagnosed glioblastoma multiforme.  
Int J Radiat Oncol Biol Phys.2004;60(2):353–7.

- 105. Stupp R, Hegi ME, Neyns B, Goldbrunner R, Schlegel U, Clement PM, et al.**  
Phase I/IIa study of cilengitide and temozolomide with concomitant radiotherapy followed by cilengitide and temozolomide maintenance therapy in patients with newly diagnosed glioblastoma.  
J Clin Oncol.2010;28(16):2712-8.
- 106. Buckner JC, Schomberg PJ, McGinnis WL, Cascino TL, Scheithauer BW, O'Fallon JR, et al.**  
A phase III study of radiation therapy plus carmustine with or without recombinant interferon-alpha in the treatment of patients with newly diagnosed high-grade glioma.  
Cancer. 2001;92(2):420-33.

## قسم الطبيب

اقسمُ باللهِ العَظِيمِ

أن أراقبَ اللهَ في مهنتي.

وأن أصونَ حياةَ الإنسانِ في كافّةِ أطوارها في كل الظروف والأحوال

بإدلا وسعي في استنقاذها من الهلاكِ والمرَضِ والألمِ والقلقِ.

وأن أحفظَ للناسِ كرامَتَهُم، وأسْتُرَ عَوْرَتَهُم، وأكتمَ سِرَّهُم.

وأن أكونَ على الدوامِ من وسائلِ رحمةِ الله،

بإدلا رِعايتي الطبية للقريب والبعيد، للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفعِ الإنسانِ .. لا لأداه.

وأن أوقّرَ من علّمني، وأعلّمَ من يصغرنِي، وأكونَ أبا لِكُلِّ زَميلٍ في المهنةِ الطبيّةِ

متعاونينَ على البرِّ والتقوى.

وأن تكونَ حياتي مصداقَ إيماني في سِرِّي وَعَلائيتي ،

نَقِيَّةً مِمَّا يَشِينُهَا تَجَاهَ اللهِ وَرَسُولِهِ وَالْمُؤْمِنِينَ.

والله على ما أقول شهيد



جامعة القاضي عياض  
كلية الطب و الصيدلة  
مراكش

أطروحة رقم 94

سنة 2015

## الإدارة العلاجية للورم أورومي الدبقي: مراجعة البحوث العلمية

الأطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم ... / ... / 2015  
من طرف

الآنسة صفية بابا الشيخ

المزدادة في 24 مارس 1982 بالصويرة

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية:

الورم الأورومي الدبقي - الوسائل العلاجية المتاحة.

اللجنة

الرئيس

السيد ج. غنان

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

المشرف

السيد س. آيت بنعلي

أستاذ في جراحة الدماغ والأعصاب

الحكام

السيد ج. أسموكي

أستاذ في أمراض النساء والتوليد

السيد خ. عنيبة

أستاذ مبرز في جراحة الدماغ والأعصاب