

70UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER
FACULTE DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2018

THESES 2018 TOU3 2045

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

SISTAC GAELLE

GLIOBLASTOME : ÉTAT DES LIEUX 2018

Date de soutenance

12 juillet 2018

Directeur de thèse : Mme SALABERT ANNE-SOPHIE

JURY

Président : WHITE-KONING Mélanie
1er assesseur : SALABERT Anne-Sophie
2ème assesseur : ROBINEAU Marion

PERSONNEL ENSEIGNANT
de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques de l'Université Paul Sabatier
au 08 janvier 2018

Professeurs Emérites

M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
M. CHAVANT L.	Mycologie
M. MOULIS C.	Pharmacognosie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SIE P.	Hématologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C. (Doyen)	Bactériologie - Virologie
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BARRE A.	Biologie
Mme BAZIARD G.	Chimie pharmaceutique
Mme BENDERBOUS S.	Mathématiques – Biostat.
Mme BERNARDES-GÉNISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D. (Vice-Doyen)	Physiologie
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
M. GAIRIN J-E.	Pharmacologie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
M. SALLES B.	Toxicologie
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique
M. VERHAEGHE P.	Chimie Thérapeutique

REMERCIEMENTS

A Mme Salabert, directrice de thèse,

Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de m'encadrer. Vos précieux conseils, votre réactivité et surtout votre implication pour m'aider à tenir les délais ont été une aide inestimable.

A Mme White-Koning, présidente du jury,

Je tiens à vous remercier chaleureusement d'avoir accepté d'être la présidente de mon jury et de m'avoir si bien orientée vers Mme Salabert. (Vos cours m'ont réconciliée avec les statistiques et pour cela aussi, merci).

A Mme Robineau Marionnette,

Merci de m'avoir pris sous ton aile et d'avoir répondu patiemment à toutes mes questions pendant toutes ces années. Si je présente ma thèse aujourd'hui, c'est aussi grâce à toi. Merci de continuer à me soutenir en acceptant de faire partie de mon jury.

A tous les membres de la communauté de Gascogne

Matthieu, Hélène, Régine, Marie-Noëlle, Lucille, Sandy, Thomas et Minou, merci de m'avoir si bien accueillie au sein de votre équipe, pour les fou-rires et les souvenirs impérissables des samedis passés à vos côtés.

A mes collègues,

Pauline, Linda et Thérèse, rayons de soleil au milieu des nuages. Merci Pauline pour ta bonne humeur et ton amitié (et ton amour pour Pokémon). Merci Linda d'avoir d'aussi bons goûts musicaux, d'être toujours prête à m'aider (et à rigoler) et pour ton tyrannisme concernant ma thèse. Merci Thérèse d'avoir cette si jolie philosophie de vie, sans le savoir, tu m'apprends beaucoup.

A la familia,

Vous qui êtes là depuis le début, merci pour toutes ces aventures, en espérant qu'il y en ait beaucoup d'autres (et que tous nos organes résistent).

Au trio de choc,

Ambre, Élisabeth et Marine, heureusement que vous êtes là, toujours partantes pour un petit moment toutes ensemble. Merci d'avoir passé vos thèses avant moi et de m'avoir montré le chemin.

A mes princesses,

Pomponette, Loooola, MDL+++, Peronelle, Daphsus, Nusnus, Chachou, et Thibaud, notre prince poney, merci d'avoir rendu toutes ces années de fac mémorables, les plus belles années de ma vie. Vous m'êtes indispensables. La distance n'est rien tant que les souvenirs persistent.

A ma Tyldie,

Merci ma chérie d'être toujours là depuis notre rencontre il y a presque 20 ans. Tu es irremplaçable et tu le resteras toute notre vie.

A mes oncles,

Je vous aime.

A Tatie et Patrick,

Merci pour tous ces magnifiques moments passés ensemble, vos sourires et votre amour (et pour m'avoir fait découvrir le Stampida).

A Tata et Wawi,

Pour tous ces samedis café, ces sessions shopping et ces repas en famille ; pour notre complicité et votre générosité, pour être vous, tout simplement.

A Hugo,

A la bien cousin !

A ma couzy, sa PR et mon ChouBB,

A nos doubles, merci de nous avoir ouvert votre porte et de nous y avoir fait nous sentir comme chez nous. Merci pour tous nos fou-rires inexpliqués mais totalement justifiés. Merci pour tous les moments que nous avons passés et que nous passerons ensemble. Mais surtout, merci d'avoir si bien réussi votre petite merveille, mon Choubébé

A mes grands-parents,

Mamie, Ferdus, votre amour m'a toujours entouré et vous me gâtez beaucoup trop. Merci d'être des grands-parents si attentionnés et toujours présents. Grâce à vous, je fais des jaloux.

A ma Ouaoua, mon Bof et mes neveux,

Parce que le mot « tata » est le plus beau du monde et parce que vos câlins sont divins, merci mes amours.

Mon Bof merci pour ta confiance et ta fierté envers moi

Ma grande sœur, ma petite maman, merci de m'avoir emmenée partout avec toi, d'avoir tissé ce lien si particulier entre nous qui aujourd'hui nous rend si complice.

A mon Jérémy,

Merci de partager ma vie depuis bientôt 7 ans. Merci de me rassurer, de me consoler et de me faire toujours rire. Tu trouves toujours les mots. Merci pour ta patience et pour ton aide lors de la rédaction de cette thèse. Merci pour toutes les années à venir. Avec tout mon amour...

A mes parents,

Et parce que les meilleurs sont toujours à la fin :

Vous m'avez soutenue, encouragée, poussée. Vous m'avez donné les outils nécessaires et ouvert les portes. Mais surtout vous m'avez aimé et m'avez fait me sentir précieuse. Même si les mots ne suffisent pas pour exprimer ma gratitude, je vous remercie d'être vous, des parents formidables. Je vous aime. (Maman, tu peux enfin dire que je suis docteur).

RESUME

Le glioblastome est l'un des cancers du système nerveux central les plus agressifs et mortels. De nombreuses avancées dans l'étude de la physiopathologie de cet astrocytome malin ont mis en évidence les différents processus tumoraux responsables de l'agressivité et de l'incurabilité des glioblastomes. Un diagnostic précoce est indispensable afin d'augmenter le temps de survie des patients. Aujourd'hui, même si l'IRM classique reste la principale technique d'imagerie des tumeurs cérébrales, plusieurs autres outils d'imagerie sont disponibles et de plus en plus utilisés. L'imagerie permet de mettre en évidence certaines caractéristiques de la tumeur et de définir les cibles de la biopsie et de la chirurgie. La résection totale en association avec de la radiothérapie et du témozolomide définit le traitement de référence dans la prise en charge du glioblastome. Cependant, l'importance du taux de récurrence et de mortalité explique le grand nombre d'études ciblant de potentiels traitements. Face à ce sombre diagnostic, le pharmacien d'officine peut être sollicité pour accompagner le patient et son entourage.

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS.....	4
RESUME.....	8
SOMMAIRE	9
LISTE DES FIGURES.....	13
LISTE DES TABLEAUX	14
LISTE DES ABBREVIATIONS	15
INTRODUCTION.....	18
1. LA PHYSIOPATHOLOGIE DU GLIOBLASTOME.....	19
1.1. Physiologie du tissu nerveux	19
1.2. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007 : référentiel mondial pour la prise en charge	20
1.3. Oncogenèse	22
1.3.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses.....	22
1.3.2. Modifications génétiques et épigénétiques	23
1.3.2.1. La voie de suppression de p53.....	23
1.3.2.2. La voie de suppression du rétinoblastome	24
1.3.2.3. Modifications de la voie RTK/PI3K/PTEN	25
1.3.2.4. Implication du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)	26
1.3.2.5. Rôle des Isocitrate déshydrogénase (IDH)	26
1.3.2.6. L'hyperméthylation du promoteur du gène codant pour TERT	27
1.3.2.7. L'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT	28
1.3.3. Angiogénèse	Erreur ! Signet non défini.
1.3.4. Migration et l'invasion cellulaire	31
1.3.5. Echappement au système immunitaire	31
1.3.5.1. La réponse immunitaire anti-tumorale.....	31
1.3.5.2. Mécanismes de l'échappement au SI	33
1.4. Nouvelles Classifications	35

1.4.1.	Classification de Verhaak.....	35
1.4.2.	Classification de l'OMS de 2016	37
2.	LA PRISE EN CHARGE DIAGNOSTIQUE	37
2.1.	Les signes cliniques.....	38
2.1.1.	L'épilepsie	38
2.1.2.	L'hypertension intracrânienne	38
2.1.3.	La confusion.....	38
2.1.4.	Localisation tumorale et symptômes associés.....	39
2.1.5.	Évaluation de l'état du patient	41
2.2.	Le diagnostic par imagerie médicale.....	42
2.2.1.	Le scanner.....	43
2.2.2.	L'imagerie par résonnance magnétique.....	43
2.2.2.1.	L'imagerie par résonnance magnétique conventionnelle	43
2.2.2.2.	Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf)	44
2.2.2.3.	Imagerie par résonnance magnétique de diffusion	45
2.2.2.4.	Imagerie de résonnance magnétique de perfusion	46
2.2.2.5.	Spectroscopie par résonnance magnétique	47
2.2.3.	La tomographie par émission de positons	50
2.2.3.1.	Le 2-désoxy-2-(¹⁸ F)fluoro-D-glucose : fluoroglucose (¹⁸ F-FDG).....	50
2.2.3.2.	Les acides aminés radio-marqués.....	51
2.2.3.2.1.	L-methyl- ¹¹ C-Méthionine: ¹¹ C-MET	52
2.2.3.2.2.	La 18F-Fluoro-éthyl-L-tyrosine : ¹⁸ F-FET	53
2.2.3.2.3.	La 6- ¹⁸ F-fluoro-L-dopa (¹⁸ F-DOPA)	54
2.2.3.3.	La 3'-déoxy-3'- ¹⁸ F-fluorothymidine (¹⁸ F-FLT)	54
2.2.3.4.	Le ¹⁸ F-fluoromisonidazole (¹⁸ F-FMISO).....	55
2.2.4.	Imagerie et physiopathologie tumorale	59
2.3.	La biopsie	60
2.3.1.	La caractérisation de la cible.....	60
2.3.2.	L'aspect macroscopique	61
2.3.3.	L'aspect microscopique.....	61
2.3.4.	L'imagerie, possible alternative à la biopsie	62
2.4.	Facteurs pronostics	62
3.	LA PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE DU GLIOBLASTOME	64
3.1.	Traitements anticancéreux	64

3.1.1.	Prise en charge initiale des patients des classes III et IV et des patients de moins de 70 ans en bon état général.	65
3.1.1.1.	La chirurgie	65
3.1.2.	Protocole STUPP	67
3.1.2.1.	La radiothérapie	67
3.1.3.	La chimiothérapie	68
3.1.4.	Prise en charge initiale des patients de plus de 70 ans et des patients des classes V et VI	70
3.1.5.	Prise en charge d'un GB récidivant	71
3.1.6.	Mécanismes de résistance aux traitements	72
3.1.6.1.	Mécanisme de réparation de l'ADN	73
3.1.6.2.	Résistances aux médicaments anti-angiogéniques	74
3.1.6.3.	Hypoxie	74
3.2.	Suivi du traitement.....	75
3.2.1.	Distinction entre progression et pseudoprogession.	76
3.2.2.	Distinction entre récurrence et radionécrose.	77
3.2.3.	Les critères d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie RANO (Response assessment in neuro-oncology)	78
3.3.	Recherche et essais cliniques.....	79
3.3.1.	Immunothérapie	79
3.3.1.1.	Cibler les checkpoints immunosuppresseurs	79
3.3.1.1.1.	Médicaments ciblant CTLA-4	79
3.3.1.1.2.	Médicaments ciblant PD-1	80
3.3.1.2.	Immunothérapie active	80
3.3.1.3.	Immunothérapie passive	81
3.3.1.3.1.	Anticorps monoclonaux	81
3.3.1.3.2.	Immunothérapie adoptive	82
3.3.2.	Thérapie génique : les virus oncolytiques	83
3.3.3.	Perturbation de la BHE	84
3.3.4.	Radiothérapie hypofractionnée	85
3.3.5.	Les TTT : tumor treating fields	87
3.4.	La prise en charge symptomatique	87
3.4.1.	Traitement de l'épilepsie	87
3.4.2.	Prise en charge de l'hypertension intracrânienne (HTI)	88
3.4.3.	La gestion de la confusion	90
4.	PRISE EN CHARGE OFFICINALE : CONSEIL ASSOCIÉ.....	92
4.1.	Les effets secondaires dus à l'irradiation du cerveau.....	93

4.2. Les effets indésirables du témolozomide	93
4.3. Conseils à l'officine	95
4.3.1. Toxicité digestive	95
4.3.1.1. Nausées et vomissements	95
4.3.1.2. Diarrhée et constipation.....	96
4.3.2. Toxicité cutanéomuqueuse	97
4.3.2.1. Mucites	97
4.3.2.2. Éruptions cutanées papulo-pustuleuses et prurigineuses.....	97
4.3.2.3. Xérose	98
4.3.2.4. Érythème radio-induit	98
4.3.2.5. Syndrome mains - pieds	99
4.3.2.6. Toxicité unguéale.....	99
4.3.2.7. Alopécie et la perte de poil	100
4.3.3. Toxicité cardiaque	100
4.3.4. Toxicité hématologique	101
5. DISCUSSION	102
6. CONCLUSION.....	104
BIBLIOGRAPHIE.....	105

LISTE DES FIGURES

Figure 1: Voie de signalisation des RTK/RAS/PI3K ⁹	26
Figure 2: Le cycle de Krebs.....	27
Figure 3: Réponse antitumorale des NK	32
Figure 4: Réponse antitumorale des LT	33
Figure 5: Anatomie cérébrale et fonctions motrices et cognitives associées ²⁷	40
Figure 6: Visualisation d'un glioblastome par imagerie de résonnance magnétique ¹⁰	49
Figure 7: Métabolisme de la méthionine et synthèse de novo	52
Figure 8: 18-F TEP-FET/CT. Maladie récidivante chez une femme de 41 ans, 2 ans après après traitement pour un gliome temporal droit de haut grade, diagnostiqué au cours d'une épilepsie temporale	54
Figure 9: ¹⁸ F-FMISO Suivi à 1 an chez une femme de 68 ans, après chirurgie d'un gliome gauche temporo-pariétal.....	56
Figure 10: Procédure de biopsie d'un gliome associant un repérage topographique d'une IRM et un repérage fonctionnel d'une TEP-FET/CT. Images IRM et TEP recalées ⁴⁴	61
Figure 11: Hydrolysatation du témozolomide ⁸⁴	69
Figure 12: Mécanismes de résistance au témozolomide ⁹³	73
Figure 13: Critère RANO pour le suivi de la réponse aux traitements ¹⁰¹	78

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Description des variations génétiques et physiopathologiques lors du changement de grade du gliome astrocytaire. Comparaison des GB primaires et secondaires.....	29
Tableau 2: Indice de Karnofsky²⁹	41
Tableau 3: Récapitulatif des médicaments radiopharmaceutiques utilisés en TEP	58
Tableau 4: Processus tumoraux et imagerie	59
Tableau 5: RPA simplifiée par l'EORTC	65
Tableau 6: Radiothérapie hypo fractionnée : essais cliniques en cours	86
Tableau 7: Récapitulatifs des traitements symptomatiques.....	92

LISTE DES ABBREVIATIONS

2HG : 2 hydroxy-glutarate

^{11}C -MET : L-methyl- ^{11}C -Méthionine

^{18}F -DOPA : 6- ^{18}F -fluoro-l-dopa

^{18}F -FDG : Le 2-désoxy-2-(^{18}F)fluoro-D-glucose

^{18}F -FET: ^{18}F -Fluoro-ethyl-L-tyrosine

^{18}F -FLT: 3'-déoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine

^{18}F -FMISO : ^{18}F -fluoromisonidazole

ADC : Coefficient apparent de diffusion

ALA : Acide 5-aminolévulinique

AMM : Autorisation de mise sur le marché

BER : mécanisme de réparation des bases

BHE : Barrière hémato-encéphalique

CAR : Récepteur d'anticorps chimérique

CDK : Kinase cycline dépendante

CHO : Choline

CMV : Cytomégalovirus

CPA : Cellule présentatrice d'antigène

Créat : Créatinine

CTV : Clinical target volume (volume cible anatomoclinique)

DCE : Dynamic contrast-enhanced (contraste dynamique amélioré)

DSC : Dynamic susceptibility contrast-enhanced (Susceptibilité dynamique améliorée par contraste)

EGF : Epidermal grow factor (facteur de croissance épidermique)

EGFR : Epidermal grow factor receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique)

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

FDA: administration of food and drugs

GABA-R : récepteur de l'acide γ -aminobutyrique

GB : Glioblastome

GBG : Glioblastome de bas grade

Gd : Gadolinium

GTV : Gross tumor volum (volume tumoral macroscopique)

HIF : Facteur inductible par l'hypoxie

HTI : Hypertension intracrânienne

IDH : Isocitrate déshydrogénase

IL-10 : Interleukine 10

IRM : imagerie par résonnance magnétique

IMRf : imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle

MDM2/4 : Mouse double minut 2/4 homolog

MMSE : Mini mental state examination

MRC : Medical research council (Conseil de recherche médical)

MRP : Médicaments radiopharmaceutiques

MTIC : 3-méthyl(triazén-1-yl) imidazole-4-carboxamide

My : Myoinositol

NAA : N-acetylaspartate

NEFL : Neurofilament Light (chaîne légère du neurofilament)

NF κ B: facteur nucléaire kappa B

NK: Natural killer

NOS: Not otherwise specified (sauf indication contraire)

OMS : Organisation mondiale de la santé

PD-1 : Programmed cells death (protéine de mort cellulaire programmée)

PDGF : Platelet-derived growth factor (facteur de croissance dérivé des plaquettes)

PDGFR : Platelet-derived growth factor receptor (récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes)

PTEN : Protéine homologue de la tensine et de la phosphatase

PTV : volume tumoral de planification

RB : Rétinoblastome

RPA : recursive partitionning analysis

RTOG : Groupe d'onco-radiologie

S : Synthèse

SI : Système immunitaire

SNC : Système nerveux central

TGF β : Facteur de croissance transformant β

TMZ : Témозolomide

TNF : Facteur de nécrose tumoral

VEGF : Vascular endothelial grow factor (facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VEGFR : Vascular endothelial grow factor receptor (récepteur du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VSCR : Volume sanguin cérébral régional

VSCRr : ratio des volumes sanguins cérébraux régionaux

VPN : Valeur prédictive négative

VPP : Valeur prédictive positive

INTRODUCTION

Le glioblastome est la plus fréquente et la plus agressive des tumeurs malignes cérébrales primaires (16%). Avec une incidence de 4/100000, le glioblastome est la tumeur gliale la plus répandue (54%). La seule étiologie connue est l'exposition préalable aux rayonnements ionisants. Diverses théories notamment concernant les ondes des téléphones mobiles ne sont actuellement pas avérées.

Encore aujourd'hui, le glioblastome reste un cancer incurable avec une médiane de survie pour les patients traités de 14 à 15 mois. Le taux de survie à 5 ans n'atteint pas les 5%.¹

Souvent diagnostiqué à la suite de l'apparition des signes cliniques, les patients atteints sont rapidement pris en charge et plusieurs axes thérapeutiques sont envisagés en fonction de l'âge et de l'état général du patient. Le traitement de référence associe une résection la plus large possible au protocole de radio-chimiothérapie de Stupp. Mais, malgré une prise en charge efficace, le glioblastome récidive dans la grande majorité des cas et l'arsenal thérapeutique disponible est dépassé. Afin de palier à cette carence en molécules efficaces, de nombreuses équipes mènent des essais cliniques et la recherche anti-glioblastome est très active.

L'avenir est prometteur mais en attendant, face à cette pathologie mortelle, les patients nécessitent un accompagnement tant médical que psychologique et un soutien de la part des professionnels de santé hospitalier et ceux de proximité.

Dans une première partie, nous découvrirons les caractéristiques des glioblastomes. Nous verrons ensuite les différentes techniques de diagnostic utilisées. La troisième partie résumera les différentes modalités de prise en charge et présentera un bilan de l'état actuel de la recherche. La prise en charge à l'officine des patients souffrant de glioblastomes sera finalement développée.

1. La physiopathologie du Glioblastome

Le Glioblastome (GB) est la tumeur du système nerveux central (SNC) la plus agressive. Malgré une incidence faible (4/100000), cette pathologie est la troisième cause de décès dus au cancer chez les 15-34 ans et cause 2.5% des décès dus au cancer dans le monde. Il se développe à tout âge, avec un pic d'apparition entre 55 et 60 ans et est plus répandu chez les hommes que chez les femmes (ratio :1.5-1.8)².

Premier représentant des gliomes (50%), il se développe à partir de cellules de la neuroglie : les astrocytes.

1.1. Physiologie du tissu nerveux

Le tissu nerveux se compose de cellules nerveuses (les neurones) et de cellules gliales.

Les neurones, unité fonctionnelle du cerveau, permettent la transmission de l'information cérébrale au reste de l'organisme. Ils sont incapables de se diviser et ne peuvent donc pas être à l'origine d'une prolifération tumorale.

La neuroglie, tissu de soutien du SNC, se compose de trois types cellulaires :

- Les astrocytes sont des cellules volumineuses dont les nombreux prolongements leur confèrent une forme étoilée. Ces cellules entourent les neurones assurant le contrôle de la diffusion des neuromédiateurs. Les prolongements astrocytaires sont impliqués dans le maintien de la structure du parenchyme du SNC. Les plus longs peuvent atteindre les vaisseaux sanguins permettant ainsi les échanges nutritifs entre le sang et les neurones. Ces cellules nutritives ont un rôle d'autant plus important qu'elles présentent des capacités de stockage du glucose sous forme de glycogène afin de pouvoir le restituer aux neurones lors d'événements hypoglycémiques. Les astrocytes ont donc un rôle de soutien et de nutrition.
- Les oligodendrocytes sont des cellules plus petites dont le rôle varie avec leur localisation. Dans la substance grise, ils sont considérés comme des

cellules satellites des neurones avec un rôle métabolique. Dans la substance blanche, ils participent à la synthèse de la gaine de myéline.

- Les microgliocytes appartiennent à la famille des monocytes/macrophages. Ils sont issus de monocytes sanguins ayant pénétré dans le parenchyme cérébral. Seules cellules gliales aptes à se déplacer, ils jouent le rôle de cellules présentatrices d'antigènes et sécrètent des cytokines lors de la stimulation du système immunitaire ou d'une inflammation. Ils phagocytent les déchets cellulaires et favorisent la cicatrisation.³

La classification des tumeurs cérébrales de l'organisation mondiale de la santé publiée en 2007 distingue les tumeurs selon leurs origines cellulaires (les astrocytomes, les oligodendrogliomes et les oligoastrocytomes mixtes) et leur potentiel de malignité. Nous allons nous intéresser aux astrocytomes de grade IV : les glioblastomes.

Les GB sont un groupe de tumeurs très hétérogène. Leur classification en tant qu'astrocytomes de grade IV est superficielle et n'explore pas leurs caractéristiques génétiques et épigénétiques qui peuvent pourtant orienter le choix des traitements. Ainsi, à la suite de l'élaboration d'une catégorisation des GB selon les altérations génétiques identifiées par Phillips et al. en 2006 puis à l'amélioration de celle-ci par Verhaak et al. en 2010, la classification de l'OMS a été révisée en 2016.

1.2. Classification de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) de 2007 : référentiel mondial pour la prise en charge

En 2007, l'OMS a statué sur une classification des tumeurs cérébrales basée sur des critères histologiques. Nous allons nous intéresser dans ce chapitre à la classification des gliomes issus d'astrocytes. Organisée en 4 grades, elle donne une information prédictive sur l'évolution d'une néoplasie gliale :

- L'astrocytome pilocytique est la seule pathologie astrocytaire concernée par le grade 1. Contrairement aux grades suivants, il s'agit d'une tumeur bénigne à croissance lente. Avec un volume bien circonscrit, cette néoplasie

présente un très faible potentiel prolifératif. La guérison peut donc être envisagée à la suite d'une résection chirurgicale totale.

Les trois grades suivants concernent des astrocytomes diffus.

- Le grade 2 est défini par les astrocytomes de bas grade. Leur croissance reste lente mais leurs limites sont imprécises. Ils présentent un caractère infiltratif et une atypie cytologique. Le pronostic est relativement bon avec une médiane de survie à 5 ans de 43% mais un risque important de transformation en grade supérieur.
- Le grade 3 concerne les astrocytomes anaplasiques. Ils présentent les mêmes caractéristiques que les gliomes de bas grades (GBG) accompagnés d'une anaplasie et d'une forte augmentation de l'activité mitotique. Le pronostic n'est pas bon, le risque d'une transformation en grade 4 dans les 2 ans est très élevé.
- Le glioblastome est l'unique représentant du grade 4. Il est défini par des critères de malignité francs (infiltration, mitose), une multi stratification endothéliale associée à une prolifération vasculaire et/ou des zones nécrotiques. Encore aujourd'hui, malgré une prise en charge rapide, le pronostic reste très mauvais avec une médiane de survie à 15 mois et un taux de survie à 5 ans de 5%.⁴

Cette classification d'une importance majeure pour l'optimisation de la prise en charge de ces pathologies reste cependant trop généraliste. En effet, aucune information n'est apportée en rapport avec la localisation, la taille ou l'agressivité de la tumeur. L'origine de novo (GB primaire) ou l'évolution d'un grade inférieur en GB secondaire n'est pas précisé. L'OMS ne fournit pas d'indication sur le choix de la thérapeutique appropriée ni sur les prédictions de réponse au traitement.⁴

De plus, le GB anciennement appelé glioblastome multiforme présente une importante hétérogénéité intertumorale et intratumorale. Cette hétérogénéité s'explique par les différents mécanismes de cancérogénèse mis en jeux.

1.3. Oncogenèse

A ce jour, l'origine du glioblastome reste floue. Deux théories semblent complémentaires.

La première évoque une expansion clonale à partir de cellules différenciées qui auraient acquis une ou plusieurs mutations au fil des mitoses. Le mutant le plus résistant (mobilité, échappement à l'apoptose, sécrétion d'enzyme détruisant la matrice...) serait « sélectionné » et proliférerait.

La seconde théorie implique des cellules souches cancéreuses. Ces cellules souches ont par leur nature une forte capacité d'auto-régénération et sembleraient impliquées dans l'initiation du processus tumoral, la progression du cancer, l'angiogenèse et la résistance aux traitements. Cette théorie est appuyée par la découverte du marqueur de surface CD133 sur des cellules du glioblastome. CD133, caractéristique des cellules souches neurales, est commun aux progéniteurs des astrocytes et des oligodendrocytes ce qui explique que certaines caractéristiques génétiques soient communes aux gliomes oligodendrocytaires et astrocytaires. Les cellules souches pouvant donner naissance à de multiples cellules différentes, la population cellulaire tumorale descendante des cellules souches pourrait être très hétérogène. L'hétérogénéité intra-tumorale est telle que l'association de ces deux théories semble être la solution la plus probable.⁵

Mais quel que soit l'origine de ces tumeurs, les mécanismes de cancérogénèse sont identiques et grâce à l'Atlas du génome du cancer de nombreuses mutations et modifications épigénétiques ont été identifiées.

1.3.1. Caractéristiques des cellules cancéreuses

La cellule tumorale présente des capacités anormales. L'inhibition de contact est levée, lui permettant de proliférer même si elle touche les cellules adjacentes. La dépendance vis-à-vis de la matrice est perdue favorisant les déplacements cellulaires. Les cellules tumorales sont immortelles et leur expansion n'est plus régulée par les facteurs de croissance.

1.3.2. Modifications génétiques et épigénétiques

Au cours de la dernière décennie, les altérations génétiques les plus fréquentes ont été recensées. Elles concernent essentiellement les voies de signalisation régulant la prolifération et permettent de distinguer le GB primaire du GB secondaire (voir tableau 1).

Nous allons donc nous intéresser aux principales voies de signalisation modifiées dans le GB ⁶:

- Voie de suppression de p53
- Voie de suppression du Rétinoblastome (Rb)
- Voie de signalisation RTK/PI3K/PTEN

Nous verrons par la suite les autres mutations impliquées dans le processus tumoral.

1.3.2.1. La voie de suppression de p53

La protéine p53 (chromosome 17p) est un des gardiens du bon fonctionnement du cycle cellulaire.

Lors d'une division cellulaire normale, la transcription du gène suppresseur de tumeur CDKN2A (chromosome 9) conduit à la production de la protéine régulatrice p14ARF. P14ARF participe à l'activation et à la stabilisation de p53. Une fois stabilisée, si une altération de l'ADN est détectée, p53 fonctionne comme promoteur de la transcription de plusieurs gènes dont CDKN1A (chromosome 6). Ce gène code pour la protéine p21 qui est un inhibiteur de la kinase cycline dépendante 2 (CDK2). Lors du bon fonctionnement de la mitose, la CDK2 forme un complexe avec la cycline E et la cycline A autorisant ainsi la transition de la phase de synthèse (S) à la phase G1 et le maintien de la phase G1. Lorsque p21 inhibe la CDK2, les complexes CDK-cycline ne sont plus fonctionnels et la mitose s'arrête en phase S. Si l'ADN est trop endommagé et irréparable, la cellule entre en apoptose.

L'expression de p53 est régulée par de nombreux autres gènes notamment le gène MDM2 (Mouse double minute 2 homolog) et le MDM4 (Mouse double minute 4). Le MDM2, situé sur le chromosome 12q, est un régulateur négatif de p53. Il code pour une protéine à activité ubiquitine ligase qui se lie à la zone transcriptionnelle de

p53. Ainsi liée, p53 ne peut plus exercer sa fonction de promoteur de transcription et donc arrêter le cycle.

Le gène MDM4 situé sur le chromosome 1 inhibe la transcription de p53 et renforce l'activité ubiquitine ligase de la protéine codée par MDM2.

L'altération de la voie P53 peut donc être corrélée à une ou plusieurs des mutations ou aberrations chromosomiques suivantes :

- Perte du chromosome 17p ou mutation ponctuelle de la séquence codant pour p53
- Mutation des gènes CDK1A et CDK2A
- Amplification des gènes MDM2 (10% des GB) et MDM4 (4% de GB)

1.3.2.2. La voie de suppression du rétinoblastome

Comme p53, le rétinoblastome (RB) est une protéine impliquée dans le cycle de division cellulaire. Son activation dépend de son état de phosphorylation. Lorsque qu'il est phosphorylé par le complexe CDK4-cycline D, il libère le facteur de transcription E2F. E2F active la transcription du gène codant pour la cycline E nécessaire à l'entrée en phase S.

L'état de phosphorylation de RB dépend de l'activation de la voie RAS/MAPK. Suite la fixation d'un facteur de croissance sur un récepteur membranaire à activité tyrosine kinase (récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), récepteur au facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR)...), la protéine RAS est phosphorylée ce qui provoque une cascade de phosphorylation aboutissant à la transcription de différents gènes qui participent à la prolifération, à la migration cellulaire ainsi qu'à l'invasion tissulaire.⁷ L'une des protéines synthétisée en réponse est la cycline D1. Celle-ci se lie aux CDK4 et CDK6 pour phosphoryler RB. Lors d'une activation anarchique de la voie RAS/MAPK, RB est perpétuellement phosphorylé et donc inactif.

De plus l'activation de la voie des MAPK provoque la dégradation de la protéine p27kip1 qui est un inhibiteur du complexe CDK2-cycline E.

La perturbation de la voie du rétinoblastome peut donc être induite par différents processus :

- La mutation du gène codant pour le Rb situé sur le chromosome 13 (25% des GB)
- La perte du bras long du chromosome 13
- L'amplification du gène codant pour CDK4 (chromosome 12) ou pour CDK6 entraînant l'inactivation fonctionnelle de Rb (15% des GB)
- L'inactivation par perte ou hyperméthylation allélique de p16 (second transcrit par épissage alternatif du gène CDKN2A), protéine régulatrice négative des CDK4 et CDK 6
- L'inactivation par mutation de l'inhibiteur de la phosphorylation de RAS : la Neurofibromatose 1 (NF1) (15% des GB primaires).⁵

1.3.2.3. Modifications de la voie RTK/PI3K/PTEN

La voie de signalisation de la Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) peut être directement initiée par l'activation de récepteur à tyrosine kinase (EGFR, PDGFR...) ou secondairement par le biais de la protéine RAS cité ci-dessus. La stimulation de PI3K déclenche une cascade de phosphorylation aboutissant au recrutement de la Sérine-Thréonine kinase AKT puis à l'activation de diverses protéines dont mTor.⁸ Ces protéines sont impliquées dans le contrôle de différents processus cellulaires : la division, la migration et la survie.

La dérégulation de cette voie dépend de plusieurs événements notamment des mutations du gène codant pour la protéine PI3K altérant son domaine catalytique ou son domaine régulateur (15% de GB)⁹.

La protéine homologue de la tensine et de la phosphatase (PTEN) est un inhibiteur de PI3K codée par un gène présent sur le chromosome 10. 80% des GB présentent une perte du bras long du chromosome 10 et 15 à 40% des GB primaires ont une protéine PTEN mutée. Cette inactivation de PTEN est donc une autre cause de l'hyperactivité de la voie RTK/PI3K et de l'altération du bon fonctionnement des fonctions cellulaires régulées par mTor.¹⁰

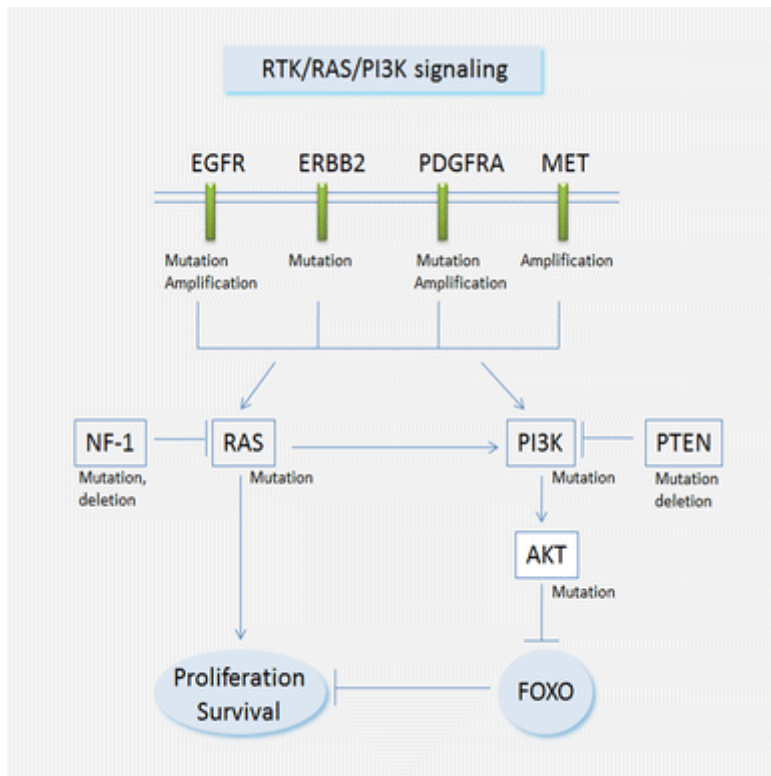


Figure 1: Voie de signalisation des RTK/RAS/PI3K⁹

Nous avons vu précédemment que les récepteurs des facteurs de croissance dont EGFR jouent un rôle capital dans l'activation des voies des kinases.

1.3.2.4. Implication du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR)

L'importance de l'EGFR dans la dérégulation des voies de signalisation est clairement identifiée. Le gène (chromosome 7) codant pour ce récepteur est fréquemment amplifié au sein des cellules de GB (40%). De plus, une délétion du variant 3 de ce gène aboutissant à la synthèse de l'EGRFvIII est présente chez 40% des GB primaires. Ce récepteur muté est constitutivement actif, stimulant perpétuellement les voies de survie, de réplication cellulaire et favorisant une signalisation pro-angiogénique.

1.3.2.5. Rôle des Isocitrate déshydrogénase (IDH)

Les IDH 1 et 2 sont des enzymes clés du cycle énergétique de Krebs. Elle catalyse la décarboxylation de l'isocitrate en α -cétoglutarate et libère un cofacteur d'oxydoréduction le NADH.

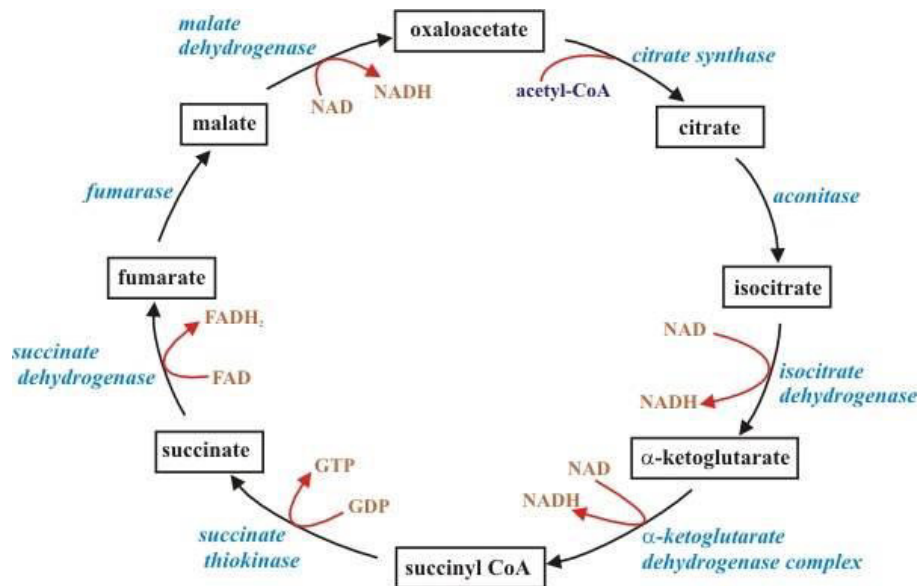


Figure 2: Le cycle de Krebs

<https://msfowler.wordpress.com/2014/09/02/8-metabolic-pathways/>

Dans 80% des gliomes de grade 2, 3 et des GB secondaires, les IDH mutés (le plus souvent IDH1) transforment l'isocitrate en 2 hydroxy-glutarate (2HG), marqueur tumoral dont les taux fortement augmentés permettent l'identification rapide d'une mutation IDH au sein des cellules cancéreuses.¹¹

L'accumulation de 2HG au détriment du α-cétoglutarate induit une inhibition des enzymes impliquées dans la déméthylation des histones et donc dans la régulation épigénétique. En effet, les histones déméthylases sont α-cétoglutarate dépendantes et ne peuvent fonctionner correctement sans leurs cofacteurs. Ces modifications du profil de méthylation sont déterminantes dans le processus tumoral¹² : cela favorise la perte de fonction de gènes suppresseurs de tumeur ou au contraire permet l'activation des oncogènes.

D'autre part, la diminution des taux cytoplasmiques d'α-cétoglutarate et de NADH induit la stabilisation du facteur inductible par l'hypoxie (HIF) qui joue un rôle capital dans l'angiogenèse tumorale.

De plus, ces changements épigénétiques ciblent notamment deux gènes importants dans la génétique des GB : gène codant pour la O-6-methylguanine-DNA méthyltransférase (MGMT) et la télomérase reverse transcriptase (TERT)

1.3.2.6. L'hyperméthylation du promoteur du gène codant pour TERT

TERT est une ADN polymérase ARN dépendante. Elle catalyse l'extension 3' des chromosomes en ajoutant des hexamères. En situation physiologique, la longueur de cette extrémité 3' appelée télomère est un indicateur de viabilité de la cellule. A chaque division cellulaire, la taille des télomères diminue. Lorsque la taille critique est atteinte, la cellule stoppe les divisions et entre en apoptose si nécessaire. La TERT permet le maintien de l'intégrité des télomères.¹³ Lors d'une hyperactivité de TERT, les télomères sont allongés sans régulation. La cellule ne reçoit donc plus de signaux d'arrêt. La prolifération devient anarchique.

1.3.2.7. L'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT

Inversement, l'hyperméthylation du promoteur du gène MGMT induit une diminution de l'expression de la protéine MGMT. MGMT est une enzyme qui supprime le groupement méthyle sur l'atome d'oxygène en position 6 de la guanine. Cette mutation, présente chez 35 à 75% des GB, est un important facteur pronostic de réponse au traitement.¹⁰

GLIOBLASTOME DE NOVO : 90%	GLIOBLASTOME SECONDAIRE
Altérations génétiques : - EGFR : amplification, mutation - Cycline D1/D3 : amplification, surexpression - MDM2/MDM4 : amplification, surexpression - Perte du chromosome 10 - PTEN : mutation (40%) Physiopathologie : - Prolifération +++ - Invasion +++ - Angiogenèse - Nécrose - Réfractaire au traitement Médiane de survie : 15 mois	GRADE 2 Altérations génétiques : - P53 : mutation - PDGF/PDGFR : surexpression Physiopathologie : prolifération modérée, invasion Médiane de survie : 5 à 10 ans ↓ GRADE 3 Altérations génétiques : - CDk4/6 : amplification, surexpression - Perte du chromosome 19q et 11p - RB : mutation Physiopathologie : - prolifération + - invasion+ - angiogenèse Réponse au traitement Médiane de survie : 2 à 3 ans ↓ GRADE 4 : GB secondaire Altérations génétiques : - Perte du chromosome 10q - PTEN : mutation (10%) Physiopathologie : - Prolifération +++ - Invasion +++ - Angiogenèse - Nécrose Réfractaire au traitement Médiane de survie : 9 à 14 mois

Tableau 1: Description des variations génétiques et physiopathologiques lors du changement de grade du gliome astrocytaire. Comparaison des GB primaires et secondaires.

Toutes ces mutations et modifications épigénétiques libèrent la cellule tumorale des contraintes prolifératives, favorisent la migration et l'augmentation de l'angiogenèse.

1.3.3. Angiogenèse

La néo-angiogenèse est un processus capital à la prolifération et à la survie tumorale.

Les cellules tumorales prolifèrent de façon anarchique et incontrôlée. Ainsi les apports sanguins ne sont plus suffisants pour approvisionner toute la tumeur. Il se crée un environnement hypoxique au milieu duquel les cellules vont sécréter des cytokines à action pro-angiogénique. A ce mécanisme réactionnel s'additionne des mutations génétiques critiques activant un programme transcriptionnel en faveur de l'angiogenèse.

L'HIF-1 est un des principaux protagonistes de l'angiogenèse. Instable en conditions normoxiques, l'hypoxie tumorale ainsi que certaines mutations décrites précédemment (IDH, EGFRvIII, altération de la voie PI3K...) participent à sa stabilisation. C'est une molécule clé des voies moléculaires. Il agit comme facteur de transcription du gène codant pour le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) qui, une fois lié à son récepteur, va activer les cascades de signalisation relatives à l'angiogenèse.

Parallèlement, les cellules activent une voie de prolifération vasculaire secondaire n'impliquant pas le VEGF mais d'autres facteurs de croissance tels que le Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF) et le facteur de croissance des fibroblastes (FGF).¹⁴ Le recrutement de cellules souches endothéliales de la moelle osseuse ainsi que la transdifférenciation des cellules du GB en cellules endothéliales fonctionnelles sont envisagés.¹⁵ Ces voies alternatives expliquent le peu de réponse des patients atteints de GB aux traitements anti-VEGF.

1.3.4. Migration et l'invasion cellulaire

La perte de l'inhibition de contact, mécanisme qui permet à la cellule tumorale de proliférer tout en étant en contact avec ses voisines, favorise la migration cellulaire. En effet, les cadhérines, protéines liant les cellules entre elles, sont lysées. La matrice extracellulaire est remodelée favorisant ainsi les déplacements cellulaires. En effet, les intégrines de la matrice préexistante liant les cellules à la matrice sont détruites par protéolyse et un nouveau tissu de soutien est synthétisé avec des intégrines dysfonctionnelles qui jouent le rôle de molécule de signalisation activant la migration.¹³

La mutation des IDH, par le biais de la synthèse du 2HG, bloque la maturation des molécules de collagène nécessaire à la structure de la membrane basale et donc au soutien des cellules.¹⁶

La cellule cancéreuse n'a donc plus d'attache et peut envahir le tissu environnant. L'invasion et la prolifération tumorale, mécanisme non physiologique, devraient être limitées voire contrôlées par le système immunitaire (SI). Mais les cellules tumorales s'adaptent et acquièrent des mécanismes de résistance à la réponse immunitaire (RI).

1.3.5. Echappement au système immunitaire

Le développement d'une tumeur réveille le système immunitaire ce qui déclenche une réponse immunitaire antitumorale. Mais la sélection de clones ayant acquis des résistances et de grandes capacités de survie permet à la tumeur d'échapper à la RI. Divers mécanismes sont mis en œuvre.

1.3.5.1. La réponse immunitaire antitumorale

Lors de l'initiation d'une RI antitumorale, les effecteurs de l'immunité innée (macrophages, lymphocytes Natural killer (NK), cellules présentatrices d'antigènes (CPA) dont les cellules dendritiques...) sont les premiers protagonistes.

Les macrophages phagocytent les éléments dangereux ou les débris cellulaires. En réaction, ils sécrètent des médiateurs solubles pro-inflammatoires afin d'attirer d'autres cellules effectrices et présentent parfois les antigènes phagocytés aux lymphocytes.

Les NK n'ont pas de capacité de phagocytose mais de cytotoxicité. Ils sont inhibés par les marqueurs du soi (CMH) ou activés par les marqueurs du non-soi (CMH modifié par un antigène, antigène spécifique des tumeurs (AST)...).

Lors de la reconnaissance d'un antigène ou d'un CMH anormal, ils se lient à la cellule tumorale et sécrètent des enzymes (granzymes et perforines) qui vont lyser la membrane cellulaire de la cellule tumorale et provoquer la mort de la cellule tumorale.

De plus la liaison du NK et la cellule tumorale via une interaction ligand / récepteur (FAS et TRAIL présents sur la membrane plasmique des NK / FAS-L et TRAIL-R sur les cellules tumorales) est pro-apoptotique.

À la suite de la reconnaissance de l'antigène, le NK produit des cytokines activatrices des cellules dendritiques qui vont phagocyter les débris cellulaires et donc les antigènes.

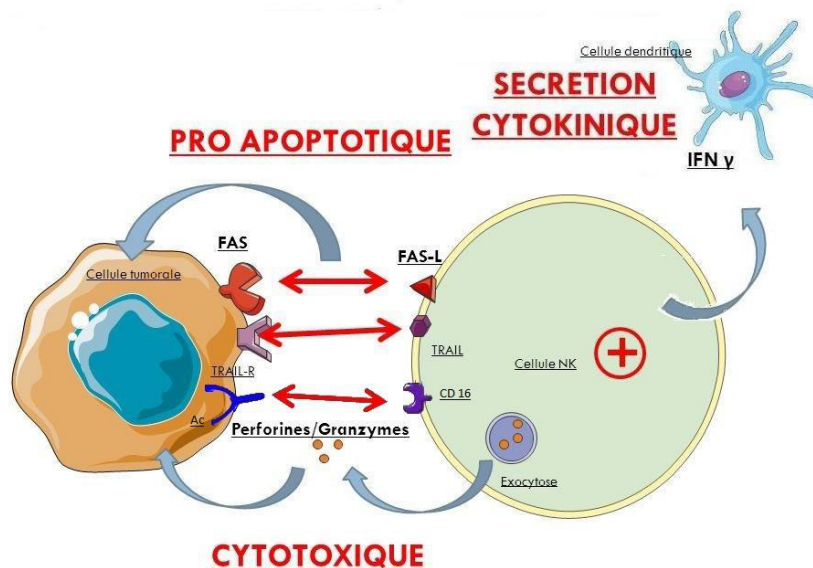


Figure 3: Réponse antitumorale des NK

(Duthéage, Réaction immunitaire au processus tumoral colique et perspectives thérapeutiques)

Lorsque la réponse innée n'est pas suffisante, les cellules dendritiques chargées en antigènes migrent vers les organes lymphoïdes secondaires pour les présenter aux lymphocytes naïfs. Les lymphocytes T et B activés par l'AG achèvent leur maturation et initient la réponse immunitaire adaptative. La réponse antitumorale médiée par les lymphocytes B (LB) est minime tandis que les lymphocytes T (LT) jouent un rôle capital. La maturation des LT dépend de deux événements :

- La présentation par la cellule dendritique d'un antigène spécifique
- La costimulation du LT par la CPA grâce à la liaison du marqueur de membrane lymphocytaire CD 28 à la molécule dendritique B7.

Lorsque les deux conditions sont réunies, les LT achèvent leur transformation et possèdent un récepteur mature, le TCR, ciblant spécifiquement cet antigène. Dès lors, le LT va se déplacer vers la tumeur. Il peut donc se lier à son antigène cible et adhérer à la cellule tumorale grâce à la liaison FAS/FAS-L afin de la détruire par cytotoxicité.

Une fois, les granules d'enzymes de lyse libérées, le LT entre en apoptose.

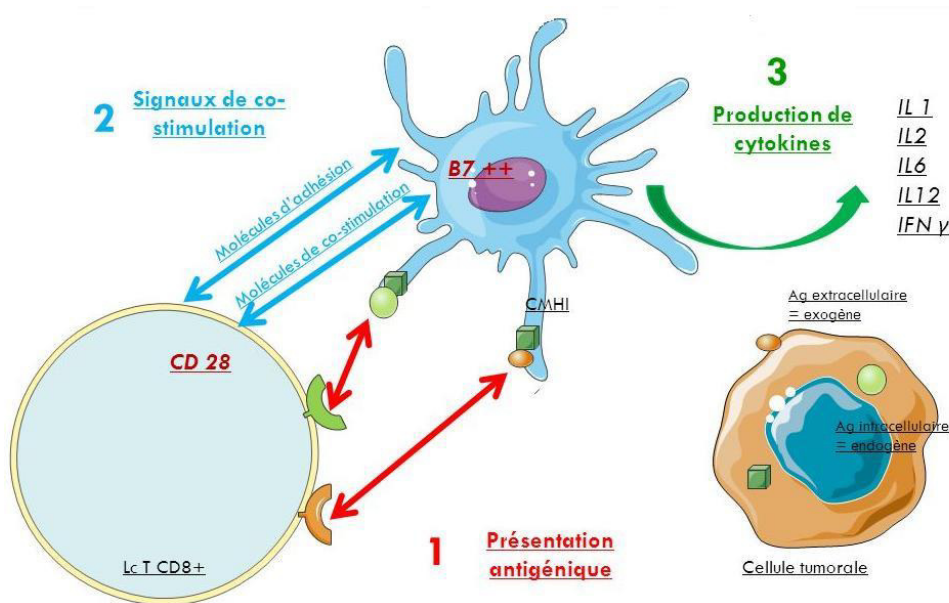


Figure 4: Réponse antitumorale des LT

(Duthéage, Réaction immune au processus tumoral colique et perspectives thérapeutiques)

1.3.5.2. Mécanismes de l'échappement au SI

Les cellules tumorales développent de multiples stratégies d'évitement.

Tout d'abord, elles diminuent l'expression de certains marqueurs de surface membranaires (CMH, molécules présentatrices d'antigènes, AST, FAS...). Les cellules du SI ont donc des difficultés à identifier les cellules tumorales et, si elles y parviennent, à s'y fixer. De plus, si les cellules tumorales n'expriment plus FAS-L, elles excrètent dans le milieu extracellulaire des vésicules contenant FAS-L qui vont saturer les récepteurs FAS des cellules effectrices du SI, les activer et provoquer leur apoptose.

D'autres parts, les diverses modifications génétiques et métaboliques vues précédemment favorisent la production de cytokines protumorales et immunosuppressives (le facteur de croissance transformant β (TGF β) et l'interleukine 10 (IL-10) par exemple). Celles-ci inhibent l'activation des macrophages, la maturation des cellules dendritiques et favorisent le recrutement de lymphocytes T régulateurs au détriment des lymphocytes T cytotoxiques.

Mais, même si certaines cellules dendritiques accomplissent leur maturation malgré un environnement cytokinique inhibiteur, plusieurs mécanismes entravent la liaison CPA-LT.

Les cellules tumorales sécrètent une molécule inhibitrice B7-h1 qui se fixe sur le ligand B7 des CD. Les cellules dendritiques ne peuvent plus se lier aux LT via CD-28/B7 et entamer la costimulation LT-CPA nécessaire à la maturation des lymphocytes T cytotoxique.^{17,18}

Par ailleurs, l'équilibre du SI repose sur la présence de molécules activatrices et inhibitrices à la surface des cellules lymphocytaires. Les LT présentent sur leur membrane cytoplasmique, plusieurs molécules appelées checkpoints immunosuppresseurs. Les checkpoints immunosuppresseurs PD-1 et CTLA-4 sont des récepteurs impliqués dans des mécanismes de régulation négative de la signalisation immunitaire permettant de prévenir les réactions auto-immunes en affaiblissant la réponse LT médiée.¹⁹

Comme CD28, CTLA-4 est un récepteur de B7. Cependant, les CPA sont naturellement plus affines pour CTLA-4 que pour B7. Sous l'influence d'un environnement tumoral défavorable à la réponse immunitaire, les LT vont, en surexprimant CTLA-4, favoriser la liaison CTLA4/B7, bloquer leur maturation et provoquer leur apoptose.²⁰

Parallèlement, les cellules tumorales exposent à leur surface le ligand PD-L1 de la protéine de mort programmée PD-1 (Programmed cells death). Cette liaison

ligand-récepteur provoque l'inactivation des LT. Une publication décrit qu'au contact des cellules tumorales, les macrophages et les monocytes normaux expriment à leur tour PD-L1 et inhiberaient donc la réponse immunitaire lymphocyte-médiée. Les cellules tumorales chargées en PD-L1 sont majoritairement localisées dans les zones périphériques de la tumeur. Les cellules cancéreuses de la bordure tumorale semblent jouer le rôle de bouclier en déclenchant l'apoptose des lymphocytes circulants et en pervertissant les cellules du système immunitaire inné (macrophages et monocytes).²¹

Le VEGF est lui aussi impliqué, directement et indirectement, dans la résistance tumorale au SI. Comme les cytokines IL-10 et TGF β , il a une activité inhibitrice propre et participe à l'inhibition de la maturation des CD et des LT. En favorisant la néo-angiogenèse tumorale anarchique et la création néovaisseaux désorganisés, le VEGF restreint l'accès des cellules du SI à la tumeur et compromet indirectement la réponse immunitaire.⁹

Outre les processus de tumorigenèse communs à tout cancer (prolifération, invasion, angiogenèse), nous avons vu dans le tableau 1 que les altérations génétiques des glioblastomes primaires et secondaires peuvent être totalement différentes ainsi qu'au sein de chaque groupe. Ceci implique que chaque cancer va réagir différemment. Il a donc été primordial de réaliser de nouvelles classifications plus précises prenant en compte les variations génétiques et apportant une valeur pronostique.

1.4. Nouvelles Classifications

1.4.1. Classification de Verhaak

En 2006, l'équipe de Phillips et al. a proposé une classification du GB basée sur des caractéristiques génétiques et moléculaires. Celle-ci distingue trois classes de GB : proneural, mésenchymateux et prolifératif.²²

En 2010, Verhaak et al. ont élaboré une classification plus détaillée de GB. Ils ont défini quatre catégories:²³

- Le GB classique présente une signature astrocytaire pure avec l'amplification du chromosome 7, la perte du chromosome 10, l'amplification (taux multiplié par 4) du gène codant pour EGFR et la présence importante de l'EGFRvIII muté. La p53 normale est conservée mais la délétion homozygote du bras court du chromosome 9 codant pour CDKN2A provoque des altérations des protéines p16 et p14ARF et donc des aberrations dans la voie Rb. Les cellules présentent les marqueurs de cellules souches NES. Les voies de signalisation Notch et Sonic hedgehog, impliquées dans la multiplication des cellules souches et dans la différenciation de leurs descendantes, sont fortement exprimées.
- Le GB mésenchymal avec une signature astrogliale exprime des marqueurs mésenchymateux (CHI3L1 et MET) et astrocytaires (CD44 et MERTK). La délétion hétérozygote du chromosome 17q11 provoque la perte d'expression de NF1. PTEN est aussi inactivée. La transcription des gènes codant pour les voies de molécules inflammatoires et pro-phagocytaires (facteur de nécrose tumorale (TNF), facteur nucléaire kappa B (NFkB)) est fortement augmentée.
Ces deux types de GB répondent bien aux traitements lourds et ont donc une médiane de survie augmentée.
- Le GB proneural affecte des patients plus jeunes et a un meilleur pronostic. L'amplification et/ou la mutation du gène codant pour PDGFRA sur chromosome 4q12 est retrouvée dans les quatre groupes mais en proportion beaucoup plus importante dans la catégorie proneurale. Inversement, l'amplification du chromosome 7 et la perte du chromosome 10 sont significativement moins fréquentes. PI3K est mutée ainsi que les IDH. Une signature oligodendrocytaire, la mutation des IDH et l'absence de réponse aux traitements lourds catégorisent ces tumeurs comme des GB atypiques. Il a été suggéré que les GB présentant la mutation IDH seraient totalement différents des GB primaires ou secondaires et devraient être appréhendés comme une catégorie de gliomes à part.
- Le GB neural exprime des marqueurs neuronaux tels que la chaîne légère du neurofilament (NEFL) ou encore le récepteur A de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA-R).

Toutes ces découvertes concernant la génétique du glioblastome ont amené l'OMS à légèrement réviser sa classification des glioblastomes.

1.4.2. Classification de l'OMS de 2016

Aujourd'hui, les GB sont divisés en trois catégories selon le statut de l'IDH :

- Les GB avec IDH sauvages
- Les GB avec IDH mutées
- Les GB NOS (not otherwise specified): ces tumeurs présentent tous les caractères du grade 4 (gliomes diffus, origine astrocytaire, anaplasie, prolifération microvasculaire et/ou nécrose) mais le statut des IDH n'est pas connu.²⁴

Cette précision dans la classification de l'OMS implique que la connaissance du patrimoine génétique des GB est capitale pour le diagnostic et pourrait orienter la prise en charge thérapeutique.

Les Glioblastomes sont donc un groupe de tumeurs hétéroclites avec des terrains génétiques et phénotypiques présentant des variations intertumorales et intratumorales.

L'espérance de vie des patients atteints par ces astrocytomes sévères étant particulièrement courte, un diagnostic rapide et efficace est indispensable pour planifier un traitement optimal.

2. La prise en charge diagnostique

Les patients sont souvent identifiés à la suite de l'apparition brutale d'un signe clinique neurologique ou au cours d'un examen d'imagerie cérébrale pour une autre pathologie. La biopsie, si celle-ci est réalisable, confirme le diagnostic.

2.1. Les signes cliniques

2.1.1. L'épilepsie

Dans 20 à 40% des cas, le diagnostic fait suite à un épisode épileptique avec des crises partielles, voire secondairement généralisées, dont les manifestations dépendent de la localisation de l'origine de la crise. La prise en charge thérapeutique est recommandée dès l'apparition de la première crise si l'étiologie tumorale est établie.²⁵

2.1.2. L'hypertension intracrânienne

Le syndrome d'hypertension intracrânienne (HTI) est lié à l'augmentation de la taille de la tumeur qui se développe au détriment des structures environnantes et au blocage de l'écoulement de LCR entraînant inflammation et œdème. Différents symptômes sont caractéristiques de l'hypertension intracrânienne :

- Les maux de tête : doivent être distingués des migraines ou douleurs classiques. Ils sont le plus souvent unilatéraux (contrairement aux migraines qui changent de côté d'une crise à l'autre) et d'apparition récente. L'intensité des événements douloureux augmente avec leur fréquence. La toux, les changements de position et les efforts physiques sont des facteurs aggravants la douleur.
- Les nausées et vomissements peuvent accompagner ces maux de tête et ne permettent pas la distinction avec les migraines.
- La diplopie est un des signes de l'hypertension intracrânienne. Elle est due à la compression du nerf crânien abducens (VI) pouvant aboutir à la cécité si aucun traitement n'est mis en place. Aujourd'hui, le glioblastome est souvent diagnostiqué avant que le nerf soit atteint et la vision altérée.²⁵

2.1.3. La confusion

La confusion est un des signes cliniques majeur entraînant l'entrée dans le parcours de soin.

Souvent d'apparition brutale, la confusion est définie comme un dysfonctionnement cérébral global, non spécifique, souvent transitoire et réversible, témoignant d'une souffrance cérébrale secondaire à des processus organiques. Elle se manifeste chez 12 à 40% des patients hospitalisés en cancérologie et chez 80% des personnes en phase terminale de cancer.²⁶ L'intensité de la confusion et le nombre de fonctions neuropsychiques déjà affectées au moment du diagnostic de GB sont des facteurs pronostiques négatifs de la survie. Elle se traduit par des symptômes variés :

- Des troubles de l'attention et de la vigilance,
- Des troubles cognitifs (agnosie, aphasie (30% des cas), désorientation temporo-spatiale, troubles de la mémoire),
- Des troubles du comportement se manifestant selon 3 formes cliniques : agitée (avec une forte agitation et une agressivité inhabituelle), ralentie (avec un comportement apathique, somnolent, à l'écart) ou mixte (avec une alternance des symptômes d'agitation et de ralentissement),
- Des troubles du sommeil : insomnies, réveils nocturnes, cauchemars, hallucinations...

2.1.4. Localisation tumorale et symptômes associés

A chaque lobe cérébral sont associées des fonctions motrices et/ou cognitives. Ainsi, en fonction de la région atteinte par le GB, les manifestations cliniques diffèrent.

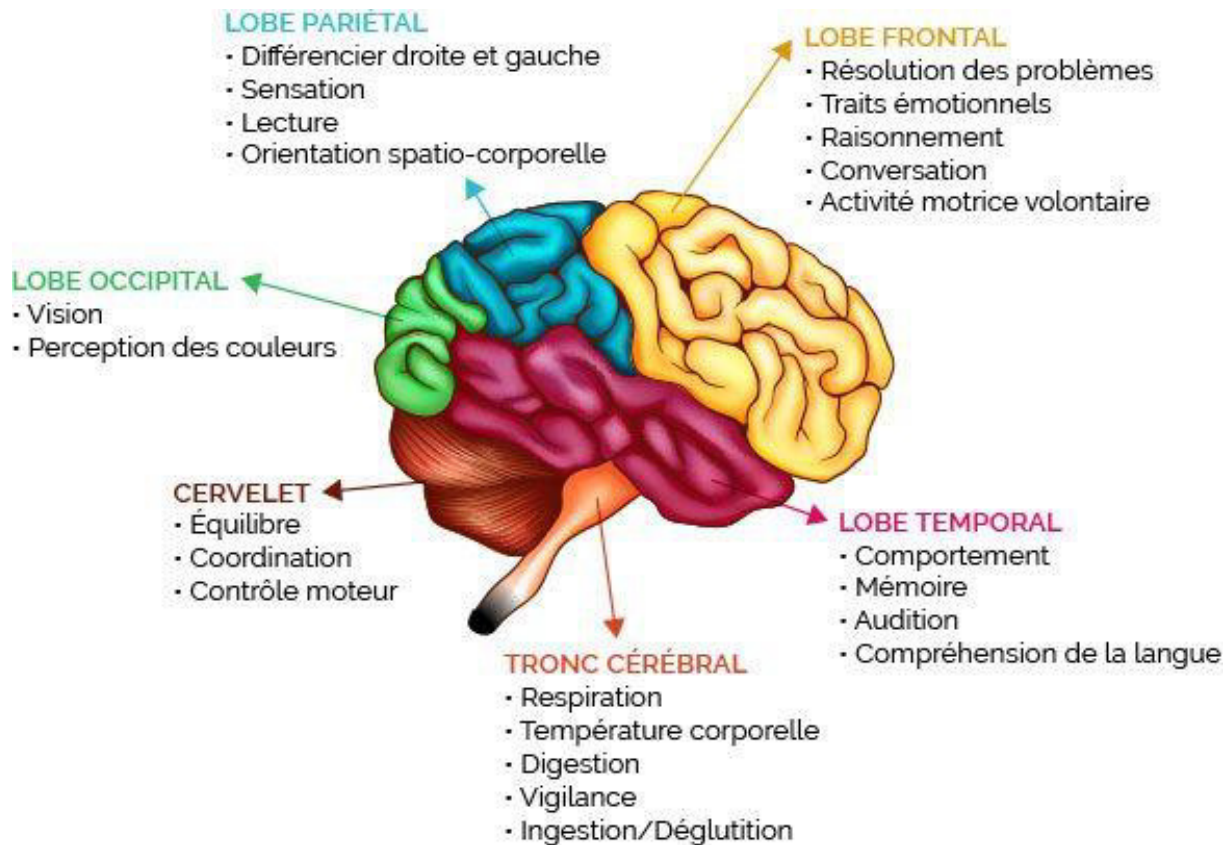


Figure 5: Anatomie cérébrale et fonctions motrices et cognitives associées²⁷

Les glioblastomes se développent principalement au niveau des lobes temporaux (30%) et frontaux (30%). La localisation frontale justifie l'apparition de trouble de la mémoire et de l'attention, de l'altération du jugement et de changements du comportement.

Une atteinte du lobe occipital est généralement peu fréquente mais peut entraîner un défaut de champ visuel : l'hémianopsie latérale homonyme. La moitié du champ visuel à l'opposé de la lésion cérébrale est amputée pour les deux yeux.

Lors d'un cancer d'un lobe pariétal, le malade peut développer une aphasie, une apraxie mais aussi une négligence spatiale unilatérale. Le patient a donc des difficultés pour parler, pour effectuer des mouvements et il occulte complètement l'hémi-espace opposé à lésion tumorale.

Le développement de déficit sensitif (hémiparésie) ou moteur (hémiparalysie) évoque un GB à localisation rolandique ou centrale.

Les GB cérébelleux, exceptionnels (1 à 3% des GB), se manifestent par des troubles de la coordination et un déséquilibre à la marche.²⁸

2.1.5. Évaluation de l'état du patient

Lorsque le diagnostic de GB est envisagé, les médecins vont procéder à plusieurs évaluations et les renouveler pendant la prise en charge afin de cliniquement mesurer l'évolution de la maladie ou la réponse au traitement. Le premier outil utilisé est l'indice de Karnofsky. Il est quantifié de 0 à 100% et permet de jauger l'état général du patient, ses incapacités et ses besoins en soins médicaux.

Description simple	%	Critères
Peut mener une activité normale	100%	Etat général normal - Pas de plaintes, ni signes de maladie
Pas de prise en charge particulière	90%	Activité normale - Symptômes mineurs - Signes mineurs de maladie
	80%	Activité normale avec difficultés - Symptômes de la maladie
Incapable de travailler	70%	Capable de s'occuper de lui-même - Incapable de travailler normalement
Séjour possible à la maison	60%	Besoin intermittent d'une assistance mais de soins médicaux fréquents
Soins personnels possibles	50%	Besoin constant d'une assistance avec des soins médicaux fréquents
Incapable de s'occuper de lui-même	40%	Invalide - Besoin de soins spécifiques et d'assistance
Soins institutionnels souhaitables	30%	Complètement invalide - Indication d'hospitalisation - Pas de risque imminent de mort
	20%	Très invalide - Hospitalisation nécessaire - Traitement intensif
Etats terminaux	10%	Moribond
	0%	Décédé

Tableau 2: Indice de Karnofsky²⁹

Le second élément est la cotation du déficit neurologique selon le MRC (Medical Research Council). Le score MRC consiste à évaluer toutes les fonctions motrices :

- Antépulsion du bras
- Flexion de l'avant-bras
- Extension du poignet
- Flexion de la cuisse
- Extension de la jambe
- Flexion dorsale du pied.

Chaque groupe musculaire obtient un score de 0 à 5 :

- 0 : absence de contractions visibles
- 1 : contractions visibles sans mouvement du membre
- 2 : mouvement insuffisant pour vaincre la pesanteur
- 3 : mouvement permettant de vaincre la pesanteur

- 4 : mouvement contre la pesanteur et contre une résistance non maximale en fin de mouvement
- 5 : force musculaire normale

L'indice de Karnofsky et le score MRC permettent l'évaluation de l'état physique du patient. Mais comme le GB se manifeste majoritairement par des troubles cognitifs, une évaluation régulière des capacités cognitives notamment grâce au MMSE (mini mental state evaluation, score de 0 à 30) est indispensable. Ce test permet de révéler des faiblesses mémorielles, linguistiques, praxiques ou des troubles de la fonction mathématique.

Ces trois scores ont une valeur pronostique et permettent de rapidement identifier la progression de la maladie ou au contraire la bonne réponse au traitement.

Lorsqu'un patient consulte à la suite de l'apparition de ces signes cliniques, des examens d'imagerie médicale sont programmés.

2.2. Le diagnostic par imagerie médicale

L'imagerie médicale occupe une place capitale dans la prise en charge du GB. Technique non invasive, elle permet d'estimer le grade de la tumeur et donc de poser un diagnostic. La taille de l'anaplasie est connue et ses limites sont nettes ce qui favorise une biopsie optimale (quand elle est possible et nécessaire) et/ou une exérèse chirurgicale précise. Le volume de tissu à irradier est défini le plus largement possible tout en préservant au maximum le tissu sain. Son rôle est non négligeable dans la surveillance et l'évaluation de la réponse au traitement.¹⁰

Aujourd'hui, l'imagerie par résonnance magnétique (IRM) est la technique de référence dans la prise en charge du glioblastome mais l'imagerie par tomographie par émission de positons semble prometteuse.

2.2.1. Le scanner

Comme dit précédemment, l'IRM est l'examen d'imagerie le plus réalisé. En effet, le scanner est une technique utilisant des rayonnements ionisants. Le scanner analyse des coupes fines de la zone à étudier et, en fonction des variations de localisation de l'arrêt des rayons dans le cerveau, permet de créer une carte de densité des tissus. Il permet de visualiser les saignements et les tumeurs qui sont hyperdenses avec une bonne résolution spatiale.

Cependant l'imagerie par résonnance magnétique est une technique d'imagerie avec une meilleure résolution pour distinguer les tissus mous et un meilleur contraste. L'IRM permet de distinguer les tissus de compositions différentes, les zones de nécroses et d'ischémie et des lésions de petites tailles indiscernables au scanner. De plus, l'IRM permet d'approcher la composition biochimique de la tumeur en utilisant la spectrométrie.

Le scanner ne sera utilisé qu'en cas de contre-indication à l'IRM, par exemple lors du port d'un pacemaker, d'implants auditifs, de matériel à injection automatisé (pompe à insuline) et claustrophobie.³⁰

2.2.2. L'imagerie par résonnance magnétique

2.2.2.1. L'imagerie par résonnance magnétique conventionnelle

La résonnance magnétique est une technique d'imagerie médicale qui fournit une image tridimensionnelle d'une grande précision anatomique. Elle repose sur les variations de temps de relaxation des noyaux des protons. Ceux-ci sont soumis à un champ magnétique extérieur statique et sont excités par une onde de radiofréquence. Les tissus ayant des quantités et un assemblage de protons différents auront un temps de relaxation différent qui se traduira en imagerie par des variations des niveaux de gris. L'image IRM présente un très bon contraste entre la substance blanche, la substance grise et le liquide céphalorachidien et permet donc une délimitation des structures cérébrales et une localisation nette de la tumeur.⁹

Plusieurs modes d'acquisitions sont utilisés :

- Sur les images pondérées en T1, les tumeurs correspondent à un signal hypo-intense. La pondération en T1 apporte une information structurale brute.
- Sur les images pondérées en T2, un signal hyper-intense évoque une tumeur et apporte des informations biologiques sur la tumeur (présence d'œdème, infiltration et prolifération vasculaire).³¹
- Les images T1 rehaussées par un agent de contraste le Gadolinium (T1-GD) présentent un hypersignal corrélé à la rupture de la barrière hémato-encéphalique (BHE). En effet, si la BHE était intacte, le Gadolinium ne pourrait pas pénétrer dans le cerveau et donc rehausser le signal. Les zones de nécroses peuvent être identifiées grâce à un signal hypo-intense central entouré de zone d'angiogenèse (où la BHE est altérée) améliorant le contraste. Un signal hyper-intense en T1-GD est synonyme de malignité et d'agressivité.

L'IRM est d'une grande précision anatomique et structurale, et d'une haute résolution spatiale et temporelle.

Mais même si la localisation de la tumeur est connue, il est difficile d'estimer l'importance et le rôle de la substance grise qui l'entoure et quelles fonctions physiques peuvent être altérées en cas de progression de la tumeur ou d'acte chirurgical. Pour compléter le diagnostic, il peut donc être utile de procéder à une IRM fonctionnelle.

2.2.2.2. Imagerie par résonnance magnétique fonctionnelle (IRMf)

L'IRMf, pondérée en T2, est une technique d'imagerie indirecte de l'activité cérébrale à haute résolution temporelle.³² Elle permet de visualiser l'utilisation de l'oxygène dans le cerveau lors d'une réponse hémodynamique transitoire en réponse à des tests moteurs ou linguistiques.

Lorsque l'activité neuronale est stimulée, le débit sanguin augmente favorisant ainsi la croissance de la concentration d'oxyhémoglobine et la diminution de la concentration en désoxyhémoglobine. Celle-ci ayant un effet paramagnétique propre, le signal sera modifié dans la zone du cerveau concernée. L'IRMf est donc réalisée

lors du bilan préopératoire pour identifier les régions fonctionnelles de la motricité et du langage à proximité de la tumeur.

Cependant, l'IRMf présente certaines limites. Du fait de la forme des neurones et des prolongements des astrocytes, la modification du signal peut parfois être à distance du neurone concerné et ainsi entraîner une mauvaise localisation des neurones réagissant aux stimuli.

D'autre part, si la zone stimulée est trop proche de la tumeur, le changement de signal peut être camouflé par l'hypervascularisation de la tumeur.³³

L'IRM conventionnelle et l'IRM fonctionnelle apportent donc des informations primordiales sur la taille, la localisation au sein des structures cérébrales et les composantes biologiques (œdème, nécrose) de la tumeur.

Mais, même si l'IRM est la technique la plus utilisée pour le diagnostic des tumeurs gliales, de nombreuses informations manquent. En effet, aucune précision sur le métabolisme tumoral n'est apportée et la classification des tumeurs selon le grade de l'OMS peut être difficile. Lors de l'administration de corticoïdes pour réduire l'œdème et l'hypertension intracrânienne, la BHE est partiellement restaurée ce qui réduit l'augmentation du contraste avec le Gadolinium alors que celle-ci est synonyme de malignité et d'agressivité. De plus, 30% des astrocytomes de haut grade ne rehaussent naturellement pas le contraste. L'IRM présente donc des caractéristiques statistiques moyennes dans la prédiction du grade tumoral (sensibilité : 72.5%, spécificité : 65.0%, valeur prédictive positive (VPP) : 86.1% et valeur prédictive négative (VPN) : 44.1%).³⁴

Ainsi, d'autres techniques d'IRM peuvent être utilisées afin de préciser le diagnostic.

2.2.2.3. Imagerie par résonnance magnétique de diffusion

Dans les tissus, les molécules d'eau se déplacent et diffusent en fonction des contraintes de l'espace. Ainsi, il existe trois types de diffusion :

- La diffusion libre : les molécules d'eau se déplacent dans toutes les directions de l'espace (exemple : les molécules d'eau du liquide céphalorachidien)

- La diffusion restreinte isotrope : les molécules d'eau ont un déplacement limité dans toutes les directions de l'espace en raison de nombreux obstacles (par exemple : abcès, tumeur à haute cellularité...)
- La diffusion restreinte anisotrope : les molécules ne peuvent se diriger que dans une seule direction au sein de tissus structurés constituant un obstacle (les molécules d'eau se déplaçant le long de fibres nerveuses).³⁵

L'IRM de diffusion permet de mettre en évidence les variations de mouvement des molécules d'eau et donc de différencier les tissus en fonction du degré de mobilité. L'indice évalué est le coefficient apparent de diffusion (ADC). L'ADC est un bon facteur d'évaluation du grade tumoral. En effet, plus le grade est haut, plus l'ADC est faible. L'ADC le plus faible est obtenu pour le GB car c'est une tumeur à haute composante cellulaire. L'IRM de diffusion permet aussi de distinguer le GB des métastases et de localiser des infiltrations tumorales n'améliorant pas le contraste lors d'un IRM classique.

L'imagerie en tenseur de diffusion étudie en plus la direction des mouvements des molécules d'eau ce qui aboutit à la création de la cartographie de la microstructure organisationnelle des tissus. Cette cartographie permet entre autre de repérer le faisceau pyramidal (fonction motrice) et, superposée aux IRM T2 et T1-Gd, d'éviter des lésions des neurones moteurs cortico-spinaux lors de la chirurgie.³⁶

2.2.2.4. Imagerie de résonnance magnétique de perfusion

L'IRM de perfusion donne une estimation du débit sanguin irrigant le cerveau et la tumeur. Cette technique permet d'explorer la microcirculation et donc la perfusion tissulaire augmentée de la tumeur.

Deux modes d'acquisitions en IRM de perfusion existent mais seul un est couramment utilisé en pratique :

- La perfusion à contraste dynamique amélioré (DEC : dynamic contrast-enhanced) est une étude de la perméabilité vasculaire à l'état stable. Un bolus d'agent de contraste, souvent le Gadolinium, est injecté par voie intraveineuse et diffuse dans la circulation périphérique. Des images pondérées en T1 sont acquises régulièrement dans un intervalle de cinq à

dix minutes. Ainsi, le Gadolinium a le temps de diffuser à travers les membranes et d'envahir l'espace extracellulaire à une vitesse déterminée par la perfusion, la perméabilité capillaire et la surface.

Ces images permettent d'estimer le coefficient de transfert K_{trans} de chaque région. Le K_{trans} permet de différencier les gliomes de haut et bas grade avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90% mais la DCE reste une technique expérimentale et reste peu répandue en clinique.³⁷

- La perfusion par la technique du premier passage (DSC : dynamic susceptibility contrast-enhanced) est le suivi du premier passage d'un bolus de Gadolinium. L'acquisition des images pondérées en T2 est rapide. Après injection intraveineuse, le Gadolinium traverse la circulation générale puis régionale et reste confiné à l'espace intracellulaire avant de diffuser dans l'espace extra-cellulaire. Un temps d'acquisition court permet l'évaluation de la quantité de traceur piégé dans le compartiment intracellulaire et le calcul des valeurs permettant l'analyse de la microcirculation. Ainsi, on estime le volume sanguin cérébral régional (VSCR) au niveau de la lésion et le VSCR en controlatéral. Les variations du ratio $VSCRr = \frac{VSCR_{lésion}}{VSCR_{controlatéral}}$ permettent de déterminer quelles sont les régions de la lésion présentant une hyper-microvascularisation.³⁸

La DSC est de plus en plus utilisée et détecte une augmentation du nombre de vaisseaux même pour les tumeurs n'améliorant pas le contraste en IRM conventionnelle.³³

Une valeur seuil de 2.91 pour le $VSCRr$ permet de différencier les gliomes de haut grade des gliomes de bas grade (sensibilité : 94.7%, spécificité : 93.75%, VPP : 90.0%, VPN : 93.1%)³⁹ mais aussi des métastases et des lésions démyélinisantes. Le $VSCRr$ est statistiquement corrélé à la survie globale.⁴⁰

2.2.2.5. Spectroscopie par résonnance magnétique

La spectroscopie par résonnance magnétique repose sur le fait que les fréquences de résonnance des noyaux d'hydrogène de certains métabolites sont connues. Ceci permet une caractérisation qualitative et quantitative des métabolites participant au cycle cellulaire et au processus tumoral. Le signal de l'eau est supprimé et on recueille le signal des molécules suivantes :

- La créatinine (créat), réservoir énergétique, est peu soumise à variation. Ainsi, la créatinine fait office de valeur de référence.³³
- La choline (CHO) est un marqueur de renouvellement de la membrane plasmique également retrouvé dans les gaines de myéline. Son augmentation peut évoquer une démyélinisation mais surtout une hausse de la synthèse membranaire et donc une prolifération cellulaire.
- Le N-acétylaspartate (NAA) reflète l'intégrité neuronale. La souffrance et la diminution de la masse neuronale provoquée par l'effet de masse de la tumeur s'accompagnent d'une diminution du taux de NAA.
- Le lactate est synthétisé lors de la glycolyse anaérobie qui est significative d'une malignité de haut grade.
- Les lipides sont un sous-produit de nécrose. Un haut taux de lipides libres est le témoin d'une tumeur nécrotique de haut grade.
- Le Myoinositol (My) est un marqueur spécifique des cellules gliales. Une augmentation marquée du Myoinositol est la conséquence d'un gliome ou d'une gliose réactionnelle à une poussée de sclérose en plaque.

L'augmentation des ratios $\frac{CHO}{NAA}$ et $\frac{CHO}{Créat}$ ainsi que la présence de lactates, de Myoinositol et de lipides libres permettent de conclure à une tumeur gliale de haut grade de malignité.

Pour affirmer que la tumeur est un glioblastome, des seuils ont été proposés :

- $CHO/NAA > 1.6$ (sensibilité : 74.2%, spécificité 62.5%, VPP : 81.2% et VPN : 39.6%)
- $CHO/Créat > 1.56$ (sensibilité: 75.38%, spécificité 47.5%, VPP : 85.6% et VPN : 44.6%) mais ils manquent de spécificité et devraient être réévalués.³⁴

L'imagerie par résonance magnétique offre donc de multiples options pour explorer les caractéristiques de la tumeur. L'IRM conventionnelle estime la taille et la localisation du néoplasme. L'IRM de perfusion permet de mettre en évidence l'hypervascularisation tumorale. L'IRM de perfusion détermine la densité et la prolifération cellulaire. La spectroscopie par résonance magnétique évalue les variations métaboliques induites par le GB. L'IRM fonctionnelle et l'imagerie du tenseur de diffusion permettent de repérer les zones cérébrales à haut risque en vue de la planification d'une biopsie ou d'une résection chirurgicale.

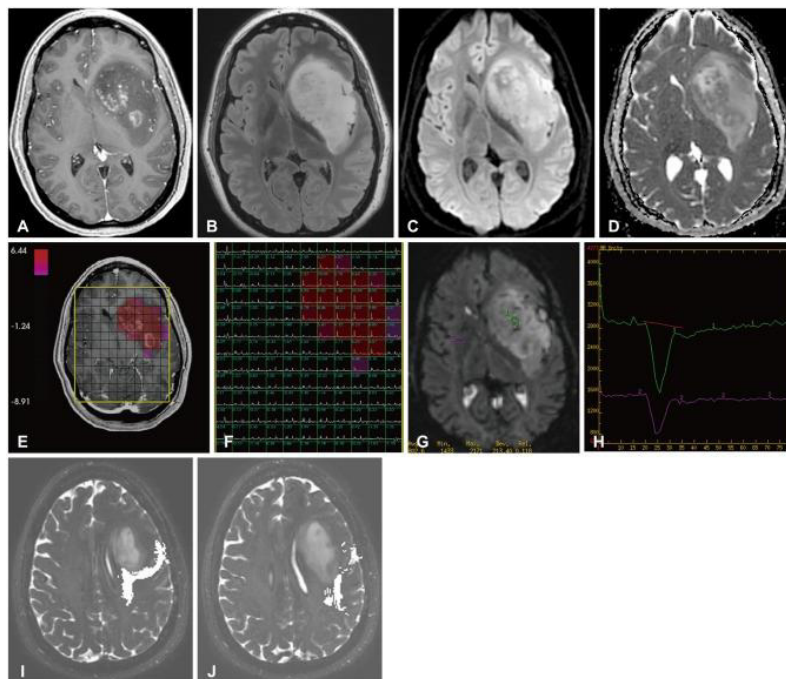


Figure 6: Visualisation d'un glioblastome par imagerie de résonance magnétique¹⁰

A : coupe axiale en T1

B : coupe axiale en T2 coupe axiale d'IRM de diffusion

C : T2 coupe axiale d'IRM de diffusion carte ADC

D : carte d'ADC

E et F : spectroscopie avec ratio $\frac{CHO}{NAA}$

G et H : IRM de perfusion par DSC courbe correspondante

I et J : visualisation du tractus cortico-spinal (I) et du fascicule arqué (J) par IRM du tenseur de diffusion superposé à la coupe axiale en T1

Cependant, malgré tous les avantages qu'apporte l'IRM pour le diagnostic de la tumeur, certaines caractéristiques critiques des GB ne sont pas exploitées. Il peut être difficile de délimiter la tumeur si elle n'a pas une forme homogène. La principale limite de la majorité des techniques définies précédemment est la difficulté pour mettre en évidence l'infiltration tumorale dans des tissus qui ne rehaussent pas le contraste. La définition du volume cible n'est donc pas assez précise et 85% des récurrences se développent dans la marge de résection des tumeurs.⁴¹ Il est donc primordial de mieux délimiter la tumeur afin d'augmenter la survie en optimisant l'exérèse et l'irradiation.

La tomographie par émission de positons est très documentée et peut être proposée en complément de l'examen IRM.

2.2.3. La tomographie par émission de positons

La TEP repose sur le suivi et l'analyse de médicaments radiopharmaceutiques (MRP). Le nombre élevé de traceurs biologiques pertinents représente un atout non négligeable. Malgré une résolution spatiale plus faible que celle de l'IRM, la sensibilité de détection est très bonne. Ainsi la TEP est une technique d'imagerie fonctionnelle adaptée au diagnostic du GB fournissant des informations en temps réel sur le comportement métabolique du MRP, sur la physiopathologie de la tumeur et permettant de distinguer une zone active d'une zone de nécrose.⁴²

De nombreux MRP sont étudiés et comparés mais peu sont utilisés en pratique. Nous nous concentrerons sur les plus documentés.

2.2.3.1. Le 2-désoxy-2-(¹⁸F) fluoro-D-glucose : fluoroglucose (¹⁸F-FDG)

Le ¹⁸F-FDG est le MRP le plus utilisé en oncologie. En effet, le glucose est une source d'énergie pour toutes les cellules. Les besoins énergétiques des cellules tumorales étant beaucoup plus importants que pour les cellules saines, elles captent plus de ¹⁸F-FDG et le signal augmente.

Le ¹⁸F-FDG franchit la barrière hémato-encéphalique et pénètre dans la cellule grâce un transporteur du glucose GLUT-1 qui est fréquemment surexprimé sur les membranes des cellules tumorales. Cette surexpression des récepteurs ainsi qu'une glycolyse augmentée explique l'importante captation du ¹⁸F-FDG par la tumeur. Une fois dans le cytoplasme, des hexokinases phosphorylent le ¹⁸F-FDG en fluorodésoxyglucose-6-phosphate (¹⁸F-FDG^P) qui ne peut plus sortir de la cellule. Le ¹⁸F-FDG^P ainsi piégé envoie un signal fort localisé au sein des anaplasies.

Cependant le cerveau est un organe particulier qui consomme énormément de glucose pour le fonctionnement des neurones. Ainsi le contraste entre l'absorption du tissu cortical sain et celle de la tumeur est souvent faible. Les gliomes de bas grades sont majoritairement indétectables au ¹⁸F-FDG-TEP ce qui permet de les éliminer du diagnostic lorsque la ¹⁸F-FDG-TEP est positive. La limitation des gliomes de haut grade est souvent ambiguë.⁴³ De plus, l'augmentation du signal du ¹⁸F-FDG n'est pas spécifique aux tumeurs, la consommation de glucose augmente lors d'un accident vasculaire cérébral ou lors d'un afflux de cellules inflammatoires.⁴⁴

Quelques solutions sont proposées pour pallier cet écueil :

- Le couplage de l'acquisition TEP avec des images IRM afin de pallier à la faible résolution spatiale de la TEP et de comparer les zones où l'augmentation du ^{18}F -FDG est litigieuse avec l'amélioration du contraste en IRM.⁴³
- L'accumulation de ^{18}F -FDG dans la tumeur persiste plusieurs heures après l'injection alors que celle dans les tissus sains décroît au bout de deux heures. L'analyse des résultats de la ^{18}F -FDG-TEP serait optimale au moins trois heures après l'injection pour délimiter la tumeur et différencier les hauts grades des bas grades.⁴⁵

Même si le ^{18}F -FDG est régulièrement utilisé dans le diagnostic du GB, de nombreuses équipes étudient la pertinence d'autres MRP. Les acides aminés radiomarqués semblent être une bonne alternative au ^{18}F -FDG. En effet, ils présentent une absorption corticale faible mais une haute affinité tumorale. Ces MRP détectent plus efficacement les zones tumorales métaboliquement actives et les masses solides que l'IRM ou le scanner. La TEP utilisant des acides aminés est une technique prometteuse.

2.2.3.2. Les acides aminés radiomarqués

Trois acides aminés radio-marqueurs sont utilisés pour l'imagerie TEP des GB : la méthionine marquée au carbone 11 (^{11}C -MET), la tyrosine et la dopamine marquées au fluor 18 (^{18}F -FET et ^{18}F -DOPA respectivement).

Ces trois acides aminés diffusent à travers la BHE grâce au transporteur d'acides aminés neutres LAT-1 et leur absorption ne dépend donc pas d'une altération de la BHE au contraire du GD.⁴⁶ Une forte expression de LAT-1 est corrélée avec un grade élevé de gliome et une survie potentiellement plus courte.⁴⁷ Ce mécanisme de transport facilité est saturable. Il est donc demandé au patient d'être à jeun depuis plus de quatre heures afin d'éviter la saturation des transporteurs par les acides aminés apportés par l'alimentation.

2.2.3.2.1. L-methyl-¹¹C-Méthionine : ¹¹C-MET

La méthionine est un acide aminé essentiel impliqué dans divers processus et est le MRP le plus étudié. Elle est indispensable à la synthèse protéique, aux réactions de transamination et transméthylation, à la production d'acides ribonucléiques, de lipides et d'énergie. L'homme ne peut pas la créer et doit en trouver dans l'alimentation. Cependant, il est possible de synthétiser de novo la méthionine à partir des produits issus de son catabolisme.

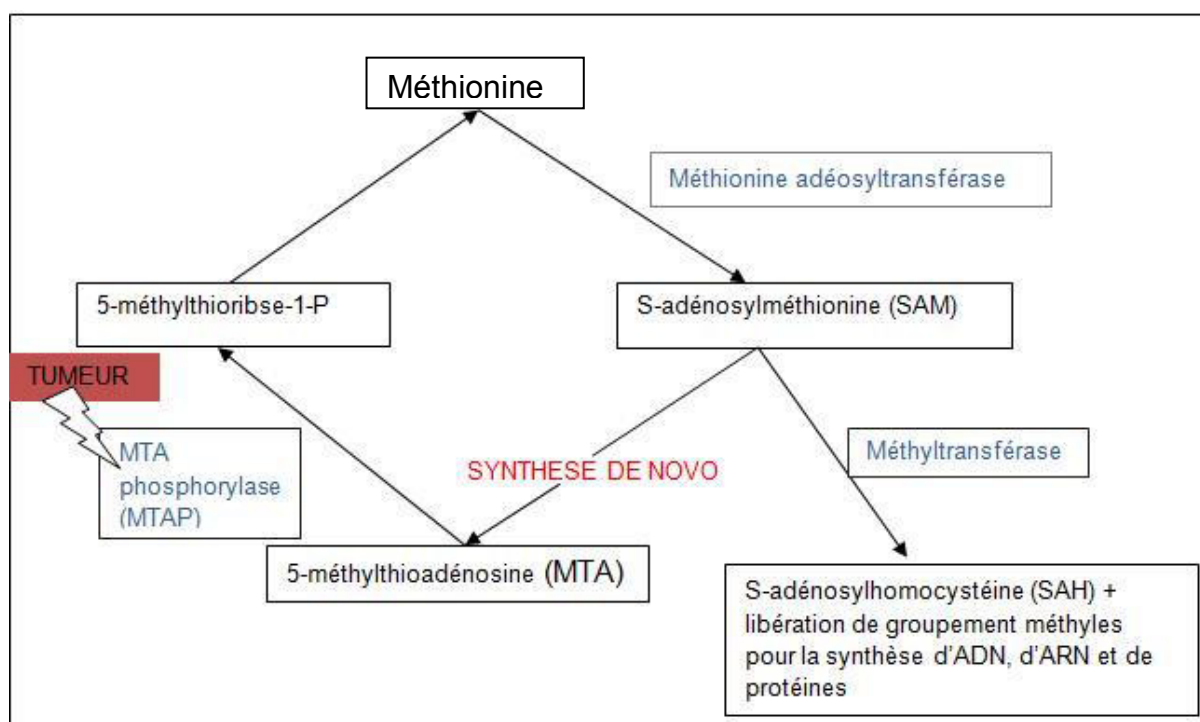


Figure 7: Métabolisme de la méthionine et synthèse de novo

Le gène codant pour la MTAP se trouve sur le chromosome 9. Or, comme vu précédemment, celui-ci est très souvent délété au cours du processus physiopathologique du GB. La MTAP est non fonctionnelle et la voie de synthèse de novo de la méthionine est altérée provoquant une forte augmentation des besoins et de la captation de la méthionine alimentaire ou marquée. Cette forte absorption de ¹¹C-MET est caractéristique de l'augmentation des besoins de cellules cancéreuses pour survivre et s'étendre. La ¹¹C-MET-TEP différencie les gliomes de haut et bas grade et de l'inflammation avec une meilleure sensibilité et spécificité que la ¹⁸F-FDG-TEP. Même si l'absorption du ¹¹C-MET augmente avec l'afflux de cellules inflammatoires, l'accroissement inflammatoire du signal est bien plus faible que pour une tumeur ce qui est un avantage majeur de la ¹¹C-MET sur le ¹⁸F-FDG.⁴⁸

De plus, dans une étude comparant la TEP avec ^{11}C -MET et l'IRM, le volume tumoral obtenu avec la ^{11}C -MET-TEP s'étend au-delà de la zone d'amélioration du contraste avec le Gadolinium dans 74% des cas. Si le nombre de diagnostics positifs ne diffère pas, la confiance en le diagnostic est bien supérieure avec l'utilisation combinée de l'IRM et du ^{11}C -MET-TEP.^{42,48}

Cette dernière permet donc d'augmenter et de préciser le volume tumoral pour optimiser la chirurgie et la radiothérapie tout en épargnant le tissu cérébral sain.⁴⁹ La résection totale de la tumeur selon une délimitation par ^{11}C -MET-TEP augmente la survie comparée à une délimitation uniquement selon l'amélioration du contraste en IRM.⁵⁰

Mais la demi-vie très courte du carbone¹¹ (20 minutes) nécessite l'utilisation d'un cyclotron pour produire le marqueur directement sur le site d'utilisation ce qui limite énormément son utilisation. Le fluor¹⁸ présentant une demi-vie plus longue (110 minutes) est donc le candidat idéal pour radio-marquer d'autres traceurs.

2.2.3.2.2. *La 18F-Fluoro-éthyl-L-tyrosine : ^{18}F -FET*

La tyrosine est un acide aminé non essentiel, substrat des tyrosines kinases. Nous avons vu précédemment que les tyrosines kinases sont fortement impliquées dans le processus de prolifération tumorale. La ^{18}F -FET détecte donc les zones à haut niveau de prolifération.

L'absorption du ^{18}F -FET par les astrocytes sains est pratiquement nulle et nettement inférieure à celle de la ^{11}C -MET ce qui permet une distinction nette de la tumeur par rapport au tissu environnant.⁵¹

L'utilisation de la tomographie en émission de positon après injection de ^{18}F -FET permet une bonne discrimination entre les gliomes de bas et haut grade. L'absorption du marqueur dans les GB est rapide tandis qu'elle est lente et tardive pour les gliomes de grade I et II. Comme pour la ^{11}C -MET-TEP, la ^{18}F -FET-TEP permet de fixer les limites tumorales en dehors du champ de renforcement du contraste par IRM.⁵²

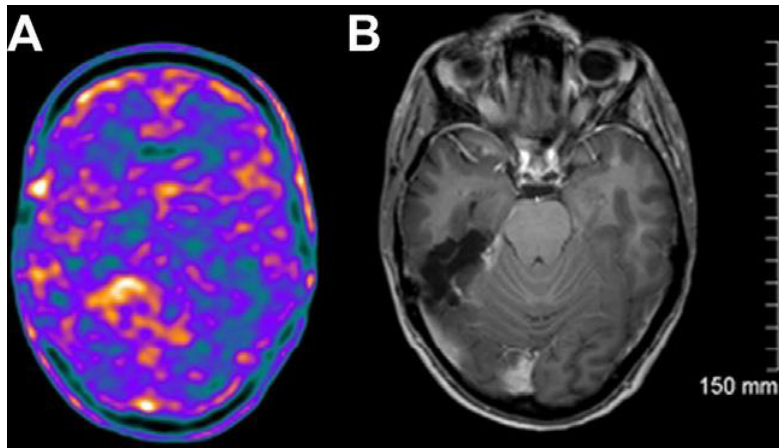


Figure 8: 18-F TEP-FET/CT. Maladie récidivante chez une femme de 41 ans, 2 ans après traitement pour un gliome temporal droit de haut grade, diagnostiqué au cours d'une épilepsie temporale

A. Coupe axiale d'un TEP-FET/CT (184 MBq).

B. Coupe axiale d'une IRM pondérée en T1 après injection de gadolinium. L'IRM en T1 montre une prise de contraste du gadolinium proche de la zone de chirurgie dans la partie médiane du lobe temporal droit. Sur l'examen TEP FET, on note une augmentation de captation du radiotracer dans une région plus étendue que la région correspondant au signal anormal en IRM.⁴⁴

De plus, l'utilisation concomitante de la ^{18}F -FET-TEP et de l'IRM conventionnelle permet de poser un diagnostic avec une précision de 88%. Cette précision est augmentée à 98% si la spectrométrie par résonance magnétique est utilisée.⁵³

2.2.3.2.3. La 6- ^{18}F -fluoro-L-dopa (^{18}F -DOPA)

Comme les autres acides aminés marqués, la ^{18}F -DOPA pénètre dans les cellules par le biais du transport LAT-1 (si LAT-1 est inactivé, l'absorption de la ^{18}F -DOPA diminue de 60%)⁴⁷ mais aussi grâce à des transporteurs dopaminergiques DAT. Ceux-ci sont surexprimés au niveau des ganglions de la base où le traceur s'accumule. Les GB étant très rarement localisés à proximité des ganglions, il est possible de séparer l'absorption physiologique du traceur par les ganglions de l'absorption pathologique par la tumeur.⁵⁴

La ^{18}F -DOPA-TEP permet de distinguer les gliomes de haut et bas grade avec une sensibilité de 85% et une spécificité de 89% et est corrélée à l'augmentation de certains marqueurs de prolifération.⁵⁵

2.2.3.3. La 3'-déoxy-3'- ^{18}F -fluorothymidine (^{18}F -FLT)

La thymidine est une base pyrimidique incorporée uniquement dans l'ADN et non dans l'ARN. Les cellules en division ont donc des besoins augmentés en

thymidine afin de synthétiser l'ADN des deux cellules filles. ^{18}F -FLT est donc un marqueur de la prolifération cellulaire et permet une mesure quantitative de l'activité mitotique.

Ayant pénétré la membrane cellulaire par transport facilité (grâce au transporteur de nucléoside ENT-1), la ^{18}F -FLT est phosphorylée par la thymidine kinase 1 (TK1). TK1 est une enzyme cytosolique exprimée en phase G1 et S du cycle cellulaire. En phase S, la concentration de TK1 est multipliée par dix. Les cellules du GB sont hautement prolifératives et beaucoup sont en phase S. TK1 capte donc la fluorothymidine et la transforme en fluorothymidine monophosphate (^{18}F -FLT^P) qui est très peu intégrée dans l'ADN et s'accumule dans le cytosol. L'augmentation de l'absorption et le signal émis sont donc directement corrélés au nombre de cellules en division.⁵⁶

La ^{18}F -FLT-TEP ne détecte pas les gliomes de bas grade mais différencie les gliomes de grade 3 et 4 plus efficacement que les techniques d'IRM (notamment la spectrométrie) et serait plus performante pour la classification des tumeurs cérébrales que la ^{11}C -MET-TEP.⁵³

Mais ce MRP ne peut pénétrer dans le cerveau que si la BHE est altérée ce qui explique la non-détection de gliome de grade 1 et 2.⁴⁴ Ainsi pour obtenir des résultats quantitatifs, il est nécessaire de réaliser une analyse cinétique de l'absorption du traceur afin de déterminer en quelle proportion il est absorbé par diffusion ou par transport facilité (qui est fonction de l'expression de ENT-1 et des besoins cellulaires). Pour un résultat qualitatif, l'analyse cinétique n'est pas nécessaire : la rupture de la BHE est elle-même un signe de prolifération et d'envahissement du tissu environnant.⁵⁴

Les acides aminés radiomarqués sont donc des marqueurs de la prolifération tumorale et le marqueur suivant détermine les régions hypoxiques de la tumeur.

2.2.3.4. Le ^{18}F -fluoromisonidazole (^{18}F -FMISO)

En condition d'oxygénation normale, il n'y a pas d'accumulation de ^{18}F -FMISO dans les cellules saines.

Lorsque le niveau d'oxygène est faible, l'enzyme nitroréductase métabolise le ^{18}F -FMISO et celui-ci acquiert une fonction nitro acceptrice d'électrons. Par le biais de cette fonction, le marqueur crée des liaisons covalentes avec d'autres molécules et reste piégé dans la cellule.⁵⁷

L'hypoxie étant caractéristique des gliomes de haut grade, il n'y a pas d'accumulation de ^{18}F -FMISO dans les gliomes de faible grade. La perte du fonctionnement enzymatique (notamment des enzymes réduisant le ^{18}F -FMISO) des cellules nécrotiques explique la non-absorption du ^{18}F -FMISO dans les zones de nécrose. La persistance d'un signal est donc le signe d'une tumeur de haut grade. La ^{18}F -FMISO-PET permet de poser le diagnostic de GB, si l'observation est faite au moins 4h après l'injection, avec une sensibilité, une spécificité et une précision de 100%.⁵⁸ La durée de l'acquisition est la principale limite de cette technique d'imagerie.

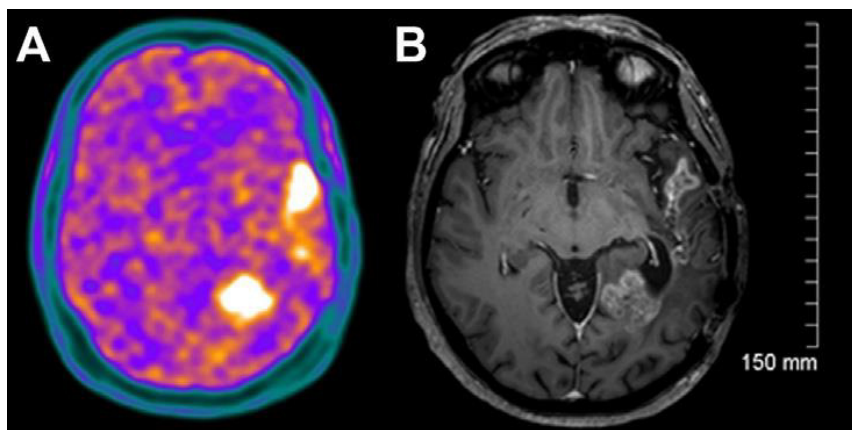


Figure 9: ^{18}F -FMISO Suivi à 1 an chez une femme de 68 ans, après chirurgie d'un gliome gauche temporo-pariétal.

A. Coupe axiale d'un TEP-FMISO/CT (287 MBq).

B. Coupe IRM axiale correspondante, pondérée en T1 après injection de gadolinium

L'IRM montre une lésion dans la région temporale antérieure gauche et à l'arrière du ventricule latéral gauche. Cette lésion correspond à une zone d'augmentation de captation en TEP FMISO.⁴⁴

En France, uniquement trois de ces traceurs ont une autorisation de mise sur le marché (AMM) mais seule la ^{18}F -FET (lasoglio®) a une AMM concernant le diagnostic de première intention des gliomes. Les indications du lasoglio® pour les gliomes varient :

- Caractérisation de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Guidage des biopsies en cas de lésions cérébrales évoquant un gliome,
- Classification par grade d'un gliome,
- Définition des limites du tissu tumoral viable avant radiothérapie,
- Détection des masses tumorales viables après traitement en cas de suspicion de persistance ou de récurrence d'un gliome.⁵⁹

Le ^{18}F -FDG (Metatrace®, Flucis®) n'a l'AMM que pour la détection de gliomes de haut grade en cas de suspicion raisonnable de récurrence.⁶⁰ La ^{18}F -DOPA (Dopacis®) est indiquée en association à la biopsie pour la détection de la récurrence ou de la maladie résiduelle de tumeurs cérébrales primitives.⁶¹

Médicaments radiopharmaceutiques pour la TEP	Avantages	Inconvénients
^{18}F -FDG	Stable, très utilisé en oncologie Marqueur de l'augmentation des besoins énergétiques des cellules tumorales	Pas assez de contraste entre tumeur et tissu sain au niveau du cerveau. Absorption augmentée lors de l'inflammation
^{11}C -MET	Bon contraste entre tissu sain et tumoral Marqueur de la prolifération et de la survie Absorption indépendante de l'état de la BHE	Faible demi-vie du ^{11}C , cyclotron sur site nécessaire à la fabrication de ce MRP
^{18}F -FET	Bon contraste entre tissu sain et tumoral Demi-vie plus longue du ^{18}F Marqueur de la prolifération Absorption indépendante de l'état de la BHE	
^{18}F -DOPA	Bon contraste entre tissu sain et tumoral Demi-vie plus longue du ^{18}F Absorption corrélée à certains marqueurs de prolifération Absorption indépendante de l'état de la BHE	
^{18}F -FLT	Bon contraste entre tissu sain et tumoral Marqueur de prolifération et de l'activité mitotique	Ne franchit pas la BHE intacte Ne détecte pas les gliomes de bas grades
^{18}F -FMISO	Bon contraste entre tissu sain et tumoral Marqueur de l'hypoxie	

Tableau 3: Récapitulatif des médicaments radiopharmaceutiques utilisés en TEP

2.2.4. Imagerie et physiopathologie tumorale

L'ensemble de ces techniques d'imagerie permet de mettre en évidence les différents processus pathologiques tumoraux :

- La spectroscopie par résonance magnétique (les ratios CHO/NAA et CHO/Créat reflètent une augmentation du taux de synthèse des membranes cellulaires), l'IRM de diffusion (la valeur de l'ADC est inversement corrélé à la densité cellulaire), la tomographie par émission de positon avec ^{11}C -MET et ^{18}F -FET (augmentation du métabolisme des acides aminés) et l'effet de masse visualisé en T2 reflètent le caractère prolifératif de la tumeur.
- L'étude du VSCRr et du Ktrans obtenu par l'IRM de perfusion et l'amélioration du contraste en T1 par la tumeur et par l'œdème vasogénique permet d'estimer la néoangiogenèse et la perfusion tumorale
- Le caractère invasif et infiltratif du GB est identifié par l'IRM de diffusion (ADC) et par l'augmentation du ratio $\frac{\text{CHO}}{\text{Créat}}$ spectroscopique.
- L'IRM de diffusion, la spectroscopie des lactates et la ^{18}F -FMISO-TEP mettent en évidence les zones hypoxiques au sein de la tumeur.
- L'augmentation des lipides libres en spectroscopie, les zones centrales hypo-intenses en T1-GD et la chute du VSCRr caractérisent les régions nécrotiques.

		Prolifération	Néoangiogenèse Perfusion tumorale	Infiltration	Hypoxie	Nécrose
IRM T1			X			
IRM T2		X				
IRM T1-gd						X
IRM de perfusion			X			X
IRM de diffusion		X		X	X	
Spectrométrie		X		X	X	X
TEP	^{11}C -MET	X				
	^{18}F -FET	X				
	^{18}F -FMISO				X	

Tableau 4: Processus tumoraux et imagerie

Chaque information fournie par l'imagerie est extrêmement utile notamment pour la planification de la biopsie et du traitement.

2.3. La biopsie

2.3.1. La caractérisation de la cible

Le GB est une tumeur très hétérogène. Des zones de différents grades tumoraux cohabiteraient au sein d'un seul GB et des altérations génétiques et moléculaires peuvent varier d'une cellule à l'autre. Il est donc capital de correctement cibler la biopsie afin de ne pas sous-estimer le grade de la tumeur et essayer d'obtenir le plus d'informations possibles sur sa physiopathologie.

La biopsie est la technique de référence pour poser un diagnostic précis. Elle est réalisée dans la grande majorité des cas de suspicion de GB (sauf si la tumeur n'est pas accessible). Le risque de faux négatif restant présent, une nouvelle technique a été développée : la biopsie stéréotaxique. En France, 40 % des diagnostics sont établis par biopsie stéréotaxique. La tête du patient est fixée dans un cadre stéréotaxique et des examens radiologiques permettent de repérer les zones à prélever dans les 3 plans de l'espace. Le chirurgien peut ainsi prélever plusieurs échantillons ayant des localisations différentes. En effet, en fonction de l'imagerie choisie, il va cibler les zones prolifératives de faible ADC, les régions hautement métaboliques révélées par la TEP ou la spectroscopie ou encore les zones améliorant le contraste au Gd...⁶²

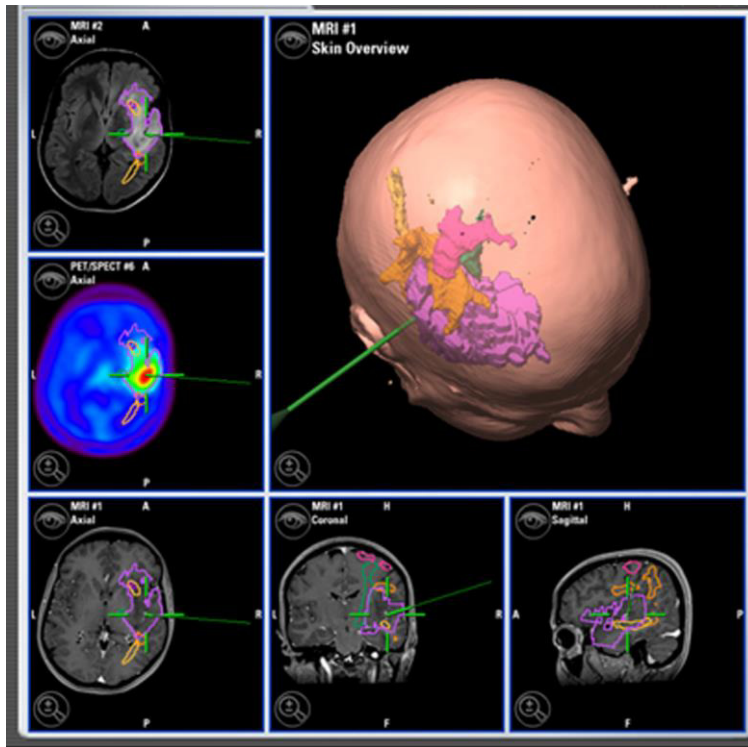


Figure 10: Procédure de biopsie d'un gliome associant un repérage topographique d'une IRM et un repérage fonctionnel d'une TEP-FET/CT. Images IRM et TEP recalées⁴⁴

2.3.2. L'aspect macroscopique

Le GB est caractérisé par de fortes variations macroscopiques. Des régions fermes et blanches côtoient des plages de nécrose jaunes et des zones kystiques gélatineuses. Des hémorragies multifocales apparaissent et la prolifération des cellules endothéliales vasculaires forme des structures gloméruloïdes.²

2.3.3. L'aspect microscopique

L'observation au microscope d'échantillon de GB révèle une anaplasie prononcée, une forte prolifération microvasculaire et des zones de nécroses où les cellules sont organisées en pseudo-palissade. De nombreuses cellules sont multinucléées et des anomalies mitotiques sont détectées.⁶³ L'analyse moléculaire et génomiques des échantillons permettent de définir quelles mutations altèrent le patrimoine génétique des astrocytes malades.

Même si la biopsie stéréotaxique obtient de très bons résultats, elle reste un acte invasif avec des conséquences rares mais potentiellement graves. L'imagerie médicale pourrait être une bonne alternative et plusieurs études cherchent à corréler les anomalies radiologiques avec les mutations génétiques tumorales.

2.3.4. L'imagerie, possible alternative à la biopsie

Ainsi plusieurs articles comparent les caractéristiques des tumeurs avec un gène muté aux caractéristiques morphologiques de tumeurs avec ce même gène non muté. Les GB avec une IDH mutée présentent un volume hyper-intense en T2 plus grand, des valeurs d'ADC hautes et un VSCRr faible ce qui implique une cellularité et un potentiel angiogénique inférieurs aux tumeurs avec l'IDH normal.⁶⁴ La mutation de p53 est corrélée à un volume de renforcement et de nécrose inférieur. La surexpression de l'EGFR correspond à un rapport $\frac{\text{nécrose}}{\text{amélioration du contraste}}$ plus élevé. L'hyperintensité en T2 et la taille globale de la tumeur sont plus faibles si la voie Rb1 est altérée.⁶⁵

Un rehaussement du contraste en forme de halo (ring enhancement) serait corrélé à un promoteur de MGMT non méthylé⁶⁶ et une surexpression des PDGFR et VEGFR.⁶⁷

Aujourd'hui, malgré de récentes avancées, des études supplémentaires sont nécessaires à l'élaboration de relations solides entre imagerie et altérations génomiques.

Le GB étant une pathologie rapidement fatale malgré les traitements, il peut être utile de disposer d'outils pronostics afin de guider le patient et de choisir le traitement approprié

2.4. Facteurs pronostics

Lorsque le diagnostic de GB est posé, le pronostic de survie est généralement très mauvais. Mais certains critères peuvent améliorer ou empirer la prédiction de la survie.

Tout d'abord, l'âge du patient, l'index de Karnofsky et la présence ou non de troubles cognitifs sont des facteurs pronostics majeurs.

D'autres parts, certaines anomalies génétiques et résultats d'imagerie ont été corrélées avec la survie. Un VSCRr faible et une IDH mutée sont des valeurs positives de pronostics et sont corrélée avec une meilleure survie globale.⁶⁸ Un petit ADC, un EGFR ou un promoteur TERT muté ainsi qu'une absorption rapide du traceur ¹⁸F-FET sont corrélés à un mauvais pronostic.

Par exemple, si TERT ou EGFR sont mutés, la survie globale est estimée à un an. Avec TERT, EGFR et IDH normaux, la survie globale est supérieure à deux ans. Si TERT et EGFR sont sauvages mais que l'IDH est mutée, la survie est supérieure à 3 ans.⁶⁹ La méthylation du promoteur de MGMT est corrélée à une survie moins longue en l'absence de traitement mais à une très bonne réponse aux thérapeutiques alkylant l'ADN.

	Facteurs pronostics positifs	Facteurs pronostics négatifs
Age	< 70 ans	> 70 ans
Index de Karnofsky	> 70 ans	< 70
Troubles cognitifs		X
VSCRr	faible	
ADC		faible
IDH	mutée	Sauvage
EGFR	sauvage	muté
Promoteur TERT	sauvage	muté
Méthylation promoteur MGMT	Si traitement par témozolomide	Si pas de prise en charge

Figure 13 : Récapitulatif des facteurs pronostics

La compréhension de la physiopathologie du GB est donc primordiale pour estimer la survie sans progression, la survie globale et choisir le traitement approprié.

3. La prise en charge thérapeutique du glioblastome

Trouver le traitement optimal est un enjeu capital pour les soignants. Une collaboration interdisciplinaire entre médecin (neurochirurgien, radiothérapeute, oncologue, anatomopathologiste, dentiste...) mais aussi le personnel soignant infirmier spécialisé en oncologie et le pharmacien hospitalier est nécessaire pour optimiser la prise en charge des patients.⁷⁰ Des réunions de concertation pluridisciplinaires sont organisées pour chaque nouveau cas et à chaque étape du traitement.

3.1. Traitements anticancéreux

Les patients sont classifiés selon les six classes RPA (recursive partitionning analysis). Initialement définies par le groupe d'onco-radiologie (RTOG : radiation therapy oncology group), les classes RPA ont été simplifiées par l'organisation européenne pour la recherche et le traitement du cancer (EORTC) en 2006.⁷¹

Les patients sont classés en fonction de l'âge, du score de Karnofsky ou du statut de performance défini par l'OMS.

L'indice de performance de l'OMS, proche de l'indice de Karnofsky, évalue les incapacités et le besoin des malades et définit des scores de 0 à 4 :

- 0 : le patient est capable d'activités identiques à celles précédant la maladie et n'est aucunement restreint.
- 1 : les activités physiques importantes sont limitées mais le patient conserve ses capacités de mobilité et un travail.
- 2 : le malade conserve sa mobilité et son autonomie pour les gestes de la vie quotidienne mais il ne peut plus travailler et reste alité moins de 50% du temps.
- 3 : seuls quelques soins personnels sont encore réalisables malgré un alitement quotidien de plus de 12h.
- 4 : la prise en charge de soi est impossible.⁷²

Ainsi les médecins se basent sur les RPA pour choisir le traitement. En neuro-oncologie, seules les classes III à VI concernent les patients souffrant d'un glioblastome.⁷¹

Classe	Age	Score de KPS	Score OMS	Prise en charge envisagée	MMSE
III	<50 ans	90-100	0	Résection+protocole Stupp	
IV	<50 ans	<90	1-2	Résection+protocole Stupp	
	>50 ans	<90		Résection partielle ou complète	Normal
V	>50 ans	>70	2	Résection	
	>50 ans	>70		Biopsie+ Radiothérapie > 54.4 Gy	
	>50 ans	<70		RCP pour traitement curative ou palliatif	Normal
VI	>50 ans	>70	3-4	Biopsie+ Radiothérapie < 54.4 Gy	
	>50 ans	<70	3-4	Résection+protocole Stupp	Anormal

Tableau 5: RPA simplifiée par l'EORTC

Ainsi les oncologues disposent d'outils pour décider de la prise en charge médicale des patients. Les classes RPA sont utiles mais l'âge et l'état physique du malade sont les facteurs discriminants.

3.1.1. Prise en charge initiale des patients des classes III et IV et des patients de moins de 70 ans en bon état général.

3.1.1.1. La chirurgie

La prise en charge de ces patients se fait en trois étapes : la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie selon le protocole STUPP qui sera décrit dans les sections suivante.⁷³

La tumeur étant préalablement ciblée par les différentes techniques d'imagerie, la résection doit être la plus large et précise possible. Une résection de la totalité de la masse tumorale identifiée diminue fortement la probabilité de récurrence. La précision de l'acte est nécessaire afin d'épargner les tissus sains et les zones fonctionnelles de l'encéphale.

L'IRM peut être utilisée pour guider le chirurgien mais le coût financier et le volume de l'appareil limite fortement son utilisation en peropératoire.

L'échographie peut être utile mais implique l'arrêt du geste chirurgical pour fonctionner.

La neuronavigation est une bonne alternative. Elle consiste à superposer les images IRM et TEP obtenues en préopératoire afin d'obtenir une représentation 3D du cerveau du patient pendant l'exérèse. Le chirurgien peut donc se situer par rapport à la tumeur et aux zones à risques identifiées. Mais la représentation 3D ainsi obtenue est statique tandis que le cerveau du patient bouge à la suite de la levée de l'effet de masse de la tumeur. La neuronavigation perd donc en précision au fur et à mesure de l'avancé de l'ablation.

La chirurgie guidée par fluorescence semble être le meilleur choix.⁷⁴ Expérimentée depuis plusieurs décennies, elle fut un temps limitée par la toxicité des fluorophores utilisés. Aujourd'hui, l'acide 5-aminolévulinique (ALA) est le marqueur le plus utilisé. 20 mg/kg d'ALA sont administrés au patient par voie orale trois heures avant l'anesthésie.⁷⁵

Précurseur biochimique de l'hème, l'ALA a une forte affinité pour les cellules gliales cancéreuses et est métabolisé en un composé fluorescent, la protoporphyrine IX (PPIX). Après excitation à la lumière bleue, la PPIX émet une fluorescence rouge visible à l'œil nu qui guide les gestes du chirurgien.

Si la tumeur est très proche de zones fonctionnelles, une chirurgie éveillée avec cartographie de stimulation peut être proposée.

Lorsque la chirurgie est inenvisageable, la biopsie est d'autant plus importante qu'elle est la seule source de tissu cancéreux pour les analyses anatomo-pathologiques, histochimiques et génétiques.

Une IRM post-chirurgicale (T2 et T1-Gd) doit être réalisée dans les 48h suivant l'intervention afin de visualiser le tissu tumoral résiduel. Une IRM trop tardive ne permet pas la distinction entre les vestiges de la tumeur et le tissu cicatriciel.⁷⁶

Les résultats de cet IRM précoce et de l'IRM de centrage de la radiothérapie permettent aux radiologues de définir les zones à irradier et le volume cible.

La radiothérapie et la chimiothérapie selon le protocole STUPP débutent quatre à six semaines après l'exérèse.

3.1.2. Protocole STUPP

En 2005, Stupp et al. ont mené un essai clinique comparant la radiothérapie à la combinaison radiothérapie et agent alkylant (témozolomide). La survie à 3 ans pour la radiothérapie seule était de 4.4%. L'augmentation de la survie à 3 ans (16%) avec un traitement par radiothérapie et témozolomide était statistiquement significative.⁷³ Encore aujourd'hui, le protocole Stupp est le traitement de référence du GB malgré un taux de récurrence de presque 90% trente-deux à trente-six semaines après la fin du traitement⁷⁷. Nous décrivons dans les sections suivantes les modalités d'utilisation de la radiothérapie et du témozolomide concomitant et adjuvant.

3.1.2.1. La radiothérapie

La radiothérapie débute une fois les plaies cicatrisées trente à quarante-cinq jours après l'exérèse.

La définition du volume d'irradiation est un des enjeux de la prise en charge du GB. Comme pour la chirurgie, un volume trop faible favorise la récurrence tumorale tandis qu'une irradiation trop large porte atteinte à l'intégrité du tissu cérébral sain avoisinant la tumeur.

Aux États-Unis, les modalités de calcul du volume tumoral à irradier ont été définies par le RTOG. Le volume tumoral macroscopique ou gross tumor volume (GTV) est défini par les anomalies de signal T2, incluant la cavité opératoire et la prise de contraste résiduelle. Le volume cible anatomoclinique (clinical target volume CTV) correspond au GTV augmenté de 2 cm en présence d'œdème ou 2.5 cm en absence d'infiltration séreuse afin d'inclure les lésions infiltrantes non discernées par l'IRM.

En Europe, l'EORTC décrit le GTV comme le volume englobant toutes les lésions rehaussant le contraste en T1/Gd à l'examen de planification (seul critère si

le patient n'a subi qu'une biopsie) et le lit de la résection chirurgicale. Le CTV augmente le GTV de 2 cm.

Le volume cible de planification, volume utilisé pour l'irradiation, ajoute 3 à 5 mm au CTV quel que soit le modèle utilisé.⁷⁸

La dose standard pour la radiothérapie classique définie par le protocole STUPP est de 60 Gy répartis en trente fractions de 2 Gy quotidiennes, cinq jours par semaine pendant six semaines (42 jours).

En effet, le tiers du SNC ne doit pas supporter plus de 60 Gy, les deux tiers de l'encéphale 50 Gy et la totalité du cerveau 45Gy.⁷⁶

Mais certaines régions tumorales résistent à l'irradiation (les fractions hypoxiques de la tumeur non-réséquée ou de la tumeur résiduelle, présence de cellules souches résistantes...).

De nombreux essais étudient de nouvelles modalités d'irradiation afin de diminuer les résistances.

La radiothérapie d'intensité modulée permet d'augmenter la dose reçue par la cible tout en préservant les régions cérébrales à risque et en diminuant la dose totale reçue par le cerveau.⁷⁹

Une irradiation hypofractionnée repose sur la réduction du nombre de séance tout en augmentant la dose administrée. Ceci permet de tuer un plus grand nombre de cellules tumorales par séance, de limiter la repopulation tumorale et de diminuer la durée du traitement. La réduction du temps de traitement et l'absence d'augmentation d'effets indésirables expliquent que la radiothérapie hypofractionnée améliore la qualité de vie.⁸⁰ Si la radiothérapie hypofractionnée est bien acceptée pour traiter le sujet âgé, elle n'est qu'au stade d'essai pour la population plus jeune.⁸¹

3.1.3. La chimiothérapie

Le témozolomide (TMZ) (Témodal®) est la molécule de référence du protocole STUPP. Appartenant à la famille des agents alkylants, le témozolomide est un dérivé triazène qui est hydrolysé, à pH physiologique en 3-méthyl(triazén-1-yl) imidazole-4-carboxamide (MTIC). Le MTIC est lui aussi hydrolysé en 5-amino-imidazole-4-carboxamide et en méthylhydrazine.⁸² Celle-ci cède ensuite un groupement alkyl qui est transféré sur les bases puriques de l'ADN (sur l'oxygène en position 6 (5%) et l'azote en 7 (10%) de la guanine, sur l'azote en 3 de l'adénine (70%)).⁸³ Les

groupements alkyls présents sur l'ADN bloquent la fourche de réplication, provoquent l'arrêt de la mitose en phase S et idéalement l'apoptose.

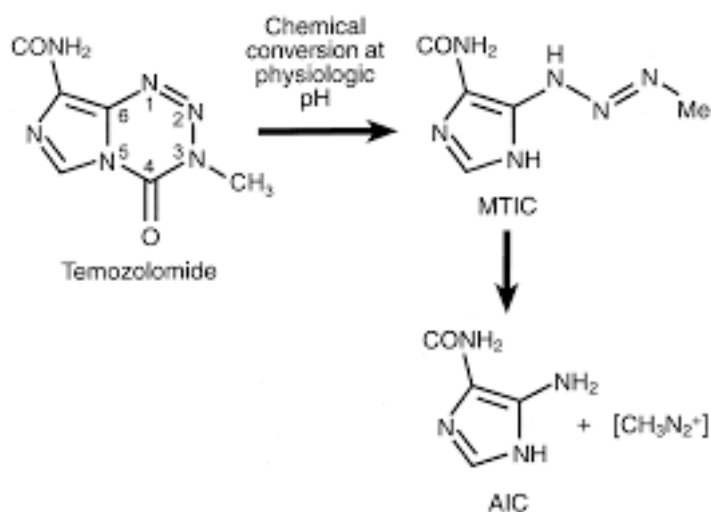


Figure 11: Hydrolysis of temozolomide⁸⁴

Ses caractéristiques chimiques et pharmacocinétiques en font une molécule de choix. Le TMZ n'est pas métabolisé par le foie mais excrété par le rein ce qui évite de nombreuses interactions médicamenteuses. Du fait de sa petite taille (194.15 g/mol) et de son caractère peu hydrophile ($\log P = -1.153$)⁸⁵, le TMZ traverse à hauteur de 30% la BHE.⁸⁶ La prise par voie orale simplifie son administration et s'il est pris à jeun, le TMZ a une biodisponibilité de 100%.⁸⁷ Aucune restriction alimentaire n'est nécessaire. Sa demi-vie de 1.8 heure nécessite une prise quotidienne.

Selon le protocole Stupp, la première cure de Témodal® est concomitante à la radiothérapie. 75 mg/m² de surface corporelle sont administrés à jeun (ou au moins à deux heures des repas) quotidiennement pendant quarante-deux jours.

Vingt-huit jours après la fin de la radiothérapie et de la première cure, le traitement d'entretien débute pour six cycles de cinq jours toutes les quatre semaines. Lors du premier cycle court, le TMZ est prescrit à 150 mg/m² puis s'il est bien toléré, la posologie est augmentée à 200 mg/m² pour les cinq cures restantes. Si des effets indésirables hématologiques ou cutanés (toxicité de grade 3-4, peu fréquente) insurmontables apparaissent, la dose de TMZ est diminuée à 100 mg/m². Si la toxicité est inacceptable à la dose minimale, le TMZ doit être arrêté.⁸⁸

Malgré les atouts du TMZ, de nombreux patients sont résistants et le GB récidive chez plus de 90% des malades⁷⁷. Les patients ayant un promoteur MGMT non méthylé sont susceptibles d'être résistants au traitement car la protéine MGMT est un anti-alkylant et répare les lésions induites par le médicament. Cependant, même si le séquençage génétique des cellules tumorales est effectué, le protocole Stupp est le traitement de référence quel que soit le statut de méthylation du promoteur MGMT.

3.1.4. Prise en charge initiale des patients de plus de 70 ans et des patients des classes V et VI

Les traitements proposés varient avec l'état général du patient.

Les patients de plus de 70 ans et ceux de la classe V ayant un statut général et neurologique suffisant (bon score OMS ≤ 2 , score de Karnofsky > 70 , MMSE normal) sont éligibles pour participer à des essais cliniques. S'ils refusent, la prise en charge classique (radiothérapie et témozolomide) est proposée. Si la tumeur est accessible, elle est réséquée. La chimiothérapie et radiothérapie sont ensuite mises en place selon le protocole STUPP. Cependant, les modalités d'irradiation varient avec l'âge du malade. Une radiothérapie totale de 50 Gy ou 40 Gy fractionnée en 28 ou 15 séances respectivement est plus adaptée que la radiothérapie classique car plus courte et donc mieux tolérée.⁷⁶

Une récente étude tend à démontrer que la bithérapie par radiothérapie et chimiothérapie avec le témozolomide ne serait justifiée que pour les patients âgés chez qui la méthylation du promoteur MGMT est avérée. Dans le cas contraire, la radiothérapie serait suffisante et engendrerait moins d'effets indésirables.⁸⁹

Les patients les plus âgés de la classe V et ceux de la classe VI présentant un état général fortement altéré avec une baisse des capacités cognitives et motrices et une incapacité à prendre soin d'eux-mêmes ne subissent pas de chirurgie. Seule la biopsie est pratiquée. Ils peuvent éventuellement être traités par une chimiothérapie par témozolomide et une radiothérapie fractionnée mais, pour la majorité des cas, la prise en charge est palliative.

Malgré une prise en charge rapide et efficace et quel que soit l'âge et la classe RPA du patient, le glioblastome est un cancer à fort potentiel de résistance aux thérapeutiques. Quelques soient l'âge des patients ou le protocole thérapeutique mis en place, 90% de patients atteints d'un GB présentent une récurrence tumorale au sein de la marge de résection huit à neuf mois après le traitement.⁷⁷

3.1.5. Prise en charge d'un GB récidivant

Face à un GB récidivant, plusieurs alternatives thérapeutiques sont proposées :

- L'entrée dans les essais cliniques ciblant les GB récidivants
- La reprise chirurgicale : l'ablation de la tumeur récurrente nécessite la même préparation que la tumeur primaire. Le potentiel curatif de l'ajout d'un traitement local par carmustine (gliadel®) est discuté en RCP. Le Gliadel® est un implant imbibé de Carmustine, une nitriso-urée alkylante, déposé dans la cavité tumorale après une résection totale ou subtotale. Le Gliadel® a l'AMM pour le traitement des gliomes de haut grade primaires et secondaires. Mais le manque d'études (notamment comparant l'association du protocole STUPP+ carmustine et le protocole STUPP seul) et le fait que l'implantation de Gliadel® soit un facteur d'exclusion pour de nombreux essais cliniques limitent son utilisation en pratique.
- Il n'y pas de protocole précis pour la reprise de la chimiothérapie. Plusieurs molécules sont utilisées, la plupart hors AMM.⁹⁰ En traitement de seconde ligne, plusieurs alternatives sont envisagées :
 - Le témozolomide en continu est envisageable.
 - Le bevacizumab (Avastin®) utilisé, seul ou en association avec l'irinotecan (hors AMM) est une option. Le bevacizumab est un anticorps monoclonal ciblant le VEGF. Ainsi le facteur de transcription ne peut plus se fixer sur ses récepteurs ce qui favorise la régression ou la stabilisation de vaisseaux sanguins tumoraux, inhibe la néoangiogenèse. La tumeur manque donc d'oxygène et des nutriments nécessaires à la prolifération et à la survie.⁹¹

L'irinotécan est un inhibiteur spécifique de l'ADN topoisomérase 1. L'enzyme est impliqué dans le processus de réplication. Elle casse l'ADN pour qu'il soit accessible à la réplication, maintient les deux extrémités cassées, les protège de la dégradation et participe à leur ligature. L'irinotécan empêche la reconstruction du brin d'ADN après le clivage, inhibant ainsi la synthèse d'un ADN viable et la mitose.

- Le traitement par des agents alkylants appartenant à la famille des nitroso-urée (carmustine, fotémustine...) par voie injectable est le seul présentant une AMM.
- En troisième ligne, l'association du carboplatine et de l'étoposide est proposée au patient. Le carboplatine est un agent alkylant dérivé du platine et l'étoposide un inhibiteur de la topoisomérase 2.
- Si l'état général du patient est trop altéré, une prise en charge palliative de la maladie avec des objectifs de confort et de réduction de la douleur est mise en place.

Aujourd'hui, malgré de réelles avancées dans la compréhension de la physiopathologie, le diagnostic et le traitement des astrocytomes de grade IV, les GB sont des tumeurs très agressives et avec un grand potentiel de résistance aux traitements. L'identification et la localisation des récurrences est un enjeu capital et nécessite un suivi régulier de la réponse aux traitements de première intention car, après la résection et l'association radiothérapie-chimiothérapie, la tumeur récidive. Des cellules tumorales résistent aux traitements et prolifèrent à nouveau.

3.1.6. Mécanismes de résistance aux traitements

Tous les mécanismes de résistance aux traitements ne sont pas encore clairement élucidés. Mais l'hypoxie, les mécanismes de réparation de l'ADN et de résistances aux traitements anti-angiogéniques semblent être des facteurs de résistance importants.

3.1.6.1. Mécanisme de réparation de l'ADN

Même si l'alkylation de l'oxygène en position 6 de la guanine ne représente que 5% de l'action de témozolomide, elle est majoritairement responsable de son effet anticancéreux. En effet, la guanine alkylée enraye la dynamique de réplication de deux façons :

- La fourche de réplication bloque sur cette base anormale et provoque une cassure irréparable de l'ADN aboutissant à l'apoptose.
- La réplication ne s'interrompt pas. L'alkylguanine ayant une structure très proche de l'adénine est appariée avec une thymine et non une cytosine. Ce mésappariement provoque des aberrations mutationnelles et une instabilité génétique aboutissant à la sénescence cellulaire ou à l'apoptose.

Or, 30 à 40 % des cellules sont résistantes au TMZ. Les patients ayant une protéine MGMT sauvage ne répondent naturellement pas favorablement à l'agent alkylant.

La MGMT répare l'alkylation en O6 de la guanine ce qui supprime la principale toxicité du médicament. Cependant, chez certains patients dont le promoteur de MGMT est méthylé, le TMZ manque d'efficacité. Ceci implique que d'autres mécanismes de réparation entrent en jeu notamment le mécanisme de réparation des bases (BER) qui rectifient les dommages causés sur les azotes de la guanine et de l'adénine. Malgré l'importance dégâts provoqués sur l'ADN par l'alkylation de l'oxygène de la guanine, les autres sites d'actions du TMZ joue un rôle important pour induire une réponse totale au TMZ.⁹²

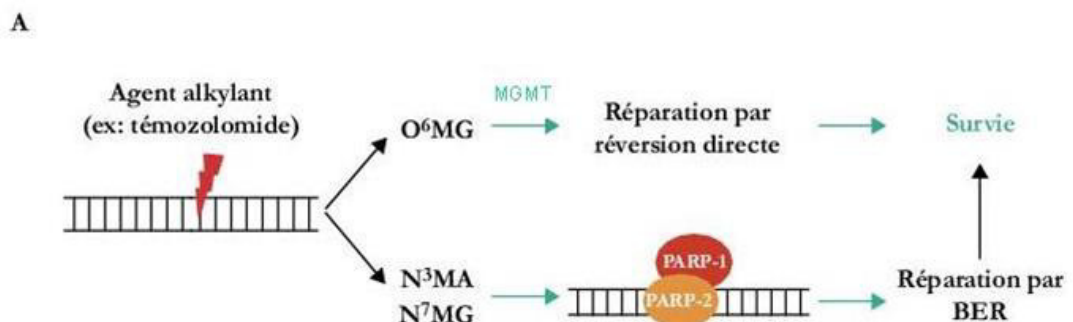


Figure 12: Mécanismes de résistance au témozolomide⁹³

3.1.6.2. Résistances aux médicaments anti-angiogéniques

À la suite de l'administration de médicaments ciblant le VEGF, la circulation vasculaire tumorale est normalisée. Ainsi, l'hypoxie diminue, les cellules du système immunitaire et les médicaments peuvent plus facilement accéder à la tumeur. Cependant ce phénomène n'est que transitoire. En utilisant des voies secondaires de signalisation impliquant des facteurs de croissance autres que le VEGF, en orientant la différenciation des cellules souches cancéreuses en cellules endothéliales et en recrutant des cellules myéloïdes circulantes angio-compétentes, la tumeur réussit à échapper aux traitements et à réinitier une angiogenèse et une vasculogenèse anarchiques.⁹²

3.1.6.3. Hypoxie

L'hypoxie est un phénomène largement représenté au sein des GB. L'expansion clonale massive des cellules cancéreuses dépassent les capacités d'apport des vaisseaux sanguins péri-tumoraux engendrant un manque en oxygène et en nutriments essentiels. Les cellules sécrètent des facteurs inductibles par l'hypoxie afin d'augmenter la vasculogenèse. Cependant, les nouveaux vaisseaux sanguins tumoraux ne sont pas fonctionnels. Le sang stagne dans les vaisseaux et l'augmentation de la perméabilité déclenche une fuite plasmatique importante dans l'espace interstitiel. La perfusion est anormale ce qui entretient l'hypoxie et limite la diffusion des chimiothérapies au sein de la tumeur.

La voie aérobie génératrice d'énergie est rapidement épuisée et les cellules tumorales privilégient la glycolyse anaérobie. La génération de lactate augmente et participe à l'acidification du milieu extracellulaire. L'environnement tumoral hypoxique caractérisé par une acidose, une augmentation de la pression du compartiment interstitiel et le manque de nutriment participe à la sélection de clones qui se sont adaptés pour survivre en conditions extrêmes et échapper à l'apoptose.

De plus, en cas d'hypoxie sévère, les cellules tumorales limitent leur prolifération. Lorsque l'hypoxie est transitoire, les cellules bloquent en phase G₀, stade quiescent de non-division, jusqu'à normalisation du taux d'oxygène. Si l'hypoxie persiste, les cellules arrêtent définitivement leur prolifération. Cependant, elles ne perdent pas leur capacité à résister à l'apoptose. Ces cellules bloquées en G₀ échappent aux chimiothérapies nécessitant des cellules en phase S.

De plus, la radiothérapie génère des radicaux libres à partir d'atomes d'oxygène à la suite de l'interaction des rayons ionisants avec l'eau intracellulaire. En condition hypoxique, une quantité de rayons trois fois plus élevée est nécessaire pour obtenir des résultats. Comme la dose totale maximale de 60 Gy est délivrée lors des procédures classiques, une augmentation de dose n'est pas envisageable. Les nouvelles modalités de radiothérapie d'intensité modulée semblent prometteuses pour délivrer des doses plus importantes aux zones hypoxiques sans dépasser la dose maximale tolérée.

Parallèlement à l'hypoxie et aux mécanismes de résistance à l'alkylation, la présence de protéines d'efflux (les transporteurs ABC) sur la membrane des cellules souches cancéreuses et des cellules de la BHE, est responsable de l'excrétion hors du cerveau des molécules thérapeutiques. Ces récepteurs ABC confèrent aux cellules souches, qui ont déjà des capacités supérieures antioxydante et de réparations de l'ADN, une arme de plus pour résister aux traitements.

Les multiples possibilités de résistance aux traitements et le haut taux de récurrence nécessite un suivi post-thérapeutique régulier et efficace afin d'optimiser la prise en charge des GB secondaires.

3.2. Suivi du traitement

Une bonne réponse au traitement a une répercussion sur la clinique. Les crises d'épilepsie ne réapparaissent pas à l'arrêt des traitements antiépileptiques. Les troubles cognitifs et moteurs s'améliorent, l'indice de KPS et le MMSE augmentent tandis que le score de l'OMS diminue. Cependant, une amélioration clinique peut refléter une pseudo-réponse au traitement et non pas une vraie diminution de la taille de la tumeur. D'un autre côté, l'aggravation des signes cliniques peut incomber à la radionécrose ou à la pseudo-progression.

La pseudoprogression est un phénomène commun à 30% des patients traités par le protocole STUPP.⁹⁴ La vasodilatation transitoire, l'augmentation de la perméabilité membranaire, l'œdème et la rupture de la BHE provoqués par la

radiothérapie rehaussent le contraste en T1-Gd et simulent de nouvelles anomalies ou l'augmentation des signaux tumoraux préexistants.⁹⁵

L'irradiation engendre des lésions gliales, neuronales et endothéliales. De nombreux systèmes enzymatiques sont perturbés. Les cellules meurent provoquant une réponse immunitaire et inflammatoire : la radionécrose. Les lésions de l'endothélium vasculaire entraînent l'apparition d'un œdème avec effet de masse. De cette augmentation du volume découle une aggravation des signes cliniques et des résultats d'imagerie inquiétants évoquant une récurrence.

La récurrence ou les récurrences présentent les mêmes caractéristiques que les tumeurs initiales : la prolifération vasculaire, l'augmentation de la densité cellulaire et l'altération de la BHE.

La pseudoréponse est une réduction rapide de la prise de contraste évoquant une bonne réponse au traitement alors que la diminution de l'absorption de l'agent de contraste n'est due qu'à la normalisation de la BHE à la suite du traitement. La pseudoréponse est souvent corrélée à l'administration des médicaments anti-VEGF (bévacizumab).

L'identification des mécanismes mis en jeu à la suite de l'administration du traitement est capitale afin de prendre en charge les récurrences le plus rapidement possible. L'IRM conventionnelle et le scanner ne conviennent pas à la surveillance précoce de la réponse aux traitements. La distorsion anatomique, la cicatrisation, les œdèmes post-chirurgicaux et post-radiation ainsi que l'altération de la BHE modifie l'absorption du Gd. L'augmentation du contraste n'est pas un marqueur assez spécifique de la prolifération tumorale.⁹⁶ La littérature regorge d'études comparant le potentiel des techniques avancées d'IRM et de la TEP pour le suivi du traitement.

46,62,96,97

3.2.1. Distinction entre progression et pseudoprogession.

L'évaluation de la réponse aux traitements implique de pratiquer des examens d'imagerie réguliers.

Lors de l'analyse de deux IRM de diffusion consécutifs, une diminution de l'ADC supérieure à 27.05% signe une réelle progression (sensibilité : 86%, spécificité : 86%).⁹⁵ La spectroscopie par résonance magnétique et la ¹⁸F-FDG-PET distinguent la progression de la pseudoprogression avec des sensibilités respectives de 75% et 83%.⁵⁴ La pseudoprogression est avérée lorsque le ratio $\frac{\text{absorption tumorale}}{\text{absorption cerveau controlatéral}}$ obtenu par la ¹⁸F-FET/PET est inférieur à 2.3 (sensibilité : 100%, spécificité : 91%, précision : 90%).⁹⁸

3.2.2. Distinction entre récurrence et radionécrose.

Comme pour la progression, La TEP est plus performante que l'IRM conventionnelle pour différencier les récurrences de la radionécrose. Cependant la forte activité du système immunitaire et des cellules de l'inflammation dans les zones de radionécrose augmente le taux de prolifération cellulaire et donc le transport actif des MRP de la TEP ce qui entrave la distinction entre récurrence et nécrose radio-induite.⁹⁹ Plusieurs auteurs proposent des valeurs seuils de différenciation. La ¹⁸F-¹¹C-MET/PET, comme la ¹⁸F-FET/PET, est plus sensible que la ¹⁸F-FDG-PET⁵⁴ et discriminante en faveur d'une récurrence lorsque le ratio $\frac{\text{absorption tumorale}}{\text{absorption cerveau controlatéral}}$ est supérieur à 1.43 (sensibilité : 91.4%, spécificité : 90%, précision : 86.2%).⁹⁷

La spectroscopie semble être aussi performante que la ¹¹C-MET/PET avec un seuil fixé à 2.3 pour le ratio $\frac{\text{CHO}}{\text{NAA}}$.^{94,100}

En IRM de perfusion, la récurrence est diagnostiquée pour un VSCRr supérieur à 1.82 (sensibilité : 84.2%, spécificité : 90%).⁹⁴

3.2.3. Les critères d'évaluation de la réponse en neuro-oncologie RANO (Response assessment in neuro-oncology)

Depuis 2010, l'évaluation de la réponse aux traitements repose sur les critères RANO. Ceux-ci définissent les caractéristiques cliniques et d'imagerie de la réponse complète, de la réponse partielle, de la stabilité et de la progression.

Réponse	Critères cliniques	Critères IRM	Commentaires
Réponse complète (RC)	-Amélioration ou stabilité clinique - Sevrage complet des corticoïdes	-Disparition complète des lésions mesurables et non mesurables prenant le contraste pdt 4 semaines -Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR - Pas de nouvelles lésions	Les patients n'ayant que des lésions non mesurables ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Réponse partielle (RP)	-Amélioration ou stabilité clinique - Dose stable ou diminuée des corticoïdes	-Diminution de 50% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste -Pas de nouvelle lésion -Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR	Les patients n'ayant que des lésions mesurables persistantes ne peuvent pas être classés en RC mais simplement en stabilisation
Stabilité	-Absence de réponse complète, partielle ou de progression - Dose stable ou diminuée des corticoïdes	Diminution ou stabilité du signal T2/FLAIR	
Progression	-Détérioration clinique non attribuable à une autre cause que la tumeur - Augmentation de la dose des corticoïdes	-Augmentation de 25% ou + de la somme des produits des diamètres des lésions prenant le contraste -Pas de nouvelle lésion -Augmentation du signal T2/FLAIR non lié à une comorbidité (irradiation, démyélinisation, AVC, infection, ect...) - Toutes nouvelles lésions mesurables et non mesurables - Absence de nouvelle évaluation IRM liée au décès ou à la détérioration clinique	

Critères RANO

Figure 13: Critère RANO pour le suivi de la réponse aux traitements¹⁰¹

Les lésions mesurables sont des lésions rehaussant le contraste en T1-GD, avec deux diamètres perpendiculaires de plus de dix millimètres ne contenant pas de cavité opératoire, de kyste ou de zone de nécrose.

Les lésions non mesurables sont de petite taille, avec des marges mal définies et ne rehaussant pas toujours le contraste en T1-GD.

Selon ces critères, pendant les trois premiers mois consécutifs à la radiothérapie, seules les lésions apparaissant en dehors de la zone irradiée ou celles dont les caractéristiques tumorales ont été histologiquement définies sont

considérées comme des critères de progression. Toutes les autres lésions seraient liées à la pseudoprogression.¹⁰²

Malgré une prise en charge rapide des GB primaires, un suivi régulier de la réponse aux traitements et la mise en place d'une seconde stratégie thérapeutique lors de la récurrence tumorale, le GB reste une pathologie mortelle. Ainsi de nombreuses équipes étudient d'autres médicaments potentiels et de nouveaux protocoles d'irradiation.

3.3. Recherche et essais cliniques

De nombreux médicaments sont aujourd'hui la cible d'essais cliniques et l'immunothérapie semble être un domaine prometteur.

Différents modes d'action sont expérimentés

3.3.1. Immunothérapie

3.3.1.1. Cibler les checkpoints immunosuppresseurs

Comme vu précédemment, les checkpoints immunosuppresseurs jouent un rôle non négligeable dans l'échappement de la tumeur au système immunitaire et sont l'objet de plusieurs essais cliniques.

3.3.1.1.1. Médicaments ciblant CTLA-4

L'ipilimumab, est un anticorps monoclonal humain ciblant CTLA-4 en cours d'études et les résultats ne sont pour l'instant pas concluants. Lors de l'étude de l'ipilimumab associé au bévacizumab sur 20 patients, le traitement était bien toléré mais le taux de réponse partielle et de stabilisation n'était que de 31% et le taux de progression s'élevait à 38%.¹⁰³

3.3.1.1.2. Médicaments ciblant PD-1

Le nivolumab est un anticorps monoclonal humain ciblant le récepteur PD-1.

Les résultats de phase 1 de l'essai clinique Checkmate 143 (effectif de 40 patients) concernant la toxicité étaient encourageants. Il a été démontré que le nivolumab était mieux toléré en monothérapie qu'en association avec l'ipilimumab.¹⁰⁴

Cependant, la phase 3 de Checkmate 143 (randomisé, double aveugle, effectif de 626 participants) comparant le nivolumab au bevacizumab n'ont révélé aucune amélioration de la survie sans progression et de la survie totale.¹⁰⁵

Deux essais cliniques (randomisés, en double aveugle) en cours de réalisation comparent l'association nivolumab+radiothérapie au témozolomide+radiothérapie :

- avec des patients dont le promoteur MGMT est sauvage (NCT026117589).¹⁰⁶
- avec des patients dont le promoteur MGMT est muté (NCT02667587).¹⁰⁷

Les résultats de l'essai randomisé de phase 2 NCT02337491 (80 participants) étudiant la toxicité, la tolérance et l'amélioration de la survie de l'association du pembrolizumab, anticorps monoclonal humanisé, et du bévacizumab sont attendus.¹⁰⁸

3.3.1.2. Immunothérapie active

L'immunothérapie active est la stimulation du système immunitaire du patient à la suite de l'injection de vaccins. Deux types de vaccins sont actuellement étudiés :

- Les vaccins peptidiques peuvent être formulés à partir de peptides extraits de la tumeur ou de peptides synthétisés en laboratoire. Le Rindopepimut®, vaccin peptidique ciblant la version mutée du récepteur à l'EGF : l'EGFRvIII, présentait des résultats prometteurs lors des phases précoces. Cependant, la phase III de l'essai clinique NCT01480479 (randomisé, double aveugle, 745 participants) n'a pas mis en évidence une amélioration de la survie lorsque les patients étaient traités par temolozomide + vaccin versus témolozomide + placebo. De plus, lors des récurrences post- vaccin, les tumeurs n'exprimaient plus l'EGFRvIII.

Un vaccin ciblant un seul antigène serait trop restrictif et favoriserait une sélection clonale résistante au vaccin. L'utilisation de vaccins ciblant plusieurs antigènes tumoraux semble être une solution pour contourner le mécanisme de résistance par sélection clonale mais pourrait induire des réponses auto-

immunes.¹⁹ Plusieurs essais (dont l'objectif primaire est d'évaluer la sécurité et la faisabilité et l'objectif secondaire d'estimer l'impact sur la survie) utilisant des vaccins polypeptidiques sont en cours de réalisation.^{109–111}

- Les vaccins contenant des cellules dendritiques : des mononucléaires sont prélevés dans la circulation sanguine du patient et sont mis en contact in vivo avec des antigènes tumoraux afin d'activer leur différenciation en cellules présentatrices d'antigènes. Après réintroduction dans le patient, ces CPA chargées en antigènes tumoraux vont les présenter aux lymphocytes T afin de déclencher une réponse immunitaire anti-antigène tumoral lymphocyte T (cytotoxique)-médiée. L'étude de sécurité et de faisabilité NCT01006044 (phase 2, 32 participants) expérimentant l'association de la chirurgie, du TMZ, de la radiothérapie et d'une injection de vaccin contenant des CPA autologues présente des résultats satisfaisants en termes de sécurité et d'effet indésirables. L'évaluation de l'amélioration de la survie sans progression et de la survie chez les patients traités nécessite une étude statistique dont les résultats n'ont pas encore été publiés.¹¹² En parallèle, les conclusions de l'essai randomisé NCT00045968 (phase 3, double aveugle, 348 participants) ciblant le vaccin DCVAX (contenant des cellules dendritiques autologues activées par un lysat des cellules tumorales des patients) sont attendus.¹¹³

3.3.1.3. Immunothérapie passive

Contrairement à l'immunothérapie active qui consiste à stimuler le SI des patients, pour immunothérapie passive, des molécules (cytokines, anticorps) ou des cellules à activité cytotoxique sont directement injectées aux patients.

3.3.1.3.1. *Anticorps monoclonaux*

L'anticorps le plus utilisé et plus étudié pour le GB est le bévacicumab. Autorisé par la FDA (Food and Drug Administration), l'Avastin® utilisé comme traitement de seconde ligne en France, n'a pas d'AMM pour cette pathologie. Deux essais cliniques de phase III analysant l'impact de l'ajout de bévacicumab au protocole Stupp proposent des résultats différents :

- L'essai NCT00943826 (randomisé, double aveugle, 921 participants) : amélioration de la survie sans progression, maintien de qualité de vie et de la survie globale.¹¹⁴

- L'essai NCT00884741 (randomisé, double aveugle, 978 participants) : augmentation de la survie sans progression, maintien de la survie globale, détérioration de la qualité de vie et nette diminution des fonctions cognitives.¹¹⁵

D'autres essais cliniques sont nécessaires pour déterminer la sûreté du bevacizumab.

3.3.1.3.2. *Immunothérapie adoptive*

Lors d'un traitement par immunothérapie adoptive, les cellules effectrices du SI des patients sont prélevées et activées ex vivo par transduction d'un vecteur codant pour une protéine du TCR ou pour un récepteur d'anticorps chimérique (CAR). Les CAR correspondent à la région de liaison à l'antigène d'un anticorps monoclonal. Les cellules présentant ces CAR sur leur membrane seront donc capables de se lier à l'antigène de la même façon qu'un anticorps monoclonal. Les cellules chargées peuvent donc agir indépendamment du CMH et, contrairement aux anticorps monoclonaux, ont une action cytotoxique propre. Plusieurs essais cliniques testant des lymphocytes T transduits sont en cours et ciblent :

- EGFRvIII : essai NCT02209376 de phase I (non randomisé) comprenant 12 participants souffrants de GB et dont la présence de la mutation EGFRvIII est avérée. C'est une étude des effets indésirables.¹¹⁶
- HER 2 : essai NCT01109095 de phase I (non randomisé) avec 16 participants atteints de GB récurrent ou récidivant HER 2 positifs. Le premier objectif est la définition de la dose toxique limitante. La diminution de la taille de la tumeur en imagerie et l'amélioration de la survie sont les objectifs secondaires.¹¹⁷
- Le récepteur de IL-13 : essai NCT02208362 de phase I (non randomisé) avec 92 participants.¹¹⁸ Les premiers résultats décrivent une absence de toxicité systémique, une réduction de la taille de la tumeur et une augmentation de la survie sans progression.¹¹⁹

Plusieurs équipes s'intéressent à une immunothérapie adoptive ciblant le cytomégalo virus (CMV) qui serait présent dans beaucoup de glioblastomes et favoriserait le potentiel infiltratif et agressif de la tumeur.¹²⁰ L'étude néozélandaise de

phase I ACTRN12609000338268 (clôturée en 2014, non randomisée, 19 participants) décrit que les injections de lymphocytes T anti-CMV n'ont pas d'effet indésirable majeur, que la survie sans progression médiane est de 8 mois et qu'à la clôture de l'essai, la survie sans progression d'un patient dépassait les 4 ans.¹²¹ D'autres essais, d'immunothérapie adoptive ou active, ciblant le CMV sont en cours.^{122,123}

3.3.2. Thérapie génique : les virus oncolytiques

De nombreux virus sont candidats à la thérapie génique afin de les modifier pour qu'ils n'infectent que les cellules tumorales. Plusieurs types de virus sont utilisés :

- Les virus pathogènes humains nécessitent l'introduction d'une mutation sélectivement invalidante. L'objectif est d'atténuer le potentiel infectieux des virus dans les cellules saines tout en maintenant leur capacité à infecter les cellules cancéreuses.
- Les virus basés sur des souches vaccinales sont déjà des virus dont le potentiel pathogène est atténué mais la thérapie génique est indispensable pour augmenter leur agressivité envers les cellules tumorales.
- Les virus sans pathogénicité chez les humains ne nécessitent qu'une thérapie génique pour qu'ils infectent les cellules tumorales.¹²⁴

Le choix du virus oncolytique optimal repose sur sa capacité à répondre aux exigences suivantes :

- Le mécanisme de sélectivité tumorale doit être distinct et bien établi
- Le potentiel cytolytique est fort mais associé à une faible toxicité pour les cellules non tumorales
- Le cycle de réplication et la propagation intra tumorale est rapide
- L'accessibilité du virus initial et la fabrication en grande quantité du virus oncolytique sont faciles
- Le virus génétiquement modifié doit être stable
- Une immunité préexistante est déconseillée

- Le virus a la capacité de stimuler la réponse immunitaire anti-tumorale.¹²⁴

Plusieurs essais cliniques de phase I testent l'innocuité et l'efficacité des virus cytolytiques issus de l'herpès simplex virus^{125,126}, l'adénovirus¹²⁷, le parvovirus¹²⁸ ou encore le poliovirus¹²⁹. En termes de sécurité et d'apparition d'effets indésirables, les résultats obtenus sont positifs. Ceux concernant la survie sans progression (plus de 3 ans pour certains patients¹²⁷) et la survie globale sont encourageants mais insuffisants. Des essais de phase III randomisés avec des effectifs plus importants sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de ces traitements obtenus par génie génétique.

3.3.3. Perturbation de la BHE

En dehors des nouvelles techniques thérapeutiques (immunothérapie, génie génétique), de nombreux médicaments anticancéreux classiques pourraient potentialiser la prise en charge des gliomes s'ils parvenaient à franchir la BHE. Cependant leurs propriétés physicochimiques (taille, poids moléculaire, lipophilie) ne leur permettent pas (ou pas assez) d'atteindre le cerveau.

Une équipe française a mis en place l'essai clinique NCT02253212 (phase I/II, 31 participants)¹³⁰ exposant des patients souffrants de GB au carboplatine associé au Sonocloud. Le Sonocloud est un dispositif transducteur d'ultrasons implantable. Une fois implanté et activé, il émet des ultrasons qui perturbent la BHE et permettent le passage du carboplatine. Le carboplatine a été sélectionné comme médicament de référence car il est actuellement utilisé en 3^{ème} intention pour les GB récidivants et qu'il présente un très faible taux (<5%) de pénétration de la BHE.⁸⁶

L'étude préclinique effectuée sur des primates non humains a montré une amélioration de la distribution cérébrale du carboplatine suite à l'activation du Sonocloud¹³¹ justifiant l'initiation d'une étude phase I/II afin d'évaluer l'innocuité du mécanisme (objectif primaire), la dose maximale d'ultrasons tolérée, l'impact sur la survie sans progression et sur la survie globale et de quantifier la rupture de la BHE par IRM pondérée en T1 et rehaussée avec du Gadolinium (objectifs secondaires).¹³⁰

Les premiers résultats publiés ne concernent que l'objectif primaire et démontrent que le Sonocloud est bien toléré et ne provoque pas d'effets indésirables sévères.¹³² Les conclusions concernant la dose maximale et la survie ne sont pas encore disponibles.

En parallèle de ces nombreuses recherches médicamenteuses, des essais cliniques ciblant la radiothérapie sont en cours.

3.3.4. Radiothérapie hypo fractionnée

Les résultats de plusieurs essais expérimentant la radiothérapie hypo fractionnée quel que soit l'âge des participants sont attendus.

Référence de	Caractéristiques	Protocole de l'essai	Objectifs de	Résultats de
--------------	------------------	----------------------	--------------	--------------

l'essai	de l'essai		l'essai	l'essai
HART-GBM ¹³³	Phase II Randomisé 89 participants	-Radiothérapie conventionnelle : 60Gy en 30 fractions de 2 Gy sur 6 semaines + témolozomide Versus -Radiothérapie hypo fractionnée d'intensité modulée : 60Gy en 20 fractions de 3 Gy sur 4 semaines + témolozomide	Analyse de la survie globale	Pas de différence statistiquement significative de la survie
NCT03212235 ¹³⁴	Phase II 58 participants	Radiothérapie hypo fractionnée : 60Gy en 20 fractions de 3 Gy + témolozomide	Analyse de la survie sans progression et de la survie globale	En attente
NCT02206230 ¹³⁵	Phase II Randomisé 132 participants	-Radiothérapie conventionnelle : 60Gy en 30 fractions de 2 Gy + témolozomide Versus -Radiothérapie hypo fractionnée : 60Gy en 20 fractions de 3 Gy + témolozomide	Analyse de la survie sans progression et de la survie globale	En attente
NCT01464177 ¹³⁶	Phase II Randomisé 40 participants	-Radiothérapie hypo fractionnée 25Gy en 5 fractions de 5Gy Versus -Radiothérapie hypo fractionnée 35Gy en 5 fractions de 7Gy	Analyse de la survie sans progression, de la survie globale, de la toxicité et de la qualité de vie	En attente

Tableau 6: Radiothérapie hypo fractionnée : essais cliniques en cours

3.3.5. Les TTT: tumor treating fields

Les TTT sont autorisés par la FDA et utilisés dans le traitement des GB aux États-Unis. Les TTT sont des champs électriques alternatifs de faible intensité qui perturbent la mitose, provoquent un arrêt du cycle cellulaire puis l'apoptose.¹³⁷

Les premiers résultats de l'essai clinique NCT00916409¹³⁸ (phase III, randomisé, 700 participants) ont révélé une augmentation statistiquement significative de la survie sans progression (6.7 mois pour le groupe recevant les TMZ+TTT versus 4 mois pour le groupe recevant le TMZ seul) et de la survie globale (20.9 mois pour le groupe recevant les TTT+TMZ versus 16 mois pour le groupe recevant le TMZ seul).¹³⁹ Les derniers résultats de cet essai n'ont pas révélé d'influence négative des TTT sur la qualité de vie.¹⁴⁰

La recherche sur GB est très active. Les résultats de nombreuses études sont impatientement attendus et permettent d'espérer qu'un jour le GB sera curable.

Cependant, la prise en charge des patients atteints de tumeurs cérébrales ne se limite pas à l'administration d'un traitement anticancéreux. La prise en charge clinique afin de soulager les symptômes et les effets secondaires des chimio et radiothérapies est indispensable et optimisée grâce aux réunions de concertation en présence d'algologues, de psychiatres, de neurologues... Le contrôle de la douleur ainsi que la réduction de la fréquence et de l'intensité des symptômes psychiatriques et neurologiques sont des étapes clés dans la prise en charge des tumeurs gliales de haut grade.

3.4. La prise en charge symptomatique

3.4.1. Traitement de l'épilepsie

Un traitement antiépileptique n'a pas d'utilité en prophylaxie neuro-oncologique. Il n'est indiqué qu'en cas de crise avérée ce qui permet un rapport bénéfice risque convenable. La prise médicamenteuse est justifiée et optimisée en faveur d'un contrôle satisfaisant des crises tout en limitant l'incidence d'effets secondaires et de potentielles interactions.

Le traitement de première intention en monothérapie est le lévétiracetam. Le dosage est progressif et le patient reçoit entre 500mg et 3g par jour répartis en deux prises. Si celui-ci n'est pas suffisant, un relais par valproate, gabapentine ou encore prégabaline est possible.¹⁴¹

En cas d'épilepsie résistante, une bi puis trithérapie sont envisagées.

Même si le témozolomide, traitement de référence du GB, ne subit pas de métabolisme hépatique, il est préférable de prescrire un antiépileptique qui ne soit ni inducteur ni inhibiteur enzymatique. Les traitements symptomatiques et les autres traitements anticancéreux pourraient voir leur métabolisme modifié. Il est donc fortement déconseillé d'utiliser des antiépileptiques inducteurs enzymatiques (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital...) qui augmentent le métabolisme des chimiothérapies cancéreuses et diminuent leur efficacité. C'est une perte de chance de survie pour le patient et un critère d'exclusion pour beaucoup d'essais cliniques.

De plus, l'utilisation combinée de la radiothérapie et des antiépileptiques inducteurs enzymatiques ci-dessus augmente le risque de toxidermie.

Le traitement antiépileptique est un des composants clés de la prise en charge symptomatique. La molécule choisie doit être efficace dans la réduction des crises et ne pas modifier la pharmacocinétique des médicaments anticancéreux et des autres traitements symptomatiques.

3.4.2. Prise en charge de l'hypertension intracrânienne (HTI)

En neuro-oncologie, les corticoïdes sont indiqués pour le traitement de l'HTI et/ou d'un déficit neurologique central. Comme les neuroleptiques, les antidépresseurs et certains antibiotiques, ils sont sensibles aux inducteurs enzymatiques.

Dérivé du cortisol, la méthylprednisolone est le glucocorticoïde de synthèse le plus utilisé pour réduire les œdèmes cérébraux. En inhibant la transcription de gène codant pour des cytokines pro-inflammatoires et les prostaglandines et en favorisant la synthèse de cytokines anti-inflammatoires, la méthylprednisolone présente des

propriétés anti-inflammatoires. De plus, elle diminue la synthèse des métalloprotéases impliquées dans la destruction de la matrice extracellulaire et de la membrane basale capillaire. En augmentant la synthèse des occludines, principaux composants des jonctions serrées intercellulaires de la BHE, elle favorise une perméabilité contrôlée de la BHE. Ainsi, par son activité anti-inflammatoire et en diminuant la perméabilité, la méthylprednisolone rétablit la BHE et réduit l'œdème cérébral.¹⁴²

Utilisés en première intention, les modalités du traitement d'attaque par corticoïdes varient avec la gravité et l'évolutivité des symptômes notamment l'apparition ou l'aggravation de signes cognitifs ou moteurs :

- Les symptômes sévères et évolutifs sont traités par une injection intraveineuse matinale de 1.5 à 15 mg/ kg (soit 120 à 1000mg/jour en moyenne) de méthylprednisolone pendant trois jours.
- Pour des symptômes modérés et progressifs, deux protocoles sont utilisés. Le patient peut prendre 0.5mg mg/kg de méthylprednisolone et la dose est modulée selon la réponse ou une prise matinale de 1.5 mg/kg est initiée pendant trois jours puis le dosage rapidement diminué.

En traitement d'entretien, la méthylprednisolone est administrée à la dose minimale efficace et est réévaluée en fonction de la situation clinique et des thérapies anticancéreuses. La prise de corticoïde implique une décroissance progressive. Un arrêt brutal est proscrit afin d'éviter un syndrome de sevrage. En effet, comme dit précédemment, la méthylprednisolone est un dérivé du cortisol. La synthèse du cortisol est régulée par une boucle de rétrocontrôle négatif sur les glandes surrénales. Lors de l'administration répétée de méthylprednisolone, la boucle de rétrocontrôle est saturée et le cortisol naturel n'est plus synthétisé. Un arrêt progressif du traitement est nécessaire pour que la boucle soit réactivée et que la synthèse du cortisol reprenne.

La diminution de la dose de méthylprednisolone sera d'autant plus lente que la dose est faible et un relais par hydrocortisone (20mg le matin et 10 mg à midi) est conseillé si la cure est longue.

Un test au synacthène est réalisé après quatre à six semaines de traitement par hydrocortisone afin de vérifier le bon fonctionnement surrénalien.

En cas d'HTI résistante aux corticoïdes, un agent diurétique hyperosmolaire, le Mannitol®, est injecté en perfusion de vingt à trente minutes biquotidienne à la dose de 0.25 à 1g/kg.

Afin de diminuer la douleur due à l'effet de masse et l'œdème, de nombreux analgésiques sont prescrits en association aux stéroïdes en respectant les paliers définis par l'OMS. Les analgésiques de palier 1 (paracétamol) peuvent être associés aux antidouleurs de palier 2 (codéine, tramadol) et de palier 3 (morphine et dérivés). La prise concomitante d'analgésiques de palier 2 et de palier 3 est contre-indiquée.

Même si ces traitements symptomatiques sont nécessaires, il est important de prendre en compte la possibilité d'apparition d'effets indésirables. En effet, un traitement prolongé par les corticoïdes nécessite un suivi régulier car ces médicaments ont de nombreux effets secondaires métaboliques. Ayant une affinité pour le récepteur à l'aldostérone, les corticoïdes provoquent un déséquilibre hydroélectrique avec une hypokaliémie et une rétention sodée entraînant prise de poids et hypertension artérielle. En fonction de l'état du patient, un régime alimentaire hyposodé sera recommandé pendant la durée du traitement. Pouvant avoir des conséquences cardiaques dramatiques, l'hypokaliémie doit être mise en évidence très rapidement. Le risque de diabète, de modifications physiques dues à une mauvaise répartition des graisses, la perte de masse musculaire, l'ostéoporose et l'altération des taux des cellules sanguines sont des effets secondaires connus des corticoïdes.

De plus, les stéroïdes comme les analgésiques peuvent amplifier les troubles cognitifs et confusionnels.

3.4.3. La gestion de la confusion

Comme vu précédemment, la confusion peut être une conséquence de l'HTI, des traitements contre l'HTI mais aussi des traitements anticancéreux. Parfois difficilement identifiée par le malade ou son entourage, une prise en charge trop tardive peut altérer les chances de survie du patient. La confusion est un facteur pronostic de gravité et, dans un contexte palliatif, un facteur prédictif de décès.²⁶

Face à l'apparition de signes confusionnels, l'ajustement des thérapeutiques en cours peut être suffisant car de nombreux médicaments peuvent perturber l'état mental du patient.

L'annonce du diagnostic puis les traitements anti-cancéreux peuvent être psychologiquement mal supportés par les patients. Des troubles anxieux voir dépressifs et des insomnies peuvent apparaître et diminuer la qualité de vie du patient. Ainsi, des hypnotiques à demi-vie courte (zolpidem, lormétazépam) et benzodiazépines anxiolytiques (oxazépam, alprazolam, Bromazépam) sont prescrits pour respectivement améliorer le sommeil et diminuer l'anxiété. Cependant ces médicaments, par leur activité inhibitrice gabaergique, régulatrice des fonctions cognitives et sédative peuvent déstabiliser l'état mental des patients et favoriser l'apparition d'épisodes confusionnels. En cas de dépression, un traitement par des inhibiteurs spécifiques ou non de la recapture de la sérotonine (paroxétine, fluoxétine...) est instauré ce qui modifie l'équilibre des neurotransmetteurs du cerveau et peut favoriser l'apparition d'une confusion.

La réduction de la dose des corticoïdes, des antidépresseurs et des hypnotiques (arrêt des benzodiazépines, changement de traitement) peut être suffisante. Lorsque le patient est sous analgésiques, la diminution de la dose des alcaloïdes ou un changement de molécule est une solution.

Lorsque les adaptations des traitements en cours ne sont pas efficaces, un traitement neuroleptique est instauré. L'halopéridol est le traitement de référence particulièrement pour les formes agitées et oniriques.

Quand la prise orale est possible, l'halopéridol en solution à 2mg/ml ou en comprimé de 1 mg et 5mg est prescrit à une dose initiale de 0.5 à 2mg en une à deux prises quotidiennes avec une réévaluation du traitement toutes les douze heures. Si la forme injectable intramusculaire à 5mg/ml est nécessaire, une demi ou une ampoule entière est injectée en dose initiale et renouvelée toutes les heures jusqu'à amélioration. Si l'agitation est contrôlée, un relais per os est mis en place au même dosage puis avec une décroissance rapide de la dose jusqu'à l'arrêt. Si les injections ne sont pas suffisantes, l'avis d'un psychiatre est nécessaire pour la mise en place d'un traitement par des neuroleptiques classiques thiazidiques (cyamémazine, chlorpromazine) ou d'antipsychotiques (rispéridone, olanzapine).²⁶

	Epilepsie	HTI		Dépression, anxiété	Insomnie	Confusion
		Œdème	douleur			
1ere ligne	Lévétiracetam	Méthylprednisolone. Relais par hydrocortisone si traitement prolongé	Antalgique de palier 1 (Paracétamol)	Benzodiazépines Antidépresseurs	Hypnotiques	Réduction des traitements inducteurs
2de ligne	Valproate, Gabapentine	Mannitol hyperosmotique	Association : - palier 1 et 2 (codéine, tramadol) -palier 1 et 3 (morphiniques)	ISRS		Neuroleptiques

Tableau 7: Récapitulatifs des traitements symptomatiques

Les patients atteints de GB sont donc rapidement traités et la prise en charge est globale.

Cependant, lorsque les séances de radiothérapie sont terminées et que leur état le justifie, les patients retournent à leur domicile. Le traitement adjuvant par témolozomide ne nécessite pas d'hospitalisation. Une fois chez eux, les patients, et les aidants, peuvent se sentir démunis face à la complexité des traitements, l'impact psychologique de la maladie et les effets secondaires. Le pharmacien d'officine est un professionnel de santé de proximité qui peut jouer un rôle important dans la gestion de la maladie et des effets indésirables.

4. Prise en charge officinale : conseil associé.

L'objectif des traitements anticancéreux (chimiothérapie et radiothérapie) est de limiter la prolifération et/ou de provoquer la mort des cellules tumorales. Mais la plupart des effets de ces traitements ne sont pas spécifiques des cellules anaplasiques et provoquent donc de nombreux effets secondaires.

4.1. Les effets secondaires dus à l'irradiation du cerveau

La radiothérapie a l'avantage d'être localisée. Les effets indésirables systémiques autres que les troubles digestifs (nausée, vomissement, perte d'appétit) et une grande asthénie sont rares.

Quel que soit l'organe cible, l'exposition aux rayonnements provoque des réactions cutanées de type érythème et une perte de cheveux ou de poils éventuellement réversible trois mois après l'arrêt du traitement.

Les autres effets secondaires sont organe-dépendants. L'irradiation cervicale peut avoir pour conséquence une hypertension intracrânienne (par gonflement du cerveau et œdème) et l'apparition ou l'aggravation de crises d'épilepsie et de troubles cognitifs. Les lésions des nerfs crâniens radio-induites peuvent être irréversibles et provoquer des troubles de la vision, de l'audition et de la mobilité des muscles de la face, de la langue, du cou et de l'épaule. Des troubles hormonaux port-irradiation dus à une atteinte de l'hypothalamus ou l'hypophyse peuvent se prolonger après la fin des séances. Les maux de tête, des troubles de l'audition et des douleurs auriculaires sont aléatoires.^{143,144}

4.2. Les effets indésirables du témozomide

Le témozolomide est le traitement du GB le plus prescrit en France. Ses effets secondaires, affectant tous les organes, sont répertoriés et susceptibles d'induire l'arrêt du traitement.

La myélosuppression est la conséquence la plus dangereuse. En effet, toutes les lignées cellulaires sont atteintes et les patients peuvent souffrir de lymphopénie (55% des cas), thrombopénie (19% des cas) et de neutropénie (14 % des cas). Il est important de préciser que le risque de thrombose est très élevé chez les patients cancéreux, traités ou non par chimiothérapie.

Le recensement de cas d'infections par *Pneumocystis carinii*, dont l'incidence est augmentée par la majoration de la lymphopénie due à la prise concomitante de glucocorticoïdes, justifient une antibioprophylaxie par l'association de

sulfaméthoxazole/triméthoprim (Bactrim®). Une contre-indication du Bactrim® nécessite l'utilisation d'aérosols de pentamidine.

La numération de la formule sanguine doit être contrôlée le vingt-troisième jour de la bithérapie (témozolomide plus radiothérapie) puis mensuellement lors de la monothérapie (témozolomide seul).

Des troubles généraux (fatigue, malaise...), digestifs (nausées, vomissements, ...) et cutanéomuqueux (alopécie, éruptions cutanées, sécheresse) sont fréquents. Lors de l'apparition de lésions cutanées sévères, une réaction d'hypersensibilité au Bactrim® est envisagée et nécessite l'arrêt du traitement antibioprophylaxique. Lorsque l'éviction du Bactrim® n'améliore pas les symptômes, la dose du témozolomide est diminuée et associée à une prise d'antihistaminiques et de corticoïdes. Si les lésions sévères persistent, le Témodal® doit être supprimé.

Des traitements anti-hémétiques (sétrons, apripitant : Emend®) sont régulièrement prescrits pour limiter les nausées et vomissements chimio et radio-induits. Un relais par métoclopramide et dompéridone est proposé afin d'éviter la constipation et les céphalées secondaires à la prise de sétrons et d'Emend®.

Les fonctions neurologiques et cardiaques sont susceptibles de présenter des défaillances (hypertension artérielle, palpitations, troubles du comportement, déficiences cognitives et/ou motrices...).

Des perturbations du bilan hépatique et hydroélectrolytique, majorées par l'administration prolongée de méthylprednisolone, nécessitent des analyses sanguines régulières.

Le résumé des effets secondaires ci-dessus est loin d'être exhaustif mais présente les manifestations les plus fréquemment retrouvées et communes à la majorité des chimiothérapies anti-cancéreuses.

La chimiothérapie adjuvante est souvent administrée en ambulatoire, voire délivrée (si voie orale) pour une prise au domicile. Ainsi le patient et les aidants peuvent se sentir démunis face à l'apparition ou à la persistance des effets secondaires malgré les traitements de soutien prescrits par les spécialistes et venir chercher des conseils auprès du pharmacien d'officine.

4.3. Conseils à l'officine

Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle important dans la gestion des effets indésirables car il est accessible et les patients (ou les aidants) sont souvent plus ouverts et loquaces face aux professionnels de santé de proximité qu'ils côtoient régulièrement. De plus en plus de réseaux régionaux (Oncomip en Midi-Pyrénées) tentent de connecter l'univers hospitalier à celui de la ville afin de fournir aux médecins généralistes, aux pharmaciens et aux infirmiers les outils nécessaires à la bonne prise en charge de ces patients (connaissance du protocole de chimiothérapie administré, des résultats sanguins...).

Lorsqu'un patient se plaint des conséquences de son traitement, il est primordial de lui rappeler qu'une bonne observance est capitale pour obtenir des résultats et que l'arrêt du traitement sans l'avis du médecin spécialiste est plus préjudiciable à sa santé que les effets secondaires. Toutefois, ces désagréments peuvent être très difficiles à supporter et très douloureux.

4.3.1. Toxicité digestive

4.3.1.1. Nausées et vomissements

Le pharmacien d'officine rappelle l'importance de l'anticipation en respectant la prescription de l'oncologue concernant les médicaments anti-hémétiques à prendre avant de commencer la chimiothérapie. De plus, si des vomissements succèdent à la prise du médicament anticancéreux, il ne faut pas reprendre la dose sans l'avis du spécialiste.

Des mesures hygiéno-diététiques peuvent participer au soulagement du patient. Les prises alimentaires sont mieux tolérées si elles sont fractionnées (plusieurs petits repas par jour) et bien mastiquées. Les aliments chauds (diffusion des odeurs), gras (risque d'écoeurement) et épicés favorisent les nausées. Il est conseillé de privilégier les aliments et boissons froids ou glacés et l'eau gazeuse. L'hydratation est importante (1.5L par jour) et à privilégier en dehors des repas. Les patients perdent souvent l'appétit. Des solutions de phytothérapie peuvent être proposées (fenugrec) et il peut être bon de rappeler au patient de privilégier les aliments qui lui font envie et de ne pas se priver.

Ces nausées peuvent être associées à la persistance d'un mauvais goût dans la bouche. Un brossage de dent après chaque repas et l'utilisation d'un bain de bouche doux sont conseillés.

Conseils homéopathiques : (5 granules à chaque nausée)

- Nausées améliorées par les vomissements : Nux vomica 5CH
- Nausées non améliorée par les vomissements : Ipeca 5CH
- Nausées avec intolérance aux odeurs : Colchicum autumnale 9CH

4.3.1.2. Diarrhée et constipation

Dans les deux situations, une bonne hydratation est indispensable. En cas de diarrhée, le patient doit beaucoup boire pour compenser les pertes et en cas de diarrhée, l'eau permet de ramollir les selles. Les aliments riches en fibres (légumes crus, fruits, pruneaux) sont à éviter si diarrhée et à privilégier en période de constipation. Lors des épisodes diarrhéiques, les aliments ralentissant le transit (pâtes, riz, carottes cuites, pommes cuites...) sont à privilégier et il est bon d'éviter les produits laitiers, les boissons excitantes (thé, café) ou glacées et l'alcool.

Des laxatifs doux ou des anti-diarrhéiques peuvent être conseillés. Cependant, il est judicieux de se renseigner auprès du médecin, notamment lorsque le protocole de chimiothérapie n'est pas connu, pour ne pas altérer la biodisponibilité de l'anticancéreux et éviter les interactions.

Conseils homéopathiques :

- Constipation dues aux opiacés : Nux vomica 5CH + Opium 5CH : 5 granules matin et soir
- Constipation associée à une sécheresse des muqueuses et une inertie rectale : Nux vomica 5CH et Alumna 5CH : 5 granules matin et soir
- Diarrhées très fréquentes et douloureuses : Veratrum album 9CH : 5 granules après chaque selle

4.3.2. Toxicité cutanéomuqueuse

4.3.2.1. Mucites

Les mucites sont des inflammations des muqueuses dues à la destruction des épithéliums et des tissus conjonctifs sous-jacents provoquant des ulcérations. Elles sont très douloureuses et peuvent amener le patient à ne plus s'alimenter.

Certaines mesures préventives peuvent diminuer l'apparition des mucites. Si la chimiothérapie est administrée par perfusion, la succion de glaçon pendant trente minutes provoque une vasoconstriction et limite le risque d'exposition de la muqueuse buccale. Un brossage dentaire après chaque repas (ou trois fois par jour pour les gens ne s'alimentant pas) avec une brosse à dent souple voir très souple et un dentifrice sans menthol et sans alcool est optimal. Les ulcérations buccales ont un haut potentiel infectieux. Une bonne hygiène de la bouche et des appareils dentaires est indispensable. L'arrêt de la consommation d'alcool et de tabac est conseillé.

Il est recommandé d'éviter les aliments trop chauds, durs ou croquants afin de limiter le risque de blessures ou d'aggraver les mucites. Des bains de bouches au bicarbonate de sodium et l'éviction des aliments acides et épicés permettent de diminuer la douleur. Les bains de bouches antiseptiques sont à éviter sauf si prescription médicale. Si l'alimentation est difficile, il est nécessaire de contacter le médecin spécialiste et il peut être utile de mixer tous les aliments et de manger tiède ou froid. Des produits topiques à visée antalgique, anesthésiante et anti-inflammatoire peuvent être prescrits.¹⁴⁵

Conseils homéopathiques :

- | | | |
|--|---|---------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none">- Kalium bichromicum 9 CH- Mercururius corrosivus 7CH- Borax 15 CH | } | 5 granules trois à cinq fois par jour |
|--|---|---------------------------------------|

4.3.2.2. Éruptions cutanées papulo-pustuleuses et prurigineuses

Ces manifestations cutanées sont très dérangeantes, particulièrement lorsqu'elles apparaissent sur le visage. Ce sont des symptômes qui s'améliorent au fil du temps et avec les bons gestes : utiliser un nettoyant doux (sans savon), des cosmétiques adaptés hypoallergéniques et une crème hydratante pour peaux intolérantes. Au cours de la dernière décennie, plusieurs marques cosméto-

dermatologiques ont entrepris des recherches afin de formuler des produits spécifiques pour les patients atteints d'un cancer. Ces gammes ont une efficacité prouvée et sont recommandés par les oncologues.

Conseils homéopathiques en phase aigüe :

- Apis mellifica 5 CH
 - Poumon histamine 15 CH
 - Dolichos prurens 15 CH : 5 granules toutes les heures si fort prurit.
- } 5 granules toutes les quinze minutes pendant
une heure puis toutes les deux heures

4.3.2.3. Xérose

La xérose est un état de sécheresse de la peau qui engendre des démangeaisons, des éruptions et potentiellement des crevasses. En prévention et en crise, il est judicieux d'utiliser des crèmes et des gels ou huiles lavantes adaptés au pH cutané à action émolliente. Les douches ou bains très chauds ainsi que les produits à base d'alcool (parfums, crèmes...) sont à éviter. En phase aigüe, il peut être judicieux d'appliquer des crèmes cicatrisantes et antibactériennes.

4.3.2.4. Érythème radio-induit

Suite à l'exposition aux rayons de radiothérapie, le patient peut avoir une sensation de brûlure. La peau est rouge, parfois boursouflée et douloureuse. Il est conseillé de se laver avec un savon surgras sans frotter la zone concernée mais en laissant couler de l'eau savonneuse. Une hydratation quotidienne à base de crème émolliente et l'éviction des produits irritants sont des gestes préventifs. Cependant, il est déconseillé d'appliquer un produit au moins deux heures avant la séance de rayons. Si des lésions apparaissent, l'hydratation doit rester un geste quotidien et il est envisageable d'appliquer des crèmes cicatrisantes ou à base d'acide hyaluronique. Un pansement hydrogel peut être appliqué et apporte une sensation de soulagement très rapide.

Il est primordial de rappeler au patient qu'il ne doit pas s'exposer au soleil et aller dans des lieux humides et chauds qui favorisent la sensation de chaleur et les infections (hammam) durant le traitement et un an après.

4.3.2.5. Syndrome mains - pieds

L'érythrodysesthésie palmo-plantaire est une atteinte bilatérale de la paume des mains et des pieds caractérisées par des rougeurs, un gonflement, une sécheresse (parfois des crevasses), des troubles de la sensibilité (hypersensibilité, fourmillement) et des douleurs tellement intenses qu'elles limitent les mouvements et les activités quotidiennes du patient. En prévention, il est conseillé de consulter un podologue et d'hydrater copieusement les mains et pieds. Des bains de mains et pieds glacés peuvent être réalisés plusieurs fois par jour. Les douches trop chaudes et les expositions au soleil sont à éviter. Le port de vêtements amples et de chaussures larges évitant les blessures est recommandé.

Lorsque le syndrome est déclaré, il faut continuer à appliquer généreusement les crèmes émollientes. Si des lésions hyperkératosiques apparaissent, il peut être nécessaire de consulter un pédicure et d'utiliser des crèmes hydratantes à base d'urée ou d'acide salicylique. Si nécessaire, le médecin peut prescrire des crèmes à base d'hydrocortisone pour limiter l'inflammation.

Conseil homéopathique : 5 granules matin et soir

- Phase érythémateuse : Bovista gigantea 5CH et Carbo animalis 5CH
- Desquamation : Graphite 9CH et Petroleum 9CH

4.3.2.6. Toxicité unguéale

Certains traitements peuvent provoquer des paronychies et le décollement des ongles. En prévention, il est important de bien hydrater les mains et les pieds et d'éviter le port de chaussures trop serrées, de vernis durcisseurs et de faux ongles. La pose d'un vernis à base de silicium est conseillée.

Lorsque les ongles sont atteints il peut être utile de les plonger dans des bains antiseptiques avec de l'héxomédine transcutanée. Des antalgiques peuvent être conseillés mais si la douleur et l'atteinte unguéale et péri-unguéale sont trop importantes, il faut diriger le patient vers un médecin qui lui prescrira éventuellement des corticoïdes de classe 3.

4.3.2.7. Alopecie et la perte de poil

La perte des cheveux et des poils est l'effet indésirable le plus flagrant et le plus choquant pour le patient. En particulier pour les femmes qui ont les cheveux longs et l'habitude de se maquiller, la perte des cheveux mais aussi des sourcils et des cils peut être très perturbante et symboliser la perte de leur féminité. Même si le diagnostic du glioblastome est de très mauvais pronostic, préserver le moral des patients est primordial.

Lorsque la patiente (ou le patient) apprend qu'il va subir une chimiothérapie et/ou radiothérapie, il est nécessaire de la conseiller pour qu'elle puisse convenablement gérer la situation. Une coupe de cheveux courte l'habitue à ne plus avoir de longueur et surtout évite le traumatisme de trouver de longues mèches de cheveux sur l'oreiller. Elle peut anticiper l'achat d'une perruque ou apprendre à nouer un foulard. Des gammes de dermo- cosmétiques proposent du maquillage adapté et des cours pour apprendre à l'appliquer correctement. Par exemple, ils apprennent aux patients à dessiner les sourcils lorsque ceux-ci sont tombés. Il peut être intéressant de se familiariser avec ces gestes esthétiques avant que cela soit nécessaire pour ne pas être démuni au bon moment. Cette prise en charge est uniquement esthétique, mais capitale pour préserver l'estime de soi de certains patients.

Des shampoings doux adaptés aux cuirs chevelus sensibles et irrités peuvent être utilisés.

Dans la grande majorité des cas, l'alopécie est un phénomène réversible et s'améliore dans les six mois suivants l'arrêt du traitement.

4.3.3. Toxicité cardiaque

Les différents traitements de chimiothérapie peuvent provoquer des œdèmes, des troubles du rythme et une hypertension artérielle. Des contrôles réguliers (électrocardiogramme, échographie, évaluation de la fraction d'éjection ventriculaire) de la fonction cardiaque et du bilan électrolytique (recherche de variation du taux de potassium, de sodium...) sont réalisés avant et pendant la cure. En cas

d'hypokaliémie très légère, manger des aliments riches en potassium (légumes secs, légumes à feuilles, fruits frais et secs) peut éventuellement éviter une supplémentation médicamenteuse.

L'hypertension artérielle peut être améliorée avec la pratique d'une activité physique et la diminution de l'apport sodé alimentaire. Un contrôle régulier au domicile avec un tensiomètre de poignet ou de bras peut être rassurant pour le patient.

Face à toute manifestation cardiaque inhabituelle ou d'intensité croissante, le patient doit impérativement contacter son médecin.

4.3.4. Toxicité hématologique

Les patients atteints de neutropénie, de lymphopénie et thrombopénie sont immunodéprimés et à risque important d'hémorragie.

Ils sont beaucoup plus vulnérables aux pathogènes et les infections qu'ils contractent peuvent être difficiles à traiter. Certaines précautions sont nécessaires. Lorsqu'ils sont en phase d'immunodépression, il est préférable qu'ils évitent les personnes malades, les lieux et les transports en commun très fréquentés. Une bonne hygiène des mains et de la bouche est importante. Le brossage des dents doit être réalisé avec une brosse à dent souple afin de limiter les saignements et de ne pas générer de porte d'entrée aux pathogènes.

Il est conseillé de manger la viande bien cuite (pour détruire les vers parasitant le tractus digestif) et d'éliminer les crustacés, les fromages au lait cru et les fruits non épluchés. Toute plaie doit être désinfectée et il est préférable de porter des gants pour jardiner ou bricoler. Il est nécessaire de rappeler au patient que la fièvre ne doit pas être masquée par des antipyrétiques et justifie une prise de sang avec numération de la formule sanguine à présenter au médecin. Un thermomètre axillaire ou auriculaire doit être privilégié pour éviter des saignements anaux.

Plus généralement, toute fièvre ou signes d'infection (frissons, sueurs, maux de gorge, brûlure urinaire, diarrhée associée à de la fièvre) ne doivent pas être ignorés et nécessitent une visite médicale rapide.

5. Discussion

Encore aujourd'hui, les glioblastomes sont des tumeurs incurables et représentent un échec cuisant dans la lutte contre le cancer. Il est donc nécessaire de réévaluer notre système de prise en charge et d'innover.

Les mécanismes de cancérogénèse et les altérations génétiques tumorales impliquées sont clairement identifiés. Cependant, chaque GB est différent. Il existe même une variabilité au sein de la tumeur elle-même. Les analyses des tissus obtenus par des biopsies réalisées à des localisations différentes d'une même tumeur ne fournissent pas de résultats identiques tant d'un point de vue macro et microscopique (zone de nécrose, zone de prolifération, œdème, profil génétique différent) qu'un d'un point de vue génétique (promoteur MGMT +/- méthylé, l'IDH +/- mutée, l'EGFR +/- amplifié). Les glioblastomes sont des tumeurs hétérogènes qui nécessitent des prises en charge hétérogènes. Ce concept a marqué les esprits notamment depuis la révision de la classification de l'OMS de 2016 qui décrit les glioblastomes avec IDH sauvages et ceux avec IDH mutée comme deux pathologies distinctes. Comment des pathologies aussi différentes pourraient répondre au même traitement ? Il est donc primordial de définir les caractéristiques de chaque tumeur afin d'optimiser les traitements.

Les techniques d'imagerie médicale sont de plus en plus pointues et la démocratisation de l'utilisation de la tomographie par émission de positons tend à favoriser une meilleure définition du volume et du métabolisme tumoral. L'identification des zones métaboliques actives, des zones de nécrose ou encore des zones hypoxiques par imagerie oriente la prise en charge des GB lors d'essais cliniques. La dose de radiothérapie délivrée dans les zones hypoxiques doit être multipliée par trois pour avoir la même efficacité que dans des tissus normoxiques. L'association de la ^{18}F -FMISO-TEP (pour mettre en évidence les zones hypoxiques) et de la radiothérapie à intensité modulée (pour délivrer des doses plus élevées dans les zones cibles que dans le reste de la tumeur) serait donc judicieuse pour obtenir les meilleurs résultats possibles.

De plus, les publications relatant que les caractéristiques génétiques influent sur les caractéristiques de l'imagerie sont très pertinentes. Il serait avantageux de pouvoir estimer les altérations génétiques impliquées dans la physiopathologie du

GB à différents endroits de la tumeur sans nécessiter d'actes invasifs. Chaque zone de la tumeur présentant des mutations différentes serait identifiée et pourrait être traitée spécifiquement.

En attendant des niveaux de preuve élevés attestant de la corrélation entre les mutations et l'aspect en imagerie, la biopsie reste l'étape clé du diagnostic. Celle-ci permet de définir le grade tumoral et le profil génétique et épigénétique des cellules tumorales. Quel que soit le profil génétique des patients, le traitement de référence du GB est le protocole Stupp. Il est avéré que les patients dont le promoteur de la MGMT est non méthylé ne répondent pas de façon satisfaisante au témozolomide. Malgré un séquençage génétique préalable et un promoteur de MGMT non méthylé, le témozolomide reste le traitement principal. Le résultat de cette thérapeutique est connu par avance : l'échec. L'avenir de la prise en charge du glioblastome serait donc de s'orienter vers des thérapies personnalisées en fonction du profil génétique, métabolique et fonctionnel de la tumeur. Le séquençage génétique de chaque patient atteint de gliome est coûteux mais semble être indispensable à une prise en charge adaptée.

L'utilisation simultanée de plusieurs mécanismes d'action est envisagée et expérimentée lors de certains essais cliniques (par exemple, l'administration concomitante de bévacizumab et d'un inhibiteur des checkpoints immunosuppresseurs). Cependant, le choix des thérapeutiques devrait dépendre du profil génétique des patients ce qui complexifie la réalisation d'essais cliniques. Comme dit précédemment, chaque GB est différent. Trouver assez de patients avec des profils tumoraux similaires pour réaliser un essai semble compliqué.

Aujourd'hui les glioblastomes sont donc incurables (médiane de survie de 15 mois). Cependant, les résultats de nombreux essais cliniques sont attendus et pourraient révolutionner la prise en charge de ces tumeurs.

Le pharmacien d'officine a sa place au sein de l'équipe pluridisciplinaire. En tant que professionnel de santé de proximité, il apporte conseil et réconfort afin diminuer l'impact de la maladie et des effets secondaires des traitements anticancéreux tant sur plan physique que moral.

6. Conclusion

Cette thèse est un état des lieux des publications récentes traitant du diagnostic et de la prise en charge médicale des glioblastomes. En tant que pharmacien d'officine, une partie de ce travail est consacré aux outils et aux conseils que l'on peut délivrer à l'officine à ces patients très vulnérables.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tamimi AF, Juweid M. Epidemiology and Outcome of Glioblastoma. In: De Vleeschouwer S, ed. *Glioblastoma*. Brisbane (AU): Codon Publications; 2017. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470003/>. Accessed July 2, 2018.
2. Hanif F, Muzaffar K, Perveen K, Malhi SM, Simjee SU. Glioblastoma Multiforme: A Review of its Epidemiology and Pathogenesis through Clinical Presentation and Treatment. *Asian Pac J Cancer Prev APJCP*. 2017;18(1):3-9. doi:10.22034/APJCP.2017.18.1.3
3. Histologie : les tissus. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/systnerveux.html>. Accessed May 30, 2018.
4. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2007;114(2):97-109. doi:10.1007/s00401-007-0243-4
5. Kesari S. Understanding glioblastoma tumor biology: the potential to improve current diagnosis and treatments. *Semin Oncol*. 2011;38 Suppl 4:S2-10. doi:10.1053/j.seminoncol.2011.09.005
6. Furnari FB, Fenton T, Bachoo RM, et al. Malignant astrocytic glioma: genetics, biology, and paths to treatment. *Genes Dev*. 2007;21(21):2683-2710. doi:10.1101/gad.1596707
7. Lièvre A, Laurent-Puig P. La voie de signalisation RAS/MAPK. *Cancéro Dig*. 2010;11(1). doi:10.4267/2042/30747
8. Chantal Dreyer, Eric Raymond, Sandrine Faivre. La voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. *Cancéro Dig*. 2009;1(3):187. doi:10.4267/2042/28434
9. Aldape K, Zadeh G, Mansouri S, Reifenberger G, Deimling A von. Glioblastoma: pathology, molecular mechanisms and markers. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2015;129(6):829-848. doi:10.1007/s00401-015-1432-1
10. Mabray MC, Barajas RF, Cha S. Modern Brain Tumor Imaging. *Brain Tumor Res Treat*. 2015;3(1):8-23. doi:10.14791/btrt.2015.3.1.8
11. Sanson M. Marqueurs tumoraux des gliomes. *J Neuroradiol*. 2016;43(2):74-75. doi:10.1016/j.neurad.2016.01.032
12. Vigneswaran K, Neill S, Hadjipanayis CG. Beyond the World Health Organization grading of infiltrating gliomas: advances in the molecular genetics of glioma classification. *Ann Transl Med*. 2015;3(7). doi:10.3978/j.issn.2305-5839.2015.03.57

13. Mosrati MA, Malmström A, Lysiak M, et al. TERT promoter mutations and polymorphisms as prognostic factors in primary glioblastoma. *Oncotarget*. 2015;6(18):16663-16673.
14. Belden CJ, Valdes PA, Ran C, et al. Genetics of Glioblastoma: A Window into Its Imaging and Histopathologic Variability. *Radiographics*. 2011;31(6):1717-1740. doi:10.1148/rg.316115512
15. Soda Y, Marumoto T, Friedmann-Morvinski D, et al. Transdifferentiation of glioblastoma cells into vascular endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci*. 2011;108(11):4274-4280. doi:10.1073/pnas.1016030108
16. Ohgaki H, Kleihues P. The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma. *Clin Cancer Res*. 2013;19(4):764-772. doi:10.1158/1078-0432.CCR-12-3002
17. Abbal PM, Roche PH. Immunité et cancer. :45.
18. Tartour E, Bellet D, Lemoine F, Teisserenc HM, Pagès F. Mécanismes de l'immunosurveillance anti-tumorale. :10.
19. Reznik E, Smith AW, Taube S, et al. Radiation and Immunotherapy in High-grade Gliomas: Where Do We Stand? *Am J Clin Oncol*. 2018;41(2):197-212. doi:10.1097/COC.0000000000000406
20. Olive D, Thi S le, Xerri L, Hirsch I, Nunès JA. Rôle de CTLA-4 dans la cosignalisation négative du système immunitaire. *médecine/sciences*. 2011;27(10):842-849. doi:10.1051/medsci/20112710012
21. Xue S, Hu M, Iyer V, Yu J. Blocking the PD-1/PD-L1 pathway in glioma: a potential new treatment strategy. *J Hematol Oncol*. 2017;10. doi:10.1186/s13045-017-0455-6
22. Phillips HS, Kharbanda S, Chen R, et al. Molecular subclasses of high-grade glioma predict prognosis, delineate a pattern of disease progression, and resemble stages in neurogenesis. *Cancer Cell*. 2006;9(3):157-173. doi:10.1016/j.ccr.2006.02.019
23. Verhaak RGW, Hoadley KA, Purdom E, et al. An integrated genomic analysis identifies clinically relevant subtypes of glioblastoma characterized by abnormalities in PDGFRA, IDH1, EGFR and NF1. *Cancer Cell*. 2010;17(1):98. doi:10.1016/j.ccr.2009.12.020
24. Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathol (Berl)*. 2016;131(6):803-820. doi:10.1007/s00401-016-1545-1
25. Omuro A, DeAngelis LM. Glioblastoma and Other Malignant Gliomas: A Clinical Review. *JAMA*. 2013;310(17):1842-1850. doi:10.1001/jama.2013.280319
26. Confusion mentale en cancérologie - AFSOS. Assoc Francoph Soins Oncol Support. December 2013. <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/confusion-mentale-cancerologie/>. Accessed June 14, 2018.

27. Neuroplasticité : étude du cerveau des astronautes.
<https://www.neuroplasticite.com/neuroplasticite-cerveau-astronautes/>. Accessed June 27, 2018.
28. Masson E. Chemins cliniques des glioblastomes et neuroradiologie. EM-Consulte. <http://www.em-consulte.com/article/273362/alertePM>. Accessed June 7, 2018.
29. Morbidite compétitive en cancérologie urologique | Urofrance.
<https://www.urofrance.org/nc/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/morbidite-competitive-en-cancerologie-urologique.html>. Accessed June 14, 2018.
30. von Neubeck C, Seidlitz A, Kitzler HH, Beuthien-Baumann B, Krause M. Glioblastoma multiforme: emerging treatments and stratification markers beyond new drugs. *Br J Radiol*. 2015;88(1053):20150354. doi:10.1259/bjr.20150354
31. Metcalfe P, Liney GP, Holloway L, et al. The Potential for an Enhanced Role for MRI in Radiation-therapy Treatment Planning. *Technol Cancer Res Treat*. 2013;12(5):429-446. doi:10.7785/tcrt.2012.500342
32. IRM fonctionnelle cérébrale. IMAIOS. <https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/irm-fonctionnelle-cerebrale>. Accessed May 13, 2018.
33. Fink JR, Muzi M, Peck M, Krohn KA. Multimodality Brain Tumor Imaging: MR Imaging, PET, and PET/MR Imaging. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med*. 2015;56(10):1554-1561. doi:10.2967/jnumed.113.131516
34. Law M, Yang S, Wang H, et al. Glioma Grading: Sensitivity, Specificity, and Predictive Values of Perfusion MR Imaging and Proton MR Spectroscopic Imaging Compared with Conventional MR Imaging. *Am J Neuroradiol*. 2003;24(10):1989-1998.
35. IRM de Diffusion et du Tenseur de diffusion. IMAIOS.
<https://www.imaios.com/fr/e-Cours/e-MRI/irm-diffusion-tenseur>. Accessed May 13, 2018.
36. Oppenheim C, Ducreux D, Rodrigo S, et al. le point sur... - Imagerie en tenseur de diffusion et tractographie de l'encéphale et de la moelle. *Datarevues0221036300883-C2510*. March 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/122161>. Accessed March 29, 2018.
37. Patankar TF, Haroon HA, Mills SJ, et al. Is Volume Transfer Coefficient (Ktrans) Related to Histologic Grade in Human Gliomas? *Am J Neuroradiol*. 2005;26(10):2455-2465.
38. Volume sanguin cérébral déterminé par IRM de perfusion.
/data/revues/01509861/00300001/3/. March 2008. <http://www.em-consulte.com/en/article/126481>. Accessed June 15, 2018.
39. Arvinda HR, Kesavadas C, Sarma PS, et al. Glioma grading: sensitivity, specificity, positive and negative predictive values of diffusion and perfusion imaging. *J Neurooncol*. 2009;94(1):87-96. doi:10.1007/s11060-009-9807-6

40. Jain R, Poisson L, Narang J, et al. Genomic Mapping and Survival Prediction in Glioblastoma: Molecular Subclassification Strengthened by Hemodynamic Imaging Biomarkers. *Radiology*. 2013;267(1):212. doi:10.1148/radiol.12120846
41. Petrecca K, Guiot M-C, Panet-Raymond V, Souhami L. Failure pattern following complete resection plus radiotherapy and temozolomide is at the resection margin in patients with glioblastoma. *J Neurooncol*. 2013;111(1):19-23. doi:10.1007/s11060-012-0983-4
42. Deuschl C, Goericke S, Grueneisen J, et al. Simultaneous 11C-Methionine Positron Emission Tomography/Magnetic Resonance Imaging of Suspected Primary Brain Tumors. *PLoS ONE*. 2016;11(12). doi:10.1371/journal.pone.0167596
43. Puttick S, Bell C, Dowson N, Rose S, Fay M. PET, MRI, and simultaneous PET/MRI in the development of diagnostic and therapeutic strategies for glioma. *Drug Discov Today*. 2015;20(3):306-317. doi:10.1016/j.drudis.2014.10.016
44. Role of PET in the management of gliomas: The radiopharmacist's and clinician's point of view - ScienceDirect.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S092812581500008X>. Accessed June 16, 2018.
45. Herholz K, Langen K-J, Schiepers C, Mountz JM. Brain Tumors. *Semin Nucl Med*. 2012;42(6):356-370. doi:10.1053/j.semnuclmed.2012.06.001
46. Galldiks N, Ullrich R, Schroeter M, Fink GR, Kracht LW. Volumetry of [11C]-methionine PET uptake and MRI contrast enhancement in patients with recurrent glioblastoma multiforme. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37(1):84-92. doi:10.1007/s00259-009-1219-5
47. Youland RS, Kitange GJ, Peterson TE, et al. The role of LAT1 in 18F-DOPA uptake in malignant gliomas. *J Neurooncol*. 2013;111(1):11-18. doi:10.1007/s11060-012-0986-1
48. Palanichamy K, Chakravarti A. Diagnostic and Prognostic Significance of Methionine Uptake and Methionine Positron Emission Tomography Imaging in Gliomas. *Front Oncol*. 2017;7. doi:10.3389/fonc.2017.00257
49. Grosu A-L, Weber WA, Riedel E, et al. L-(methyl-11C) methionine positron emission tomography for target delineation in resected high-grade gliomas before radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(1):64-74. doi:10.1016/j.ijrobp.2005.01.045
50. Pirotte BJM, Levivier M, Goldman S, et al. Positron emission tomography-guided volumetric resection of supratentorial high-grade gliomas: a survival analysis in 66 consecutive patients. *Neurosurgery*. 2009;64(3):471-481; discussion 481. doi:10.1227/01.NEU.0000338949.94496.85
51. Piroth MD, Prasath J, Willuweit A, et al. Uptake of O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine in reactive astrogliosis in the vicinity of cerebral gliomas. *Nucl Med Biol*. 2013;40(6):795-800. doi:10.1016/j.nucmedbio.2013.05.001

52. Hayes AR, Jayamanne D, Hsiao E, et al. Utilizing 18F-fluoroethyltyrosine (FET) positron emission tomography (PET) to define suspected nonenhancing tumor for radiation therapy planning of glioblastoma. *Pract Radiat Oncol*. January 2018. doi:10.1016/j.prro.2018.01.006
53. Ahmed R, Oborski MJ, Hwang M, Lieberman FS, Mountz JM. Malignant gliomas: current perspectives in diagnosis, treatment, and early response assessment using advanced quantitative imaging methods. *Cancer Manag Res*. 2014;6:149-170. doi:10.2147/CMAR.S54726
54. Herholz K. Brain Tumors: An Update on Clinical PET Research in Gliomas. *Semin Nucl Med*. 2017;47(1):5-17. doi:10.1053/j.semnuclmed.2016.09.004
55. Fueger BJ, Czernin J, Cloughesy T, et al. Correlation of 6-18F-Fluoro-L-Dopa PET Uptake with Proliferation and Tumor Grade in Newly Diagnosed and Recurrent Gliomas. *J Nucl Med*. 2010;51(10):1532-1538. doi:10.2967/jnumed.110.078592
56. Ullrich R, Backes H, Li H, et al. Glioma proliferation as assessed by 3'-fluoro-3'-deoxy-L-thymidine positron emission tomography in patients with newly diagnosed high-grade glioma. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res*. 2008;14(7):2049-2055. doi:10.1158/1078-0432.CCR-07-1553
57. Hypoxia imaging in gliomas with 18F-fluoromisonidazole PET: toward clinical translation. - Semantic Scholar. /paper/Hypoxia-imaging-in-gliomas-with-PET%3A-toward-Bell-Dowson/bd00a0e8a661209765e5a4d2822c0ae934ed147c. Accessed April 15, 2018.
58. Hirata K, Kobayashi K, Tamaki N. Hypoxia Imaging with ¹⁸F-FMISO PET for Brain Tumors. In: *Perspectives on Nuclear Medicine for Molecular Diagnosis and Integrated Therapy*. Springer, Tokyo; 2016:229-249. doi:10.1007/978-4-431-55894-1_18
59. CT-15130_IASOGLIO_PIC_INS_Avis1_CT15130.pdf. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15130_IASOGLIO_PIC_INS_Avis1_CT15130.pdf. Accessed June 17, 2018.
60. Résumé des caractéristiques du produit - METATRACE FDG, solution injectable - Base de données publique des médicaments. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=67244392&typedoc=R>. Accessed June 18, 2018.
61. dopacis_-_ct-8292.pdf. https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-06/dopacis_-_ct-8292.pdf. Accessed June 17, 2018.
62. Gempt J, Soehngen E, Förster S, et al. Multimodal imaging in cerebral gliomas and its neuropathological correlation. *Eur J Radiol*. 2014;83(5):829-834. doi:10.1016/j.ejrad.2014.02.006
63. Newton HB. Chapter 2 - Overview of Pathology and Treatment of Primary Brain Tumors. In: *Handbook of Neuro-Oncology Neuroimaging (Second Edition)*.

64. Hong EK, Choi SH, Shin DJ, et al. Radiogenomics correlation between MR imaging features and major genetic profiles in glioblastoma. *Eur Radiol.* May 2018. doi:10.1007/s00330-018-5400-8
65. Gutman DA, Dunn WD, Grossmann P, et al. Somatic mutations associated with MRI-derived volumetric features in glioblastoma. *Neuroradiology.* 2015;57(12):1227-1237. doi:10.1007/s00234-015-1576-7
66. Drabycz S, Roldán G, de Robles P, et al. An analysis of image texture, tumor location, and MGMT promoter methylation in glioblastoma using magnetic resonance imaging. *NeuroImage.* 2010;49(2):1398-1405. doi:10.1016/j.neuroimage.2009.09.049
67. Itakura H, Achrol AS, Mitchell LA, et al. Magnetic resonance image features identify glioblastoma phenotypic subtypes with distinct molecular pathway activities. *Sci Transl Med.* 2015;7(303):303ra138. doi:10.1126/scitranslmed.aaa7582
68. Haynes HR, Camelo-Piragua S, Kurian KM. Prognostic and Predictive Biomarkers in Adult and Pediatric Gliomas: Toward Personalized Treatment. *Front Oncol.* 2014;4. doi:10.3389/fonc.2014.00047
69. Labussière M, Boisselier B, Mokhtari K, et al. Combined analysis of TERT, EGFR, and IDH status defines distinct prognostic glioblastoma classes. *Neurology.* 2014;83(13):1200-1206. doi:10.1212/WNL.0000000000000814
70. Amélioration du parcours de soins du patient atteint d'une tumeur cérébrale sous temodal. http://www.jle.com/download/bic-303860-amelioration_du_parcours_de_soins_du_patient_atteint_dune_tumeur_cerebrale_sous_temodal_--WyrKvX8AAQEAAHwIYYcAAAAJ-a.pdf. Accessed June 20, 2018.
71. Mirimanoff R-O, Gorlia T, Mason W, et al. Radiotherapy and Temozolomide for Newly Diagnosed Glioblastoma: Recursive Partitioning Analysis of the EORTC 26981/22981-NCIC CE3 Phase III Randomized Trial. *J Clin Oncol.* 2006;24(16):2563-2569. doi:10.1200/JCO.2005.04.5963
72. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. *Karnofsky Performance Status and WHO Performance Status Scores*. NIHR Journals Library; 2011. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK97482/>. Accessed June 22, 2018.
73. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol.* 2009;10(5):459-466. doi:10.1016/S1470-2045(09)70025-7
74. Guyotat J. Prise en charge chirurgicale des glioblastomes : les évolutions technologiques Surgical management for glioblastoma: technological evolutions. 2013:6.

75. VIDAL - Acide 5-aminolévulinique.
https://www.vidal.fr/substances/23012/acide_5_aminolevulinique/. Accessed June 22, 2018.
76. Neuro-oncologie de l'adulte : Glioblastome de l'adulte. Le réseau de cancérologie de Franche-Comté. <http://www.oncolie.fr/espace-medecins/les-referentiels/classement-anatomique/neuro-oncologie-de-ladulte/neuro-onco-glioblastome/>. Published January 19, 2012. Accessed June 22, 2018.
77. Roy S, Lahiri D, Maji T, Biswas J. Recurrent Glioblastoma: Where we stand. *South Asian J Cancer*. 2015;4(4):163-173. doi:10.4103/2278-330X.175953
78. Dhermain F. Radiotherapy of high-grade gliomas: current standards and new concepts, innovations in imaging and radiotherapy, and new therapeutic approaches. *Chin J Cancer*. 2014;33(1):16-24. doi:10.5732/cjc.013.10217
79. Marsh JC, Ziel GE, Diaz AZ, Wendt JA, Gobole R, Turian JV. Integral dose delivered to normal brain with conventional intensity-modulated radiotherapy (IMRT) and helical tomotherapy IMRT during partial brain radiotherapy for high-grade gliomas with and without selective sparing of the hippocampus, limbic circuit and neural stem cell compartment. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2013;57(3):378-383. doi:10.1111/1754-9485.12048
80. Reddy K, Gaspar LE, Kavanagh BD, et al. Prospective evaluation of health-related quality of life in patients with glioblastoma multiforme treated on a phase II trial of hypofractionated IMRT with temozolomide. *J Neurooncol*. 2013;114(1):111-116. doi:10.1007/s11060-013-1159-6
81. Azoulay M, Shah J, Pollom E, Soltys SG. New Hypofractionation Radiation Strategies for Glioblastoma. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(9):58. doi:10.1007/s11912-017-0616-3
82. TEMOZOLOMIDE ACC 100MG GELULE - Monographie spécialité.
<http://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=32195&info=CLASS>. Accessed July 2, 2018.
83. Zhang J, Stevens MFG, Bradshaw TD. Temozolomide: mechanisms of action, repair and resistance. *Curr Mol Pharmacol*. 2012;5(1):102-114.
84. Chauffert PB. CHIMIOTHERAPIE ET THERAPEUTIQUES CIBLEES POUR LES TUMEURS CEREBRALES. :48.
85. ASSESSMENT REPORT FOR Temomedac.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/001124/WC500073303.pdf. Accessed July 1, 2018.
86. Carpentier A. Chimiothérapie des gliomes de haut grade. :35.
87. Agarwala SS, Kirkwood JM, M GO, Agarwala SS, Kirkwood JM. *Temozolomide, a Novel Alkylating Agent with Activity.*; 2014.

88. Barthelemy N, Gennigens C, Scholtes F, et al. LE TRAITEMENT MULTIDISCIPLINAIRE DU GLIOBLASTOME. *Rev Med Liège*.:6.
89. Wick W, Platten M, Meisner C, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(7):707-715. doi:10.1016/S1470-2045(12)70164-X
90. oncomip. Référentiel Régional de Prise en Charge: Neurologie. March 2011.
91. VIDAL - Bévacicumab. <https://www.vidal.fr/substances/22676/bevacizumab/>. Accessed June 23, 2018.
92. Nguyen A. Mécanismes de Résistance à La Chimiothérapie Dans Les Gliomes de Haut Grade de l'enfant : Implications Des Systèmes de Réparation de l'ADN et de l'hypoxie Intra-Tumorale. Strasbourg; 2014. <http://www.theses.fr/2014STRAJ086>. Accessed June 24, 2018.
93. Pourquier P. La réparation de l'ADN, cible potentielle d'un développement thérapeutique en cancérologie. *Bull Cancer (Paris)*. 2006;93(4):124-144.
94. D'Souza MM, Sharma R, Jaimini A, et al. 11C-MET PET/CT and advanced MRI in the evaluation of tumor recurrence in high-grade gliomas. *Clin Nucl Med*. 2014;39(9):791-798. doi:10.1097/RLU.0000000000000532
95. Differentiation of pseudoprogression and real progression in glioblastoma using ADC parametric response maps. <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174620>. Accessed May 10, 2018.
96. Imani F, Boada FE, Lieberman FS, Davis DK, Mountz JM. Molecular and metabolic pattern classification for detection of brain glioma progression. *Eur J Radiol*. 2014;83(2):e100-e105. doi:10.1016/j.ejrad.2013.06.033
97. Harris RJ, Cloughesy TF, Pope WB, et al. 18F-FDOPA and 18F-FLT positron emission tomography parametric response maps predict response in recurrent malignant gliomas treated with bevacizumab. *Neuro-Oncol*. 2012;14(8):1079-1089. doi:10.1093/neuonc/nos141
98. Galldiks N, Dunkl V, Stoffels G, et al. Diagnosis of pseudoprogression in patients with glioblastoma using O-(2-[18F]fluoroethyl)-L-tyrosine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015;42(5):685-695. doi:10.1007/s00259-014-2959-4
99. Takenaka S, Asano Y, Shinoda J, et al. Comparison of (11)C-methionine, (11)C-choline, and (18)F-fluorodeoxyglucose-PET for distinguishing glioma recurrence from radiation necrosis. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2014;54(4):280-289.
100. Raimbault A, Cazals X, Lauvin M-A, Destrieux C, Chapet S, Cottier J-P. Radionécrose après traitement des gliomes malins et des métastases cérébrales : un challenge diagnostique en IRM. </data/revues/22115706/v95i10/S2211570614002811/>. October 2014. <http://www.em-consulte.com/en/article/931795>. Accessed June 23, 2018.

101. AMMARI, S, BIDAULT F, AL ROUHBAN R, DHERMAIN F, DOMONT J, DROMAIN C. Méthodes d'évaluation de la réponse tumorale des glioblastomes. <http://pe.sfrnet.org/Data/ModuleConsultationPoster/pdf/2013/1/5ecb02cb-cae0-4396-90ef-60c03d9b1c99.pdf>. Accessed June 18, 2018.
102. Wen PY, Macdonald DR, Reardon DA, et al. Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1963-1972. doi:10.1200/JCO.2009.26.3541
103. Carter T, Shaw H, Cohn-Brown D, Chester K, Mulholland P. Ipilimumab and Bevacizumab in Glioblastoma. *Clin Oncol R Coll Radiol G B*. 2016;28(10):622-626. doi:10.1016/j.clon.2016.04.042
104. Omuro A, Vlahovic G, Lim M, et al. Nivolumab with or without ipilimumab in patients with recurrent glioblastoma: results from exploratory phase I cohorts of CheckMate 143. *Neuro-Oncol*. 2018;20(5):674-686. doi:10.1093/neuonc/nox208
105. A Study of the Effectiveness and Safety of Nivolumab Compared to Bevacizumab and of Nivolumab With or Without Ipilimumab in Glioblastoma Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02017717>. Accessed June 26, 2018.
106. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Temozolomide, Each Given With Radiation Therapy, for Newly-diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617589>. Accessed June 29, 2018.
107. An Investigational Immuno-therapy Study of Nivolumab Compared to Temozolomide, Each Given With Radiation Therapy, for Newly-diagnosed Patients With Glioblastoma (GBM, a Malignant Brain Cancer) - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02617589>. Accessed June 29, 2018.
108. Pembrolizumab +/- Bevacizumab for Recurrent GBM - Study Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02337491>. Accessed June 28, 2018.
109. Phase I/II Trial of IMA950 Multi-peptide Vaccine Plus Poly-ICLC in Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01920191>. Accessed June 26, 2018.
110. Vaccine Therapy, Temozolomide, and Radiation Therapy in Treating Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01222221>. Accessed June 26, 2018.
111. Peptide-based Glioma Vaccine IMA950 in Patients With Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01403285>. Accessed June 26, 2018.

112. Inogés S, Tejada S, de Cerio AL-D, et al. A phase II trial of autologous dendritic cell vaccination and radiochemotherapy following fluorescence-guided surgery in newly diagnosed glioblastoma patients. *J Transl Med.* 2017;15. doi:10.1186/s12967-017-1202-z
113. Study of a Drug [DCVax®-L] to Treat Newly Diagnosed GBM Brain Cancer - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00045968>. Accessed June 26, 2018.
114. A Study of Bevacizumab (Avastin®) in Combination With Temozolomide and Radiotherapy in Participants With Newly Diagnosed Glioblastoma - Study Results - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00943826>. Accessed June 30, 2018.
115. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med.* 2014;370(8):699-708. doi:10.1056/NEJMoa1308573
116. Autologous T Cells Redirected to EGFRVIII-With a Chimeric Antigen Receptor in Patients With EGFRVIII+ Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02209376>. Accessed June 26, 2018.
117. CMV-specific Cytotoxic T Lymphocytes Expressing CAR Targeting HER2 in Patients With GBM - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01109095>. Accessed June 26, 2018.
118. Genetically Modified T-cells in Treating Patients With Recurrent or Refractory Malignant Glioma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02208362>. Accessed June 26, 2018.
119. Brown CE, Alizadeh D, Starr R, et al. Regression of Glioblastoma after Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy. *N Engl J Med.* 2016;375(26):2561-2569. doi:10.1056/NEJMoa1610497
120. Han S, Wang PF, Xing YX, Song HW, Yao K, Lin ZX. Human Cytomegalovirus (HCMV) infection was not correlated with overall survival in glioblastomas. *Neoplasma.* 2018;65(3):431-435. doi:10.4149/neo_2018_170124N59
121. Schuessler A, Smith C, Beagley L, et al. Autologous T-cell Therapy for Cytomegalovirus as a Consolidative Treatment for Recurrent Glioblastoma. *Cancer Res.* 2014;74(13):3466-3476. doi:10.1158/0008-5472.CAN-14-0296
122. Autologous Cytomegalovirus (CMV)-Specific Cytotoxic T Cells for Glioblastoma (GBM) Patients - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02661282>. Accessed July 1, 2018.
123. Peptide Targets for Glioblastoma Against Novel Cytomegalovirus Antigens - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02864368>. Accessed July 1, 2018.
124. Wollmann G, Ozduman K, van den Pol AN. Oncolytic Virus Therapy of Glioblastoma Multiforme – Concepts and Candidates. *Cancer J Sudbury Mass.* 2012;18(1):69-81. doi:10.1097/PPO.0b013e31824671c9

125. Markert JM, Razdan SN, Kuo H-C, et al. A Phase 1 Trial of Oncolytic HSV-1, G207, Given in Combination With Radiation for Recurrent GBM Demonstrates Safety and Radiographic Responses. *Mol Ther*. 2014;22(5):1048-1055. doi:10.1038/mt.2014.22
126. HSV1716 in Patients With Non-Central Nervous System (Non-CNS) Solid Tumors - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00931931>. Accessed July 1, 2018.
127. Lang FF, Conrad C, Gomez-Manzano C, et al. Phase I Study of DNX-2401 (Delta-24-RGD) Oncolytic Adenovirus: Replication and Immunotherapeutic Effects in Recurrent Malignant Glioma. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2018;36(14):1419-1427. doi:10.1200/JCO.2017.75.8219
128. Geletneky K, Huesing J, Rommelaere J, et al. Phase I/IIa study of intratumoral/intracerebral or intravenous/intracerebral administration of Parvovirus H-1 (ParvOryx) in patients with progressive primary or recurrent glioblastoma multiforme: ParvOryx01 protocol. *BMC Cancer*. 2012;12:99. doi:10.1186/1471-2407-12-99
129. Desjardins A, Sampson JH, Peters KB, et al. ONCOLYTIC POLIO/RHINOVIRUS RECOMBINANT (PVSRIPO) IN RECURRENT GLIOBLASTOMA (GBM): FIRST PHASE I CLINICAL TRIAL EVALUATING THE INTRATUMORAL ADMINISTRATION. *Neuro-Oncol*. 2014;16(Suppl 3):iii43. doi:10.1093/neuonc/nou209.5
130. Safety of BBB Opening With the SonoCloud - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02253212>. Accessed July 1, 2018.
131. Goldwirt L, Canney M, Horodyckid C, et al. Enhanced brain distribution of carboplatin in a primate model after blood-brain barrier disruption using an implantable ultrasound device. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2016;77(1):211-216. doi:10.1007/s00280-015-2930-5
132. Carpentier A, Canney M, Vignot A, et al. Clinical trial of blood-brain barrier disruption by pulsed ultrasound. *Sci Transl Med*. 2016;8(343):343re2. doi:10.1126/scitranslmed.aaf6086
133. Mallick S, Kunhiparambath H, Gupta S, et al. Hypofractionated accelerated radiotherapy (HART) with concurrent and adjuvant temozolomide in newly diagnosed glioblastoma: a phase II randomized trial (HART-GBM trial). *J Neurooncol*. June 2018. doi:10.1007/s11060-018-2932-3
134. Hypofractionated Radiation Therapy for Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03212235>. Accessed July 1, 2018.
135. Trial of Hypofractionated Radiation Therapy for Glioblastoma - Full Text View - ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02206230>. Accessed July 1, 2018.

136. Hypofractionated Stereotactic Radiotherapy in Recurrent Glioblastoma Multiforme - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01464177>. Accessed July 1, 2018.
137. Zhu P, Zhu J-J. Tumor treating fields: a novel and effective therapy for glioblastoma: mechanism, efficacy, safety and future perspectives. *Chin Clin Oncol*. 2017;6(4). doi:10.21037/cco.v6i4.16215
138. Effect of NovoTTF-100A Together With Temozolomide in Newly Diagnosed Glioblastoma Multiforme (GBM) - Full Text View - ClinicalTrials.gov.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00916409>. Accessed July 1, 2018.
139. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(23):2306-2316. doi:10.1001/jama.2017.18718
140. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, et al. Influence of Treatment With Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(4):495-504. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5082
141. Neuro-oncologie et épilepsie - AFSOS. *Assoc Francoph Soins Oncol Support*. <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/neuro-oncologie-epilepsie/>. Accessed June 21, 2018.
142. BOUVIER D, BELLIER R, DAHYOT-FIZELIER C. Corticoïdes et œdème cérébral : pour quels patients ? 2017:16.
143. Effets secondaires - Radiothérapie | Institut National Du Cancer. <http://www.e-cancer.fr/Patients-et-proches/Se-faire-soigner/Traitements/Radiotherapie/Effets-secondaires>. Accessed June 24, 2018.
144. Effets secondaires de la radiothérapie - Société canadienne du cancer. [www.cancer.ca. http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy/?region=qc](http://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/diagnosis-and-treatment/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy/?region=qc). Accessed June 24, 2018.
145. Mucites et candidoses - AFSOS. *Assoc Francoph Soins Oncol Support*. <http://www.afsos.org/fiche-referentiel/mucites-et-candidoses/>. Accessed June 24, 2018.

AUTEUR : Gaëlle SISTAC

TITRE : Glioblastome : état des lieux 2018

DIRECTEUR DE THESE : Madame Anne-Sophie SALABERT

DATE ET LIEU DE LA SOUTENANCE : 12 juillet 2018, Toulouse

RESUME

Le glioblastome est l'un des cancers du système nerveux central les plus agressifs et mortels. De nombreuses avancées dans l'étude de la physiopathologie de cet astrocytome malin ont mis en évidence les différents processus tumoraux responsables de l'agressivité et de l'incurabilité des glioblastomes.

Un diagnostic précoce est indispensable afin d'augmenter le temps de survie des patients. Aujourd'hui, même si l'IRM classique reste la principale technique d'imagerie des tumeurs cérébrales, plusieurs autres outils d'imagerie sont disponibles et de plus en plus utilisés. L'imagerie permet de mettre en évidence certaines caractéristiques de la tumeur et de définir les cibles de la biopsie et de la chirurgie. La résection totale en association avec de la radiothérapie et du témozolomide définit le traitement de référence dans la prise en charge du glioblastome.

I. Cependant, l'importance du taux de récurrence et de mortalité explique le grand nombre d'études ciblant de potentiels traitements. Face à ce sombre diagnostic, le pharmacien d'officine peut être sollicité pour accompagner le patient et son entourage.

II. TITRE ET RÉSUMÉ EN ANGLAIS: Glioblastoma, where do we stand in 2018?

The Glioblastoma is one of the most aggressive and deadly central nervous system cancers. Many advances in the study of this malignant astrocytoma pathophysiology have highlighted the different tumor processes that are responsible for the aggression and incurability of the glioblastomas. Early diagnosis is essential to increase patient survival. Today, although classical MRI remains the primary imaging reference for brain tumors, several other imaging tools are available and increasingly used. The imaging allows to highlight some tumor characteristics and to define the biopsy and surgery targets. The total resection in combination with radiotherapy and temozolomide defines the reference treatment in the support of glioblastoma. However, the high rate of recidivism and mortality justifies the large number of clinical trials targeting potential treatments. Faced with this dark diagnosis, the pharmacist may be asked to accompany the patient and his entourage.

DISCIPLINE administrative : PHARMACIE

MOTS-CLES : Glioblastome, physiopathologie, diagnostic, imagerie, traitement, essais cliniques, conseil officinal

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Faculté des Sciences Pharmaceutiques
35 chemin des Maraichers
31062 Toulouse Cedex 04